



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Infecciones causadas por morbillivirus y su presentación en cetáceos

Infections caused by morbillivirus and its manifestation in cetaceans

Autor/es

Laura Giaquinta Aranda

Director/es

Miguel Ángel Peribáñez López
Imanol Ruiz-Zarzuela

Facultad de Veterinaria

2021

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA.....	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
ETIOLOGÍA	10
EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN MUNDIAL.....	14
PATOGENIA.....	17
SIGNOS CLÍNICOS.....	20
DIAGNÓSTICO.....	21
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN	23
CONCLUSIONES/CONCLUSIONS.....	25
VALORACIÓN PERSONAL.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN

Los cetáceos son mamíferos marinos que viven en condiciones naturales por los océanos del mundo, lo que dificulta su seguimiento y estudio sanitario.

El género *Morbillivirus*, de la familia *Paramyxoviridae*, además de afectar a seres humanos y animales terrestres, también afecta a estos animales. Esta enfermedad daña los sistemas respiratorio, linfático y nervioso y tiene un gran impacto en la salud y estado de conservación, siendo la enfermedad infecciosa emergente más letal que se conoce en estos animales. Es un virus muy contagioso y a lo largo de los últimos años se han producido eventos de mortalidad masiva, favorecidos por las migraciones y vida en grupo, que han afectado a la marsopa, al delfín y a la ballena en lugares ampliamente dispersos como las costas europeas, norteamericanas, sudamericanas, asiáticas y australianas.

En la presente revisión bibliográfica se va a recopilar información publicada hasta el momento sobre el conocimiento de esta enfermedad, su etiología, las cepas que la inducen, su patogenia, signos clínicos, diagnóstico, tratamiento y prevención.

ABSTRACT

Cetaceans are marine mammals living in natural conditions in the oceans of the world, making it difficult to monitor them and carry out health studies.

The genus *Morbillivirus*, in the family of the *Paramyxoviridae*, in addition to affecting humans and terrestrial animals, it also affects these animals. This disease damages the respiratory, lymphatic and nervous systems and has a great impact on health and conservation status, being the deadliest emerging infectious disease known in these animals. It is a highly contagious virus and in recent years there have been events of mass mortality favoured by migration and group life, which have affected porpoise, dolphin and whale in widely dispersed places such as European, American, South American, Asian and Australian coasts.

This bibliographic review will collect information published so far on the knowledge of this disease, its etiology, the strains that induce it, its pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment and prevention.

INTRODUCCIÓN

Los mamíferos marinos son muy diversos y es muy poco lo que se conoce acerca de la biología, ecología y estado de conservación de muchas especies que habitan en el medio marino. Junto con los herpesvirus (HV), *Brucella ceti* y *Toxoplasma gondii*, el morbillivirus de los cetáceos (CeMV) es un virus muy letal, ya que a lo largo de las últimas décadas ha producido brotes de mortalidad masiva en las diferentes especies de cetáceos que habitan todo el planeta, teniendo un grave impacto en la salud y la conservación de estos animales (Di Guardo, Centellegho y Mazzariol, 2018; Di Guardo y Mazzariol, 2019).

Los cetáceos son mamíferos marinos adaptados a la vida acuática pero su seguimiento sanitario resulta difícil debido a las condiciones naturales en las que viven. Por ello, cuando un animal aparece varado, es muy importante realizar un estudio sanitario (Bellière, 2013). La clasificación de los mamíferos marinos se divide en tres subórdenes: el *Carnivora*, con osos polares, nutrias, focas, leones marinos y morsas, el *Sirenia*, con manatíes y dugongos y el *Cetacea*, con ballenas, marsopas y delfines, en la que se incluyen aproximadamente 90 especies conocidas. Los artiodáctilos y los cetáceos forman a su vez el *Cetartiodactyla* (Palacios y Salazar, 2002).

Dentro del suborden *Cetacea*, tenemos dos infraórdenes: *Odontoceti* y *Mysticeti*. La diferenciación principal entre ambos consiste en que los misticetos presentan barbas de queratina como aparato filtrador que sirven de criba y los odontocetos presentan dientes, además de un único espiráculo y un sistema de ecolocalización (Bellière, 2013).

Los odontocetos y misticetos, a su vez, se dividen en diferentes familias. Los odontocetos suman un total de 76 especies en 10 familias, 6 de las cuales se encuentran en el medio marino y las restantes en el agua dulce. Los misticetos se dividen en cuatro familias, agrupando las ballenas barbadas con un total de 14 especies (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación especies de cetáceos (Committee on Taxonomy, 2020).

<p>ODONTOCETI (76 especies) 1 posible extinta Ballenas dentadas Delfines Marsopas</p>	Familia <i>Physeteridae</i>	Cachalote
	Familia <i>Kogiidae</i>	Cachalote de pigmeo y cachalote enano
	Familia <i>Ziphiidae</i>	Ballenas picudas (23 especies)
	Familia <i>Monodontidae</i>	Narvales y belugas
	Familia <i>Delphinidae</i>	Delfines, calderones y orcas (37 especies)
	Familia <i>Phocoenidae</i>	Marsopas (7 especies)
	Familias <i>Platanistidae</i> , <i>Iniidae</i> , <i>Lipotidae</i> y <i>Pontoporiidae</i>	Delfines de río
<p>MYSTICETI (14 especies) Ballenas barbadas</p>	Familia <i>Balaenidae</i>	Ballenas francas (4 especies)
	Familia <i>Neobalaenidae</i>	Ballena franca pigmea
	Familia <i>Eschrichtiidae</i>	Ballena gris
	Familia <i>Balaenopteridae</i>	Roncules y yubartas (8 especies)

Además de la importancia social que tienen estos animales, los cetáceos son de gran interés para la comunidad científica, puesto que son “especies indicadoras”, es decir, especies que por su estado ofrecen información sobre las condiciones del ecosistema y de otras especies. Además, debido a sus características tróficas y fisiológicas, también son especies bioconcentradoras de compuestos de origen antropogénico (Bellière, 2013).

El *Morbillivirus* es un género de virus que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, del orden *Mononegavirales*. Estos virus se caracterizan por tener un genoma de ARN lineal monocatenario no segmentado de polaridad negativa, además de ser patógenos muy importantes debido a su alta capacidad de contagio y a su distribución entre diferentes especies, causando epizootias en individuos que no se han expuesto previamente al virus (Kennedy, 1998; Liu *et al.*, 2016).

Este género está compuesto por siete especies en los que se pueden encontrar diferentes hospedadores a los que afecta y que, a su vez, producen diferentes enfermedades en cada uno de ellos: sarampión, peste bovina (erradicada en 2011), peste de pequeños rumiantes, moquillo canino, morbillivirus felino y morbillivirus de mamíferos marinos (moquillo focino, PDV, y morbillivirus de los cetáceos, CeMV) (Jo, Osterhaus y Ludlow, 2018). En los mamíferos marinos la incidencia de enfermedades infecciosas ha ido en aumento, entre ellas las causadas por este género de virus, produciendo varamientos y muertes de cetáceos y pinnípedos (Ohishi, Suzuki y Maruyam, 2012). Por

un lado, se encuentra el PDV, que como su nombre indica afecta a focas comunes y, por otro lado, el CeMV, causante de grandes brotes en los cetáceos los últimos años por todo el mundo, con tres cepas: PMV, que afecta a marsopas, DMV, que afecta a delfines y PWMV, que afecta a ballenas (McCullough *et al.*, 1991; Van Bresseem *et al.*, 2014). Este morbillivirus CeMV está más estrechamente relacionado con los morbillivirus de los rumiantes y el del sarampión de los humanos que con el virus del moquillo canino y focino (Van Bresseem *et al.*, 2014).

Recientemente, se han clasificado líneas divergentes a los tres CeMV ya clasificados, aunque relacionada a ellos. Estas cepas se corresponden al morbillivirus de dos delfines mulares del Indo-Pacífico (Stephens *et al.*, 2014) al morbillivirus del delfín de Guayana (GDMV) (Groch *et al.*, 2020) y al morbillivirus la ballena de Longman (BWMV) (West *et al.*, 2013).

Los diferentes tipos de cetáceos migran, se agrupan en poblaciones donde se alimentan juntos y tienen relaciones sociales. Es por esto por lo que la transmisión de este virus se facilita de unos animales a otros, tanto por transmisión vertical como horizontal (Rojas, 2004).

Esta enfermedad emergente, cuyo agente causal es linfotrópico, epiteliotrópico y neurotrópico, se produce debido a una invasión del virus por mediación de un receptor denominado "Slam" presente en los linfocitos y produce signos clínicos a nivel del sistema respiratorio, inmune y neurológico (Van Bresseem *et al.*, 2014). Sin embargo, todavía se desconocen los receptores dentro del sistema nervioso central (Di Guardo, Centelleghé y Mazzariol, 2018).

La mayoría de los animales que desarrollan este virus aparecen muertos o moribundos en las costas y el tratamiento que se lleva a cabo es de soporte, no hay un tratamiento efectivo y su diagnóstico se realiza en su mayoría post-mortem. Aunque existe alguna vacuna en fase de experimentación en centros que trabajan con estos animales, no hay desarrollada ninguna vacuna con licencia para ser usada, además de que no podría llevarse a cabo con tanta facilidad en el medio natural (Vaughan *et al.*, 2007). Se cree que la contaminación ambiental es un factor que produce un aumento de severidad de esta infección, por ello es conveniente implantar un sistema de prevención y control para evitar el desarrollo de nuevos brotes y su diseminación (Di Guardo y Mazzariol, 2016).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La elección de este tema se debe a varios motivos, pero el principal es la admiración que tengo por la fauna marina y en concreto por los cetáceos. Cabe destacar que la admiración por estos animales me viene desde hace años, pero es desde el año pasado cuando realicé mis prácticas en Mundomar (Benidorm), cuando conocí y empecé a saber más sobre estos animales y sus patologías. Desde ese instante, tuve claro el tema que iba a escoger para realizar mi trabajo de fin de grado.

Además, si eso fuera poco, la enfermedad que se trata en este trabajo es un patógeno emergente, debido al cual se producen diversos brotes y varamientos desde hace años en las costas de todos los océanos y mares, siendo una infección viral con una alta tasa de mortalidad. Asimismo, para finalizar mi justificación, tengo que añadir que debido al hábitat de los cetáceos y que normalmente son animales que se encuentran en libertad hace más difícil su conocimiento. Por ello y por todas las razones anteriores nombradas, me decanté por este tema.

En cuanto a los objetivos, durante esta revisión bibliográfica se pueden definir dos tipos de objetivos. Los primeros son los objetivos generales del trabajo y de la idea que se expone. En cambio, los segundos son unos objetivos más personales para retroalimentar mis ganas de aprender sobre los cetáceos y sobre la enfermedad del morbillivirus.

Por una parte, en cuanto a los objetivos generales del trabajo serian definir la enfermedad, conocer su etiología y exponer los distintos brotes mundiales que han surgido durante los últimos años, analizar su patogenia y los distintos signos clínicos que produce la enfermedad, diferenciar las cepas del virus y estudiar el diagnóstico y tratamiento posible para este patógeno, además de su posible prevención.

Por otra parte, en cuanto a mis objetivos personales, durante la realización del trabajo se pretende aumentar los conocimientos sobre la fauna marina, en especial sobre los cetáceos.

METODOLOGÍA

DISEÑO METODOLÓGICO

Se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se describen conocimientos sobre el morbillivirus, utilizando documentos y estudios científicos recogidos en bases de datos sobre el tema a tratar. Se han utilizado tanto referencias bibliográficas digitales como en soporte papel.

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda se sustenta en tres pilares:

- Las bases de datos Medline/PubMed y Google Scholar.
- La búsqueda en revistas tanto no indexadas como indexadas en bases de datos.

Se han encontrado artículos en diferentes revistas online como: *Viruses*, *Australian Veterinary Journal*, *Marine Mammal Science* y *Nature*.

- La búsqueda en otros soportes científicos como actas de congresos, libros científicos y tesis doctorales.

Se han conseguido fragmentos de libros de la editorial especializada en medicina veterinaria *Elsevier*.

Además, se han consultado páginas web especializadas en este campo como por ejemplo la “*Sociedad Española de Cetáceos*” (SEC) y “*The Society for Marine Mammalogy*”.

Selección de los estudios

Para proceder a la selección de los estudios que han sido sometidos a la revisión bibliográfica, se han revisado principalmente los resúmenes, y en caso de existir interés y ser un estudio relacionado con el tema a tratar, se ha procedido a la obtención del artículo completo.

Los criterios establecidos para la revisión de los estudios se muestran en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2: Listado de criterios de inclusión y criterios de exclusión para la realización del estudio (Elaboración propia).

	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Tipo de diseño del estudio	Se han incluido todo tipo de diseños, priorizando los de tipo experimental.	Estudios que no tengan interés para la revisión.
Perfil de animales	<ul style="list-style-type: none"> - Animales asignados para la investigación. - Animales del suborden Cetacea 	Animales que no cumplan con las condiciones de inclusión, por ejemplo, animales terrestres.
Periodo de tiempo	Comprendido entre los años 1988-2020.	Estudios fuera del periodo establecido.
Idioma del estudio	Español/Inglés/Ruso/Italiano/Francés.	Estudios que no sean del idioma establecido.

Cabe destacar, que muchos de los artículos encontrados han sido eliminados por no ajustarse al objetivo real, se refiere a que el estudio no presenta una relación directa con animales cetáceos y morbillivirus, sino con otras enfermedades, u otros animales diferentes.

Extracción de datos

Para obtener los estudios en base a los criterios establecidos anteriormente y centrándome en mi tema a describir, se han utilizado los DeCs (Descriptor en Ciencias de la Salud) y los Mesh de PubMed que responden con los Mesh de mi trabajo añadiendo la lista completa de términos utilizados en la siguiente tabla (Tabla 3):

Tabla 3: Relación del número estudios encontrados en la base de datos PubMed/MEDLINE empleando búsqueda avanzada con la terminología que se ha creído correspondiente (Elaboración propia).

Search (((((((Morbillivirus) OR Morbillivirus[MeSH Terms])) AND Cetacea)) OR Cetacea[MeSH Terms])) AND /prevention & control)) AND /etiology	26
Search (((((((Morbillivirus) OR Morbillivirus[MeSH Terms])) AND Cetacea)) OR Cetacea[MeSH Terms])) AND (Signs and Symptoms)	43
Search (((((((Morbillivirus) OR Morbillivirus[MeSH Terms])) AND Cetacea)) OR Cetacea[MeSH Terms])) AND /mortality	385
Search (((((((Morbillivirus) OR Morbillivirus[MeSH Terms])) AND Cetacea)) OR Cetacea[MeSH Terms])) AND Diagnosis	353
Search (((((Morbillivirus) OR Morbillivirus[MeSH Terms])) AND Cetacea)) OR Cetacea[MeSH Terms]	1507
Search (Morbillivirus) OR Morbillivirus[MeSH Terms]	3697

Se ha importado el documento en el programa Mendeley, un programa de administración bibliográfica en la Web que me ha permitido analizar con orden todos los estudios y así haber podido seleccionarlos según el interés.

Además, para poder afinar más la búsqueda y sus conceptos se han utilizado las siguientes palabras clave “morbillivirus”, “paramyxoviridae”, “outbreak”, “dolphin”, “marine mammal”, “cetacean”.

Para finalizar, después de leer y analizar los artículos, se ha procedido a la búsqueda de nuevos textos partiendo de las referencias bibliográficas citadas en esos artículos según las necesidades de cada momento para reforzar la revisión. Los datos obtenidos y utilizados en el trabajo han sido referenciados al final de este. Esta búsqueda se ha realizado desde el 01-12-2020 al 01-02-2021.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ETIOLOGÍA

El morbillivirus de los cetáceos es un virus que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*. Este género de virus, dentro del orden *Mononegavirales*, se caracteriza por ser de genoma RNA lineal de una sola hebra de sentido negativo no segmentado (Kennedy, 1998; Di Guardo y Mazzariol, 2019). Además, es un patógeno muy importante debido a su alta capacidad de contagio produciendo brotes infecciosos y mortales en cetáceos como son los delfines, las marsopas y las ballenas. A diferencia de otros paramyxovirus, este virus no tiene actividad de la neuramidasa (Rubio, 2015).

Estos virus poseen un virión esférico de 250 nm de diámetro y una nucleocápside de 28 nm. El ARN ocupa un 1% del total, los carbohidratos el 6%, los lípidos el 20% y el mayor porcentaje las proteínas con un 73% (Ohishi, Suzuki y Maruyam, 2012). El genoma de este género tiene 15702 nucleótidos de longitud y codifica ocho proteínas virales, seis de ellas estructurales (Figura 1) y dos no estructurales. Por un lado, las proteínas estructurales están codificadas por una unidad de transcripción o un gen independiente: un complejo de ribonucleoproteína (RNP) con un ARN dependiente de la polimerasa (L) y una fosfoproteína (P), una proteína nucleocápside (N), una proteína de matriz (M), una proteína de unión a hemaglutinina (H) y, por último, una proteína de fusión de membrana (F) (Rima, Collin y Earle, 2005).

Con respecto a las diferentes proteínas que conforman este genoma, se pueden nombrar ciertas características de cada una de ellas. La proteína ARN dependiente de la polimerasa tiene una longitud de 2183 aminoácidos y es muy similar a la de la peste bovina. La proteína de la matriz es hidrófoba e interactúa con el complejo ribonucleoproteico debido a que posee varios residuos cargados positivamente (Ohishi, Suzuki y Maruyam, 2012). La proteína nucleocápside se caracteriza por su forma helicoidal y es la principal proteína interna, en cuyo interior se puede encontrar el genoma ARN en un complejo de ribonucleoproteína. La proteína de unión a hemaglutinina, junto con la proteína de fusión de membrana son muy importantes en el proceso de infección. Son estables antigénicamente y muy infectantes. Además, la proteína de unión a hemaglutinina es la encargada de que, como su nombre indica, se produzca la unión del virus a las células del huésped (Meyer y Diallo, 1995). Los genes de la proteína de fusión de membrana mostraron que la secuencia del extremo 5' del ARNm es específica de cada virus (Rima, Collin y Earle, 2005).

Por otro lado, tenemos las proteínas no estructurales, que se corresponden con dos factores de virulencia (C y V). Los genes de estas proteínas se ordenan de 3' a 5' en el ARN genómico de hebra negativa en el siguiente orden: N, P/V / C / , M, F, H y L (Figura 1) (Zucca, 2017).

Este virus se caracteriza por tener una envoltura formada gracias a la participación de tres proteínas importantes: proteína matriz, nucleocápside y las glicoproteínas de la superficie del virus. La proteína matriz tiene afinidad por las otras dos (Ludlow *et al.*, 2014; de Vries, Paul Duprex and de Swart, 2015).

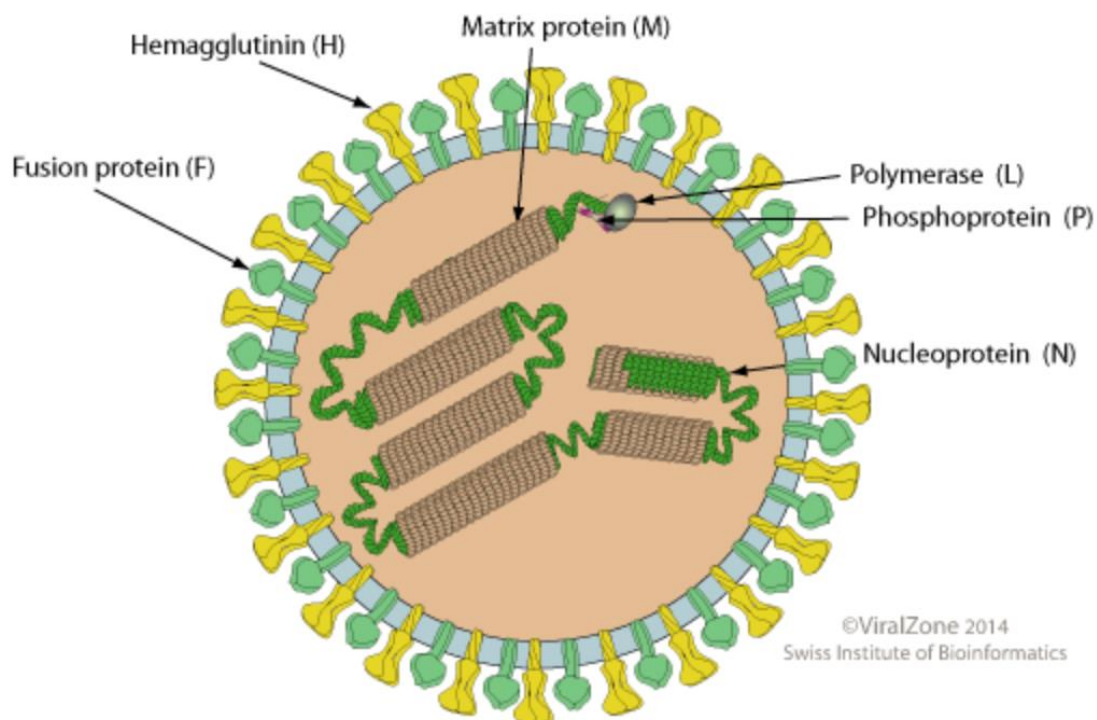


Figura 1. Morfología del virión y organización del genoma (viralzone 2014 http://viralzone.expasy.org/all_by_species/86.html).

Hasta el año 1988 se conocían morbillivirus en animales terrestres. El virus del moquillo canino (CDV), que afecta a carnívoros domésticos y salvajes y está relacionado con el virus del sarampión (MVe), que a su vez afecta a los seres humanos y, hoy en día, produce alta morbilidad y mortalidad infantil a pesar de vacunas existentes contra este virus. En rumiantes se puede encontrar el virus de la peste bovina (RPV), que mediante el uso de una vacuna en el año 2011 se consiguió la erradicación en todo el mundo, y el virus de la peste de los pequeños rumiantes (PPRV) (Kennedy, 1998). Recientemente, han aparecido nuevos morbillivirus en felinos y murciélagos, descrito el felino (FmoPV) en 2012. Este

FmoPV tiene una patología diferente patología al resto de morbillivirus (de Vries, Paul Duprex and de Swart, 2015). En la figura 2 se puede observar la relación filogenética de estos virus.

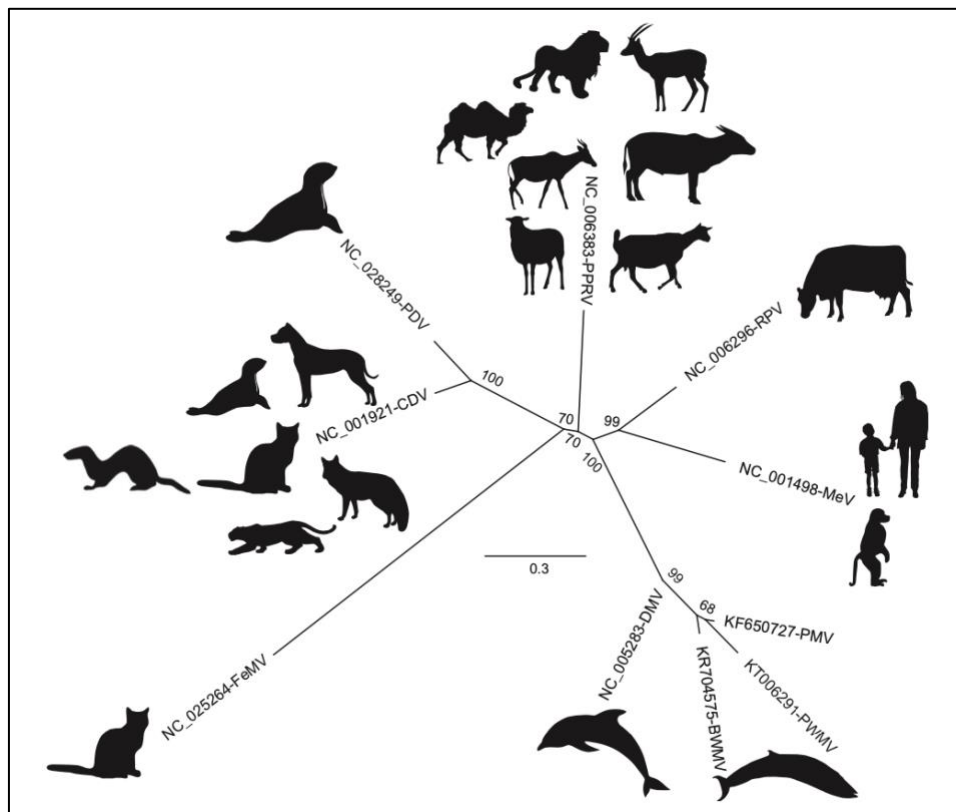


Figura 2. Árbol filogenético de morbillivirus (Pfeffermann *et al.*, 2018).

Ya en el año 1988 en la costa irlandesa y, posteriormente, en 1990 en las costas de Inglaterra, Escocia y Países Bajos, se encontraron lesiones similares al moquillo en marsopas comunes. En un principio, se creía que esta infección podría haberse producido por una transmisión del papiloma humano de los pinnípedos a las marsopas debido a la cercanía de estas poblaciones. Más tarde, esta hipótesis se descartó y se calificó como un nuevo morbillivirus, el de las marsopas (PMV) (Taubenberger *et al.*, 2000; Echeverri-Zuluaga, Duque-García y Ruiz-Sáenz, 2015).

El morbillivirus de los delfines (DMV) se identificó en delfines listado (*Stenella coeruleoalba*) del mediterráneo en el año 1990 en las costas de valencianas, francesas y norteafricanas (Barrett *et al.*, 1993; Van de Bildt, Kuiken y Osterhaus, 2005). Es probable que el virus de los delfines y el de las marsopas puedan infectar de forma cruzada a estas dos especies, en cambio no es tan probable que esto suceda con los pinnípedos (Taubenberger *et al.*, 2000). De hecho, los análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y de la secuencia de ADN han probado la presencia del morbillivirus del delfín (DMV) y del morbillivirus de las marsopas (PMV) en la epizootia de 1987 de delfines mulares (*Tursiops truncatus*), pero sólo se recuperó DMV en el brote ocurrido en

el Mediterráneo (Rima, Collin and Earle, 2005). Esta cepa, junto con la de las marsopas se identificaron, inicialmente, como independientes debido a que se estudiaron en diferentes especies de hospedadores. Más tarde, se agrupó en una sola debido a que sus secuencias estaban más cercanas entre ellas que con el resto de las cepas de morbillivirus (Van de Bildt, Kuiken y Osterhaus, 2005) Cabe destacar que el morbillivirus de los delfines ha sido identificado en más especies que el morbillivirus de las marsopas y se encuentra más extendido (Taubenberger *et al.*, 2000).

En la bahía de Delaware, Nueva Jersey, a finales de los años 90 se produjo un varamiento de una ballena piloto (*Globicephalus melas*) debido a la infección por morbillivirus. Los análisis mostraron la presencia de secuencias genómicas de una cepa nueva de CeMV relacionada con la de los delfines y las marsopas, pero diferente a ellas. Por ello, se estableció una tercera cepa denominándose morbillivirus de la ballena piloto (PWMV) (Raga *et al.*, 2008).

Estudios más recientes han demostrado la existencia de nuevos linajes del CeMV. En el año 2009, se encontró un virus filogenéticamente distinto, es decir, relacionado con los morbillivirus de cetáceos ya diferenciados pero divergente de ellos. Esta divergencia se corresponde con el virus encontrado en dos delfines mulares en Australia Occidental (Stephens *et al.*, 2014). En Brasil, en el año 2010 se identificó un caso de morbillivirus en un delfín de Guayana (*Sotalia guianensis*), que apareció varado en la costa brasileña, concretamente en el Banco de Abrolhos. Este caso resultó ser una nueva cepa de CeMV, que se corresponde con el morbillivirus del delfín de Guayana (GDMV) (Groch *et al.*, 2020). Además, ese mismo año, todos los tejidos analizados dieron positivo en morbillivirus en un zifio de Longman (*Indopacetus pacificus*) varado vivo en Maui, Hawai, que se corresponde con el morbillivirus del zifio (BWMV) (West *et al.*, 2013).

EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN MUNDIAL

Puesto que son altamente infecciosos, estos virus infectan a las poblaciones que no son inmunes, ya que aquellos animales que superan la infección o la enfermedad adquieren inmunidad de por vida (Ohishi, Suzuki y Maruyam, 2012).

Las infecciones por morbillivirus han amenazado poblaciones de cetáceos, produciendo varamientos y muertes en estos animales. Debido a la alta infección de este virus, durante los últimos años se han producido brotes en los diferentes océanos del mundo (Duignan *et al.*, 1996).

Las especies a las que afecta este morbillivirus son a todos aquellos cetáceos de vida libre pero concretamente se ven más afectados el delfín mular, tursón o nariz de botella (*Tursiops truncatus*), el delfín listado (*Stenella coeruleoalba*) (Stephens *et al.*, 2014), el delfín común oceánico o de aletas cortas (*Delphinus delphis*), el delfín del Indo-Pacífico (*Tursiops aduncus*) (Groch *et al.*, 2014), el delfín oscuro o de Fitzroy (*Lagenorhynchus obscurus*), el delfín costero (*Sotalia guianensis*) (Mazzariol *et al.*, 2017), el delfín de Guayana (*Sotalia guianensis*) (Groch *et al.*, 2020), la marsopa común (*Phocoena phocoena*), el cachalote (*Physeter macrocephalus*) (Jauniaux *et al.*, 2000), el rorcual común (*Balaenoptera physalus*) (Fernández *et al.*, 2008), el calderón o ballena piloto común (*Globicephala melas*) y tropical (*Globicephala macrorhynchus*) (Centelleghé *et al.*, 2017), zifio de Longman (*Indopacetus pacificus*) (West *et al.*, 2013), el zifio o ballenato de Cuvier (*Ziphius cavirostris*) (Van Bresseem *et al.*, 2014), la ballena jorobada (*Megaptera novaeangliae*) (Groch *et al.*, 2020).

En el año 1982, en Florida, se encontraron 43 cadáveres debido al virus. Unos años más tarde, entre 1987 y 1988 concretamente, la costa de Nueva Jersey se vio nuevamente afectada con un varamiento de 645 delfines mulares. En este episodio se detectaron anticuerpos por primera vez en la costa atlántica y solo la mitad de los animales varados tenía antígenos virales detectables en sus tejidos, tanto de morbillivirus del delfín (DMV) como el de la marsopa (PMV), e incluso algunos con ambos (Visser *et al.*, 1993).

Entre los años 1988 y 1990 se observaron más muertes de marsopas comunes (*Phocoena phocoena*) producidas por este virus en países de Europa como Irlanda, Inglaterra y Países Bajos. Se aisló el virus del delfín (DMV) en el delfín listado (Van Bresseem *et al.*, 2014).

Entre 1990 y 1992 se desarrolló un primer brote en el mar Mediterráneo. Tuvo su inicio en las costas valencianas y llegó a extenderse por Francia, Italia, Grecia y Marruecos, encontrándose mayores densidades en el mar de Alborán y el mar de Liguria (Forcada *et al.*, 1994). Durante esta etapa murieron miles de delfines listados, aunque nunca se consiguió determinar un número exacto de

muertes puesto que muchos se hundieron antes de llegar a la costa (Taubenberger *et al.*, 1996) y se contabilizó, principalmente, a aquellos que llegaron a las costas de España, Francia e Italia. Un año más tarde, en 1993 y 1994, en el Golfo de México murieron 171 delfines mulares y en el Mar Negro se vieron afectados delfines comunes oceánicos (*Delphinus delphis*). Se pudo observar que, a diferencia de los individuos analizados en la costa de Nueva Jersey donde había mayor porcentaje de infección por DMV, aquí se observó un aumento de infección por PMV (Van Bresse *et al.*, 2014). Dos años más tarde, en 1996 se produjo otro brote en Europa donde mediante pruebas PCR detectaron la cepa PWMV en una ballena piloto tropical (*Globicephala macrorhynchus*) en Tenerife (España), que se corresponde con el calderón tropical o la ballena piloto de aleta corta (Fernández *et al.*, 2008).

Entre los años 2002-2011 se detectaron también otros casos en las costas europeas del mar atlántico donde encontraron la cepa DMV, concluyendo así que por estas costas tenemos dos cepas, la DMV y la PWMV. Entre 2006 y 2008 se produjo otro nuevo brote en el mar mediterráneo, después del de 1990-1992, afectando al sur de España e Islas Baleares y meses más tarde a Francia e Italia. El delfín mular, delfín listado y la ballena piloto común se vieron infectados y aproximadamente murieron 200 delfines. Entre 2006 y 2007, en un periodo de 6 meses encontraron más de 27 ballenas piloto de aleta corta varadas, de las cuales 21 estaban muertas (Van Bresse *et al.*, 2014). En las costas de Australia podemos ver diferentes brotes en los años 2009, donde murieron 25 individuos aproximadamente y otro brote cuatro años más tarde, en 2013, viéndose afectados el delfín mular y el delfín del Indo-pacífico. En la costa atlántica se produjo una epidemia en 2013-2014 donde murieron más de 1.500 delfines mulares (Stephens *et al.*, 2014).

El delfín de Guayana también se ha visto afectado por una nueva cepa de CeMV. El primer caso pudo observarse en el año 2010 en un delfín varado, pero no fue hasta 2017-2018 cuando se produjo un brote epizootico con la muerte de más de 260 delfines en Río de Janeiro. La población de ballenas jorobadas (*Megaptera novaeangliae*) de la costa brasileña también se encuentra amenazada por esta cepa (Groch *et al.*, 2020).

Como se ha visto en los brotes mencionados anteriormente, el morbillivirus de los cetáceos (CeMV) es una enfermedad emergente que ha producido a lo largo de los años diferentes epizootias a nivel mundial (Duignan *et al.*, 1996). En animales de alta mar el CeMV es endémico, por lo que las infecciones causantes de estos brotes pueden ser debidas al contacto de los individuos de zonas costeras con los animales de alta mar, durante las migraciones estacionales. En la costa atlántica, se observan saltos temporales en los diferentes brotes, mencionando los años 1982, 1987-1988 y 1992-1994. Esto puede deberse a que las poblaciones de la costa están fragmentadas en comunidades

discretas, lo que puede dar lugar a una epizootia dependiendo de la capacidad de transmisión del grupo, y a la larga vida que tienen los delfines nariz de botella y a su estructuración social. Por ello, cuando un morbillivirus entra en una comunidad, se produce inmunidad colectiva que durante años va a impedir que se produzcan nuevas epizootias. Cabe destacar que, debido a las asociaciones con las ballenas piloto infectadas, los delfines de alta mar tienen mayor seroprevalencia que los costeros, proporcionando un vínculo epizootiológico entre ambas poblaciones (Echeverri-Zuluaga, Duque-García y Ruiz-Sáenz, 2015).

PATOGENIA

Los morbillivirus son virus que producen enfermedades graves en los animales infectados, siendo el CeMV el virus más patógeno para los cetáceos y el DMV la cepa más patógena, seguida del PMV y PWMV. Son virus linfotrópicos, epiteliotrópicos y neurotrópicos, y en los animales infectados se observa depleción de los ganglios del sistema linfático, lesiones en pulmones, lesiones en la piel y alteraciones en el comportamiento (Di Guardo, 2012).

El comportamiento linfotrópico se produce tras la unión de la glicoproteína hemaglutinina (H) a los receptores celulares, mediante el receptor CD150, molécula de activación de linfocitos de señalización F1 o SLAM, expresado en células inmunes (De Vries, Paul Duprex y de Swart, 2015). La infección comienza con la replicación del virus en el tejido linfoide, donde la molécula receptora SLAM a nivel de los linfocitos es la que posibilita la invasión y posterior propagación del virus dentro del sistema por las células inmunes SLAM + al torrente sanguíneo (Di Guardo, Centelleghé and Mazzariol, 2018).

Posteriormente, en las últimas etapas de la infección, los morbillivirus infectan las células epiteliales mediante el uso del receptor PVRL4/Nectin-4, similar al poliovirus 4, que se expresa en las uniones celulares adherentes. Esto facilita que el virus salga del huésped y así poder infectar a otros huéspedes. (Jo, Osterhaus and Ludlow, 2018).

Debido al comportamiento selectivo y exclusivamente neurotrópico de algunas cepas del virus, el morbillivirus es capaz de invadir el parénquima cerebral del animal infectado atravesando la barrera hemato-encefálica y produciendo una forma de infección sólo cerebral que comparte sintomatología con la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) y la encefalitis de perro viejo (ODE): Esto parece estar determinado por una interacción específica del virus con una molécula receptora específica expresada por neuronas u otras células cerebrales (Raga *et al.*, 2008). Sin embargo, a los receptores a los que se dirige este virus linfoepitelio-neurotrópico dentro del sistema nervioso central de los huéspedes cetáceos son todavía desconocidos (Di Guardo, Centelleghé and Mazzariol, 2018).

La transmisión de este género se puede producir por vía horizontal, aerógena principalmente, y vía vertical. Se ha podido documentar la transmisión de morbillivirus dentro y entre especies de mamíferos marinos (Jo, Osterhaus y Ludlow, 2018), incluyendo la nutria (Padalino *et al.*, 2019). Por un lado, la transmisión horizontal se ve favorecida por una alta densidad de poblaciones de cetáceos y por el comportamiento gregario de estos animales (Van Bresse, Van Waerebeek y Raga, 1999). Esta transmisión se produce por contacto directo o mediante aerosoles, es decir, individuos infectados diseminan el virus en gotas expiradas y aquellos animales con los que tengan algún tipo de relación

las inhalan (Fernández *et al.*, 2008). Por otro lado, cabe destacar en la vía vertical la transmisión del virus de hembras infectadas a sus fetos o recién nacidos en el periodo de lactancia. Este episodio tuvo lugar por primera vez en una ballena piloto hembra varada en las Islas Baleares en el año 2007, donde se evidenciaron muestras fetales con RT-PCR positivo en morbillivirus, así como en masa cerebral, pulmonar, hígado, riñón y ganglios linfáticos a los 7 meses de gestación (Van Bressem *et al.*, 2014). También se ha podido detectar antígenos de morbillivirus en glándula mamaria, en epitelio prepucial y en fibroma testicular (Rojas, 2004).

La prevalencia de anticuerpos varía entre los delfines de la costa machos y hembras. Los machos, antes de llegar a la edad adulta, se dispersan lejos de su población natal y forman grupos solteros o viven solos en la periferia. De este modo, los animales jóvenes tienen poco contacto con el resto de los animales ya adultos y tienen menor exposición. Las hembras, en cambio, cerca de alcanzar la madurez regresan a su población natal tras su marcha. Cuando ya son adultos, se mueven entre las poblaciones de las hembras adultas, pudiendo así contagiarse del virus. Además, existen evidencias donde se observa que los delfines macho tienen una tasa de mortalidad más alta que los delfines hembra (Duignan *et al.*, 1996).

Pueden presentarse las siguientes evoluciones clínicas (Van Bressem *et al.*, 2014):

- *Infeción sistémica aguda.* Infección mortal acompañada de bronconeumonía intersticial multifocal de severa a difusa, caracterizada por necrosis de los neumocitos de tipo I y de las células epiteliales bronquiolares, edema intersticial, hiperplasia de neumocitos de tipo II y formación de sincitios en la luz alveolar y bronquiolar. También se observan numerosos cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos e intranucleares en células sincitiales y en epitelios tanto respiratorios como de las glándulas bronquiolares. La depleción linfocítica junto con necrosis de células sincitiales tipo Warthin-Finkeldey son prominentes en tejidos linfoides. Estas células gigantes mononucleadas se pueden considerar un sello patológico peculiar encontrado en los tejidos cuando la afección es pulmonar. Otra lesión que se produce corresponde con la encefalitis no supurativa, con lesiones en corteza cerebral, materia blanca subcortical, tálamo y, en menor grado, en cerebelo.
- *Infeción sistémica subaguda.* Infecciones oportunistas generadas tras una inmunosupresión producida en la fase aguda. El organismo de estos animales produce una respuesta inflamatoria capaz de enmascarar el patrón que se produce en la infección sistémica aguda. Se evidencia una meningoencefalitis desmielinizante no supurativa focal y colonización cerebral micótica.

- *Infeción sistémica crónica.* Infecciones secundarias generadas como consecuencia de la inmunosupresión o por complicaciones generadas en el SNC. Los animales con forma de infección tienen un estado corporal pobre y las causas de la muerte pueden deberse a muchos factores.
- *Infeción crónica localizada.* Infecciones localizadas en el sistema nervioso central, más comúnmente en la corteza cerebral, la sustancia blanca subcortical y el tálamo, donde se puede destacar en los tres casos manguitos perivasculares, malacias focales y nódulos gliales con neuronofagia.
- *Infeción subclínica.* Infección sin causar enfermedad clínica. Su existencia sigue siendo especulativa hasta conocer mejor la patogénesis.

SIGNOS CLÍNICOS

Los cetáceos, afectados por cualquiera de las tres cepas de morbillivirus, tienen en común que manifiestan los mismos signos clínicos, aunque en vida salvaje son poco evidentes. Los animales se caracterizan por una desorientación y debilitamiento crónico, flotan menos y reducen la velocidad del nado debido a una mala condición corporal. Además, padecen distrés respiratorio con lesiones y erosiones en la mucosa bucal y cutánea, presentado cianosis en las membranas mucosas, descargas nasales y oculares. A su vez, los animales padecen taquicardia, frecuencia respiratoria anómala, temblores y contracciones musculares y se observan débiles a la hora de emitir sonidos. Con respecto a los daños cerebrales que este virus puede causar, algunos animales presentan signos clínicos que demuestran golpeándose contra rocas dañando sus cuerpos o incluso dejando de nadar y manifestando encefalitis (Alba *et al.*, 2013).

Debido a la depleción linfóide que se produce, se observa un agotamiento prominente y generalizado de las células linfoides, dando lugar a una inmunodeficiencia grave y a un aumento de las infecciones secundarias, entre ellas bacterianas, micóticas y las parasitarias, tanto de endoparásitos como de ectoparásitos. Además, también se han visto casos de coinfecciones graves de *Brucella ceti* con DMV en animales varados de la costa italiana en los años 2012-2018 (Garofolo *et al.*, 2020). En cuanto a las bacterias que más afectan al grupo de cetáceos se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Brucella* spp., *Brucella ceti*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Streptococcus equisimilis*, *Nocardia* spp. y *Bartonella* spp. (Zucca, 2017) Como especies micóticas se pueden nombrar *Aspergillus fumigatus* y *Cunninghamella bertholletiae*. Por último, *Toxoplasma gondii* y los géneros *Contracoecum*, *Crassicauda*, *Natrisema* y *Stenurus* son los principales parásitos que afectan (Van Bressem *et al.*, 2014).

Las hembras preñadas pueden producir abortos o incluso transmitir el virus a sus crías, dando signos de infección en el SNC de éstas. Esto puede deberse a una transmisión incompleta de anticuerpos protectores de madre a hija (Van Bressem *et al.*, 2014).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad puede efectuarse a partir de diferentes pruebas diagnósticas. En un primer lugar se realiza una necropsia completa del animal observando las lesiones macroscópicas y posterior observación de lesiones microscópicas a partir de preparaciones histopatológicas. Este análisis post-mortem puede verse dificultado debido a la descomposición avanzada de los cuerpos. El virus se detecta principalmente mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y se confirma mediante secuenciación. El aislamiento del virus, la microscopía electrónica y la inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) son técnicas menos frecuentes (Zucca, 2017).

Con la realización de una necropsia completa en la que se observan pulmones, tráquea, ganglios linfáticos, hígado, bazo, estómago, intestino, riñón, vejiga urinaria y glándula suprarrenal del animal muerto se pueden encontrar lesiones macroscópicas características de la enfermedad. Lesiones en pulmones con ausencia de colapso total, atelectasia pulmonar con múltiples focos, bronconeumonía exudativa en lóbulos apicales y edema en los ganglios linfáticos. Además, se puede observar una encefalitis necrotizante multifocal, una estomatitis ulcerativa en lengua y encías, una posible decoloración grasa subcutánea con o sin edema subcutáneo y una pérdida de condición corporal (Echeverri-Zuluaga, Duque-García y Ruiz-Sáenz, 2015).

Mediante técnicas básicas de histología se pueden investigar muestras representativas de órganos y tejidos de animales sospechosos de infección por morbillivirus. Las muestras se toman por secciones de 5mm y se fijan en formol neutro al 10%. Estas secciones se incluyen en parafina y se tiñen mediante hematoxilina y eosina para mirar a microscopio (Yang *et al.*, 2006). Las muestras que se toman son principalmente de pulmón, sistema nervioso y linfonodos. En pulmón se pueden encontrar lesiones como neumonía bronquiolo-intersticial y presencia de células sincitiales. En el sistema nervioso, se aprecia encefalitis no-supurativa difusa con manguitos perivasculares y presencia de células sincitiales en cerebro. En el sistema linfoide, depleción linfoide y necrosis con células sincitiales en los nódulos linfoides (mediastínicos, mesentéricos y pre-escapulares (Di Guardo *et al.*, 2013). Con la técnica de inmunohistoquímica se utiliza el método de la inmunoperoxidasa en los mismos tejidos tomados. Para su realización se toma un anticuerpo monoclonal (MoAb), que se encuentra disponible en el comercio, contra el antígeno de la nucleoproteína del virus del moquillo canino (Di guardo 2013), un anticuerpo monoclonal, contra el antígeno de la proteína hemaglutinina del virus del moquillo focino (Lipscomb *et al.*, 1994) o un anticuerpo policlonal de conejo, contra el virus de la peste bovina (Yang *et al.*, 2006).

La RT-PCR es una investigación biomolecular muy útil que a partir de muestras obtenidas de aliento exhalado o tejidos seleccionados como son el cerebro, corazón, pulmón, músculo esquelético, bazo y ganglios linfáticos mesentéricos y pulmonares, extrae el ARN y permite conocer el genoma. Además, se puede realizar una técnica más específica mediante una PCR anidada, con la cual se amplifica un fragmento del gen de la nucleoproteína de morbillivirus que previamente se ha obtenido mediante la RT-PCR (Di Guardo *et al.*, 2013). Existen técnicas novedosas de RT-PCR a tiempo real que amplifican regiones conservadas del virus y son más sensibles y específicas para detectar más rápidamente y diferenciar entre los linajes de CeMV que el método convencional (Rubio *et al.*, 2013).

Cuando se detecta una infección por CeMV en una nueva especie de cetáceo, es importante la secuenciación para confirmar de qué especie se trata y qué centros de referencia se encargan de confirmar genéticamente la especie involucrada en el proceso (Van Bresseem *et al.*, 2014).

El aislamiento del virus proporciona el antígeno viral para, posteriormente, realizar las pruebas serológicas pertinentes, además de aportar el material genómico con el que poder realizar un estudio filogenético más íntegro. Se ha demostrado el uso de células epiteliales del riñón canino, células pulmonares de fetos bovinos y células mononucleares de sangre periférica de delfines mulares. También, para acelerar el proceso, se ha optado por la utilización de co-cultivos con células Vero que expresan el SLAM canino para el aislamiento del morbillivirus de los cetáceos (Van Bresseem *et al.*, 2014).

Los estudios serológicos se llevan a cabo mediante muestras de sangre obtenidas de coágulos presentes en el corazón o vasos principales. De estas muestras se extrae suero por centrifugación, con el que se podrá detectar anticuerpos sin necesidad de manipular virus infecciosos. Se pueden realizar pruebas de inmunoabsorción indirecta ligada a enzimas (ELISA), con la que se detectan anticuerpos contra las proteínas N, P, F Y H del morbillivirus de los cetáceos y que además es muy útil a la hora de detectar anticuerpos de manera masiva en cetáceos (Van Bresseem *et al.*, 2014). Otra manera de detectar anticuerpos contra este virus es mediante pruebas de reducción de placa (PR) y pruebas de neutralización del virus (VN), siendo VN la más fiable a la hora de detectar anticuerpos. Con PR y VN pueden detectar anticuerpos contra las glicoproteínas superficiales H y F (Barrett *et al.*, 1993).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La mayor parte de mamíferos marinos diagnosticados con morbillivirus llegan a la orilla muertos o varados moribundos en condiciones muy pobres, muriendo al poco tiempo (Stone *et al.*, 2011).

Por el momento, no existe ningún tratamiento efectivo descrito frente al CeMV. Aquellos animales que aparecen vivos en las costas son tratados mediante terapia de mantenimiento o de soporte, en la que se tratan las infecciones secundarias que se producen a causa de esta primera infección, ya que esta enfermedad ocasiona una disminución de la respuesta inmune (Zucca, 2017).

Es necesaria la implantación de medidas de prevención y control para así disminuir los efectos negativos derivados de estas infecciones virales. Entre estas medidas se encuentra la cuarentena de aquellos animales que lleguen vivos con la enfermedad, para así evitar la diseminación de la enfermedad (Zucca, 2017). Otra de estas medidas sería la vacunación sólo aplicable a centros de recuperación o zoológicos. El Programa de Mamíferos Marinos de la Marina de los EE. UU, junto con socios académicos y la industria, han desarrollado una vacuna de ADN. Estos animales están expuestos a enfermedades infecciosas como el morbillivirus, por lo que decidieron estudiar un plan de vacunación para la contención de brotes o inmunización de sus animales. Desarrollaron una vacuna de ADN que codifica dos genes, el de la proteína de fusión (F) y la proteína hemaglutinina (H) del DMV. Se realizó un estudio vacunando a seis delfines con dos dosis de refuerzo en la semana 8 y 14, observándose que cuatro animales de ellos generaban respuesta inmune con un aumento de anticuerpos DMV-IgG en las primeras semanas. La finalidad de esta vacuna es proteger en concreto contra DMV, induciendo la respuesta humoral y celular en los delfines (Vaughan *et al.*, 2007).

Las poblaciones de cetáceos se vuelven más vulnerables por la contaminación que se genera en los océanos y por la disminución de alimento (Echeverri-Zuluaga, Duque-García y Ruiz-Sáenz, 2015). Estos animales viven en el mar y pueden verse expuestos a altas concentraciones de contaminantes durante toda su vida. Debido a su fisiología, los cetáceos tienen facilidad para acumular estos contaminantes, ya que poseen una grasa hipodérmica capaz de almacenar compuestos lipofílicos. Además, tienen dificultad para metabolizar y excretar los contaminantes y pueden transmitirlos a través de la placenta o en periodo de lactancia (Aizpuru, B., Alarcón, M., y Ferrer, M., 2007). Principalmente, son aquellos depredadores como los cetáceos Odontocetos, los que acumulan mayores concentraciones en sus tejidos (Di Guardo y Mazzariol, 2016).

Entre los contaminantes se pueden destacar tres tipos según su origen. Los industriales, donde se incluyen los hidrocarburos aromáticos halogenados (PCBs, dioxinas y furanos) y los elementos

minerales (mercurio, plomo, cadmio, arsénico, estaño y aluminio), los agrícolas, con plaguicidas y pesticidas y, por último, los que proceden de contaminación radiactiva ambiental debido a fugas de reactores nucleares de flotas submarina (Aguilar y Borrell, 1994). Muchos de estos contaminantes, como en el caso de PCB's, dioxinas y metilmercurio (MeHg) han demostrado tener efectos inmunotóxicos. Además, la existencia de contaminación plástica hace que los animales marinos estén en constante exposición a los nanoplásticos a través de la red trófica marina (Di Guardo, Centelleghé y Mazzariol, 2018).

Los contaminantes comprometen la respuesta inmune haciendo que la severidad de los brotes aumente, como ocurrió en la epidemia del año 1990 que afectó a poblaciones de delfín listado, donde se analizaron muestras y comprobaron que la concentración de PCB's de los animales muertos era significativamente mayor (Aguilar y Borrell, 1994).

CONCLUSIONES

- El morbillivirus es un patógeno re-emergente con una amplia distribución mundial que actualmente constituye uno de los principales riesgos sanitarios entre la población de cetáceos.
- Se debería prestar más atención a la interacción CeMV-huésped y su relación con la presencia de algunos contaminantes ambientales persistentes en ciertos tejidos de cetáceos, ya que se ha demostrado una relación directa entre los niveles de dichos contaminantes y un incremento de la gravedad y amplitud de estas infecciones.
- Las características biológicas y de comportamiento de las poblaciones de cetáceos favorecen la distribución de la enfermedad e imposibilita la instauración eficaz de mecanismos de control y prevención de la enfermedad.
- Dada la inmensidad del océano, el ser humano no ha sido capaz de descubrir todo lo que rodea este mundo y, hoy en día, sigue siendo un gran desconocido por el que nos queda mucho por conocer. Los datos actuales sobre el morbillivirus en cetáceos no son suficientes, debido a que estos animales viven en libertad, por lo que serían necesarios estudios más detallados para profundizar más en esta patología.

CONCLUSIONS

- Morbillivirus is a re-emerging pathogen with a wide global distribution turning currently into one of the main health risks among the cetacean population.
- More attention should be paid to the CeMV-host interaction and its relationship to the presence of some persistent environmental pollutants in certain cetacean tissues, as a direct link between the levels of these pollutants and an increase in the severity and extent of these infections has been demonstrated.
- The biological and behavioural characteristics of cetacean populations promote the distribution of the disease and make it impossible to establish effective mechanisms for disease control and prevention.
- Given the vastness of the ocean, human beings have not been able to discover everything around this world and, as yet remains a great stranger for which we have much to know. Current data on morbillivirus in cetaceans are not sufficient to be able to know the infection in depth, because these animals live in freedom, it is necessary to carry out more detailed studies on these animals in order to learn more about this pathology.

VALORACIÓN PERSONAL

Hace dos años tuve la oportunidad de hacer prácticas en el Mundomar de Benidorm, algo que agradecí mucho, ya que gracias a eso pude ver como se trabaja con animales marinos, en concreto con los delfines.

Con este trabajo he aprendido muchísimas cosas y no solo en la faceta profesional, sino también en la personal. Por un lado, en cuanto a la faceta profesional, he encontrado una rama que me motiva para un futuro, un tema práctico, aunque complejo y aún con muchos interrogantes. Asimismo, mis conocimientos sobre el morbillivirus de los cetáceos al inicio del trabajo eran mínimos debido a que durante el grado no se habla prácticamente de estos animales. Por ello, con este trabajo he adquirido conocimientos que me pueden ser de gran utilidad para un futuro.

Por otro lado, en cuanto a la faceta personal, sé que este trabajo me ha hecho aumentar mis conocimientos y ver las cosas desde otra perspectiva, darme cuenta de que toda acción humana tiene su repercusión y que aún queda mucho por aprender sobre los animales que habitan en el medio marino y las enfermedades que les afectan, en concreto el morbillivirus de los cetáceos.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar, A. y Borrell, A. (1994). "Reproductive transfer and variation of body load of organochlorine pollutants with age in fin whales (*Balaenoptera physalus*)". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 27(4), pp. 546–554. DOI: 10.1007/BF00214848

Aizpuru, B., Alarcón, M., y Ferrer, M. (2007). "Contaminantes oceánicos y efectos del consume de carne de cetáceos". *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 1(2), pp. 303-315. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/download/RCCV0707230303A/22669/0>

Alba, P. *et al.* (2013). "The presence of *Brucella ceti* ST26 in a striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) with meningoencephalitis from the Mediterranean Sea". *Veterinary Microbiology*, 164(1–2), pp. 158–163. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.01.023

Barrett, T. *et al.* (1993). "Dolphin and porpoise morbilliviruses are genetically distinct from phocine distemper virus". *Virology*, pp. 1010–1012. DOI: 10.1006/viro.1993.1217

Bellière, N. (2013). "Avances en virología de cetáceos: caracterización molecular de nuevas secuencias de morbillivirus y herpesvirus". Trabajo Grado de Doctor. Disponible en: <https://www.visavet.es/data/tesis/virologia-cetaceos-caracterizacion-secuencias-morbillivirus-herpesvirus.pdf>

Centelleghé, C. *et al.* (2017). "Dolphin morbillivirus in a Cuvier's beaked whale (*Ziphius cavirostris*), Italy". *Frontiers in Microbiology*, 8(JAN), pp. 1–6. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00111

Committee on Taxonomy. (2020). "List of Marine Mammal Species and Subspecies". *The Society for Marine Mammalogy*. Disponible en: www.marinemammalscience.org

De Vries, R. D., Paul Duprex, W. and de Swart, R. L. (2015). "Morbillivirus infections: An introduction". *Viruses*, 7(2), pp. 699–706. DOI: 10.3390/v7020699

Di Guardo, G. (2012). "Morbillivirus-host interaction: Lessons from aquatic mammals". *Frontiers in Microbiology*, 3(DEC), pp. 1–2. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00431

Di Guardo, G. *et al.* (2013). "Morbillivirus infection in cetaceans stranded along the Italian coastline: Pathological, immunohistochemical and biomolecular findings". *Research in Veterinary Science*, 94(1), pp. 132–137. DOI: 10.1016/j.rvsc.2012.07.030

- Di Guardo, G., Centelleghes, C. y Mazzariol, S. (2018). "Cetacean host-pathogen interaction(s): Critical knowledge gaps". *Frontiers in Immunology*, 9(NOV), pp. 1–3. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02815
- Di Guardo, G. y Mazzariol, S. (2016). "Cetacean Morbillivirus-associated pathology: Knowns and unknowns". *Frontiers in Microbiology*, 7(FEB), pp. 1–5. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00112
- Di Guardo, G. y Mazzariol, S. (2019). "Cetacean morbillivirus: A Land-to-Sea Journey and Back?". *Virologica Sinica*, 34(3), pp. 240–242. DOI: 10.1007/s12250-019-00128-x
- Duignan, P. J. *et al.* (1996). "Morbillivirus infection in bottlenose dolphins: Evidence for recurrent epizootics in the western Atlantic and Gulf of Mexico". *Marine Mammal Science*, 12(4), pp. 499–515. DOI: 10.1111/j.1748-7692.1996.tb00063.x
- Echeverri-Zuluaga, M., Duque-García, Y. H. y Ruiz-Sáenz, J. (2015) "Morbillivirus de los delfines: Patógeno re-emergente en la población de cetáceos". *Universitas Scientiarum*, 20(1), pp. 29–41. DOI: 10.11144/Javeriana.SC20-1.mdpr
- Fernández, A. *et al.* (2008). "Morbillivirus and pilot whale deaths, Mediterranean Sea". *Emerging Infectious Diseases*, 14(5), pp. 792–794. DOI: 10.3201/eid1405.070948
- Forcada, J. *et al.* (1994). "Distribution and numbers of striped dolphins in the western mediterranean sea after the 1990 epizootic outbreak". *Marine Mammal Science*, 10(2), pp. 137–150. DOI: 10.1111/j.1748-7692.1994.tb00256.x
- Garofolo, G. *et al.* (2020). "Occurrence of *Brucella ceti* in striped dolphins from Italian Seas". *PLoS ONE*, 15(10 October), pp. 1–18. DOI: 10.1371/journal.pone.0240178
- Groch, K. R. *et al.* (2014). "Novel cetacean morbillivirus in Guiana Dolphin, Brazil". *Emerging Infectious Diseases*, 20(3), pp. 511–513. DOI: 10.3201/eid2003.131557
- Groch, K. R. *et al.* (2020). "Cetacean morbillivirus in Humpback whales' exhaled breath". *Transboundary and Emerging Diseases*, pp. 0–2. DOI: 10.1111/tbed.13883
- Jauniaux, T. *et al.* (2000). "Pathological findings in two fin whales (*Balaenoptera physalus*) with evidence of morbillivirus infection". *Journal of Comparative Pathology*, 123(2–3), pp. 198–201. DOI: 10.1053/jcpa.2000.0395

Jo, W. K., Osterhaus, A. D. y Ludlow, M. (2018). "Transmission of morbilliviruses within and among marine mammal species". *Current Opinion in Virology*, 28, pp. 133–141. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.12.005

Kennedy, S. (1998). "Morbillivirus infections in aquatic mammals". *Journal of Comparative Pathology*, 119(3), pp. 201–225. DOI: 10.1016/S0021-9975(98)80045-5

Lipscomb, T. P. *et al.* (1994). "Morbilliviral disease in Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from the 1987-1988 epizootic". *Journal of wildlife diseases*, 30(4), pp. 567–571. DOI: 10.7589/0090-3558-30.4.567

Liu, F. *et al.* (2016). "Evolutionary characteristics of morbilliviruses during serial passages in vitro: Gradual attenuation of virus virulence". *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 47, pp. 7–18. DOI: 10.1016/j.cimid.2016.05.007

Ludlow, M. *et al.* (2014). "Using the ferret model to study morbillivirus entry, spread, transmission and cross-species infection". *Current Opinion in Virology*, 4, pp. 15–23. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.11.001

Mazzariol, S. *et al.* (2017). "Dolphin morbillivirus associated with a mass stranding of sperm whales, Italy". *Emerging Infectious Diseases*, 23(1), pp. 144–146. DOI: 10.3201/eid2301.160239

McCullough, S. J. *et al.* (1991). "Isolation and characterisation of a porpoise morbillivirus". *Archives of Virology*, 118(3–4), pp. 247–252. DOI: 10.1007/BF01314034

Meyer, G. y Diallo, A. (1995). "The nucleotide sequence of the fusion protein gene of the peste des petits ruminants virus: the long untranslated region in the 5'-end of the F-protein gene of morbilliviruses seems to be specific to each virus". *Virus Research*, 37(1), pp. 23–35. DOI: 10.1016/0168-1702(95)00013-G

Ohishi, K., Suzuki, R. y Maruyam, T. (2012). "Host-Virus Specificity of the Morbillivirus Receptor, SLAM, in Marine Mammals: Risk Assessment of Infection Based on Three-Dimensional Models". *New Approaches to the Study of Marine Mammals*, (Dmv). DOI: 10.5772/53215

Padalino, I. *et al.* (2019). "Dolphin morbillivirus in eurasian otters, Italy". *Emerging Infectious Diseases*, 25(2), pp. 372–374. DOI: 10.3201/eid2502.180256

Palacios, D.M., y Salazar S. (2002). "Cetáceos". *Reserva Marina de Galápagos*, pp. 291-304.

- Pfeffermann, K. *et al.* (2018). "Morbillivirus Pathogenesis and Virus–Host Interactions". *Advances in Virus Research*, 100, pp. 75–98. DOI: 10.1016/bs.aivir.2017.12.003
- Raga, J. A. *et al.* (2008). "Dolphin morbillivirus epizootic resurgence, Mediterranean Sea". *Emerging Infectious Diseases*, 14(3), pp. 471–473. DOI: 10.3201/eid1403.071230
- Rima, B. K., Collin, A. M. J. y Earle, J. A. P. (2005). "Completion of the sequence of a cetacean morbillivirus and comparative analysis of the complete genome sequences of four morbilliviruses". *Virus Genes*, 30(1), pp. 113–119. DOI: 10.1007/s11262-004-4588-7
- Rojas, A. (2004). "Morbillivirus en Cetáceos". *Geas*, 6(3), pp. 18-21. Disponible en: https://www.cibsub.cat/racs_actu/Morbillivirus_en_Cetaceos.pdf
- Rubio, C. (2015). "Detección, prevalencia y epidemiología molecular de virus en cetáceos del Mediterráneo". Tesis Doctoral. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/34293/1/T36680.pdf>
- Rubio, C. *et al.* (2013). "Simultaneous diagnosis of Cetacean morbillivirus infection in dolphins stranded in the Spanish Mediterranean sea in 2011 using a novel Universal Probe Library (UPL) RT-PCR assay". *Veterinary Microbiology*, 165(1–2), pp. 109–114. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.12.031
- Stephens, N. *et al.* (2014). "Cetacean morbillivirus in coastal indo-pacific bottlenose dolphins, Western Australia". *Emerging Infectious Diseases*, 20(4), pp. 666–670. doi: 10.3201/eid2004.131714
- Stone, B. M. *et al.* (2011). "Fatal cetacean morbillivirus infection in an Australian offshore bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*)". *Australian Veterinary Journal*, 89(11), pp. 452–457. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2011.00849.x
- Taubenberger, J. K. *et al.* (1996). "Two Morbilliviruses Implicated in Bottlenose Dolphin Epizootics". *Emerging Infectious Diseases*, 2(3), pp. 213–216. DOI: 10.3201/eid0203.960308
- Taubenberger, J. K. *et al.* (2000). "Molecular genetic evidence of a novel morbillivirus in a long-finned pilot whale (*Globicephalus melas*)". *Emerging Infectious Diseases*, 6(1), pp. 42–45. DOI: 10.3201/eid0601.000107
- Van de Bildt, M. W. G., Kuiken, T. y Osterhaus, A. D. M. E. (2005). "Cetacean morbilliviruses are phylogenetically divergent". *Archives of Virology*, 150(3), pp. 577–583. DOI: 10.1007/s00705-004-0426-4

- Van Bresseem, M. F. *et al.* (2014). "Cetacean morbillivirus: Current knowledge and future directions". *Viruses*, 6(12), pp. 5145–5181. DOI: 10.3390/v6125145
- Van Bresseem, M. F., Van Waerebeek, K. y Raga, J. A. (1999). "A review of virus infections of cetaceans and the potential impact of morbilliviruses, poxviruses and papillomaviruses on host population dynamics". *Diseases of Aquatic Organisms*, 38(1), pp. 53–65. DOI: 10.3354/dao038053
- Vaughan, K. *et al.* (2007). "A DNA vaccine against dolphin morbillivirus is immunogenic in bottlenose dolphins". *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 120(3–4), pp. 260–266. DOI: 10.1016/j.vetimm.2007.06.036
- Visser, I. K. G. *et al.* (1993). "Characterization of morbilliviruses isolated from dolphins and porpoises in Europe". *Journal of General Virology*, 74(4), pp. 631–641. DOI: 10.1099/0022-1317-74-4-631
- West, K. L. *et al.* (2013). "A Longman's beaked whale (*Indopacetus pacificus*) strands in Maui, Hawaii, with first case of morbillivirus in the central Pacific". *Marine Mammal Science*, 29(4), pp. 767–776. DOI: 10.1111/j.1748-7692.2012.00616.x
- Yang, W. C. *et al.* (2006). "Morbilliviral infection in a pygmy sperm whale (*Kogia breviceps*) from Taiwanese waters". *Veterinary Microbiology*, 116(1–3), pp. 69–76. DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.03.014
- Zucca, D. (2017). "Sistema nervioso central". *Robbins y Cotran. Atlas de Anatomía patológica*, pp. 445–492. DOI: 10.1016/b978-84-8086-275-2.50019-8