



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Revisión bibliográfica de la Peste de los Pequeños
Rumiantes en rumiantes domésticos y salvajes

Bibliographic review of Peste de Petits Ruminants in domestic
and wild ruminants

Autor/es

Adrián Arruego Garijo

Director/es

Cristina Acín Tresaco

Diego Sola Fraca

Facultad de Veterinaria

2021

ÍNDICE

1. Resumen/abstract	1
2. Introducción	2
3. Justificación y objetivos.....	3
4. Metodología	4
5. Resultados y discusión	4
5.1. Etiología.....	4
5.2. Epidemiología.....	6
5.3. Situación en España.....	7
5.4. Hospedadores	8
5.5. Patogenia.....	10
5.6. Cuadro clínico.....	11
5.7. Lesiones.....	13
5.8. Histopatología de la enfermedad.....	15
5.9. Inmunodepresión en la PPR	17
5.10. Potencial zoonótico.....	18
5.11. Diagnóstico diferencial.....	19
5.12. Diagnóstico.....	21
5.13. Tratamiento.....	23
5.14. Vacunación	24
5.15. Control y erradicación	27
6. Conclusiones/conclusions	30
7. Valoración personal y agradecimientos	31
8. Bibliografía	32

RESUMEN

La Peste de los Pequeños Rumiantes (PPR) es una grave enfermedad vírica, altamente contagiosa y letal, que afecta principalmente a los pequeños rumiantes, tanto domésticos como salvajes. Su agente etiológico es el *Virus de la Peste de los Pequeños Rumiantes* (PPRV), uno de los miembros del género *Morbillivirus*, del que también forman parte el virus del Sarampión humano, Moquillo canino o la erradicada Peste bovina. Está considerada como una de las enfermedades más importantes desde el punto de vista económico y social en la mayoría de países de África, Oriente medio y Asia, donde se concentran cerca del 70% del ganado de pequeños rumiantes y en los que el pastoralismo de estas especies supone la principal fuente de subsistencia. En el presente trabajo se va realizar un estudio en profundidad de la enfermedad, investigando sus principales aspectos epidemiológicos, estableciendo el rango de hospedadores susceptibles, describiendo los principales signos y lesiones que caracterizan el cuadro clínico. Además, se analizan las mejores técnicas diagnósticas disponibles hoy en día para una detección rápida y eficaz de la enfermedad, se clasifican las principales vacunas desarrolladas para prevenir la infección del agente y se esclarece el potencial zoonótico de éste, así como el papel que desempeñan los rumiantes salvajes en la expansión del virus. Con todo ello se determina si el plan de control y erradicación actual cumple con los requisitos y especificaciones necesarias para una erradicación global de la enfermedad a corto plazo. Una vez recopilada toda la información, se puede concluir que su impacto económico, la emergencia en los últimos años en una gran cantidad de países, su amenaza real al continente europeo, su gran potencial zoonótico y mutagénico, así como la susceptibilidad de una gran cantidad de especies salvajes en peligro de extinción hacen necesario un control de la enfermedad a nivel mundial lo antes posible. La presencia de vacunas eficaces y disponibles, junto con el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas prometedoras y la implicación de gran cantidad de organizaciones internacionales como la OIE y la FAO ofrecen la posibilidad de una erradicación en un futuro cercano, tal y como se logró con la Peste bovina en el año 2011.

ABSTRACT

Peste des Petits Ruminants (PPR) is a serious, highly contagious and lethal viral disease that mainly affects small ruminants, both domestic and wild. Its etiological agent is the *Peste des Petits Ruminants Virus* (PPRV), one of the members of the *Morbillivirus* genus, which also includes the human measles virus, canine distemper and the eradicated rinderpest. It is considered one of the most important economic and social disease in most countries of Africa, the Middle East and Asia, where nearly 70% of small ruminant livestock are concentrated and where pastoralism of these

species is the main source of livelihood. In the present work, a deep study of the disease will be carry out, investigating its main epidemiological aspects, establishing the range of susceptible hosts, describing the main signs and lesions that characterize the clinical picture. In addition, the best diagnostic techniques available today for a rapid and efficient detection of the disease are analyzed, the main vaccines developed to prevent the infection of the agent are classified, and the zoonotic potential of the agent is clarified, as well as the role played by wild ruminants in the spread of the virus. This will determine whether the current control and eradication plan meets the requirements and specifications necessary for a global eradication of the disease in the short term. With all the information collected, it can be concluded that its economic impact, the emergence in recent years in a large number of countries, its real threat to the European continent, its zoonotic and mutagenic potential, as well as the susceptibility of a large number of endangered wild species make it necessary to control the disease worldwide as soon as possible. The presence of effective and available vaccines, with the development of promising new diagnostic tools and the implication of a large number of international organizations such as the OIE and FAO, offer the possibility of eradication in the short term, as was achieved with rinderpest in 2011.

INTRODUCCIÓN

La Peste de los Pequeños Rumiantes (PPR) es una grave enfermedad vírica que afecta principalmente a los pequeños rumiantes, tanto domésticos como salvajes (Aziz et al., 2018). El agente etiológico que la produce es el *Virus de la Peste de los Pequeños Rumiantes* (PPRV), un miembro del género *Morbillivirus*, causante de una de las patologías más contagiosas y letales del ganado ovino y caprino (Munir, 2014). Se encuentra incluida en la Lista Única de enfermedades de notificación obligatoria de la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE) y en la Lista A de enfermedades de notificación obligatoria de la Unión Europea debido a su rápida expansión en los últimos años y a las enormes pérdidas económicas asociadas en aquellos países en los que está presente (Hang et al., 2021).

La PPR fue descrita por primera vez en 1942 en Côte d'Ivoire, al oeste de África, cuando se informó de una severa patología respiratoria e inmunosupresora, muy similar clínicamente a la Peste Bovina (RP), pero que sólo afectaba a ovejas y cabras, mientras que en el ganado bovino apenas tenía incidencia (Sen et al., 2010). Actualmente se considera una enfermedad económicamente muy importante, por las pérdidas que derivan de ella, en la mayoría de países de África, Oriente Medio y parte del continente asiático, donde hay una enorme dependencia de los pequeños rumiantes en su ganadería de subsistencia (Dundon, Diallo y Cattoli, 2020). A nivel mundial, cerca de 1.700 millones de ovejas y cabras, aproximadamente el 70% del censo total, se encuentran en riesgo real de infección por el PPRV (Baron et al., 2017). De hecho, muchos ganaderos consideran esta enfermedad

como la más importante en pequeños rumiantes en África (Bett et al., 2009). En conjunto, se estima que dichas pérdidas pueden llegar a ascender a 2.100 millones de dólares anuales (Fine et al., 2020). Esto alimenta la necesidad de ejercer de inmediato un control global de la enfermedad (Cano et al., 2020). En este sentido, el comité mixto de la OIE y la FAO puso en marcha desde el año 2015 una estrategia para el control y erradicación de la PPR en un plazo de 15 años, tal y como se hizo con la RP en el año 2011 (Fine et al., 2020).

En los últimos años, la distribución geográfica de la enfermedad se está ampliando exponencialmente (OIE, 2021). Prueba de ello son los brotes recientes descritos en países fronterizos como Marruecos, Georgia, Mongolia y Bulgaria, los cuales suponen un riesgo potencial de entrada en el continente europeo, donde la enfermedad nunca ha sido descrita (Hang et al., 2021). Por otro lado, el papel epidemiológico de las especies salvajes de rumiantes aún no es del todo conocido, pero también podría ser un factor importante en la expansión del agente debido a la demostrada susceptibilidad de muchas de ellas a la enfermedad y a los movimientos migratorios estacionales incontrolados (Baazizi et al., 2017).

Actualmente están disponibles vacunas atenuadas eficaces que ofrecen una inmunidad duradera con una sola dosis, por lo que abre la posibilidad de emprender un plan de vacunación masiva con el objetivo de reducir la transmisión del agente (Baron et al., 2017). Sin embargo, su termosensibilidad a nivel de campo, la imposibilidad de diferenciar serológicamente a animales vacunados de los infectados, la aparición de nuevas cepas patógenas que evaden la respuesta del hospedador vacunado, así como el demostrado potencial zoonótico de los Morbillivirus alienta al estudio de nuevas alternativas que solucionen estas limitaciones para que el objetivo de erradicar la PPR sea real (Hang et al., 2021).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La PPR es una enfermedad muy relevante en países con limitados recursos económicos, donde está considerada por ganaderos y veterinarios como la enfermedad más importante que afecta a los pequeños rumiantes. Sin embargo, en la mayoría de países occidentales esta patología carece del interés suficiente debido a su estatus libre, pero lo cierto es que el riesgo de entrada en estos países, sobre todo desde el sur de Europa, es inminente. Si el agente llegara a Europa la mortalidad podría llegar al 100% y expandirse rápidamente por todo el continente, pues los animales carecen de la inmunidad suficiente al no estar vacunados ni haber estado nunca en contacto con el virus. Es por ello que se hace necesaria una investigación detallada, pues sus elevadas semejanzas con la Peste bovina le convierten en un candidato potencial para ser la segunda enfermedad animal

erradicada en el mundo y así disminuir la pobreza en los países en vías de desarrollo, además de eliminar la amenaza en las regiones libres.

Por tanto, el objetivo último de este trabajo es comprender mejor el comportamiento del agente, las dinámicas de transmisión, el impacto que tiene en aquellos países en los que la enfermedad está presente y determinar si las técnicas diagnósticas actuales, las vacunas atenuadas que se emplean a nivel de campo y el plan de control y erradicación puesto en marcha en el año 2015 son suficientes para contener la enfermedad hasta niveles de desaparición total.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder efectuar una investigación completa y actualizada sobre la enfermedad, las principales fuentes de información a las que se ha podido acceder y que han aportado un conocimiento más profundo sobre el tema han sido las bases de datos de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza, los buscadores de textos, revistas y artículos científicos de calidad como Web of Science, Alcorze, Science direct o PubMed, así como la búsqueda de información en Internet a través de Google Scholar o Google académico. Parte de las referencias de esta revisión también hacen alusión a organismos oficiales y páginas web como el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA), la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentarias (EFSA) o la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Por último, algunos libros y atlas en papel procedentes de la Biblioteca de la Facultad de Veterinaria también han sido requeridos para efectuar tal revisión. No obstante, todas estas fuentes de información han sido evaluadas previamente para poder ser catalogadas como válidas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ETIOLOGÍA

Los Morbillivirus continúan siendo causas importantes de enfermedades animales y humanas en poblaciones que son fundamentales para la seguridad médica, económica y ecológica (Drexler et al., 2012), como son los causantes de la ya erradicada Peste bovina, el Moquillo canino o el Sarampión humano (Khalafalla et al., 2010). El virus del sarampión (MeV) por ejemplo mata a casi 100.000 personas cada año a pesar de la disponibilidad de vacunas eficaces (Mühlebach et al., 2011) mientras que el virus del moquillo canino (VDC) tiene una gran prevalencia en los cánidos (Baron et al., 2020).

El agente causal de la PPR pertenece al orden *Mononegavirales*, familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, género *Morbillivirus* y especie *Small ruminant morbillivirus* (Kamel y El-Sayed, 2019). Se trata de un virus RNA monocatenario con envoltura (Albina et al., 2013). Su genoma consta de 15.948 nucleótidos, el cual codifica un total de seis proteínas estructurales, que son la proteína de

la nucleocápside (N), fosfoproteína (P), proteína de la matriz (M), proteína de fusión (F), proteína hemaglutinina (H), proteína grande (L) y dos proteínas no estructurales (C y V) (Figura 1). Las glicoproteínas externas de fusión H y F son las principales responsables de inducir la respuesta inmune del hospedador infectado (Dundon, Diallo y Cattoli, 2020).

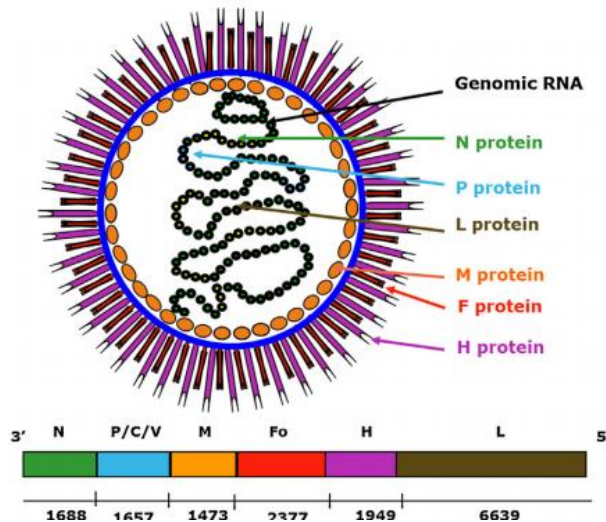


Figura 1. Estructura del PPRV. Factores de virulencia y organización genómica (Albina et al., 2013).

Filogenéticamente, el PPRV cuenta con tan sólo un serotipo descrito (Baron et al., 2017), pero puede clasificarse en cuatro linajes distintos, basados en las diferentes secuencias que codifican a las proteínas estructurales N y F (Dundon, Diallo y Cattoli, 2020). El linaje 4 es el último que ha surgido a nivel de campo y está considerada como una nueva variante de importancia emergente sobre todo en los países del norte de África (Hang et al., 2021), ya que en los últimos años ha sido la causante numerosos brotes, tanto en pequeños rumiantes domésticos como salvajes, asociados en la mayoría de los casos a una morbilidad y mortalidad cercana al 100% (Schulz et al., 2018).

Por otro lado, el agente viral puede inactivarse completamente a 50°C durante 1 hora y es susceptible a la mayoría de los desinfectantes comunes (Kumar et al., 2014). No obstante, es capaz de sobrevivir durante largos períodos en tejidos congelados y es sensible a pH altos, luz y deshidratación (EFSA et al., 2015). La principal vía de contagio es a través de las descargas oculares, orales y nasales, tanto por contacto directo como a través de aerosoles a corta distancia, así como las heces de animales infectados, las cuales pueden llegar a contener una gran carga viral incluso varios meses después de la recuperación (Parida et al., 2019). La transmisión indirecta es menos frecuente, debido a la baja capacidad del agente para sobrevivir fuera del hospedador. En este sentido, se estima que el virus puede sobrevivir aproximadamente 72 horas en alimentos como la carne fresca, leche, fómites o el medio ambiente en general (EFSA, 2015).

EPIDEMIOLOGÍA

Desde su identificación inicial en 1942, la PPR se ha descrito de forma endémica en Oriente Medio, sur de Asia y prácticamente la totalidad del norte y centro de África (Munir, 2014). Además, se ha expandido rápidamente en los últimos 15 años y actualmente está presente en alrededor de 70 países (figura 2) (Mariner et al., 2016). En junio de 2018 la enfermedad llegó a la Unión Europea, con un primer caso detectado en Bulgaria (Kamel y El-Sayed, 2019). Según la información publicada por la OIE, desde comienzos de 2020 han sido resueltos brotes en Argelia, Israel y Marruecos. Actualmente se encuentran en situación estable (aunque no resueltos) focos en China, Comoras, Kenia, Maldivas, Túnez y Uganda, mientras que siguen en curso los brotes declarados en Bulgaria, Libia y Sierra Leona (figura 3) (MAPA, 2021). No obstante, con el plan de vacunación masiva iniciado en año 2015, el número de brotes anuales se ha reducido a la tercera parte, aunque el problema se encuentra en la alta concentración de ellos en un reducido número de países (Hang et al., 2021).

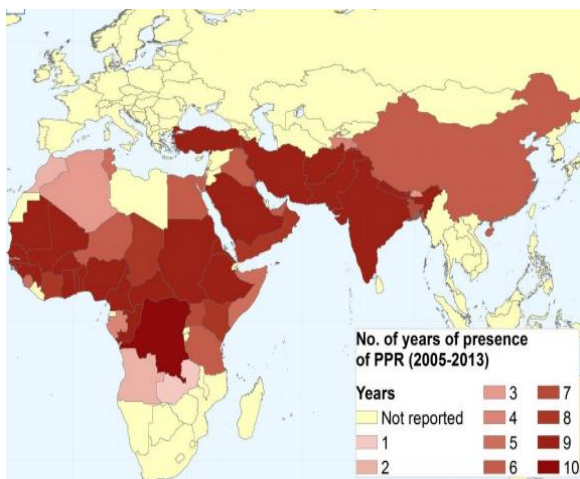


Figura 2. Número de años de presencia de la PPR en función de los casos notificados a la OIE desde 2005-2013 (EFSA, 2015).

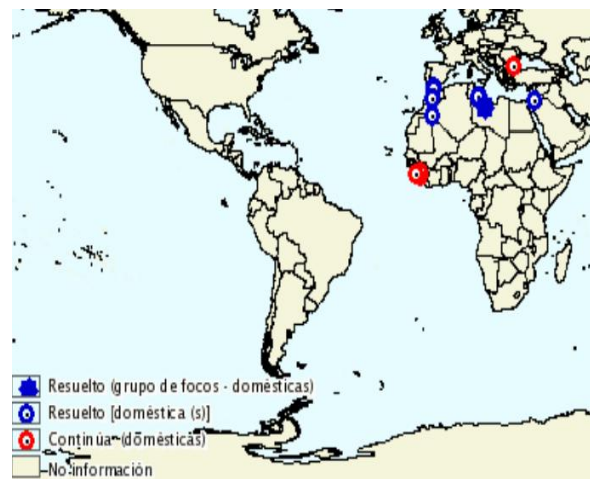


Figura 3. Mapa mundial focos PPR 2020-2021 (hasta 28 enero 2021) (MAPA, 2021).

Por otro lado, los linajes 1 y 2 han sido aislados exclusivamente en el oeste y sur de África (Hang et al., 2021), mientras que el linaje 3 ha sido localizado en Arabia Saudí, este del continente africano y posiblemente también en el sur de la India. El linaje cuatro por su parte se ha detectado en Oriente Medio y Asia, aunque recientemente se ha localizado en algunos países del norte de África (figura 4) (Albina et al., 2013).

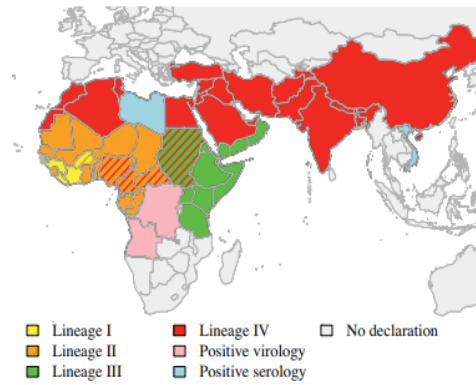


Figura 4. Distribución geográfica de los diferentes linajes del PPRV (Albina et al., 2013).

Los principales factores que favorecen la expansión del agente son los largos períodos en los que no es detectado en un rebaño, los desplazamientos animales sin diagnóstico previo a largas distancias, la mezcla de rebaños de diferente origen y la alta densidad de población de algunas granjas (EFSA, 2015).

Además, hoy en día se sabe que hay una gran cantidad de especies salvajes que también son susceptibles de sufrir la enfermedad y aunque se cree que puede llegar a ser muy relevante, se desconoce cuál es el papel que pueden desempeñar estos animales en el mantenimiento y transmisión del proceso (Mahapatra et al., 2015). Lo cierto es que el impacto de la PPR sobre estas poblaciones, muchas de ellas en peligro de extinción, puede ser devastador (Pruvot et al., 2020). Diferentes estudios han demostrado que la mayoría de los brotes de PPR en ungulados salvajes tienen su origen en los rebaños de ganado doméstico infectados, con los que comparten pastos en semi-libertad o mantienen un estrecho contacto, aunque por otro lado los brotes en rumiantes salvajes también pueden proceder de otros rebaños salvajes infectados (Fine et al., 2020). Por su parte, las migraciones estacionales pueden propagar la infección a distancias considerables, sin tener en cuenta las fronteras, lo cual puede favorecer la expansión del virus a países e incluso continentes como Europa, donde la enfermedad no está presente, poniendo en riesgo a millones de animales susceptibles que nunca han estado en contacto con el agente (Banyard y Parida, 2016).

SITUACIÓN EN ESPAÑA

La PPR es una enfermedad transfronteriza, es decir, una patología de relevancia económica e importancia en la seguridad alimentaria para un considerable número de países, que puede extenderse fácilmente a otros países, alcanzar proporciones epidémicas y cuyo control, manejo y erradicación requiere de la cooperación entre varios estados (Kardjad, 2018). La enfermedad es actualmente endémica en Turquía y supone, junto con Marruecos, el mayor riesgo de entrada de la

enfermedad en Europa (Baazizi et al., 2017). La principal vía de introducción desde Turquía podría ser a través de las migraciones estacionales de ungulados salvajes infectados, mientras que, en el caso de Marruecos, mediante barcos que transportan animales vivos contagiados o alimentos contaminados (MAPA, 2021).

España está considerada como país libre de enfermedad sin vacunación por la OIE. Sin embargo, la zona Mediterránea está catalogada oficialmente como área de riesgo de introducción de la PPR por su cercanía con la región infectada del Magreb (Baazizi et al., 2017). Entre los años 2015-2017 se efectuó el primer estudio de seroprevalencia en España frente a la PPR tanto en animales domésticos como salvajes a lo largo de toda la CCAA de Andalucía con el objetivo de comprobar la circulación o no del agente. El resultado fue que ninguno de los sueros analizados resultó positivo al PPRV. Por otro lado, en esta región abundan las poblaciones de rumiantes salvajes en libertad, especialmente los ciervos rojos y que a menudo comparten su hábitat con el ganado doméstico en sistemas de producción extensivo, favoreciendo la transmisión entre especies y poniendo en peligro la supervivencia de muchas especies autóctonas que nunca han estado en contacto con el agente (Cano et al., 2020). Si la enfermedad llegase a España, la ausencia de vacunación y el hecho de no haber estado nunca en contacto con el agente haría que el ganado estuviese desprotegido en caso de brote y que las mortalidades y morbilidades alcanzasen el 90% incluso en animales adultos (Albina et al., 2013).

La OIE ofrece a partir de su portal Web Wahis la posibilidad de emprender un simulacro de introducción de enfermedades en países libres oficialmente, con el objetivo de evaluar el Plan de emergencia contra las enfermedades infecciosas peligrosas y las capacidades nacionales de preparación y respuesta rápida de los Servicios veterinarios durante emergencias zoonosológicas (Portal Wahis, 2021).

HOSPEDADORES

Las diferentes variedades de Morbillivirus pueden afectar a casi cualquier especie animal, tanto terrestre como acuática (Drexler et al., 2012). En concreto, la PPR es una patología propia de los pequeños rumiantes, tanto domésticos como salvajes. Dentro de los rumiantes domésticos, la especie caprina es la más contagiosa y susceptible clínicamente a la enfermedad, más que el ganado ovino, el cual es responsable en muchas ocasiones de la expansión silenciosa del agente (EFSA, 2015).

A medida que la enfermedad se ha ido extendiendo y conociendo más, resulta evidente que los pequeños rumiantes salvajes son igualmente susceptibles y podrían mostrar los mismos signos clínicos que los hospedadores naturales de la enfermedad, las ovejas y las cabras (Kul et al., 2007). Diferentes estudios han podido esclarecer en cierta medida que todas las especies de antílopes son

especialmente susceptibles al PPRV y que además otras especies de pequeños rumiantes salvajes como el impala o la gacela presentan una prevalencia a la enfermedad relativamente alta en África y Oriente Medio (Fernández-Aguilar et al., 2018). Diversos análisis filogenéticos indican que el linaje 4 es el mayoritariamente aislado en los brotes de ungulados salvajes reportados hasta el momento (Puvrot et al., 2020).

Además de los pequeños rumiantes domésticos y salvajes, se ha demostrado que el PPRV puede infectar con éxito a otros hospedadores atípicos, como el ganado vacuno, búfalos, cerdos, jabalíes y camellos. Estos animales cuando se infectan no suelen mostrar ningún signo clínico o muy leves, pues el agente no es capaz de replicarse en ellos de manera efectiva y su capacidad de transmisión es muy limitada (Mariner et al., 2016). Tanto los bovinos domésticos como los búfalos se consideran huéspedes finales y podrían no desempeñar ningún papel significativo en la epidemiología de la enfermedad, aunque serológicamente se han detectado anticuerpos específicos contra el agente (Aziz et al., 2018). En cerdos se ha descrito una infección subclínica cuando se inocula el linaje 2 experimentalmente o por contacto con cabras infectadas, pero no son capaces de transmitir el virus, si bien los últimos estudios han mostrado signos clínicos en jabalíes infectados con el linaje 4 y transmisión interespecífica (imagen 1) (Schulz et al., 2018). Incluso en fosas nasales de perros en contacto con rebaños de pequeños rumiantes se ha detectado material genético correspondiente al PPRV (Ratta et al., 2016). En los últimos años se han informado de varios casos de infección hiperaguda por el PPRV en camellos y dromedarios, en muchos de los cuales se ha expresado la enfermedad clínicamente, incluso acompañada de altos índices de mortalidad y abortos en hembras gestantes (imagen 2) (Khalafalla et al., 2010). Este primer informe podría suponer una alarma importante sobre la reversión de virulencia del agente en especies no comunes (MAPA, 2021). Se ha valorado la posibilidad de que especies como el oso pardo o el corzo puedan ser susceptibles a la enfermedad, aunque por el momento no hay evidencias que puedan sugerir que esto ocurra (Khalafalla et al., 2010). Por último, no se debe descartar la posibilidad de que los murciélagos o pequeños mamíferos roedores puedan tener un papel como portadores del PPRV, pues hasta el momento se ha demostrado que actúan como reservorios de hasta 66 miembros de Morbillivirus diferentes (Drexler et al., 2012).



Imagen 1. Jabalí con descarga nasal de carácter muco-purulento tras una infección aguda por el PPRV (Schulz et al., 2018).



Imagen 2. Grupo de camellos muertos por un brote hiperagudo de PPR (Khalafalla et al., 2010).

PATOGENIA

Una característica fundamental de los Morbillivirus es que utilizan los mismos receptores celulares para entrar en las células diana del hospedador, lo que ha favorecido un mayor entendimiento de la patogénesis de la enfermedad (Mühlebach et al., 2011). De este modo, al igual que el virus del sarampión humano y del moquillo canino, el PPRV interacciona con dos receptores diferentes de las células del hospedador: la molécula de activación linfocítica de señalización F1 o SLAMF1 y el nectin-4 (Baron et al., 2017). El primero se expresa exclusivamente en células de carácter inmunitario como las células dendríticas, linfocitos B y T o macrófagos tanto en circulación como en órganos linfoides, mientras que el nectin-4 es el receptor específico de las células epiteliales del hospedador (Tatsuo et al., 2000). Este es el motivo por el que se dice que los Morbillivirus son tanto epiteliotropos como linfotropos (Mühlebach et al., 2011). El descubrimiento de estos dos receptores ha resultado clave para entender hoy en día el tropismo y la patogenia de este tipo de agentes virales (Laksono et al., 2016). Por su parte, es la hemaglutinina viral H la glicoproteína responsable de interactuar inicialmente con dichos receptores. Igualmente, la proteína viral M representa un papel crucial en el ensamblaje y salida del virus de la célula receptora a la que previamente ha infectado (Abdullah et al., 2018).

El modelo actual considera a SLAMF1 como el receptor de entrada clave del PPRV en las células inmunitarias del tracto respiratorio superior, las cuales son las primeras en infectarse. Éstas, migran a los linfonodos locales orofaríngeo, mandibular y tonsilares, iniciando una fuerte replicación (Truong et al., 2014). Posteriormente, tras 3-4 días, se produce una diseminación sistémica vía sanguínea o linfática. En esta fase, el receptor nectin-4 epitelial sirve como receptor de entrada del agente en una

gran variedad de órganos (Laksono et al., 2016). La principal diana del PPRV son la mucosa gastrointestinal, aparato respiratorio y órganos linfoides como linfonodos, médula ósea y bazo, aunque una vez que el proceso se ha diseminado sistémicamente, cualquier órgano es susceptible de sufrir el asentamiento del virus y alterar su funcionalidad (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012). Finalmente, se produce la salida hacia la luz intestinal o respiratoria para ser eliminado mediante la tos o las heces al ambiente y contagiar a nuevos animales susceptibles (Abdullah et al., 2018). Por otro lado, diferentes estudios han determinado que el daño primario en la placenta causado por el *Pestivirus* causante de la Enfermedad de la Frontera facilita la transmisión vertical del PPRV en hembras gestantes en caso de co-infecciones. Del mismo modo, el daño cerebral causado por el BDV en fetos y neonatos infectados facilita el paso del PPRV al cerebro de éstos, resultando una infección de neuronas y células de la glía, aunque en infecciones separadas el agente no presenta tropismo nervioso ni reproductivo (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).

CUADRO CLÍNICO

La PRR es una enfermedad de carácter sistémico (Albina et al., 2013). Hay diferentes formas clínicas en las que puede aparecer la enfermedad. La forma hiperaguda es propia de animales muy jóvenes sin inmunidad o poblaciones que no han estado nunca con el agente (Puvrot et al., 2020), mientras que la forma subaguda prevalece en zonas endémicas y la subclínica en hospedadores inusuales (MAPA, 2021).

No obstante, la forma aguda es la más frecuentemente descrita tanto en pequeños rumiantes domésticos como salvajes. En cabritos y corderos la mortalidad y morbilidad puede llegar al 100%, mientras que en animales jóvenes de entre cuatro meses y dos años de edad es del 40%. En animales adultos sanos puede llegar a superar el 10% (Banyard et al., 2010). Por su parte, en animales salvajes como gacelas y antílopes puede alcanzar picos del 50%, acompañado de una gran capacidad de diseminación del agente, lo que puede poner en serio peligro la supervivencia de estas especies (Kinimi et al., 2020).

Los signos que caracterizan la enfermedad suelen ser similares tanto en pequeños rumiantes domésticos como salvajes (Schulz et al., 2018). Su aparición repentina comienza con una fiebre alta de 40-41°C (Albina et al., 2013), que dura de 5 a 8 días, para posteriormente volver a valores normales de temperatura con recuperación del animal, donde la inmunidad obtenida será muy duradera (Mariner et al., 2016) o bien disminuir por debajo de lo fisiológico poco antes de la muerte definitiva (Parida et al., 2019). A los 2-3 días P.I comienza a aparecer una secreción nasal, oral y ocular intensa de carácter sero-mucoso que cada vez se hace más abundante y puede evolucionar a mucopurulento (Kgotlele et al., 2014). Ello a la larga puede derivar en la formación de costras en

ollares, labios y párpados que lleven a una oclusión nasal y palpebral (imagen 3) (Ugochukwu et al., 2019). Si el daño en el aparato respiratorio se agrava, puede desencadenarse una situación de bronconeumonía que se traduzca en una grave disnea y tos con respiración de tipo abdominal (Munir, 2014).

Aproximadamente 3 días después de los signos respiratorios, el aparato digestivo empieza a alterarse de forma importante, haciéndose evidente la congestión y erosiones en mucosa oral. Esto se traduce clínicamente en ptialismo y halitosis fétida (imagen 4) (Sen et al., 2010). Por otro lado, es muy frecuente la inflamación de la mucosa gastrointestinal causando una diarrea acuosa intensa, fétida e incluso sanguinolenta (imagen 5) (Chukwuebuka et al., 2020). Esto puede ser grave en animales jóvenes, por la deshidratación, pérdida proteica, emaciación y anorexia secundaria que puede generarse (imagen 6) (MAPA, 2021). Por su parte, el daño en los órganos linfoides conduce a inmunodepresión, la cual puede favorecer la proliferación de patógenos oportunistas secundarios de origen bacteriano como *Mannheimia haemolytica* (Kamel et al., 2019), *Pasteurella spp*, *E. coli* y *Mycoplasma*, que compliquen el cuadro y lleven irremediablemente a la muerte del animal (Kumar et al., 2014). Por último, las hembras gestantes pueden abortar si se infectan durante la gestación, fruto de la alta pirexia (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).



Imagen 3. Cabra infectada con el PPRV. Descarga nasal muco-purulenta con formación de costras en los ollares y párpados pegados (Albina et al., 2013).



Imagen 4. Oveja infectada con el PPRV. Encías congestivas y con inicio de ulceración que llevan a halitosis y ptialismo (Balamurugan et al., 2014).



Imagen 5. Diarrea fétida observada en los estadios finales de la PPR (Kgotlele et al., 2014).



Imagen 6. Oveja caquéctica infectada por el PPRV (rica, 2021).

LESIONES

El tropismo epitelial y linfoide del PPRV va a limitar las lesiones al aparato respiratorio, digestivo y órganos linfoides principalmente (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).

En el aparato respiratorio pueden verse afectadas las vías altas, con fosas nasales congestivas, petequias y erosiones en la mucosa nasal, cornetes, laringe y tráquea (imagen 7) (Kgotlele et al., 2014). Si la lesión avanza puede llegar a apreciarse una importante consolidación pulmonar de color rojo oscuro que se extiende por los lóbulos craneales hasta causar una bronconeumonía catarral-fibrinosa, que puede evolucionar con el tiempo a una bronconeumonía intersticial (imágenes 8-9) (Truong et al., 2014).

En la parte alta del aparato digestivo es notoria la estomatitis erosivo-necrótica en el interior de labios, paladar, encías o lengua (imagen 10) (Sen et al., 2010). La otra lesión característica es la enteritis hemorrágica o necrótico-ulcerativa que se produce a lo largo de la mucosa del duodeno craneal e íleon terminal (imagen 11) (Munir, 2014). Por su parte, las lesiones hemorrágicas en la mucosa de ciego, colon y recto dan lugar a las llamadas “rayas de cebra”, lesión considerada como patognomónica de esta enfermedad (imagen 12) (MAPA, 2021).

En cuanto a los órganos linfoides, las placas de peyer suelen aparecer ulceradas y necrosadas. También se hace muy evidente la linfadenitis de los nódulos linfáticos mesentéricos (imagen 13) (Truong et al., 2014), orofaríngeos, mandibulares o mediastínicos. Por su parte, el bazo puede estar congestivo y ligeramente aumentado de tamaño (MAPA, 2021).

Otras lesiones menos frecuentes, que pueden aparecer si el proceso es muy severo, son la hepatomegalia y vulvovaginitis (Ugochukwu et al., 2019). Si la infección se extiende a la región ocular puede llegar a producirse una severa queratitis ulcerativa (imagen 14), la cual cause opacidad corneal unilateral y conjuntivitis. En rumiantes salvajes puede incluso acompañarse de laminitis (Aziz et al., 2018). No obstante, es importante resaltar que, en la forma aguda, casi cualquier órgano puede estar hiperémico y alterado, pues se trata de una patología sistémica (Ugochukwu et al., 2019).



Imagen 7. Tráquea con focos hemorrágicos y contenido espumoso en la luz (Khan et al., 2018).

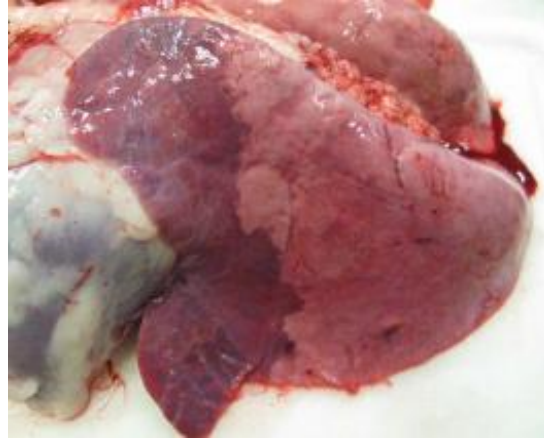


Imagen 8. Bronconeumonía catarral en lóbulos apicales de una oveja joven infectada por el PPRV (Truong et al., 2014).

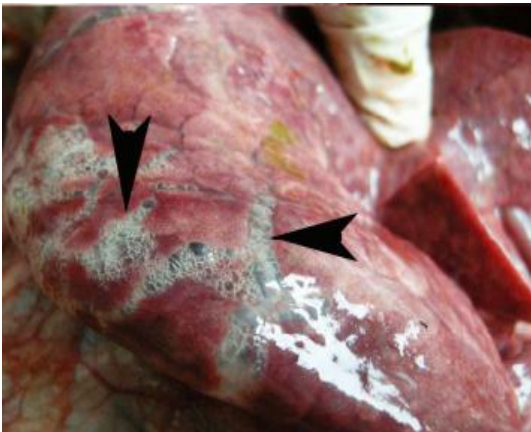


Imagen 9. Depósitos de material fibrinoso y enfisema en un pulmón con bronconeumonía intersticial de una cabra joven infectada por el PPRV (Khan et al., 2018).



Imagen 10. Glositis y estomatitis necrótico-ulcerativa en una cabra infectada por el PPRV (Sen et al., 2010).

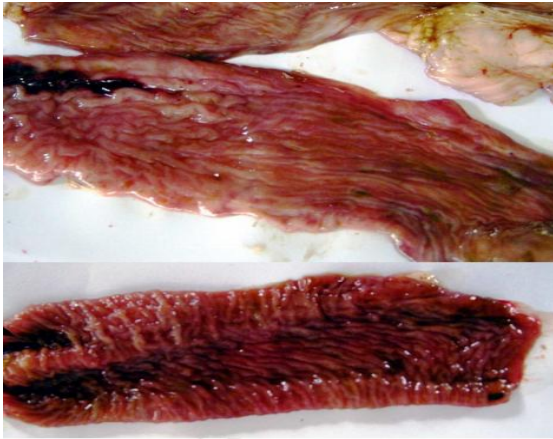


Imagen 11. Enteritis necrótico-hemorrágica en oveja y cabra infectadas por el PPRV (Balamurugan et al., 2014).



Imagen 12. Marcas congestivas y hemorrágicas en la mucosa de colon (rayas de cebra) (Balamurugan et al., 2014).



Imagen 13. Linfonodos mesentéricos edematosos y congestivos en cabra infectada por el PPRV (Balamurugan et al., 2014).



Imagen 14. Queratitis ulcerativa en cabrito infectado por el PPRV (Munir, 2014).

HISTOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

Histológicamente, se observan grandes regiones necrótico-hemorrágicas acompañadas de una intensa infiltración de macrófagos mononucleares pueden observarse en el tracto digestivo y bazo (imágenes 15-16) (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012). Del mismo modo, en hígado y riñón pueden aparecer áreas de necrosis, hemorragias, degeneración e infiltración mononuclear (imagen 17) (Khan et al., 2018). En cuanto al pulmón, suele predominar una bronconeumonía intersticial con infiltración leucocitaria masiva en septos alveolares, zonas hemorrágicas con infiltración de eritrocitos y neumocitos tipo II, así como la acumulación de exudado sero-fibrinoso en la luz alveolar (imagen 18)

(Khalafalla et al., 2010). En los lugares de replicación del PPRV, como son las tonsilas, linfonodos orofaríngeos y mandibulares pueden observarse marcados focos de necrosis, depleción linfocitaria e infiltración mononuclear (imagen 16) (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012). Por otro lado, en el tracto gastrointestinal, tejido linfoide y vías respiratorias bajas pueden ser evidentes los cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos (Puvrot et al., 2020), así como numerosos sincitios multinucleados degenerados, ambas lesiones consideradas muy relevantes de la enfermedad (imagen 19) (Truong et al., 2014). Por último, en co-infecciones de PPR y Border Disease, el PPRV es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y causar daño en motoneuronas y células de la glía a lo largo de todo el SNC (imagen 20) (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).

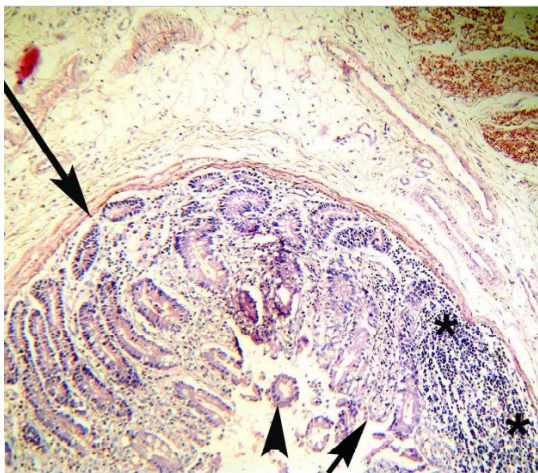


Imagen 15. Intestino de una cabra muerta por PPR. Se observa la atrofia de las vellosidades intestinales (flechas), acompañado de necrosis y desprendimiento éstas (cabeza de flecha). Hay un infiltrado mononuclear y neutrofilico difuso en la lámina propia (asterisco), junto con edema y engrosamiento de la submucosa (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).

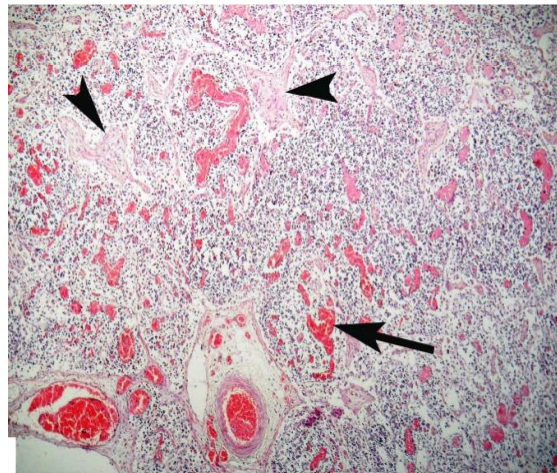


Imagen 16. Bazo de una oveja muerta de PPR mostrando una marcada depleción linfocitaria en la pulpa blanca (cabezas de flecha), hiperemia (flecha) e infiltración de macrófagos, células plasmáticas y neutrófilos en los espacios sinusoidales (Truong et al., 2014).

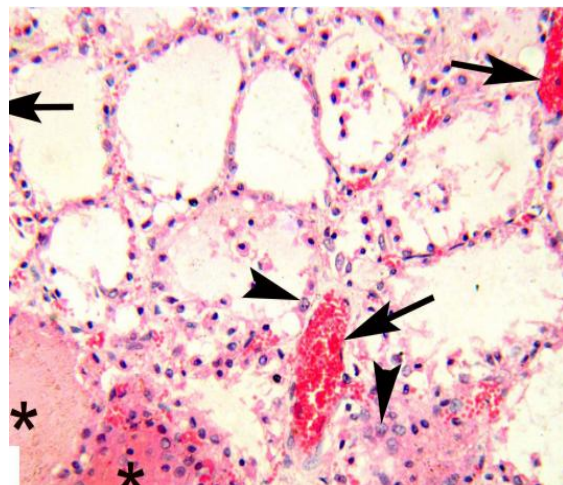
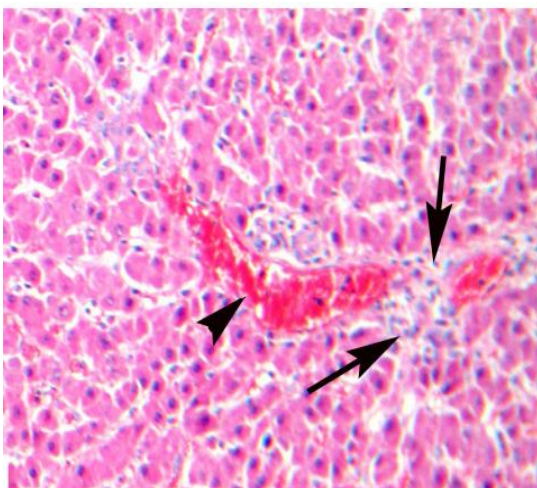


Imagen 17. Hígado de una cabra muerta por PPR mostrando hiperemia (cabeza de flecha), infiltración celular (flechas) y muchos hepatocitos en fase de degeneración (Truong et al., 2014).

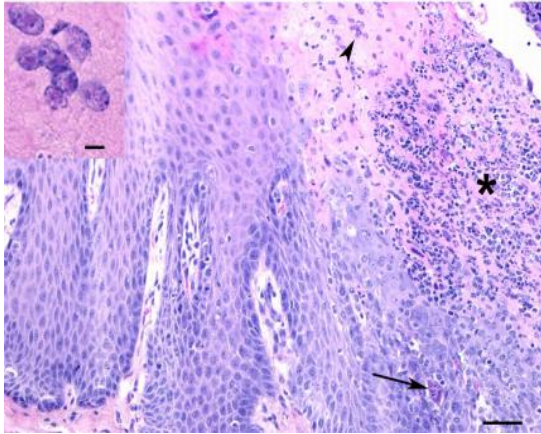


Imagen 18. Pulmones de una cabra muerta de PPR mostrando lesiones de bronconeumonía: alvéolos llenos líquido edematoso mezclado con exudado fibrinoso (asteriscos), hiperemia (flechas), numerosos macrófagos alveolares y un número moderado de neutrófilos en los septos interalveolares engrosados (cabeza de flechas) (Khan et al., 2018).

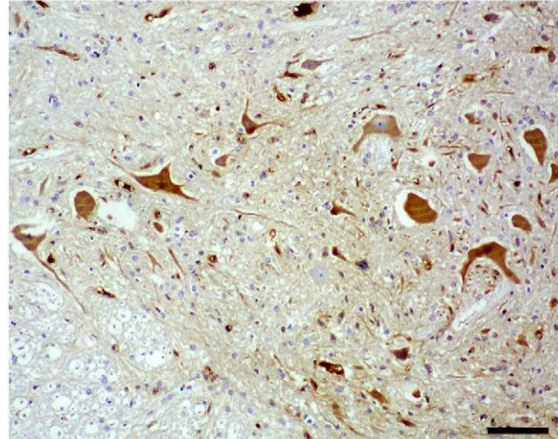


Imagen 19. Tonsila de una cabra infectada por el PPRV, donde se aprecian las células sincitiales multinucleadas (flecha) y los cuerpos de inclusión intranucleares (cabeza de flecha) (Truong et al., 2014).

Imagen 20. Médula espinal de cordero con presencia positiva del antígeno del PPRV en motoneuronas y células de la glía. Inmunohistoquímica (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).

INMUNODEPRESIÓN EN LA PPR

Los interferones son un grupo de citoquinas que realizan un papel importante en la modulación de la respuesta inmune adaptativa. Es bien conocido que los Morbillivirus inhiben la señalización del interferón por parte de la proteína V viral (Kumar et al., 2014). Además, su tropismo por los órganos linfoides va a evidenciar una leucopenia general que va a tener una duración de aproximadamente dos semanas desde la aparición de los signos (Parida et al., 2019). Dicha leucopenia es variable en gravedad, mostrando una pérdida de hasta el 90% de los leucocitos circulantes en caso de infección con las cepas más virulentas (EFSA, 2015). Se pueden ver especialmente afectados los linfocitos T CD4+, CD8+, WC1+, linfocitos B CD21+ B y el complejo de histocompatibilidad tipo II (figura 5). Se sabe por los extensos estudios sobre el virus del sarampión humano que la infección también puede llegar a provocar una inmunosupresión a largo plazo que genera una pérdida de la respuesta inmunitaria de recuerdo por la destrucción de linfocitos T CD4+

de memoria en los linfonodos. De confirmarse, estos animales podrían volverse susceptibles a enfermedades contra las que habían sido vacunados previamente (Baron et al., 2017).

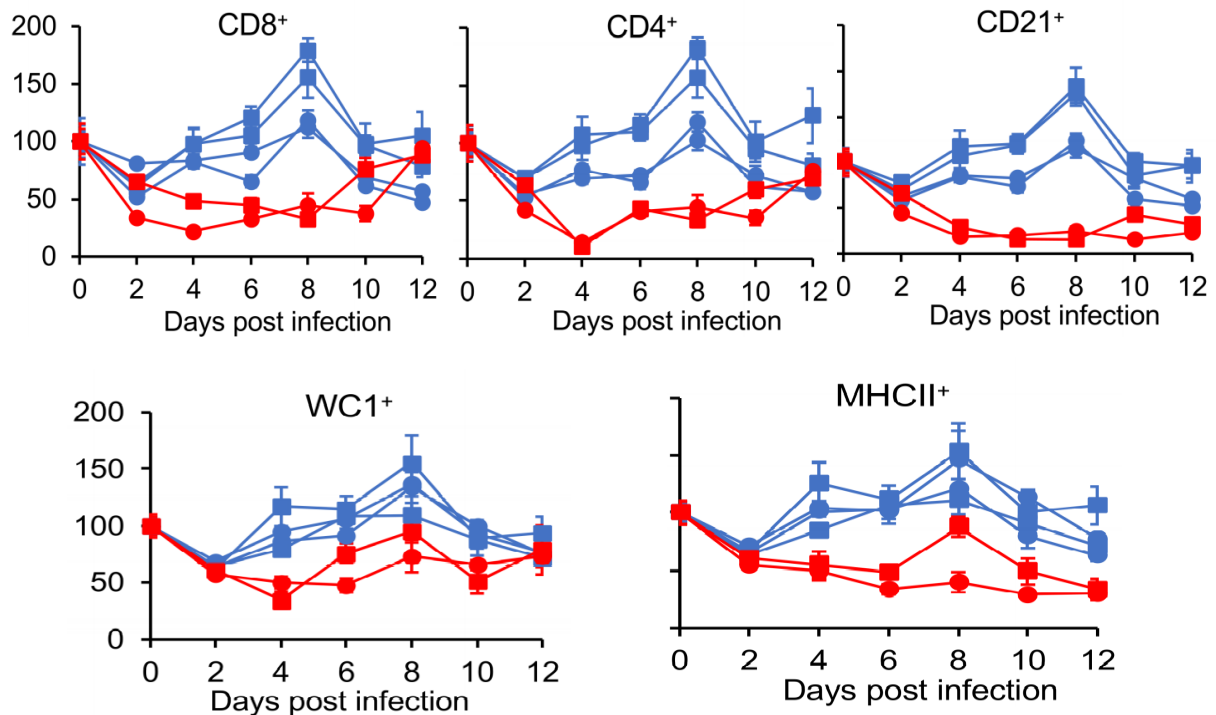


Figura 5. Efecto de la infección por el PPRV de virulencia media (Sudan/72) sobre los diferentes subtipos de células inmunes más susceptibles a sufrir depleción transitoria, en animales vacunados (línea azul) y en animales no vacunados (línea roja) (Kumar et al., 2014).

POTENCIAL ZONÓTICO DE LA PPR

Una proporción significativa de las pandemias virales se producen tras eventos de transmisión zoonótica en los que virus animales mutan espontáneamente y saltan a las poblaciones humanas (Lloyd-Smith, 2013). En este sentido, se ha descubierto en estudios *in vitro* que una mutación en tan sólo un aminoácido de la secuencia que compone la proteína hemaglutinina (H) del PPRV puede superar la restricción de hospedador e interactuar activamente con los receptores SLAMF1 de las células diana humanas, lo que convertiría a la PPR en una enfermedad zoonótica (Abdullah et al., 2018).

No se debe descartar el hecho de que la erradicación de la PPR y el fin de la vacunación pueda volver susceptibles a los PR y bóvidos frente a otros Morbillivirus similares de los que se cree que están protegidos por la cierta inmunidad cruzada que ofrecen las vacunas atenuadas (Baron et al., 2017). De hecho, desde que finalizó el plan de vacunación bovino tras la erradicación de la RP en 2011, se han notificado varias infecciones efectivas de moquillo canino en vacas (Bieringer et al., 2013).

Además, la inminente erradicación del sarampión humano podría dejar paso a la emergencia de otros Morbillivirus como el PPRV en poblaciones humanas cuando se deje de vacunar, debido al gran poder mutagénico de estos virus, la semejanza genética y la ya citada inmunidad cruzada que parece existir entre todos ellos (Bieringer et al., 2013).

La aceptación universal de SLAMF1 y Nectin-4 como principales receptores de los Morbillivirus ha incitado a realizar una fuerte investigación sobre la caracterización genética de estas proteínas receptoras de cara a establecer el posible papel de éstas en la determinación del huésped según el agente. Este uso conservado del receptor es probablemente el resultado de una evolución directa a partir de un único ancestro común (figura 6). Aunque el huésped inicial de este virus ancestral es desconocido, se ha establecido una relación específica entre el MeV y el virus de la RP (RPV) y existen pruebas genéticas que apoyan que el MeV surgió en los humanos tras un evento de transmisión zoonótica, quizás durante la domesticación del ganado (Abdullah et al., 2018).

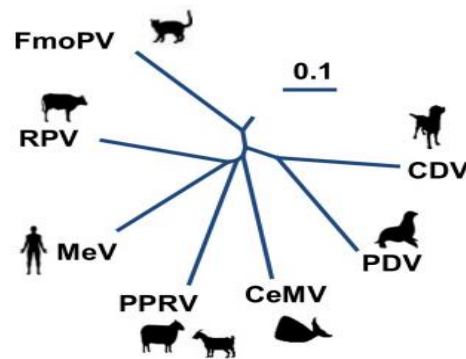


Figura 6. Árbol filogenético de los diferentes tipos de morbillivirus y su especificidad de especies a partir de un ancestro común.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La similitud de tropismo, patogénesis, contagiosidad, cuadro clínico y lesiones, además de la idéntica distribución geográfica hace que la PPR se pueda confundir a nivel de campo con varias enfermedades de diversa etiología (Kardjad, 2018).

La Pleuroneumonía Contagiosa Caprina, causada por la bacteria *Mycoplasma capricolum subespecie capripneumoniae* (Mccp) afecta principalmente al tracto respiratorio de las cabras (Jores et al., 2020), acompañado de fiebre alta asociada a un comportamiento letárgico y una pérdida de apetito, así como secreción nasal sero-mucosa, tos dolorosa, taquipnea y disnea (Iqbal et al., 2019). La mortalidad puede llegar al 80-100% debido a la severa pleuroneumonía serofibrinosa lobar que caracteriza a la enfermedad (Jores et al., 2020). La ausencia de diarreas o lesiones erosivo-necróticas en la mucosa oral pueden ser un aspecto diferencial respecto a la PPR.

La Fiebre Aftosa es una enfermedad muy contagiosa causada por un *Aphthovirus*, perteneciente a la familia *Picornaviridae*. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por fiebre alta y lesiones de carácter ulcero-erosivo o presencia de ampollas/aftas en labios, mucosa oral, patas y entre pezuñas, dependiendo de la fase de la enfermedad (Cao, Lu y Liu, 2016). Por otro lado, el ganado ovino y caprino son considerados hospedadores de mantenimiento, acompañado de un cuadro clínico más leve que en vacuno, mientras que la alta mortalidad sólo se observa en animales jóvenes debido a miocarditis aguda (Díaz-San Segundo et al., 2016). El momento principal en el que clínicamente pueden confundirse ambas enfermedades es en la fase en la que las vesículas se rompen, creándose erosiones y úlceras temporales muy similares a las que ocurren en la PRR (Kardjad, 2018). Por el contrario, no suele haber afección respiratoria ni digestiva.

La Lengua Azul es una grave enfermedad vírica típica de rumiantes caracterizada por la inflamación generalizada de las membranas mucosas, edemas y hemorragias, responsables de la muerte de hasta el 75% del ganado en aquellos rebaños en los que está presente (Kardjad, 2018). El agente etiológico pertenece al género *Orbivirus* y familia *Reoviridae*, el cual es transmitido a través de vectores artrópodos, como los dípteros del género *Culicoides* (Kyriakis et al., 2015). Aspectos diferenciales de ambas podrían ser la mayor susceptibilidad del ganado ovino, mientras que en el caprino es rara (Ranjan, Minakshi y Prasad, 2015), además de que la mortalidad es algo más baja en caso de brote. Por otro lado, en la Lengua Azul parece no haber afección al intestino delgado, mientras que los edemas generalizados son predominantes, menos frecuentes en la PRR. Las lesiones en la banda coronaria que dan cojera y las hemorragias en la arteria pulmonar son muy características. (Kyriakis et al., 2015). Por último, calcular la abundancia de *culicoides* en una zona donde hay casos dudosos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de ambas enfermedades (Ranjan, Minakshi y Prasad, 2015).

La Viruela ovina y caprina son dos enfermedades de carácter muy contagioso, cuyo agente etiológico son los *Poxvirus*, en el que se encuentra el género *Capripoxvirus*, el cual engloba al *Poxvirus ovino* (SPP) o virus de la viruela ovina y al *Poxvirus caprino* o virus de la viruela caprina (GTP) (Kardjad, 2018). Ambas son enfermedades sistémicas, caracterizadas principalmente por las lesiones cutáneas, pero también internas, especialmente pulmonares (Spyrou y Valiakos, 2015). Aspectos diferenciales pueden ser que no se conocen hospedadores salvajes, la mortalidad más baja (5-10%), y que las lesiones cutáneas costrosas suelen aparecer en más regiones que en la PRR, como en zonas inguinal, testículos u orejas (Bergqvist, Kurban y Abbas, 2017).

La Pasterelosis es una de las patologías más frecuentes del ganado ovino y caprino. La más común es la llamada pasterelosis respiratoria, causada por la bacteria *Mannheimia haemolytica* biotipo A, que produce el típico cuadro respiratorio agudo (fiebre, secreción nasal, ocular, disnea y tos ocasional),

acompañado de una neumonía catarral-fibrinosa con consolidación de lóbulos apicales en función de la gravedad del cuadro (MAPA, 2021). La estabulación, prácticas higiénicas y de manejo deficientes y el estrés favorecen la manifestación de la enfermedad, pero no es contagiosa, pues el agente causal se encuentra de manera rutinaria en las vías respiratorias altas de animales sanos (Chakraborty et al., 2014). Por su parte, la mortalidad asociada a animales adultos es baja (2-3%). Las lesiones se focalizan casi exclusivamente en el aparato respiratorio, y no son de carácter necrótico-hemorrágico, como sí lo son en la PPR. Desde el punto de vista histopatológico, los leucocitos fusiformes en forma de células de grano de avena (células picnóticas) localizados en los alveólos pueden ayudar en el DD con la PPR (Hanthorn et al., 2014).

Algunos autores han relacionado la PPR con infecciones parasitarias secundarias por helmintos como los nematodos o protozoos como los coccidios con tropismo respiratorio y digestivo respectivamente. Por otro lado, algunas intoxicaciones por plantas tóxicas pueden dar una sintomatología sistémica similar a la de la PPR (MAPA, 2021). Además, las enfermedades bacterianas concurrentes, secundarias a la inmunodepresión generada por el PPRV, pueden hacer que los signos clínicos sean causados por varios patógenos al mismo tiempo, por lo que es posible que al final no esté implicado un sólo agente. Por tanto, pese a que el diagnóstico clínico puede hacer sospechar de unas patologías y descartar otras, para confirmar el diagnóstico etiológico de manera definitiva hay que recurrir a técnicas laboratoriales (Kumar et al., 2014).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PPR suele realizarse mediante una mera observación clínica, y en los casos típicos, los animales muestran signos característicos, con presencia de fiebre repentina muy alta, descargas nasales y diarrea en ovinos y caprinos, mientras que en el mismo rebaño el ganado bovino no está afectado (OIE, 2021). En el caso de recurrir a técnicas laboratoriales se puede realizar una confirmación serológica o virológica (Kamel y El-Sayed, 2019). La sangre o suero son las muestras de elección para el diagnóstico serológico, mientras que las excreciones nasales se consideran la muestra más apropiada para el diagnóstico molecular del PPRV. Por el contrario, en muestras salivares, oculares y fecales de animales infectados, la detección es intermitente, si bien su excreción se puede extender varias semanas después de la recuperación del paciente (Parida et al., 2019).

El diagnóstico directo puede basarse en el aislamiento del virus en cultivo celular tipo Vero, que logra resultados eficaces en relativamente poco tiempo (Albina et al., 2013). Para la detección de antígenos virales se emplea el ELISA directo de inmunocaptura, mientras que para la secuenciación genómica de segmentos virales lo más eficaz y sensible son la RT-PCR o incluso las RT-PCR de un sólo paso (la técnica más sensible y cara de todas) (imagen 21) (Kamel y El-Sayed, 2019). Por otro lado, en

las células epiteliales de bronquios, bronquiolos y tráquea, así como células sincitiales patológicas y macrófagos alveolares puede ponerse de manifiesto al antígeno viral mediante técnicas de diagnóstico inmunohistoquímico directo (imagen 22) (Kumar et al., 2014). Sin embargo, la detección de anticuerpos específicos contra el PPRV como método indirecto de diagnóstico, mediante la técnica laboratorial ELISA competitivo es la forma más común y económica de demostrar la evidencia de infección en un área geográfica, ya que los anticuerpos contra el virus permanecen en los animales infectados durante un largo período de tiempo (MAPA, 2021).

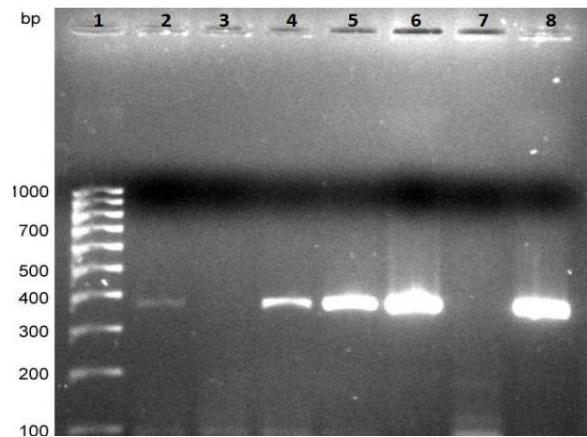


Imagen 21. Electroforesis de una RT-PCR de un sólo paso para la PPR (Khan et al., 2018). Columna 1 = Escala (pb); Columna 2 = Muestra de bazo; Columna 3 = Control negativo; Columna 4 = Muestra de pulmón; Columna 5 = Muestra de linfonodo mesentérico; Columna 6 = Muestra de linfonodo braquial; Columna 7 = muestra de hígado; Columna 8 = control positivo.

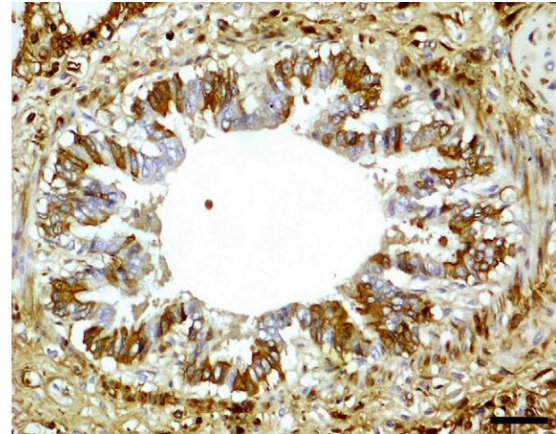


Imagen 22. Pulmón de cordero positivo al antígeno del PPRV en células epiteliales bronquiolares. Inmunohistoquímica (Toplu, Oguzoglu y Albayrak, 2012).

Sin embargo, algunas de las técnicas anteriores requieren de equipos laboratoriales caros, sofisticados y que precisan de formación específica (Kinimi et al., 2020). Por ello, en los últimos años se han efectuado ensayos de amplificación de la recombinasa polimerasa en tiempo real (RT-RPA) para la detección molecular sencilla y rápida del PPRV en entornos con recursos limitados. Dichos ensayos son capaces de ofrecer resultados en poco tiempo y con un buen rendimiento diagnóstico en comparación con la RT-qPCR (Kamel y El-Sayed, 2019). Otra herramienta de detección molecular prometedora y que se considera adecuada es la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP) con el objetivo de la amplificación y detección de determinados segmentos genéticos del ARN del PPRV (Mahapatra et al., 2019). Estos ensayos han demostrado ser rentables, rápidos y que cumplen con las sensibilidades y especificidades diagnósticas necesarias (Njeumi et al., 2020). Por su parte, los dispositivos de flujo lateral (LFD) parecen ser adecuados para un diagnóstico rápido a nivel de campo, ya que son fáciles de manejar y transportar, están disponibles a bajo coste y ofrecen resultados en menos de 30 minutos (Baron et al., 2014). Sin

embargo, aunque los LFD que detectan antígenos son altamente específicos, muestran deficiencias en la sensibilidad (Mettenleiter et al., 2020).

Por último, se ha desarrollado recientemente una herramienta diagnóstica llamada "FASTCHECKFLI PPR-like", un protocolo de extracción optimizado de ácido nucleico basado en microesferas magnéticas (Kinimi et al., 2020). Dicha extracción rápida se ha combinado con la elaboración de una RT-qPCR de alta velocidad para la detección simultánea del genoma del PPRV y varios patógenos importantes en el diferencial como la Fiebre aftosa, los *Poxvirus* y *Mycoplasma capricolum subsp. Capripneumoniae* (Mariner et al., 2016). En definitiva, con este protocolo se podría conseguir a nivel de campo un diagnóstico fiable de la enfermedad en animales sospechosos en menos de una hora, útil en aquellos lugares en los que se necesita un diagnóstico rápido y barato (Mettenleiter et al., 2020). Se están desarrollando técnicas que diferencian a nivel de campo un linaje de otro, basándose en las diferentes secuencias que codifican a las proteínas virales N y F en cada linaje (Baron et al., 2017).

TRATAMIENTO

No hay actualmente ningún medicamento antiviral aprobado para hacer frente específicamente al PPRV, al igual que pasa en la mayoría de agentes virales (Hang et al., 2021). Algunos antibióticos y antiparasitarios pueden emplearse para el control de las infecciones secundarias a la inmunodepresión producida por el agente viral primario (Ugochukwu et al., 2019). En este sentido, la combinación de algunos quimioterápicos como aciclovir, oxitetraciclina e ivermectina tienen efectos positivos sobre la temperatura de animales infectados con el PPRV, estabilizándola a rangos normales y fisiológicos. De igual modo, aumentan la supervivencia del hospedador susceptible y reducen sensiblemente la mortalidad de éstos al estabilizar los valores normales de frecuencia cardíaca y respiratoria (tabla 1-4) (Chukwuebuka et al., 2020). El empleo de antidiarreicos en animales jóvenes puede reducir la deshidratación secundaria y la severidad de los signos digestivos (Ugochukwu et al., 2019). Dichos efectos son más notorios si se emplean combinando estos fármacos que por separado y mucho más significativos que si no se empleara ninguna estrategia terapéutica (tabla 1-4) (Chukwuebuka et al., 2020). En base a esto, el uso de estos agentes quimioterápicos, sumado con unas prácticas higiénicas adecuadas, buen manejo, cuarentenas eficaces, junto con alimento y bebida accesible de calidad en todo momento tiene claros efectos positivos sobre la enfermedad y complementan a la vacunación necesaria (Munir, 2014).

TR

Week	Group 1 (combined)	Group 2 (Acyclovir)	Group 3 (Ivermectin)	Group 4 (Oxytetracycline)	Group 5 (Untreated)
0	38.33 ± 0.25 ^a	38.23 ± 0.32 ^a	38.42 ± 0.30 ^a	37.84 ± 0.16 ^a	38.28 ± 0.15 ^a
1	38.58 ± 0.26 ^a	38.07 ± 0.32 ^a	37.86 ± 0.20 ^a	38.44 ± 0.16 ^a	38.29 ± 0.31 ^a
2	38.31 ± 0.20 ^a	38.88 ± 0.45 ^a	38.89 ± 0.23 ^a	38.58 ± 0.27 ^a	40.84 ± 0.47 ^b
3	37.65 ± 0.31 ^b	39.60 ± 0.15 ^b	38.50 ± 0.31 ^b	38.25 ± 0.18 ^b	0.00 ± 0.00 ^a

FC

Week	Group 1 (combined)	Group 2 (Acyclovir)	Group 3 (Ivermectin)	Group 4 (Oxytetracycline)	Group 5 (Untreated)
0	95.85 ± 5.20 ^a	106.28 ± 5.31 ^a	108.57 ± 6.70 ^a	99.62 ± 4.40 ^a	101.81 ± 5.57 ^a
1	97.71 ± 4.37 ^a	98.28 ± 5.63 ^a	100.19 ± 5.94 ^a	100.14 ± 5.12 ^a	86.57 ± 2.92 ^a
2	107.05 ± 10.12 ^b	119.71 ± 8.94 ^b	126.29 ± 9.64 ^b	117.71 ± 4.29 ^b	81.33 ± 4.81 ^a
3	113.00 ± 9.31 ^{ab}	144.00 ± 6.73 ^b	125.00 ± 5.51 ^{ab}	120.00 ± 4.32 ^{ab}	0.00 ± 0.00 ^a

FR

Week	Group 1 (combined)	Group 2 (Acyclovir)	Group 3 (Ivermectin)	Group 4 (Oxytetracycline)	Group 5 (Untreated)
0	029.90 ± 1.40 ^{ab}	28.19 ± 1.35 ^a	32.76 ± 1.67 ^{ab}	31.24 ± 1.45 ^{ab}	33.52 ± 1.81 ^b
1	31.43 ± 2.63 ^{ab}	35.14 ± 1.65 ^b	31.90 ± 2.16 ^{ab}	33.23 ± 1.46 ^{ab}	28.57 ± 2.03 ^a
2	31.19 ± 2.14 ^a	30.29 ± 2.29 ^a	37.14 ± 4.16 ^a	27.57 ± 2.40 ^a	13.14 ± 6.69 ^a
3	32.50 ± 1.71 ^b	30.50 ± 2.99 ^b	34.00 ± 2.58 ^{ab}	25.00 ± 1.00 ^{ab}	0.00 ± 0.00 ^a

Tabla 1-3. Efecto de las diferentes estrategias terapéuticas sobre la temperatura rectal (TR), frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) de grupos de animales infectados con el PPRV (Chukwuebuka et al., 2020).

DAY	GROUP 1	GROUP 2	GROUP 3	GROUP 4	GROUP 5
0	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
7	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4
11	0/4	2/4	0/4	0/4	3/4
13	0/4	2/4	3/4	0/4	3/4
15	0/4	2/4	3/4	2/4	3/4
17	0/4	3/4	3/4	2/4	3/4
18	1/4	3/4	3/4	2/4	4/4
19	1/4	3/4	3/4	3/4	4/4

Tabla 4. Mortalidad/animales totales de grupos de cabras infectadas de forma natural con el PPRV y tratadas con diferentes regímenes terapéuticos (mismo régimen que en las tablas anteriores) (Chukwuebuka et al., 2020).

VACUNACIÓN

La vacunación está considerada como la manera más efectiva de controlar la enfermedad en zonas en la que está presente. Las únicas vacunas que se utilizan a nivel de campo actualmente son las vivas atenuadas (Kumar et al., 2014). Estas vacunas se administran vía subcutánea o intranasal en

función de la cepa empleada (Hang et al., 2021) e inducen una inmunidad de tipo humoral mediada por anticuerpos específicos contra PPRV y a su vez otra celular basada principalmente en la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ (EFSA, 2015). Una sola dosis de estas vacunas puede ofrecer una protección inmune duradera en ovejas y cabras durante un tiempo aproximado de 4 años (Sen et al., 2010). Además, se consideran vacunas seguras, sin efectos secundarios importantes de inmunodepresión sobre el hospedador vacunado y se cree que los animales vacunados carecen de capacidad efectiva de infectar a otros animales susceptibles con los que están en contacto en caso de reinfección (Baron et al., 2017). Sin embargo, este tipo de vacunas no han sido autorizadas en países no endémicos con riesgo de entrada, como es el caso de Europa, debido al riesgo de reversión de su virulencia (Hang et al., 2021).

A pesar de las indudables ventajas ofrecidas por este tipo de vacunas, el gran problema de éstas es su termosensibilidad en países de clima subtropical, donde la humedad es alta, las temperaturas extremas y los medios para mantener la cadena de frío limitados (Acosta, Hendrickx y McKune, 2019). El uso de determinados estabilizantes y diluyentes ha mejorado sensiblemente la termoestabilidad de la vacuna, de manera que se puede mantener activa y con plenas cualidades durante 24 horas a 37°C (Albina et al., 2013). Otros estudios al respecto afirman que su liofilización en un excipiente que contiene trehalosa como crioprotector la hace resistente a temperaturas de hasta 45°C durante un período de 14 días con una mínima pérdida de potencia (Balamurugan et al., 2014).

El otro gran problema de las vacunas atenuadas actuales es la imposibilidad de diferenciar animales vacunados de los infectados con la cepa salvaje (Holzer et al., 2016). Hasta ahora se han intentado emplear algunas alternativas y, aunque han demostrado ser eficaces, sólo se han empleado en algunas campañas de vacunación masiva, como en Marruecos (Fakri et al., 2015). En este sentido, el futuro parece estar ligado al empleo de vacunas marcadas (vacunas DIVA). Por lo tanto, ya se está trabajando activamente en varios laboratorios para crear una nueva vacuna anti-PPRV que pueda funcionar como una vacuna marcada (Baron et al., 2020):

Existen vacunas recombinantes vectoriales en la que se emplea al *Capripoxvirus* como vector de una serie de glicoproteínas inmunológicamente importantes del PPRV, como son la H y F, con el objetivo de ofrecer protección frente a los dos patógenos a la vez. El problema se encuentra en los animales que presentan inmunidad previa frente al *Capripoxvirus*, pues parece tener un efecto limitante sobre la efectividad de este tipo de vacunas (Baron et al., 2017), mientras que la protección posterior mediada por anticuerpos neutralizantes también es limitada (Cafour et al., 2014). Se han intentado desarrollar vacunas recombinantes que posean un factor de virulencia H mutado que induzca una

respuesta mediada por anticuerpos neutralizantes diferente a la de la cepa natural, lo que actuaría como vacuna marcada (Buczowski et al., 2012).

Otras variantes en fase de experimentación son el empleo de la ingeniería genética para usar larvas de gusano, insectos o plantas modificados genéticamente que expresen determinados factores de virulencia inmunológicamente importantes del PPRV (Balamurugan et al., 2014). Ofrecería la ventaja de la administración oral de la vacuna, lo que supondría un importante ahorro de tiempo y dinero. Otra estrategia recientemente desarrollada se basa en la creación de un PPRV recombinante modificado genéticamente que pueda inducir respuesta inmune eficaz y al mismo tiempo expresar antígenos del Cestodo *E. granulosus*, patógeno prevalente en los mismos países de la PPR (Liu et al., 2018). De momento se han conseguido buenos resultados a nivel laboratorial, por lo que podría convertirse en un candidato a vacuna bivalente.

Por otro lado, el empleo de vacunas recombinantes usando como vector un Adenovirus que expresa las proteínas virales H, F o ambas en su superficie han demostrado inducir una respuesta inmune mediada por anticuerpos igual de potente que las vacunas atenuadas actuales (Holzer et al., 2016). Además, también inducen una importante respuesta inmune de tipo celular, basada en células de memorias CD8+ (Wang et al., 2013.). No obstante, se desconoce cuánto tiempo de inmunidad otorgan este tipo de vacunas, pero presumiblemente menor al de las vacunas atenuadas actuales. Además, son termosensibles a temperatura ambiente y más caras (Holzer et al., 2016).

Los estudios más recientes han propuesto que algún componente que participa en la respuesta inmune frente al virus podría no tener la relevancia suficiente como para ser un responsable directo de defensa del hospedador en caso de infección (Khalafalla et al., 2010). En este aspecto, se ha abierto camino hacia una vacuna en la cual se eliminaría con un anticuerpo específico neutralizante la respuesta inmune celular basada en linfocitos T CD8+, la cual está presente pero parece ser poco relevante en la defensa frente a la enfermedad (Kumar et al., 2014). De este modo, se podría diferenciar a animales vacunados, en los que no se detectaría apenas linfocitos T CD8+, de los infectados, en los que este tipo de células seguirían elevadas (figura 7) (Baron et al., 2020).

Animales vacunados e inoculados con un anticuerpo anti CD8+ a los 26 días post-vacunación.

Animales no vacunados

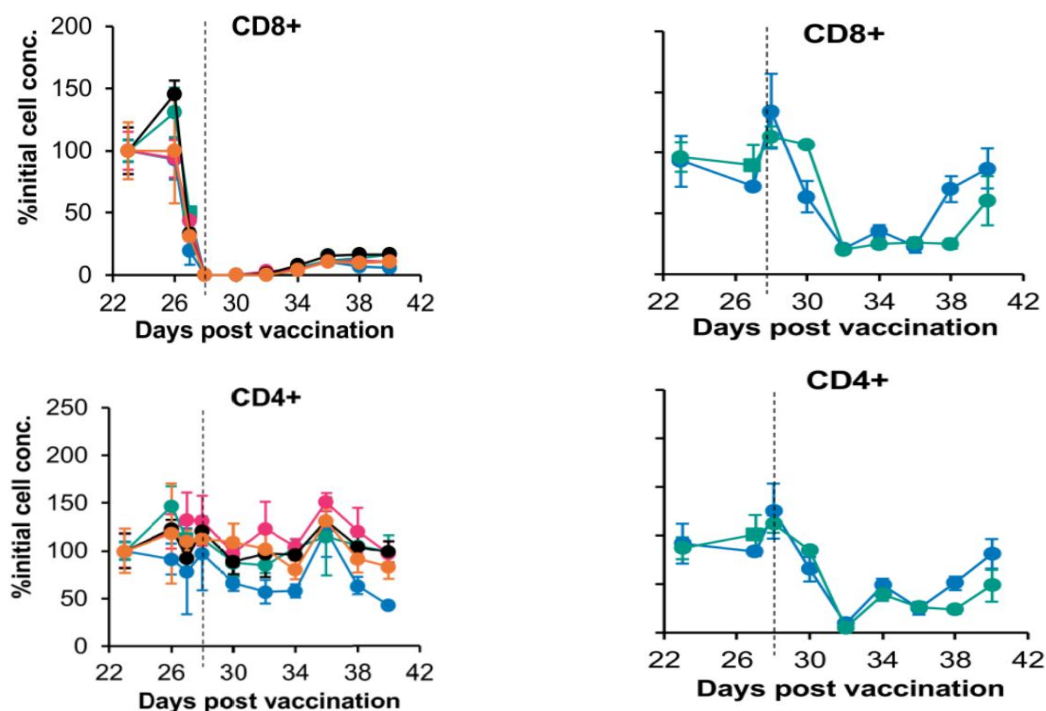


Figura 7. Animales vacunados y no vacunados infectados experimentalmente con una cepa salvaje de virulencia media de la PPR a los 28 días post-vacunación. A partir del día 40 se podrían empezar a diferenciar por serología animales vacunados de los infectados, ya que en los vacunados la depleción de linfocitos T CD8+ se ha recuperado algo, pero menos que en los infectados no vacunados (Baron et al., 2020).

El último aspecto a tener en cuenta, es el momento de vacunación de los animales jóvenes. Está demostrado que los anticuerpos colostrales de madres inmunizadas protegen a las crías durante los primeros meses de vida (Baron et al., 2020), pues se han detectado mediante ELISA competitivo en animales jóvenes hasta los 6 meses de edad, si bien es cierto que caen por debajo del umbral de protección a los 3,5 y 4,5 meses en corderos y cabritos, respectivamente (Balamurugan et al., 2014). Además, pueden interferir con la vacunación, por lo que los corderos y cabritos de madres inmunizadas o expuestas deberían vacunarse más allá de los 4 y 5 meses de edad para que dicha inmunización sea suficientemente efectiva (Kinimi et al., 2020).

CONTROL Y ERRADICACIÓN

Existe un fuerte y permanente consenso internacional para erradicar la PPR en el año 2030, basándose en la experiencia previa con la ya erradicada RP (Hang et al., 2021). Esto es debido a que supone una amenaza para más del 70% de la población mundial del ganado de pequeños rumiantes (Cano et al., 2020), concentrados en lugares en los que este tipo de ganado representa la principal fuente de subsistencia en más de 300 millones de familias (cerca de 900 millones de personas) con recursos limitados pertenecientes a las zonas rurales (Fernández et al., 2018). En definitiva, es una de

las enfermedades más devastadoras desde el punto de vista económico y social, por lo que su erradicación se considera una urgencia (figura 8) (Njeumi et al., 2020).

El control y erradicación de la PPR es posible gracias a la disponibilidad de vacunas eficaces que reducen la mortalidad y la transmisión del agente (Baron et al., 2017). Estas vacunas se utilizan de forma extendida en zonas endémicas, donde el objetivo es implantar un plan de vacunación masivo para un período de 3 años, que cubra al 50% de la población susceptible total mediante la administración de aproximadamente 2.000 millones de vacunas (Mariner et al., 2016) y que logre un inmunidad de rebaño del 70-90%, lo cual podría ser suficiente para evitar la transmisión efectiva del virus entre animales del mismo rebaño, entre rebaños y a otras especies (Roeder y Taylor, 2007). No obstante, dicho plan debe idearse de manera homogénea y en base al conocimiento epidemiológico de la enfermedad, priorizando las zonas infectadas o con mayor riesgo de estarlo (EFSA, 2015).

Otra de las claves para limitar la circulación del agente es restringir el movimiento de animales y productos procedentes de granjas afectadas o animales a los que no se les ha realizado un diagnóstico previo, mediante la aplicación de las cuarentenas pertinentes y controles fronterizos (Mahapatra et al., 2019). El Servicio Veterinario Oficial debe poseer la formación suficiente para organizar un plan de vacunación en la zona que le compete, realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, evitar la expansión del agente en caso de brote y favorecer la comunicación continua con las autoridades sanitarias competentes (figura 9) (Baron et al., 2017). Por su parte, el ganadero debe contar con la suficiente formación como para ser capaz de reconocer rápidamente la enfermedad en su rebaño y favorecer la comunicación rápida y transparente con el veterinario (Bett et al., 2009). Por otro lado, Investigar y monitorizar más en profundidad el papel epidemiológico de las especies salvajes y hospedadores inusuales ayudará a limitar el paso del agente de un país a otro (Buczowski et al., 2012).

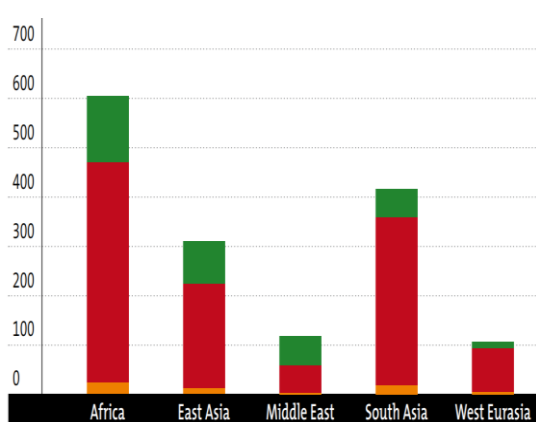


Figura 8. Impacto económico de la PPR (en millones de dólares). Columna verde: costes vacunación; columna roja: coste por muertes:



Figura 9. Formación de los técnicos de laboratorio en métodos de diagnóstico de la PPR, impartida por la Unión Europea y la OIE (OIE, 2021).

columna naranja: coste por tratamiento (OIE 2021).

Además, otra de las claves para lograr un plan de control y erradicación eficaz es la de desarrollar técnicas de diagnóstico rápidas, sencillas y fiables con disponibilidad de equipos fáciles de transportar y manejar, pues con ello se conseguirá un diagnóstico precoz que permita adoptar medidas preventivas y de control lo antes posible (Mahapatra et al., 2019). En la actualidad hay tres Laboratorios de Referencia de la OIE para la PPR, los cuales están localizados en Montpellier (Francia), Surrey (Reino Unido) y Qingdao (República Popular China) (OIE, 2021).

El programa de control y erradicación actual, elaborado por la OIE-FAO en conjunto plantea la división de 9 regiones distintas que engloban a los 76 países infectados o en situación de riesgo (figura 10) (OIE, 2021). En cada región se celebran reuniones periódicas en las que se evalúa la situación sanitaria de los países con respecto a la enfermedad (Hang et al., 2021). Dicha evaluación se basa en un enfoque gradual por etapas (figura 11), que dependen de la presencia o no del agente, el riesgo epidemiológico y el nivel de prevención y control (Truong et al., 2014). Cuando una región se declara libre de enfermedad, es necesaria la monitorización post erradicación, mediante estudios de seropositividad que confirmen que no hay recirculación del agente (Dundon, Diallo y Cattoli, 2020). La estrategia de erradicación debe implicar esfuerzos tanto a nivel internacional como regional y buscar una coordinación entre ambos (Njeumi et al., 2020). Sólo logrando una transmisión de información transparente y actualizada se puede lograr una información veraz que sirva como base para la adopción de medidas preventivas y de control realmente eficaces (Kamel y El-Sayed, 2019).



Figura 10. Mapa de las 9 regiones que engloban a los países en situación de riesgo frente a la PPR (OIE, 2021).



Figura 11. Enfoque gradual por etapas para la prevención y el control de la peste de pequeños rumiantes (OIE, 2021).

Por su parte, en España nunca se han declarado focos de PPR, siendo considerado “país oficialmente libre de la enfermedad”. Sin embargo, ante el riesgo de entrada inminente, el país ya ha puesto en

marcha un Programa Nacional de Vigilancia (OIE, 2021). El hecho de ser un país en el que los animales no presentan ninguna inmunidad hace que la vigilancia sea de tipo pasiva, basada en el reconocimiento rápido de los síntomas característicos de la enfermedad, aislamiento completo y eficaz de dichos animales y la notificación inmediata a los Servicios Veterinarios oficiales, descartando laboratorialmente los casos en que se declara una sospecha clínica por aparición de signos compatibles. En caso de positividad se procederá al sacrificio inmediato de todo el rebaño susceptible, estableciendo zonas de protección a 3 km. alrededor de la explotación afectada y una zona de vigilancia de 10 km alrededor de la anterior (MAPA 2021).

Por último, pese a que la erradicación global es factible debido a las características intrínsecas del agente, los diagnósticos mejorados y las vacunas disponibles de inmunidad duradera (Kumar et al., 2014), la dificultad para restringir el movimiento de animales susceptibles entre países endémicos a la enfermedad, sobre todo en épocas de festivales religiosos, por sus costumbres y culturas (Kgotlele et al., 2014), la falta de control y desconocimiento de las dinámicas de transmisión de las especies salvajes, la aparición de nuevas cepas virulentas que escapan de la respuesta inmune, la dificultad para mantener la cadena de frío en la vacunación, la falta de vacunas en algunos países de riesgo y la descoordinación en la aplicación de éstas pone en peligro una erradicación a corto plazo (Cano et al., 2020).

CONCLUSIONES

- La cercanía de la zona del Magreb y Turquía con los países fronterizos del Mediterráneo ponen en riesgo la supervivencia de millones de pequeños rumiantes sin inmunidad a la PPR que habitan en el continente europeo.
- La PPR es una enfermedad poco reconocida, particularmente en lo que respecta a características epidemiológicas y el papel de las especies salvajes en la diseminación de la enfermedad. Así, debería incluirse a la fauna salvaje dentro del plan del control y erradicación de la enfermedad.
- La aparición de cepas virulentas productoras de brotes hiperagudos en algunas especies inusuales como los camellos alertan del potencial del agente para mutar en poco tiempo y ampliar su rango de hospedadores.
- Las vacunas atenuadas actuales ofrecen una inmunidad duradera y efectiva, pero su termosensibilidad e imposibilidad para diferenciar animales vacunados de los infectados hace necesario el desarrollo de nuevas vacunas marcadas que permitan efectuar un seguimiento serológico post-erradicación.
- La elevada densidad de animales, medidas higiénicas mejorables, falta de formación y comunicación entre servicios veterinarios y ganaderos, unido a los movimientos de ganado

incontrolables por motivos religiosos y trashumantes ponen en peligro la fecha marcada por la OIE para la erradicación global de la enfermedad.

CONCLUSIONS

- The proximity of the Maghreb region and Turkey to the countries bordering the Mediterranean threatens the survival of millions of small ruminants without immunity to PPR that inhabit the European continent.
- PPR is a poorly recognized disease, particularly with regard to epidemiological characteristics and the role of wildlife species in the spread of the disease. Thus, wildlife should be included in the disease control and eradication plan.
- The appearance of virulent strains producing hyperacute outbreaks in some unusual species such as camels warns of the potential of the agent to mutate in a short time and expand its host range.
- Current attenuated vaccines offer long-lasting and effective immunity, but their thermosensitivity and inability to differentiate between vaccinated and infected animals makes it necessary to develop new labeled vaccines that allow for post-eradication serological follow-up.
- The high density of animals, unsatisfactory hygienic measures, lack of training and communication between veterinary services and farmers, together with uncontrolled livestock movements for religious and transhumant reasons, jeopardise the date set by the OIE for the global eradication of the disease.

VALORACIÓN PERSONAL Y AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha supuesto un importante esfuerzo, pero también ha tenido un cierto componente emocional. Por un lado, he tenido una gran motivación a la hora de afrontar este último proyecto, pues lo considero la culminación a 5 años de carrera universitaria extraordinarios. Por ese motivo, he querido dar el máximo y tomarlo lo más en serio y profesional posible. Por otro lado, en pocos meses voy a ir a Mozambique para realizar prácticas de Veterinaria, país donde esta enfermedad se encuentra en auge y supone importantes pérdidas económicas, por lo que en ese aspecto también ha supuesto un elemento de interés extra para ahondar más en la problemática existente. Considero que teniendo un conocimiento profundo de la patología puedo llegar a ser de ayuda a la hora de asesorar a veterinarios y ganaderos. Por último, agradecer a mis tutores Cristina Acín y Diego Sola por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos, ayudarme y aconsejarme en todo momento. Por otra parte, no me olvido de mis padres, tía, abuelas y hermana, así como a

mis amigos de Zaragoza y Soria, pues sin ellos este trabajo no hubiese sido posible. Gracias Veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

Abdullah, N., Kelly, T., Graham, C., Birch, J., Gonçalves-Carneiro, D., Mitchell, T., Thompson, N., Lythgoe, A., Logan, N., Hosie, J., Bavro, N., Willett, J., Heaton, P., y Bailey, D. (2018). "Structure-guided identification of a non-human morbillivirus with zoonotic potential". *Journal of Virology*, 92(23). Doi:10.1128/JVI.01248-18.

Acosta, D., Hendrickx, S., y McKune, S. (2019). "The livestock vaccine supply chain: Why it matters and how it can help eradicate peste des petits Ruminants, based on findings in Karamoja, Uganda". *Vaccine*, 37(43), pp. 6285-6290. Doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.011.

Albina, E., Kwiatek, O., Minet, C., Lancelot, R., Servan de Almeida, R., y Libeau, G. (2013). "Peste des petits ruminants, the next eradicated animal disease?". *Veterinary Microbiology*, 165(1-2), pp. 38-44. Doi:10.1016/j.vetmic.2012.12.013.

Aziz, R., Wensman, J., Abubakar, M., Shabbir, M., y Rossiter, P. (2018). "Peste des petits ruminants in wild ungulates". *Tropical Animal Health and Production*, 50(8), pp. 1815-1819. Doi: 10.1007/s11250-018-1623-6.

Baazizi, R., Mahapatra, M., Clarke, B., Ait-Oudhia, K., Khelef, D., y Parida, S. (2017). "Peste des petits ruminants (PPR): A neglected tropical disease in Maghreb region of North Africa and its threat to Europe". *PLoS ONE*, 12(4): e0175461. Doi:10.1371/journal.pone.0175461.

Balamurugan, V., Hemadri, D., Gajendragad, M., y Singh, R. (2014). "Diagnosis and control of peste des petits ruminants: a comprehensive review". *Virus Disease*, 25(1), 39–56. Doi: 10.1007/s13337-013-0188-2.

Banyard, C., Parida, S., Batten, C., Oura, C., Kwiatek, O., y Libeau, G. (2010). "Global distribution of peste des petits ruminants virus and prospects for improved diagnosis and control". *Journal of General Virology*, 91(12), pp. 2885–2897. Doi:10.1099/vir.0.025841-0.

Banyard, C., y Parida, S. (2016). "Eradicating peste des petits ruminants - the challenges ahead". *Journal of General Virology*, (3), pp. 47–52. Doi: 10.17582/journal.bjv/2016.3. 3s.47.52.

Baron, M., Diop, B., Njeumi, F., Willett, B., y Bailey, D. (2017). "Future research to underpin successful peste des petits ruminants virus (PPRV) eradication". *Journal of General Virology*, 98(11), pp. 2635–2644. Doi:10.1099/jgv.0.000944.

- Baron, M., Hodgson, S., Moffat, K., Qureshi, M., Graham, S., y Darpel, K. (2020). "Depletion of CD8+ T cells from vaccinated goats does not affect protection from challenge with wild type peste des petits ruminants virus". *Transboundary and Emerging Diseases*. Doi:10.1111/tbed.13936.
- Bergqvist, C., Kurban, M., y Abbas, O. (2017). "Orf virus infection". *Reviews in Medical Virology*, 27(4), pp. 1932-1940. Doi:10.1002/rmv.1932.
- Bett, B., Jost, C., Allport, R., y Mariner, J. (2009). "Using participatory epidemiological techniques to estimate the relative incidence and impact on livelihoods of livestock diseases amongst nomadic pastoralists in Turkana South District, Kenya". *Preventive Veterinary Medicine*, 90(3-4), pp. 194-203. Doi:10.1016/j.prevetmed.2009.05.001.
- Bieringer, M., Han, J., Kendl, S., Khosravi, M., Plattet, P., Schneider-Schaulies, J., y Schnell, M. (2013). "Experimental adaptation of wild-type Canine Distemper Virus (CDV) to the human entry receptor CD150". *PLOS one*, 8(3), e57488. Doi:10.1371/journal.pone.0057488.
- Buczowski, H., Parida, S., Bailey, D., Barrett, T., y Banyard, A. (2012). "A novel approach to generating morbillivirus vaccines: negatively marking the rinderpest vaccine". *Vaccine*, 30(11), pp. 1927-1935. Doi:10.1016/j.vaccine.2012.01.029.
- Cano, D., Jiménez, D., Jiménez, S., Paniagua, J., Caballero, J., Guerra, R., Franco, J., y García, I. (2020). "Serosurvey of Peste des Petits Ruminants in southern Spain". *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(6), pp. 3033-3037. Doi:10.1111/tbed.13602.
- Cao, Y., Lu, Z., y Liu, Z. (2016). "Foot-and-mouth disease vaccines: progress and problems". *Expert Review of Vaccines*, 15(6), pp. 783-789. Doi:10.1586/14760584.2016.1140042.
- Caufour, P., Rufael, T., Lamien, C., Lancelot, R., Kidane, M., Awel, D., Sertse, T., Kwiatek, O., Libeau, G., Sahle, M., Diallo, A., y Albina, E. (2014). "Protective efficacy of a single immunization with capripoxvirus-vectored recombinant peste des petits ruminants vaccines in presence of pre-existing immunity". *Vaccine*, 32(30), pp. 3772-3779. Doi:10.1016/j.vaccine.2014.05.025.
- Chakraborty, S., Kumar, A., Tiwari, R., Rahal, A., Malik, Y., Dhama, K., Pal, A., y Prasad, M. (2014). "Advances in diagnosis of respiratory diseases of small ruminants". *Veterinary Medicine International*, pp. 1-16. Doi:10.1155/2014/508304.
- Chukwuebuka, I., Chukwuemeka, P., Ngozi, J., Obiora, C., y Ugochukwu, E. (2020). "Eficacia comparativa de diferentes regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de la Peste des petits ruminants (PPR) en cabras enanas de África occidental". *Revista Medicina Veterinaria*, (41), pp. 123-134. Doi: 10.19052/mv.vol1.iss41.12.

Diaz-San Segundo, F., Medina, G., Stenfeldt, C., Arzt, J., y de los Santos, T. (2016). "Foot-and-mouth disease vaccines". *Veterinary Microbiology*, 206 (3), pp. 102-112. Doi:10.1016/j.vetmic.2016.12.018.

Drexler, J., Corman, V., Müller, M., Maganga, G., Vallo, P., Binger, T., Gloza-Rausch, F., Rasche, A., Yordanov, S., Seebens, A., Oppong, S., Sarkodie, Y., Pongombo, C., Lukashev, A., Schmidt-Chanasit, J., Stöcker, A., Carneiro, A., Erbar, S., Maisner, A., Fronhoffs, F., Buettner, R., Kalko, E., Kruppa, T., Franke, C., Kallies, R., Yandoko, E., Herrler, G., Reusken, C., Hassanin, A., Krüger, D., Matthee, S., Ulrich, R., Leroy, E., y Drosten, C. (2012). "Bats host major mammalian paramyxoviruses". *Nature Communications*, 3, pp. 796-808. Doi: 10.1038/ncomms1796.

Dundon, W., Diallo, A., y Cattoli, G. (2020). "Peste des petits ruminants in Africa: a review of currently available molecular epidemiological data, 2020". *Archives of Virology*, 165(10), pp.2147-2163. Doi: 10.1007/s00705-020-04732-1.

European Food Safety Authority (EFSA) (2015). "Scientific opinion on peste des petits ruminants". *EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). EFSA Journal* 2015, 13(1) pp. 3985-4079. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.3985.

Fernandez-Aguilar, X., Sills, J., Fine, A., Pruvot, M., Njeumi, F., Walzer, C., Kock, R., y Shiilegdamba, E. (2018). "PPR virus threatens wildlife conservation". *Science*, 362(6411), pp. 165-166. Doi:10.1126/science.aav4096.

Fine, A., Pruvot, M., Benfield, C., Caron, A., Cattoli, G., Chardonnet, P., Dioli, M., Dulu, T., Gilbert, M., Kock, R., Lubroth, J., Mariner, J., Ostrowski, S., Parida, S., Fereidouni, S., Shiilegdamba, E., Sleeman, J., Schulz, C., Soula, J., Van der Stede, Y., Tekola, B., Walzer, C., Zuther, S., y Njeumi, F. (2020). "Eradication of Peste des Petits Ruminants Virus and the Wildlife-Livestock Interface". *Frontiers in Veterinary Science*, 7(5), pp 50-59. Doi:10.3389/fvets.2020.00050.

Hang, Z., Njeumi, F., Parida, S., y Benfield, C. (2021). "Progress towards eradication of Peste des Petits Ruminants through vaccination". *Viruses*, 13(1), pp. 59-69. Doi: 10.3390/v13010059.

Hanthorn, C., Dewell, R., Cooper, V., Frana, T., Plummer, P., Wang, C., y Dewell, G. (2014). "Randomized clinical trial to evaluate the pathogenicity of Bibersteinia trehalosi in respiratory disease among calves". *BMC Veterinary Research*, 10(1), pp. 89-96. Doi: 10.1186/1746-6148-10-89.

Holzer, B., Taylor, G., Rajko-Nenow, P., Hodgson, S., Okoth, E., Herbert, R., Toye, P., y Baron, D. (2016). "Determination of the minimum fully protective dose of adenovirus-based DIVA vaccine against peste des petits ruminants virus challenge in East African goats. *Veterinary Research*, 47(1), pp. 20-26. Doi: 10.1186/s13567-016-0306-4.

- Iqbal, M., Raffiq, O., Tauseef, S., Ahmed, Riyaz., Gopalakrishnan, A., Karthik, K., Dhama, K., y Vir Sing, S. (2019). "Contagious caprine pleuropneumonia - a comprehensive review". *Veterinary Quarterly*, 39(1), pp. 1-25. Doi:10.1080/01652176.2019.1580826.
- Jores, J., Baldwin, C., Blanchard, A., Browning, G., Colston, A., Gerdts, V., Goovaerts, D., Heller, M., Juleff, N., Labroussaa, F., Liljander, A., Muuka, G., Nene, V., Nir-Paz, R., Sacchini, F., Summerfield, A., Thiaucourt, F., Unger, H., Vashee, S., Wang, X., y Salt, J. (2020). "Contagious Bovine and Caprine Pleuropneumonia: research community's recommendations for the development of better vaccines". *Vaccines*, 5(1), pp. 66-74. Doi: 10.1038/s41541-020-00214-2.
- Kamel, M., y El-Sayed, A. (2019). "Toward peste des petits virus (PPRV) eradication: diagnostic approaches, novel vaccines, and control strategies". *Virus Research*, 274:197774. Doi:10.1016/j.virusres.2019.197774.
- Kardjad, M. (2018). "Epidemiological situation of transboundary animal diseases in North African countries—proposition of a regional control strategy". *Tropical Animal Health and Production*, 50, pp. 459-467. Doi: 10.1007/s11250-017-1453-y.
- Kgotlele, T., Kasanga, C., Kusiluka, L., y Misinzo, G. (2014). "Preliminary investigation on presence of Peste des Petits Ruminants in Dakawa, Mvomero district, Morogoro region, Tanzania". *Onderstepoort Journal of Veterinary Resesearch*, 81(2), pp. 1-3. Doi:10.4102/ojvr.v81i2.732.
- Khalafalla, A., Saeed, K., Ali, H., Abdurrahman, B., Kwiatek, O., Libeau, G., Obeida, A., y Abbas, Z. (2010). "An outbreak of peste des petits ruminants (PPR) in camels in the Sudan". *Acta Tropica*, 116(2), pp. 161-165. Doi:10.1016/j.actatropica.2010.08.002.
- Khan, A., Saleemi, M., Ali, F., Abubakar, M., Hussain, R., Abbas, R., y Khan, I. (2018). "Pathophysiology of peste des petits ruminants in sheep (Dorper and Kajli) and goats (Boer and Beetal)". *Microbial Pathogenesis*. Doi:10.1016/j.micpath.
- Kinimi, E., Odongo, S., Muyldermans, S., Kock, R., y Misinzo, G. (2020). "Paradigm shift in the diagnosis of Peste des Petits Ruminants: scoping review". *Acta Veterinaria Scandinavica*, 62(1), pp. 7-20. Doi: 10.1186/s13028-020-0505-x.
- Kul, O., Kabakci, N., Atmaca, H., y Ozkul, A. (2007). "Natural Peste des Petits Ruminants Virus Infection: Novel Pathologic Findings Resembling Other Morbillivirus Infections". *Veterinary Pathology*, 44(4), pp. 479–486. Doi:10.1354/vp.44-4-479.
- Kumar, N., Maherchandani, S., Kashyap, S., Singh, S., Sharma, S., Chaubey, K., y Ly, H. (2014). "Peste des petits ruminants virus infection of small ruminants: a comprehensive review". *Viruses*, 6(6), pp. 2287–2327. Doi: 10.3390/v6062287.

- Kyriakis, C., Billinis, C., Papadopoulos, E., Vasileiou, N., Athanasiou, L., y Fthenakis, G. (2015). "Bluetongue in small ruminants: An opinionated review, with a brief appraisal of the 2014 outbreak of the disease in Greece and the south-east Europe". *Veterinary Microbiology*, 181(1-2), pp. 66-74. Doi:10.1016/j.vetmic.2015.08.004.
- Laksono, B., de Vries, R., McQuaid, S., Duprex, W y de Swart, R. (2016). "Measles Virus host invasion and pathogenesis". *Viruses*, 8(8), pp. 210–222. Doi: 10.3390/v8080210.
- Liu, F., Li, L., Liu, Y., Sun, C., Liu, C., Xiaodong, W., y Wang, Z. (2018). "Development of reverse genetics system for small ruminant morbillivirus: rescuing recombinant virus to express Echinococcus granulosus EG95 antigen". *Virus Research*, 261, pp. 50-55. Doi: 10.1016/j.virusres.2018.12.008.
- Lloyd-Smith, J. (2013). "Vacated niches, competitive release and the community ecology of pathogen eradication". *Philosophical Transactions of the Royal Society. Biological Sciences*, 368(1623): 20120150. Doi:10.1098/rstb.2012.0150.
- Mahapatra, M., Howson, E., Fowler, V., Batten, C., Flannery, J., Selvaraj, M., y Parida, S. (2019). "Rapid detection of Peste des Petits Ruminants Virus (PPRV) nucleic acid using a novel low-cost Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP). Assay for Future Use in Nascent PPR Eradication Programme". *Viruses*, 11(8), pp. 699-711. Doi: 10.3390/v11080699.
- Mahapatra, M., Sayalel, K., Muniraju, M., Eblate, E., Fyumagwa, R., Shilinde, L., Mdaki, M., Keyyu, J., Parida, S., y Kock, R. (2015). "Spillover of Peste des Petits Ruminants Virus from Domestic to Wild Ruminants in the Serengeti Ecosystem, Tanzania". *Emerging Infectious Diseases*, 21(12), pp. 2230-2234. Doi:10.3201/eid2112.150223.
- Mühlebach, M., Mateo, M., Sinn, P., Prüfer, S., Uhlig, K., Leonard, V., Navaratnarajah, C., Frenzke, M., Wong, X., Sawatsky, B., Ramachandran, S., McCray, P., Cichutek, K., von Messling, V., López, M., y Cattaneo, R. (2011). "Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus". *Nature*, 480(7378), pp. 530-533. Doi: 10.1038/nature10639.
- Mettenleiter, T., Halecker, S., Beer, M., y Hoffmann, B. (2020). "FastCheck PPR-like. A molecular tool for the fast genome detection of PPRV and differential diagnostic Pathogens" *Institute of Diagnostic Virology, Friedrich-Loeffler-Institut*, 12(11). Doi: 10.3390 / v12111227.
- Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (2021). "Sanidad animal. Peste de los Pequeños Rumiantes (PPR)". Madrid: **MAPA**.
- Mariner, J., Jones, B., Rich, K., Thevasagayam, S., Anderson, J., Jeggo, M., Cai, Y., Peters, A., y Roeder, P. (2016). "The Opportunity To Eradicate Peste des Petits Ruminants". *The Journal of Immunology*, 196(9), pp. 3499–3506. Doi:10.4049/jimmunol.1502625.

- Munir, M. (2014). "Role of Wild Small Ruminants in the Epidemiology of Peste Des Petits Ruminants". *Transboundary and Emerging Diseases*, 61(5), pp.411–424. Doi:10.1111/tbed.12052.
- Njeumi, F., Bailey, D., Soula, J., Diop, B., y Tekola, B. (2020). "Eradicating the Scourge of Peste Des Petits Ruminants from the World". *Viruses*, 12(3), pp. 313-324. Doi: 10.3390/v12030313.
- Parida, S., Selvaraj, M., Gubbins, S., Pope, R., Banyard, A., y Mahapatra, M. (2019). "Quantifying levels of Peste Des Petits Ruminants (PPR) virus in excretions from experimentally infected goats and its importance for nascent PPR eradication programme". *Viruses*, 11(3), pp. 249-259. Doi: 10.3390/v11030249.
- Pruvot, M., Fine, E., Hollinger, C., Strindberg, S., Damdinjav, B., Buuveibaatar, B., Chimeddorj, B., Bayandonoi, G., Khishgee, B., Sandag, B., Narmandakh, J., Jargalsaikhan, T., Bataa, B., McAlouse, D., Shatar, M., Basan, G., Mahapatra, M., Selvaraj, M., Parida, S., Njeumi, F., Kock, R., y Shiilegdamba, E. (2020). "Outbreak of Peste des Petits Ruminants among Critically Endangered Mongolian Saiga and Other Wild Ungulates, Mongolia". *Emerging Infectious Diseases*, 26(1), pp. 51–62. Doi:10.3201/eid2601.181998.
- Ranjan, K., Minakshi, P., y Prasad, G. (2015). "Bluetongue: Indian perspective". *Acta virologica*, 59(4), pp. 317–337. Doi: 10.4149/av_2015_04_317.
- Ratta, B., Pokhriyal, M., Singh, K., Kumar, A., Saxena, M., y Sharma, B. (2016). "Detection of Peste Des Petits Ruminants Virus (PPRV) Genome from Nasal Swabs of Dogs". *Current Microbiology*, 73(1), pp. 99–103. Doi: 10.1007/s00284-016-1030-z.
- Red de Intercambio de Conocimiento Agroalimentario (2021). "Bruselas recomienda aumentar la resistencia genética de las cabras ante el scrapie". *Rica*. Disponible en: <https://rica.chil.me/post/bruselas-recomienda-aumentar-la-resistencia-genetica-de-las-cabras-ante-el-scrap-305787> (consultado: 30/03/21).
- Roeder P., y Taylor W. (2007). "Mass vaccination and herd immunity: cattle and buffalo". *Review Science Technology*, 26(1), pp.253–263. PMID: 17633307.
- Schulz, C., Fast, C., Schlottau, K., Hoffmann, B., y Beer, M. (2018)." Neglected Hosts of Small Ruminant Morbillivirus". *Emerging Infectious Diseases*, 24(12), pp. 2334-2337. Doi:10.3201/eid2412.180507.
- Sen, A., Saravanan, P., Balamurugan, V., Rajak, K., Sudhakar, S., Bhanuprakash, V., Parida, S., y Singh, R. (2010). "Vaccines against peste des petits ruminants virus". *Expert Review of Vaccines*, 9(7), pp. 785-796. Doi:10.1586/erv.10.74.

Spyrou, V., y Valiakos, G. (2015). "Orf virus infection in sheep or goats". *Veterinary Microbiology*, 181(1-2), pp. 178-182. Doi:10.1016/j.vetmic.2015.08.010.

Tatsuo, H., Ono, N., Tanaka, K., y Yanagi, Y. (2000). "SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus ". *Nature*, 406(6798), pp. 893-897. Doi: 10.1038/35022579.

Toplu, N., Oguzoglu, T., y Albayrak, H. (2012). "Dual infection of fetal and neonatal small ruminants with border disease virus and peste des petits ruminants virus (PPRV): Neuronal tropism of PPRV as a novel finding". *Journal of Comparative Pathology*, 146(4), pp. 289–297. Doi:10.1016/j.jcpa.2011.07.004.

Truong, T., Boshra, H., Embury-Hyatt, C., Nfon, C., Gerds, V., Tikoo, S., Babiuk, L., Kara, P., Chetty, T., Mather, A., Wallace, D., Babiuk, S., y Stewart, J. (2014). "Peste des Petits Ruminants virus tissue tropism and pathogenesis in sheep and goats following experimental infection". *PLoS ONE*, 9(1):e87145 .Doi:10.1371/journal.pone.0087145.

Ugochukwu, I., Ezeasor, C., Agina, O., Anyogu, D., Chukwudi, I., Idoko, S., y Ugochukwu, E. (2019). "Peste des petits ruminants: aetiology, pathology, immunology, disease status in Africa, diagnosis, control, prevention and treatment: a review". *Notulae Scientia Biologicae*, 11(1), pp. 12-20. Doi: 10.15835/nsb11110355.

Wang, Y., Liu, G., Chen, Z., Li, C., Shi, L., Li, W., Huang, H., Tao, C., Cheng, C., Xu, B., y Li, G. (2013). "Recombinant adenovirus expressing F and H fusion proteins of peste des petits ruminants virus induces both humoral and cell-mediated immune responses in goats". *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 154(1-2), pp. 1-7. Doi:10.1016/j.vetimm.2013.05.002.

World Animal Health Information System (WAHIS) (2021). "Simulation exercise: Peste des Petits Ruminants in Israel". *OIE*. Disponible en: https://www.oie.int/en/?s=&_search=simulator+disease (consultado 10/05/21).

World Organisation for Animal Health (OIE) y Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2015). "Global Strategy for the Control and Eradication of PPR". *OIE y FAO*. Disponible en:<https://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/estatus-sanitario-oficial/peste-de-pequenos-rumiantes/esp-ppr-carte/> (consultado 10/03/21).

World Organisation for Animal Health, (OIE) y Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2015). "Boletín. Pastoralismo e implicaciones sanitarias. Panorama 2018-2". *OIE y FAO*. Disponible en: <https://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/estatus-sanitario-oficial/peste-de-pequenos-rumiantes/esp-ppr-carte/> (consultado 10/03/21).

