

**Proyecto de grado para aspirar al título de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Distemper Canino, Revisión Sistemática**

**Canine Distemper, Systematic Review**

**Laura Cristina Cárdenas Zuluaga**

**Diego Armando Moncada Palacio**

**Director y Asesor:**

**Juan Carlos González Corrales MVZ, PhD**

**Docente UTP**

**Universidad Tecnológica de Pereira**

**Facultad de ciencias de la salud**

**Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Pereira**

**2017**

## **Distemper Canino, Revisión Sistemática**

### **Canine Distemper, Systematic Review**

Diego Armando Moncada Palacio<sup>1</sup>; Laura Cristina Cárdenas Zuluaga<sup>2</sup>; Juan Carlos González<sup>3</sup>

#### **Resumen**

**Introducción:** El Virus del *Distemper canino* (VDC) es un virus del género Morbillivirus de la familia Paramyxoviridae, que produce el Moquillo canino; esta se considera una enfermedad importante, generalmente mortal para varias especies de carnívoros domésticos y salvajes, principalmente carnívoros terrestres de la familia Canidae en los que se incluyen los perros, zorros, lobos, coyotes, y chacales, pero este también afecta otras familias de carnívoros como son: Mustelidae, Procyonidae, Hyaenidae. La enfermedad es de curso muy variable y tiene varias formas de presentación; se caracteriza por los siguientes signos: elevación de la temperatura, anorexia, enrojecimiento de la mucosa, tanto nasal como conjuntival, diarrea, descarga serosa nasal y ocular, y tonsilitis; también se presenta frecuentemente con signos respiratorios y neurológicos. En el presente estudio se realizó una recopilación de los artículos científicos que aportan una actualización en cuanto a la patogenia, epidemiología, tratamiento, diagnóstico y prevención del VDC. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática y actualizada sobre epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento del moquillo canino. **Metodología:** La búsqueda de los artículos se inició con la formulación adecuada de las palabras clave y se realizó utilizando las bases de datos: Science direct, Scopus, Pubmed; Scielo, Springer, Proquest; luego se extrajo de los artículos la información relevante de cada uno de ellos para la creación de la revisión sistemática. **Conclusiones:** Las nuevas alternativas en diagnósticos y tratamientos demuestran que hay nuevas técnicas que permiten hacer un diagnóstico más rápido y efectivo a los animales positivos a la enfermedad en fase subclínica o aguda y de esta forma realizar un tratamiento

adecuado donde las posibilidades de sobrevida sean más altas, también se concluye que la vacunación es la mejor forma de control de la enfermedad.

**Palabras claves:** canino, Distemper, virus, diagnóstico, epidemiología, tratamiento.

## **Abstract**

**Introduction:** Canine Distemper Virus (CDV) is a virus of the genus Morbillivirus of the family Paramyxoviridae, that produce Canine Distemper; this is considered an important, usually fatal, disease for several species of domestic and wild carnivores, mainly Canidae family terrestrial carnivores, including dogs, foxes, wolves, coyotes, and jackals, but this also affects other carnivorous families Such as: Mustelidae, Procyonidae, Hyaenidae. The disease is very variable in course and has several forms of presentation; is characterized by the following signs: elevation of temperature, anorexia, mucosal redness, nasal and conjunctival, diarrhea, nasal and ocular serous discharge, and tonsillitis; also occurs frequently with respiratory and neurological signs. In the present study a compilation of the scientific articles that contribute an update in the pathogenesis, epidemiology, treatment, diagnosis and prevention of VDC. **Objective:** Perform a systematic and updated review on the epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of canine distemper. **Methodology:** The search for articles was started with the appropriate formulation of the keywords and was done using the databases: Science direct, Scopus, Pubmed; Scielo, Springer, Proquest; Then the relevant information from each of them was extracted for the creation of the systematic review. **Conclusions:** The new alternatives in diagnoses and treatments show that there are new techniques that allow a faster and more effective diagnosis to the animals positive to the disease in the subclinical or acute phase and in this way to carry out a suitable treatment where the possibilities of survival are more, vaccination is the best way to control the disease.

**Key words:** canine, Distemper, virus, diagnosis, epidemiology, treatment.

## Introducción

El Virus del Distemper canino (VDC) es de gran importancia en la clínica diaria, debido a que provoca una enfermedad generalmente letal y que tiene un curso de presentación impredecible y variable; la duración de la fase virémica cambia con cada individuo al igual que los signos clínicos. Una falta de respuesta humoral o una respuesta inmune tardía dificultan el diagnóstico con las pruebas serológicas y test rápidos disponibles en el mercado; la falta de conocimiento de los tratamientos que se realizan actualmente impiden que la tasa de supervivencia de la enfermedad aumente.

Este virus, tiene una alta prevalencia a nivel mundial en los caninos domésticos y carnívoros salvajes y causa una alta mortalidad; esto se debe a que en muchos países no se hace una prevención adecuada de la enfermedad por medio de la vacunación o porque se vacuna con cepas que no corresponden a las cepas salvajes endémicas de la zona; tampoco se hace un diagnóstico confiable ya que es una patología en donde se evidencian síntomas que pueden ser confundidos con diferentes etiologías, incluso en ocasiones el diagnóstico por medio de pruebas rápidas puede arrojar falsos negativos que evitarán la realización de un tratamiento oportuno.

Todo lo anterior, genera una gran diversidad de publicaciones e investigaciones disponibles, referentes al diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad, lo que crea una dualidad en el abordaje de los casos clínicos que se presentan.

El moquillo canino, causa una enfermedad de distribución mundial altamente letal para carnívoros tanto domésticos como salvajes, en la actualidad, hay diferentes tipos de diagnósticos, prevención y tratamientos; el poder conocer cuales existen y cuales son más efectivos puede arrojar una herramienta útil para tomar decisiones en la práctica diaria. Con este artículo, se realizó una revisión sistemática y se analizaron los artículos científicos disponibles a nivel mundial para poner en contexto los diferentes tratamientos, las formas más efectivas de hacer diagnóstico y cómo se

está previniendo de manera más eficiente la enfermedad; el poder analizar los artículos científicos disponibles, es importante para hacer una recopilación bibliográfica que aporte nueva evidencia de los avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención del Virus del Distemper Canino, y esto será el punto de partida para futuras investigaciones.

Realizar una revisión sistemática y actualizada sobre la patogenia, epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento del moquillo canino.

## **Resultados y discusión**

### **Antecedentes**

El Virus del *Distemper canino* (VDC) produce una enfermedad que afecta a una amplia gama de carnívoros, se cree que se originó en España en el siglo XVIII. Sin embargo, se conocen registros de Charles Frederick Hensinger en el año 1853, donde dice que el VDC fue llevado desde Perú a España, durante este mismo siglo. En el año 1763 en Madrid, se registró la muerte masiva de novecientos perros en un solo día. El VDC también fue descrito en 1764 por Antonio de Ulloa en su trabajo "Relación histórica del viaje a América meridional". En 1760 la enfermedad fue reportada en España, luego en 1764 en Inglaterra e Italia y en 1770 en Rusia. Los últimos brotes de Moquillo canino han sido descritos en perros no vacunados en Finlandia (1977), Suiza (1985), Polonia (2002) y Estados Unidos (2004) (1,2).

Edward Jenner presentó sus observaciones sobre el *Distemper canino* en "Medical and Chirurgical Society of London" el 21 de marzo de 1809 y las publicó en el número 1 de la revista "Transactions of the Medico-chirurgical Society of London", en donde la enfermedad fue descrita magistralmente, mientras que Karle en 1844 logró la transmisión experimental de la enfermedad mediante el raspado de los labios de cachorros con la descarga de perros enfermos, lo que demostró que la causa era un

agente infeccioso transmisible. El agente causal fue descubierto en 1905 por Henri Carré, fecha en que el virus fue aislado. La enfermedad que produce es comúnmente conocida como: Moquillo canino, Enfermedad de Carré y Fiebre Infecciosa Canina (FIC) (3,4). Se considera una enfermedad importante, generalmente mortal no sólo para la especie canina, sino para varias especies de carnívoros domésticos y salvajes; es una enfermedad altamente contagiosa, de distribución mundial que afecta caninos de todas las edades siendo más susceptibles los animales jóvenes entre 3 y 12 meses (5).

Estudios demuestran que en la evolución del virus se genera una recombinación que se produce entre el VDC que circula en las poblaciones naturales, pero la recombinación también puede ocurrir entre las cepas de vacuna y de campo, lo que indica que la vacunación posiblemente desempeña un papel importante en la evolución del virus, lo cual impide tener una cobertura más amplia de protección contra las distintas cepas del virus (6).

## **Etiología**

El *Distemper canino* es una enfermedad producida por un virus del género Morbillivirus de la familia Paramyxoviridae, es un virus resistente a temperaturas bajas, pero se inactiva con la luz ultravioleta haciéndolo vulnerable en épocas de verano (7,8).

El Virus del Distemper canino (VDC) se relaciona con el virus del sarampión (MeV), el virus de la peste de los pequeños rumiantes, virus del moquillo de la foca, y virus del moquillo del delfín, todos son clasificados como Morbillivirus dentro de la familia Paramyxoviridae. Estos virus poseen una envoltura y contienen una cadena simple de ARN de polaridad negativa y ARN polimerasa, posee alrededor de 15000 bases de largo, que codifica 6 proteínas estructurales: la proteína de la nucleocápside (N), 2 proteínas asociadas a la transcriptasa (fosfoproteína P y proteína grande L), la matriz sobre la estabilización de la proteína (M), y 2 glicoproteínas transmembrana incrustadas en la cubierta del virus, que son inmunógenos importantes de VDC, la hemaglutinina (H) y proteínas de fusión (F), además este virus posee una gran

afinidad por diferentes tipos de células que incluyen células epiteliales, linfocíticas, neuroendocrinas, y las células mesenquimales. La infección viral de una célula huésped susceptible comienza cuando la proteína H de CDV se une a la molécula de activación de linfocitos de señalización (SLAM ; CD150) sitio del receptor de la célula (9). La lipoproteína de la envoltura es fácilmente destruida por los solventes lipídicos y de este modo el virus pierde su capacidad infectante (7,10). El virus replica en el citoplasma de las células huésped y la superficie de las proteínas de antígeno F y H se expresan en el plasma de la membrana de las células huésped durante la replicación viral (1). El VDC posee una nucleocápside (NC) helicoidal, larga y enrollada cilíndricamente de 18 nm de diámetro y en ella contiene el genoma viral, esta consiste en la nucleoproteína (N), el complejo de ARN polimerasa, y también las proteínas P y L. La Nucleocápside está rodeada de una envoltura floja que posee prolongaciones en forma de espigas, esta se conoce como la proteína de membrana (M) que se encuentra en la superficie interior de la envoltura, en la cual se expresan dos glicoproteínas de superficie: la proteína de fijación (H) esta es la proteína que posee la mayor variabilidad genética y la proteína de fusión (F), estas dos glicoproteínas son antígenos que inducen la producción de los anticuerpos humorales (6,7,9). La variación del gen H puede otorgar cambios importantes en la antigenicidad del virus, este gen es el que posee la variabilidad genética más alta, esto debido a que la recombinación juega un importante papel en la evolución de los virus ARN no segmentados. Los diferentes genotipos del VDC han continuado su evolución y especialmente la estructura de los grupos tiende a estar más influenciada por la geografía más que por la gama de huéspedes (11).

Los residuos de amino ácidos 530 y 549 del gen H están relacionados con la especificidad del huésped, la sustitución de estas provoca que la transmisión entre especies se aumente y así cada vez este virus aumente su capacidad infectante (12).

La capacidad de un virus para inducir la enfermedad está relacionada con la presencia de proteasas que son capaces de lisar proteínas de fusión virales y contribuir a la unión de dos células en las células infectadas (13).

El VDC afecta principalmente carnívoros terrestres de la familia Canidae en los que cuales se incluyen los perros, zorros, lobos, coyotes, y chacales, pero este también afecta otras familias de carnívoros como son: la Mustelidae, a la cual pertenecen las nutrias, hurones, martas, y comadrejas; la Procyonidae en la que se incluye al coatí y mapache; la Hyaenidae en donde encontramos a la hiena; la Felidae en donde están los felinos salvajes como leones, tigres, leopardos. Estos animales son susceptibles al VDC tanto en su vida salvaje como en estado de cautiverio. El VDC también afecta a carnívoros marinos como las focas y cetáceos como el delfín (14,15). El mapache es uno de los principales reservorios del virus debido a que mantiene la enfermedad latente en zonas rurales donde puede tener contacto con otros animales susceptibles (16).

## **Epidemiología**

La proteína H del VDC es la más variable de todos los miembros del género *Morbillivirus*, esto explica la razón por la cual tiene una gama de huéspedes más amplia que otros morbillivirus (12). En un estudio realizado en el año 2015 se observó que la gama de huéspedes del VDC aumentó pero su impacto no ha sido alto debido a que la tasa de población y la mutación viral ha disminuido recientemente, posiblemente por los programas de vacunación que han sido manejados eficazmente (11).

Aunque otros estudios demuestran que la continua evolución del virus ha provocado que las vacunas fallen en la protección del animal como se observó en China donde carnívoros salvajes vacunados adquirieron la enfermedad, se realizó un estudio en donde se pudo observar que en el gen H ocurrieron unos cambios en el amino ácido en la posición 542 (isoleucina a aspargina) y en la posición 549 (tirosina a histidina), este cambio posiblemente generó un nuevo sitio de unión N- glicosilación (17).



La infección viral fue diagnosticada en pandas de un refugio, estos animales presentaron signos comunes de la enfermedad como descarga ocular mucopurulenta, hiperqueratosis nasal y de pulpejos, convulsiones, presentación de movimientos mandibulares involuntarios. El virus se inoculó fácilmente en los demás pandas que compartían el recinto, finalmente todos murieron a excepción de una panda que había sido previamente vacunada (18).

El VDC al ser vulnerable al medio ambiente, necesita de poblaciones densas de animales para poder sostener una epidemia, este virus puede atacar a todas las familias de carnívoros pero parece tener mayor impacto en carnívoros silvestres que se encuentran en cautiverio y animales domésticos sin vacunar, las grandes poblaciones de caninos se pueden convertir en una fuente de infección para poblaciones de especies animales menos abundantes que viven cerca o en el mismo ecosistema (15). Los caninos domésticos y salvajes son afectados más frecuentemente por la cepa 549Y del gen de la hemaglutinina (H) y los otros carnívoros que no pertenecen a la familia canidae se ven afectados más frecuentemente por 549H del gen H (19). El gen H de la cepa 549H posee una mayor virulencia; la cepa que se encuentra presente en Sur América ha presentado una evolución a lo largo de los años y cuando esta se introdujo en el continente se sospecha que alrededor de cinco años después emergió la cepa 580Q, la epidemia en la cepa SA1 está marcada por la aparición de R580Q pero a diferencia de Y549H, la sustitución R580Q se demostró que causa menos virulencia en los experimentos in vitro debido a que se altera la expresión de proteínas de superficie de fijación y además la eficacia de la fusión, R580Q se encuentra raramente y cuando se produce lo hace seguida de una o más sustituciones compensadoras (20,21).

El VDC es enzoótico y se puede dar de forma endémica o epidémica, la forma endémica se produce dentro de zonas urbanas, porque es donde se mantiene por lo general el plan vacunal contra el virus; en zonas rurales, los perros suelen ser usados como perros de guardia, si este se contagia la enfermedad se presenta de forma epidémica, este puede contagiar a otros caninos tanto domésticos como

carnívoros salvajes, teniendo un amplio rango de huéspedes (15,22). En un estudio se detectaron anticuerpos específicos del VDC en búfalos, esto indica que la vida salvaje está en constante contacto con el virus lo cual puede interferir con pruebas serológicas específicas de un Morbillivirus que ataque a una especie diferente a los animales que se han identificado como blanco del Distemper y así el virus logra extenderse con mayor facilidad en los animales salvajes (23).

Los virus que atacan el tracto respiratorio se presentan más frecuentemente en condiciones donde hay una alta población de animales, poca higiene y condiciones nutricionales bajas, por esta razón se pueden desarrollar epidemias en lugares donde se permitan estas condiciones. También es de suma importancia identificar de forma específica el agente etiológico que está causando la enfermedad debido a que dependiendo de su capacidad de virulencia es necesario aislar a los animales para que así se evite el contagio del resto. En casos donde se tienen muchos caninos es necesario que se cuente con el ambiente adecuado para evitar que las condiciones ambientales los hagan más propensos a contraer la infección (24).

Incluso se ha detectado el virus en una cantidad importante de perros asintomáticos que viven en albergues, lo que causa una diseminación constante de la enfermedad por parte de animales que aparentemente están saludables (25).

En la Universidad de Missouri, Columbia, Estados Unidos, se determinó que los perros han sido un reservorio primario de esta enfermedad y fuentes de infección para los animales salvajes y que la vacunación masiva de los perros ha sido exitosa para el control de incidencia de enfermedades virales. Cachorros, caninos mestizos y no vacunados hacen parte del grupo de animales más susceptibles de contraer la enfermedad (22,26).

Se estima que del 25 % al 75 % de los perros susceptibles al moquillo canino presentan una infección subclínica y están transmitiendo el virus sin ningún signo clínico de enfermedad, además los perros asintomáticos no son diagnosticados y actúan como un reservorio del virus, un diagnóstico preciso de la enfermedad en una

etapa temprana es requerido puesto que permite que estos animales sean aislados y se impida la propagación del virus (27).

En un estudio realizado en Brasil se observó que era más frecuente en los caninos con sintomatología nerviosa, encontrar presencia del virus en la orina y además la mayoría de cachorros positivos entre cero a seis meses el virus estaba presente en el sistema urinario. También se demostró que no existe diferencia en la presentación de la enfermedad en cuanto a sexo y edad. Los continuos brotes de moquillo canino que se vienen presentando en zonas urbanas de Brasil se deben a la divergencia de la cepa salvaje y la vacuna debido a que esta última no está cubriendo la protección con las cepas que tienen presencia en el país (28).

### **Transmisión y Patogenia**

Su transmisión es directa entre los animales, por secreciones corporales del tracto respiratorio y secreciones oculares, mediante transmisión transplacentaria o por exposición a aerosoles. El tiempo de incubación va desde una a cuatro semanas. Cuando los perros tienen el sistema inmune inmaduro son mucho más susceptibles a desarrollar la enfermedad debido a que es un virus linfocítolítico, causa una inmunosupresión (linfopenia y leucopenia) y por ende, se pueden desarrollar infecciones secundarias (9,29).

Se considera al Moquillo canino, como la enfermedad viral con más alta prevalencia en perros, debido a que presenta de 25% a 75% de morbilidad y 90% de mortalidad. La patogenia de la enfermedad conlleva al paciente a manifestar un estado de inmunodeficiencia, el cual es considerado el punto cardinal de la enfermedad. Entre los días 7 y 9 post infección, la severidad de la enfermedad está directamente relacionada con la capacidad inmunológica del organismo para rechazar y combatir el virus (9,14). Cuando la enfermedad avanza, se localiza en el sistema nervioso, produciendo una desmielinización de los nervios, además se produce una hiperqueratosis en los pulpejos y nariz (9,29).

Las grandes poblaciones de animales domésticos que deambulan libremente son una fuente de diseminación, persistencia y transmisión de patógenos que pueden tener un amplio rango de huéspedes animales, tanto salvajes como domésticos (9,26).

En zonas rurales hay una alta prevalencia de la enfermedad, debido a que hay una gran población de perros domésticos sin vacunar, estos animales se convierten en posibles transmisores para los carnívoros salvajes. Se ha encontrado que los animales salvajes portadores desarrollan síntomas muy similares a los desarrollados por los caninos domésticos, además, no poseen inmunidad contra este patógeno. Se ha encontrado la enfermedad en felinos salvajes tales como pantera, tigre, leones, entre otros. El poder determinar los reservorios de la enfermedad, sería clave para establecer el control y manejo (9,30).

La infección se contrae por inhalación del virus, y este entra al hospedero a través de los macrófagos alveolares y las células dendríticas en el tracto respiratorio por medio de la molécula CD150/SLAM (31); los receptores celulares de los morbillivirus SLAM que es expresado en la superficie de los linfocitos T y B activados, también en macrófagos y células dendríticas además del receptor PVR4, este se encuentra en las células epiteliales, este último hace parte de las nectinas que son moléculas de adhesión que pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas, esta limita el movimiento de la célula, facilita la comunicación intracelular y regula la proliferación (32). La proteína F interviene en la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular lo que conlleva a una liberación de la nucleocapside dentro de la célula (33). Después, el virus se replica en los macrófagos de los ganglios linfáticos bronquiales y en las tonsilas, el virus se disemina rápidamente como consecuencia de la viremia y llega así a los órganos linfoides secundarios como el bazo, timo, ganglios linfáticos en especial los mesentéricos y médula ósea, esto ocurre en la primera semana después de la infección. Si la respuesta inmune del paciente es la adecuada, se deben producir anticuerpos neutralizantes en este período de tiempo, con el fin de que la infección no se disperse al resto del organismo, el animal puede presentar signos y síntomas leves, pero por el contrario si la respuesta inmune es insuficiente,

débil o tardía, luego se presenta una segunda fase replicativa en distintos órganos que se encuentra relacionada con el Nectyn-4 (N4), donde el VDC lo usa como receptor epitelial para entrar a las células del huésped, entonces el virus invade todo el organismo, principalmente los epitelios: gastrointestinal, respiratorio, urogenital, piel (31,34), y además las glándulas exocrinas y endocrinas hasta llegar al SNC; allí las tasas de infección y replicación del virus son muy altas en los astrocitos pero limitadas en los oligodendrocitos (14,30,35). Actualmente se identificaron dos receptores de los Morbillivirus que son el SLAM que actúa en los tejidos linfáticos y N4 en tejidos epiteliales (31).

MYD88 es una señal traductora esencial y universal para (TLR) y receptores de interleuquina, esta regula la producción de citoquinas proinflamatorias cuando bajan sus niveles los perros se vuelven más propensos a enfermedades bacterianas, virales y parasitarias; también es un inductor de tipo primario de IFN, interfiriendo en la replicación de los morbillivirus (36).

Las citocinas proinflamatorias como las IL-1B, IL-6, IL-12 y el TNFa son predominantes durante las fases tempranas de la infección del virus y además inducen las lesiones en el SNC. La producción del factor de crecimiento transformante beta (TGFbeta) aumenta cuando la infección es crónica, este es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmune normal (37).

Perros con una alta presencia de IgA en las heces exhiben una mejor respuesta a la vacuna, lo que indica un estatus inmunológico favorable, el alto consumo de calostro en las primeras horas de vida incrementa la cantidad de IgA. Además hay una relación entre la IgA fecal e IgG sérica contra el VDC o que podría contribuir a hallazgos clínicos que permitan diagnosticar mejor la enfermedad. Los pastores alemanes son una raza que presentan una deficiencia en esta Inmunoglobulina (38). Las principales alteraciones que se evidencian en cerebelo es la astrogliosis, estas células presentan una particularidad donde se incrementa el volumen del citoplasma, la longitud de los procesos citoplasmáticos, además de una tinción más fuerte (39).

Los hallazgos que se pueden encontrar en necropsia son: caquexia, exudado mucopurulento en tráquea y bronquios, neumonía focal, corazón cianótico, atrofia esplénica, riñones pálidos, vejiga contraída con hemorragias multifocales en la mucosa, al examen histopatológico se evidencia en pulmones, bronquios y bronquiolos áreas extensas de inflamación purulenta. En la materia gris del cerebelo se presentan vasos sanguíneos multifocales, leucocitos, macrófagos e infiltración de mononucleares (40).

El VDC es muy común en ciudades donde hay un estrecho contacto entre los caninos. El virus es eliminado a los siete días después de la infección y se puede diseminar hasta 90 días después, con el agravante de que los animales que fueron infectados y tuvieron una buena respuesta inmune celular entre los días 7 y 9 post infección no muestran síntomas o los manifiestan leves y superan la enfermedad, pero de igual manera siguen diseminando el virus al medio ambiente (4,7,30).

### **Signos Clínicos**

La enfermedad es de curso muy variable y tiene varias formas de presentarse; se caracteriza por los siguientes signos: elevación de la temperatura, anorexia, enrojecimiento de la mucosa, tanto nasal como conjuntival, diarrea, descarga serosa nasal y ocular, y tonsilitis, también se presenta frecuentemente con signos respiratorios y neurológicos (14,41). Los signos clínicos no se presentan todos, o no lo hacen de una forma estrictamente ordenada, ya que esto depende de la cepa viral, y del estatus inmunológico del animal afectado (41).

Los signos clínicos iniciales son: pérdida de apetito, depresión leve, descarga nasal ocular y tonsilitis. Si el virus persiste, se disemina a la úvea, neuronas y urotelio y en algunas áreas de la piel como en los pulpejos causando una hiperqueratosis. Los síntomas se pueden complicar por infecciones bacterianas secundarias y se presenta con descarga nasal y ocular purulenta, disnea, neumonía y tos húmeda, también se presenta con diarrea, vómito y pústulas dérmicas. La hipoplasia del

esmalte dental y la hiperqueratosis de los pulpejos y nariz son signos característicos de VDC y se observa en animales que presentaron la enfermedad de forma subclínica. Después de 20 días post infección los signos neurológicos pueden ser observados, como son: andar en círculos, inclinación de la cabeza, nistagmo, parálisis parcial o completa, convulsiones, temblores espasmódicos involuntarios o contracción de los músculos, y movimientos involuntarios en la boca, estos son característicos del VDC. Los signos neurológicos se pueden observar hasta 40 y 50 días post infección como consecuencia de la enfermedad crónica y la desmielinización de las neuronas (42,43). En la presentación nerviosa de la enfermedad se pueden exhibir lesiones multifocales en la materia gris y blanca del sistema nervioso central, las lesiones desmielinizantes en la infección del VDC están principalmente localizadas en el cerebelo y en el pedúnculo cerebelar. En un estudio realizado en la Universidad de Ondokus Mayis en Turquía se encontró que la concentración de progesterona en el cerebelo se redujo notablemente en los perros infectados y la gravedad de la desmielinización estaba inversamente relacionada con la concentración de progesterona en el cerebelo. Estos resultados sugieren que la pérdida de progesterona local es importante en la iniciación y progresión de lesiones desmielinizantes del cerebelo en la infección por VDC (35). Los signos clínicos del Distemper canino varían desde inaparentes hasta una enfermedad severa según la cepa viral, tiene diferentes tipos de presentaciones: respiratoria, gastrointestinal, cutánea y nerviosa; esto varía según las condiciones ambientales, la edad y el estado inmunológico del animal (43). Los mioclonos deben ser considerados como un signo clínico característico en la presentación de la enfermedad (28).

### **Técnicas diagnósticas y diagnóstico diferencial**

El diagnóstico de la enfermedad es muchas veces un reto, debido a que en algunos casos los animales pueden no presentar signos sistémicos que son comunes de la enfermedad. Los exámenes serológicos no garantizan el diagnóstico de la enfermedad debido a que son muy imprecisos, porque un título elevado de anticuerpos puede ser resultado de la vacunación previa, por enfermedad subclínica

anterior o en curso, o por infección clínica; por otro lado, cuando el moquillo es severo, el título de anticuerpos puede ser bajo debido a la inmunosupresión causada por el virus. En el diagnóstico serológico se identifican las inmunoglobulinas IgG e IgM específicas de este virus para identificar los animales en la fase aguda (43,44).

El uso de PCR como prueba diagnóstica hace que el resultado sea más preciso, debido a que puede identificar la presencia del virus por medio del hallazgo de la información genética de este en las células infectadas. El PCR fue desarrollado por Kary Mullis, consiste en copiar miles de veces una misma secuencia de ADN blanco por medio de una catálisis que es realizada por ADN polimerasa (enzima), es utilizado para obtener información de expresión génica, genotipificación, detección de patógenos y análisis de mutaciones (42,45).

Las vacunas vivas atenuadas, que son ampliamente utilizadas en diferentes partes del mundo, puede dar resultados falsos positivos en las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, es por esta razón que la diferenciación de las cepas de vacuna y las salvajes de VDC es muy importante para controlar la enfermedad, por este motivo se han desarrollado nuevas técnicas que permiten diferenciar la procedencia de la cepa viral que está afectando a un animal; el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) es una herramienta para la diferenciación entre cepas vacunales y salvajes. La proteína de la nucleocapside (N) es la que conserva las proteínas estructurales del gen del VDC, se estableció y se mostró que la detección de este gen puede ser más sensitiva y efectiva, además proporciona un mejor blanco para la detección de la enfermedad (46–48). También se usa el PCR RT-LAMP que es una nueva herramienta para la amplificación rápida, específica y sensible de ácidos nucleicos, para la detección de los individuos infectados con el tipo salvaje del VDC, de caninos vacunados con virus atenuado, también tiene un uso importante en el laboratorio y en un diagnóstico clínico efectivo (49).

El moquillo presenta signos similares con otras enfermedades, por esta razón se debe hacer diferenciación de la enfermedad mediante test diagnósticos en las



etapas iniciales, para poder identificar el agente etiológico y así determinar el tratamiento adecuado (50). Se tienen dos pruebas para la identificación de anticuerpos: La inmunofluorescencia indirecta (IFI), y la seroconversión la cual consiste en la medición de anticuerpos (Acs) séricos IgM (contra las proteínas del núcleo viral NP y P) y las IgG (contra los antígenos de la cápsula H y F), que pueden ayudar en el diagnóstico de Distemper canino, pero la prueba no diferencia los anticuerpos maternos de los Acs vacunales, y los Acs por infecciones subclínicas (51,52). La IgM puede ser detectada en perros infectados no vacunados, entre los 6 y 8 días post infección (PI). La IgG aparece entre los 10 y 20 días post infección (PI) y permanece presente durante años (50,52,53).

### **Tratamiento y medidas de Control**

En la actualidad no existe un medicamento antiviral específico que tenga efecto sobre el virus del Distemper canino. Los perros con infecciones respiratorias superiores deben conservarse en ambientes limpios, calientes y sin corrientes, es necesario limpiar los exudados oculonasales de la cara. La neumonía se complica con frecuencia con infecciones bacterianas secundarias, requiriendo antibioticoterapia de amplio espectro, expectorante o nebulización y golpes en el tórax con la mano acopada. Las selecciones iniciales de antibióticos adecuados incluyen ampicilina, amoxicilina, cefapirina, enrofloxacina, tetraciclina y cloranfenicol. Cuando existen vómitos severos se debe suspender el alimento, agua y medicamentos orales, se recomienda el uso de kaolina y pectina que recubren la mucosa intestinal ejerciendo un efecto emoliente y absorbente, es importante no usarse en animales deshidratados. Si el animal está deshidratado se debe hacer fluidoterapia con Ringer con Lactato o suero fisiológico vía intravenosa (IV) y aplicar un antiemético como la clorpromazina y metoclopramida entre otros por esta misma vía. Si la fiebre es superior a 40°C se debe tratar con antipiréticos como carprofeno, meloxicam y flunixin meglumine. Si se presenta conjuntivitis y rinitis se puede tratar con ácido acetil salicílico que descongestiona, si esta se complica se debe usar antibióticos de amplio espectro. Se debe dar vitamina A que favorece la epitelización

y aplicar pomadas en la piel con antibiótico. El tratamiento para la forma neurológica se basa en anticonvulsivantes y sedantes como el fenobarbital y el diazepam. Como antiinflamatorio se recomienda la dexametasona para tratar el edema cerebral y la neuritis óptica (7,50,54,55).

A pesar de la vacunación, el VDC sigue siendo uno de los patógenos más importante de los caninos con distribución mundial, lo que lleva a que se hagan estudios en donde se tenga la posibilidad de encontrar nuevas formas de tratar esta enfermedad. Estudios sobre cómo se da la respuesta inmune en perros infectados con el VDC se ha encontrado la importancia que tienen las células LTCD4+ y sus subfamilias ya que producen moduladores inmunes que han puesto de manifiesto el importante papel que juegan las citocinas en el proceso de las respuestas inmunitarias eficaces, que son perjudiciales para microorganismos patógenos, con el fin de crear una forma de atacar el VDC (56).

Las células asesinas naturales (NK) pueden suprimir la replicación viral, esta supresión es mediada para acabar con las células infectadas y producir IFN- $\gamma$ , lo cual arroja importantes avances debido a que las NK juegan un importante rol en la respuesta inmune en contra del VDC removiendo por completo el virus del organismo afectado (57).

La ribavirina (RIB) inhibe la replicación del virus del sarampión (MV), un morbillivirus estrechamente relacionado con VDC, se han hecho estudios en donde se evalúa su eficacia contra el VDC tanto in vivo como in vitro (58). El uso de antivirales como la ribavirina (RIB) en el tratamiento de esta enfermedad ha sido evaluado In vitro y se ha demostrado que tiene un efecto inhibitorio en la replicación del virus, además posee una alta efectividad a niveles de concentración bajos, la RIB es un agente citostático y causa una reducción en la síntesis de ADN, ARN y proteínas en las células expuestas, además tiene una respuesta inmunomoduladora donde se incrementa la respuesta de las células T en el huésped (58,59).

En un estudio realizado in vitro se demostró que los ácidos felónicos actúan más eficazmente evitando la replicación viral debido a que tienen una mayor afinidad por glicoproteínas de la envoltura viral, de esta manera forman complejos inestables que

impiden la multiplicación viral. Los ácidos fenólicos además poseen características antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas, antimutagenicas, anticarcinogenicas y antibacterianas (60).

Un estudio realizado en la Universidad Nacional Autónoma de México demostró que el tratamiento por medio del uso de nanopartículas de plata (AgNPs) permitió la recuperación exitosa del 90% de los pacientes que fueron evaluados, estos animales no presentaban sintomatología nerviosa y tuvieron una respuesta inmune alta, el mecanismo de acción de la AgNPs es inhibir la unión del virus con las células huésped (61).

También se encontró un estudio realizado en la Universidad Autónoma de Nuevo León México, que formula el tratamiento con Fucoïdan el cual es preparado del alga *Cladosiphon okamuranus* que es comúnmente cultivada en Japón, el Fucoïdan es usado como aditivo para comidas saludables, bebidas y cosméticos. Los polisacáridos sulfatados son el componente principal de este; la acción antiviral del Fucoïdan consiste en la inhibición de la unión de las partículas del virus a la célula huésped e interfiere con el proceso de adsorción en estadios tempranos de la infección. En este estudio se demostró que el Fucoïdan posee una actividad antiviral mayor a la de la ribavirina (62).

.

El VDC en los perros es a menudo fatal y debido a que no se cuenta con ninguna terapia antiviral específica disponible actualmente en países como Colombia, se han realizado estudios en donde se evalúa en esta caso la actividad antiviral in vitro de la proantocianidina A2 (PA2), un dímero fenólico que pertenece a la clase de los taninos condensados presentes en las plantas, el cual arrojó resultados en donde mostraron que la PA2 ejerce una actividad antiviral in vitro contra CDV con un índice de selectividad más alta en comparación a la ribavirina (63).

La alta tasa de mortalidad de los animales tratados con terapias disponibles en la actualidad contra el VDC, ha impulsado el estudio de nuevos tratamientos eficaces en este caso con células madre mesenquimales (MSCs), esta sería una opción terapéutica prometedora para muchas enfermedades degenerativas, hereditarias, y

enfermedades inflamatorias; se han usado células madre derivadas de epitelio olfativo fetal canino y se evaluó la respuesta sistémica de los animales infectados con VDC para el tratamiento sintomático y el tratamiento con MSCs, donde se encontró que la terapia con MSCs es efectiva cuando se administra en la fase aguda de la enfermedad, pero hay alta tasa de mortalidad en animales en fase aguda y crónica infectados con el VDC (64).

También se comparó la actividad antiviral in vitro de la molécula 5-etinil-1-β-D-ribofuranos y limidazole-4-carboxamida (EICAR), comparándola con el 1-β-D-ribofuranosil -1,2,4-triazol-3-carboxamida (ribavirina, RBV). El EICAR fue más activo que RBV contra la replicación VDC, mientras que ambas moléculas exhiben bajos índices de selectividad. El EICAR tiene una actividad contra el VDC tiempo y concentración dependiente, que tiene su mejor efectividad antiviral principalmente durante las primeras 10 horas post infección (65).

El interferón alfa pertenece a la familia de las citoquinas y se encarga de inhibir la infección viral, además modula la respuesta inmune, debido a que diferentes estudios demuestran que el interferón puede ser una alternativa al tratamiento de distintas enfermedades tanto virales como tumorales. En un estudio in vitro se observó que el interferón alfa (MiIFN-α2 y MiIFN-α12) producido por el visón, que es un carnívoro de la familia de los mustélidos inhibió significativamente las lesiones de las células infectadas por el virus del Distemper Canino (66).

Los anticuerpos porcinos contra el virus del Distemper Canino han sido desarrollados mediante la vacunación de cerdos con una cepa aislada del virus, posteriormente la sangre de los cerdos es colectada y procesada para la recolección de títulos de IgG y fragmentos de anticuerpos de F(ab'). Los perros reciben varias dosis de anticuerpos, en los casos más difíciles se ha observado que aumentar el número de dosis administrada puede mejorar los síntomas de la enfermedad. Las aplicaciones de estos sueros han demostrado resultados positivos con reacciones de hipersensibilidad mínimas por esta razón también puede ser considerado como tratamiento eficaz en carnívoros salvajes (67). La vacunación o infección con el virus del sarampión (MV) pueden inducir anticuerpos que pueden neutralizar el VDC (68).

Metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son enzimas encargadas de remodelar la matriz extracelular y de las interacciones de la matriz celular; un imbalance de MMPs y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa (TIMPs) podría ser la causa del inicio de la lesión y su progresión durante la infección del VDC, un tratamiento adecuado con inhibidores de la metaloproteinasa como el TIMPs, puede ser una forma de evitar la progresión de las lesiones en la fase aguda de la enfermedad (39).

El VDC incrementa la expresión de la reversión de inducción de proteína rica en cisteína con motivos Kazal (RECK por sus siglas en ingles), esta es una glicoproteína anclada a la membrana la cuál actúa como un regulador clave de la integridad de la matriz extracelular y angiogénesis, que funciona como una nueva alternativa en las terapias de enfermedades tales como el cáncer, especialmente en neoplasias de origen hematopoyético (69).

### **Vacunación y nuevos desarrollos**

La forma más efectiva para el control del Moquillo Canino durante las últimas décadas ha sido por medio de la vacunación, se han usado vacunas de virus vivo modificado (VVM) que induce una inmunidad duradera. La mayoría de las vacunas disponibles actualmente son producidas por adaptación de las cepas del VDC a células de aves o cultivos de células caninas, pero con estas vacunas se han observado algunos problemas. Las cepas cultivadas en células de aves son más seguras pero es posible que no todos los animales vacunados sean protegidos (85-95%). Por otro lado, las cepas cultivadas en células de caninos pueden alcanzar una protección cercana al 100%, pero con esta última vacuna hay más probabilidad de que los perros inmunizados desarrollen una encefalitis postvacunal, lo que las hacen poco seguras (70).

Los caninos neonatos adquieren la inmunidad contra el VDC de forma pasiva a través del calostro que obtienen de la madre. Los Acs adquiridos de la madre desaparecen entre 12 y 14 semanas de edad. Mientras estén presentes los Acs

maternos interfieren con la respuesta a las vacunas de VVM que son las que se tienen actualmente en el mercado. La inmunidad derivada de la madre es considerada la causa primaria de fracaso de vacunación en perros jóvenes, para superar la interferencia con los Acs de origen materno y poder asegurar la inmunización, esta se debe hacer cuando los Acs maternos disminuyan sus niveles sanguíneos, por esta razón se recomienda la vacunación monovalente de los cachorros entre la 6 y 16 semana de vida (71,72). La administración de una única dosis de un título mínimo de una vacuna multivalente para cachorros de seis semanas de edad es eficaz y evita el contagio de la enfermedad y con esto la aparición de signos clínicos (73).

Las vacunas de virus vivos inactivados (VVI) se usaron a principios de siglo XX, pero estas no lograron controlar la enfermedad y ya no están disponibles en el mercado. Las vacunas a virus heterotípico como la del Virus del Sarampión (MeV) ha sido la mejor manera de vencer la interferencia de los anticuerpos maternos con la inmunización, esta vacuna no impide la infección con el VDC, pero si la presentación de la enfermedad, sólo debe usarse como alternativa a la primera vacunación en cachorros (72). La vacunación temprana en la vida de los cachorros es importante ya que muchas enfermedades incluyendo el Moquillo Canino son más críticas para los animales jóvenes. Una alternativa a parte de la utilización de la MeV, es la de usar vacunas a ADN, las cuales tienen un alto potencial de superar la interferencia con los Acs maternos (26,74).

La atenuación del virus para la preparación de vacunas se hace gradualmente y esta se encuentra asociada al cambio estructural en la proteína N mediante el reconocimiento de anticuerpos monoclonales (33).

El objetivo actual para desarrollar nuevas vacunas contra el VDC es crear una vacuna que no tenga interferencia con la inmunidad materna, la estrategia es entregar el antígeno H al sistema inmune utilizando vacunas recombinantes (30,71,73).

El desarrollo de vacunas para especies salvajes que son afectadas por el VDC permite demostrar que la proteína H es más inmunogénica que la proteína F, estos estudios deben ser desarrollados debido a que se ha encontrado que la vacunación con vacunas vivas atenuadas no es segura para animales salvajes y puede causar una fase aguda de la enfermedad en el visón, a causa de esto se desarrolló una vacuna recombinante con el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) donde se expresa la proteína H, es más segura y eficaz para esta especie salvaje afectada (75).

Se han usado cepas del virus de la rabia como vectores, las cuales expresan el antígeno H, que se genera a partir de una cadena de ADN. Se ha demostrado en varios estudios que la expresión de la proteína H del VDC por medio de genes ha dado resultados potentes en la respuesta inmune. La proteína H del VDC juega un papel determinante en la entrada del virus a las células blanco (macrófagos), ya que media la unión de superficie del virus con estas células. La proteína H también ha demostrado que inducen respuestas inmunes humorales y celulares potentes contra el VDC en ratones, hurones y visones. Con este avance se han obtenido vacunas bivalentes contra la rabia y el moquillo canino que generan una respuesta inmune potente y duradera (70,76). Hoy en día se realizan estudios basados en la creación de mejores vacunas pero direccionadas a mejorar la respuesta al gen H (8). Se han encontrado otras cepas que comenzaron a infectar animales diferentes a las utilizadas en las vacunas, esto llevó a que se decidiera desarrollar estudios para nuevas vacunas vivas contra las últimas cepas prevalentes (71). Las cepas de tipo salvaje relacionadas con la enfermedad son diferentes de las cepas vacunales, donde principalmente se utiliza el linaje America-1. La detección de estas cepas pueden ser realizadas por medio de electroforesis en gel, de la PCR en tiempo real del producto, para de esta forma diferenciar el virus que afecta el animal y determinar mejores medidas en la vacunación para así prevenir de alguna manera la presencia y propagación de las cepas endémicas (77).

Se han realizado estudios usando la instilación intranasal, debido a que el VDC se transmite por medio de aerosoles que tienen contacto con las mucosas de los

animales susceptibles, de esta manera se busca estimular la inmunidad de las mucosas (74,78).

Con el VDC se han realizado estudios que lo identifican como un virus oncolítico, el cual ha sido utilizado en tratamientos In vitro en células cancerígenas y alrededor de las 48 horas post infección se induce una muerte programada, estos hallazgos sugieren que la infección por VDC activa la apoptosis y conduce a las células infectadas para ser sometidas a un proceso de muerte temprana. Estos estudios demuestran que este virus y otros pertenecientes al género Morbillivirus podrían ser usados como alternativa en el tratamiento de neoplasias tanto en animales como en seres humanos (79).

En la Universidad de Tennessee se obtuvieron muestras de suero de cinco perros adultos antes y después de una vacunación de refuerzo anual con una vacuna del virus vivo modificado, esto dio como resultado diferencias estadísticas en los títulos de neutralización del suero cuando se utilizó el virus de la cepa vacunal en la prueba, comparado con un aislado clínico de la nueva cepa(80).

Los genotipos del VDC se definen por las propiedades filogenéticas de las secuencias de amino ácidos del gen H. Y las cepas del virus que tengan un 95% de homología de los amino ácidos son consideradas del mismo genotipo (80). Cuando el nivel de variación genética entre el virus y la cepa vacunal es alto, se aumenta la posibilidad de que haya un brote de la enfermedad a causa de que la protección de la vacuna es mínima, como en Irán donde se encontró una similitud muy baja entre la cepa Iraní y la cepa vacunal América 1 de 90,93%, es por esta razón que la eficacia de la vacunación en algunos países es deficiente (81).

Los virus de tipo salvaje colombianos forman un grupo monofilético diferente en el árbol filogenético, se diferencia de los linajes conocidos anteriormente de tipo salvaje y vacunales, Las cepas encontradas en Colombia evidenciaron un alto grado de identidad de aminoácidos entre sí (> 97,5%) y una identidad de secuencia de



aminoácidos del 95% con otros linajes encontrados en otros lugares del planeta, por esto se deben considerar las cepas Colombiana del Virus del Distemper Canino un nuevo linaje (15).

Se ha encontrado que la vacunación en mapaches a las 9 semanas de vida y posteriormente una revacunación en la semana 14-16 da como resultado una protección más prolongada de tres años, esto puede permitir que la enfermedad sea controlada más fácilmente debido a que estos animales actúan como un reservorio importante del virus y el mapache es un animal que se ha acostumbrado a vivir cerca de los humanos y por lo tanto de los caninos esto a causa de que encuentran una fuente constante y fácil de alimentos (82).

## **Materiales y métodos**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Science direct, Scopus, Pubmed; Scielo, Springer, ProQuest; luego se extrajo de los artículos la información relevante de cada uno de ellos para la creación de la revisión sistemática. Se usaron las palabras clave: canino, Distemper, virus, diagnóstico, epidemiología, tratamiento. Se utilizaron los conectores lógicos: AND, OR, NOT.

Los criterios de inclusión de los artículos científicos que fueron objeto de análisis son: artículos publicados en revistas indexadas, artículos en inglés publicados en los últimos diez años, artículos en español solo si tenían relevancia para el estudio, los artículos de prevalencia del VDC que contaran con una n igual o mayor a 30 animales de estudio (83,84).

## **Conclusiones**

Las nuevas alternativas en diagnósticos y tratamientos demuestran que hay nuevas técnicas que permiten hacer un diagnóstico más rápido y efectivo a los animales positivos a la enfermedad en fase subclínica o aguda y de esta forma realizar un tratamiento adecuado donde las posibilidades de sobrevida sean más altas.

La vacunación es la mejor forma de control de la enfermedad, aunque en los últimos años la incidencia del moquillo canino parece haber aumentado, debido a fallas en la vacunación o por inmunización insuficiente.

La utilización de vacunas recombinantes es una opción segura y muy viable para controlar la diseminación de la enfermedad entre las especies salvajes susceptibles.

## **Recomendaciones**

Realizar nuevos planes vacunales para evitar la interacción de la vacuna con los anticuerpos maternos, según la literatura reportada en cachorros se recomienda vacunar a las 16 semanas de vida con vacunas monovalentes.

Realizar titulación de anticuerpos previo a la vacunación con el fin de inmunizar animales que tengan títulos bajos y que estén más susceptibles de contraer la enfermedad.

Poder identificar la cepa o linaje del virus presente en la región sería de gran ayuda para crear nuevas vacunas y así se puede hacer un control más acertado de la enfermedad.

Vacunar especies salvajes es una opción viable para controlar la diseminación del virus.

## Bibliografía

1. Panzera Y, Sarute N, Iraola G, Hernández M, Pérez R. Molecular phylogeography of canine distemper virus: Geographic origin and global spreading. *Mol Phylogenet Evol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;92:147–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ympev.2015.06.015>
2. De Vries RD, Paul Duprex W, De Swart RL. Morbillivirus infections: An introduction. *Viruses*. 2015;7(2):699–706.
3. Belsare A V., Gompper ME. A model-based approach for investigation and mitigation of disease spillover risks to wildlife: Dogs, foxes and canine distemper in central India. *Ecol Modell* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;296:102–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304380014005298>
4. Frölich K, Czupalla O, Haas L, Hentschke J, Dedek J, Fickel J. Epizootiological investigations of canine distemper virus in free-ranging carnivores from Germany. *Vet Microbiol*. 2000;74(4):283–92.
5. Fiorello C V, Noss AJ, Deem SL, Maffei L, Dubovi EJ. Serosurvey of small carnivores in the Bolivian Chaco. *J Wildl Dis*. 2007;43(3):551–7.
6. da Fontoura Budaszewski R, Streck AF, Nunes Weber M, Maboni Siqueira F, Muniz Guedes RL, Wageck Canal C. Influence of vaccine strains on the evolution of canine distemper virus. *Infect Genet Evol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;41(June 2015):262–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.04.014>
7. Elia G, Camero M, Losurdo M, Lucente MS, Larocca V, Martella V, et al. Virological and serological findings in dogs with naturally occurring distemper. *J Virol Methods* [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2015 Feb 7];213C:127–30. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093414004674>

8. Martella V, Blixenkron-Møller M, Elia G, Lucente MS, Cirone F, Decaro N, et al. Lights and shades on an historical vaccine canine distemper virus, the Rockborn strain. *Vaccine* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2015 May 14];29(6):1222–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10017391>
9. Martella V, Elia G, Buonavoglia C. Canine distemper virus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Feb 16];38(4):787–97, vii–viii. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561608000697>
10. Litster A, Nichols J, Volpe A. Prevalence of positive antibody test results for canine parvovirus (CPV) and canine distemper virus (CDV) and response to modified live vaccination against CPV and CDV in dogs entering animal shelters. *Vet Microbiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;157(1–2):86–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.030>
11. Ke G-M, Ho C-H, Chiang M-J, Sanno-Duanda B, Chung C-S, Lin M-Y, et al. Phylodynamic analysis of the canine distemper virus hemagglutinin gene. *BMC Vet Res* [Internet]. BMC Veterinary Research; 2015;11(1):164. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/11/164>
12. Nikolin VM, Wibbelt G, Michler FUF, Wolf P, East ML. Susceptibility of carnivore hosts to strains of canine distemper virus from distinct genetic lineages. *Vet Microbiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;156(1–2):45–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.10.009>
13. Sehata G, Sato H, Imaizumi Y, Noro T, Oishi E. Use of quantitative real-time RT-PCR to investigate the correlation between viremia and viral shedding of canine distemper virus , and infection outcomes in experimentally infected dogs. *J Vet Med Sci*. 2015;
14. Beineke a., Puff C, Seehusen F, Baumgärtner W. Pathogenesis and

- immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;127(1–2):1–18.
15. Espinal M a., Díaz FJ, Ruiz-Saenz J. Phylogenetic evidence of a new canine distemper virus lineage among domestic dogs in Colombia, South America. *Vet Microbiol.* 2014;172:168–76.
  16. Suzuki J, Nishio Y, Kameo Y, Terada Y, Kuwata R, Shimoda H, et al. Canine distemper virus infection among wildlife before and after the epidemic. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2015;77(11):1457–63. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub\\_15-0237/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub_15-0237/_article)
  17. Zhao J, Zhang H, Bai X, Martella V, Hu B, Sun Y, et al. Emergence of canine distemper virus strains with two amino acid substitutions in the haemagglutinin protein, detected from vaccinated carnivores in North-Eastern China in 2012–2013. *The Veterinary Journal.* 2014.
  18. Feng N, Yu Y, Wang T, Wilker P, Wang J, Li Y, et al. Fatal canine distemper virus infection of giant pandas in China. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6(October 2015):27518. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep27518>
  19. Sekulin K, Hafner-Marx A, Kolodziejek J, Janik D, Schmidt P, Nowotny N. Emergence of canine distemper in Bavarian wildlife associated with a specific amino acid exchange in the haemagglutinin protein. *Vet J* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;187(3):399–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.12.029>
  20. Sattler U, Khosravi M, Avila M, Pilo P, Langedijk JP, Ader-Ebert N, et al. Identification of amino acid substitutions with compensational effects in the attachment protein of canine distemper virus. *J Virol* [Internet]. 2014;88(14):8057–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807725>
  21. Fischer CDB, Gräf T, Ikuta N, Lehmann FKM, Passos DT, Makiejczuk A, et al.

- Phylogenetic analysis of canine distemper virus in South America clade 1 reveals unique molecular signatures of the local epidemic. *Infect Genet Evol.* 2016;41:135–41.
22. Kameo Y, Nagao Y, Nishio Y, Shimoda H, Nakano H, Suzuki K, et al. Epizootic canine distemper virus infection among wild mammals. *Vet Microbiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;154(3–4):222–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.07.006>
  23. Logan N, Dundon WG, Diallo A, Baron MD, James Nyarobi M, Cleaveland S, et al. Enhanced immunosurveillance for animal morbilliviruses using vesicular stomatitis virus (VSV) pseudotypes. *Vaccine* [Internet]. The Authors; 2016;34(47):5736–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.010>
  24. Monteiro FL, Cargnelutti JF, Martins M, Anziliero D, Erhardt MM, Weiblen R, et al. Detection of respiratory viruses in shelter dogs maintained under varying environmental conditions. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. Sociedade Brasileira de Microbiologia; 2016;4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.002>
  25. Decaro N, Mari V, Larocca V, Losurdo M, Lanave G, Lucente MS, et al. Molecular surveillance of traditional and emerging pathogens associated with canine infectious respiratory disease. *Vet Microbiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;192:21–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527760>
  26. Fischer CDB, Ikuta N, Canal CW, Makiejczuk A, Allgayer M da C, Cardoso CH, et al. Detection and differentiation of field and vaccine strains of canine distemper virus using reverse transcription followed by nested real time PCR (RT-nqPCR) and RFLP analysis. *J Virol Methods* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Jan 7];194(1–2):39–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093413003340>
  27. Del Puerto HL, Vasconcelos AC, Moro L, Alves F, Braz GF, Martins AS. Canine distemper virus detection in asymptomatic and non vaccinated dogs.

- Pesqui Veterinária Bras. 2010;30(2):132–8.
28. Headley SA, Santos TR, Bodnar L, Saut JPE, Silva AP, Alfieri AF, et al. Molecular detection and phylogenetic relationship of wild-type strains of canine distemper virus in symptomatic dogs from Uberlândia, Minas Gerais. *Arq Bras Med Vet e Zootec.* 2015;67(6):1510–8.
  29. Kapil S, Yeary TJ. Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Vet Clin North Am Small Anim Pract [Internet].* 2011 Nov [cited 2015 May 4];41(6):1069–86. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561611001434>
  30. Sykes JE. Immunodeficiencies caused by infectious diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract [Internet].* 2010 May [cited 2015 May 4];40(3):409–23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561610000197>
  31. Alves L, Khosravi M, Avila M, Ader-Ebert N, Bringolf F, Zurbriggen A, et al. SLAM- and nectin-4-independent noncytolytic spread of canine distemper virus in astrocytes. *J Virol [Internet].* 2015;89(10):5724–33. Available from: <http://jvi.asm.org/content/89/10/5724.long>
  32. Delpeut S, Noyce RS, Richardson CD. The V domain of dog PVRL4 (nectin-4) mediates canine distemper virus entry and virus cell-to-cell spread. *Virology.* 2014;454:109–17.
  33. Liu F, Wu X, Li L, Zou Y, Liu S, Wang Z. Evolutionary characteristics of morbilliviruses during serial passages in vitro: Gradual attenuation of virus virulence. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis [Internet].* Elsevier Ltd; 2016;47:7–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2016.05.007>
  34. Noyce RS, Delpeut S, Richardson CD. Dog nectin-4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus that facilitates virus entry and syncytia formation. *Virology [Internet].* Elsevier; 2013;436(1):210–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2012.11.011>

35. Yarim GF, Karahan S, Yarim M. Cerebellum progesterone concentration decreased in canine distemper virus infection. *Res Vet Sci.* 2007;82(2):173–80.
36. Necesankova M, Vychodilova L, Albrechtova K, Kennedy LJ, Hlavac J, Sedlak K, et al. MYD88 and functionally related genes are associated with multiple infections in a model population of Kenyan village dogs. *Mol Biol Rep* [Internet]. Springer Netherlands; 2016;1–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-016-4078-8>
37. Seibel H, Siebert U, Rosenberger T, Baumgärtner W. Variable transcription of pro- and anti-inflammatory cytokines in phocine lymphocytes following canine distemper virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014;161(3):170–83.
38. Vilson Å, Hedhammar Å, Reynolds A, Spears J, Satyaraj E, Pelker R, et al. Immunoglobulins in dogs: correspondence and maturation in 15 litters of German shepherd dogs and their dams. *Vet Rec Open* [Internet]. 2016;3(1):e000173. Available from: <http://vetrecordopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/vetreco-2016-000173>
39. Machado GF, Melo GD, Souza MS, Machado AA, Migliolo DS, Moraes OC, et al. Zymographic patterns of MMP-2 and MMP-9 in the CSF and cerebellum of dogs with subacute distemper leukoencephalitis. *Vet Immunol Immunopathol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;154(1–2):68–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.04.006>
40. Zacarias J, Dimande A, Achá S, Dias PT, Leonel EM, Messa A, et al. Severe canine distemper outbreak in unvaccinated dogs in Mozambique. *J S Afr Vet Assoc* [Internet]. 2016;87(1):2–3. Available from: <http://www.jsava.co.za/index.php/JSAVA/article/view/1350>
41. Beineke A, Baumgärtner W, Wohlsein P. Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One Heal* [Internet]. The Authors; 2015;1:49–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.002>
42. Amude AM, Alfieri AA, Alfieri AF. Clinicopathological findings in dogs with



- distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Res Vet Sci* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Feb 16];82(3):416–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003452880600172X>
43. Cha S-Y, Kim E-J, Kang M, Jang S-H, Lee H-B, Jang H-K. Epidemiology of canine distemper virus in wild raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) from South Korea. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 May 4];35(5):497–504. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147957112000616>
  44. Prager KC, Mazet J a K, Dubovi EJ, Frank LG, Munson L, Wagner AP, et al. Rabies virus and canine distemper virus in wild and domestic carnivores in Northern Kenya: Are domestic dogs the reservoir? *Ecohealth*. 2012;9(4):483–98.
  45. Rzezutka A, Mizak B. Application of N-PCR for diagnosis of distemper in dogs and fur animals. *Vet Microbiol*. 2002;88(1):95–103.
  46. Radtanakantikanon A, Keawcharoen J, Charoenvisal N taya, Poovorawan Y, Prompetchara E, Yamaguchi R, et al. Genotypic lineages and restriction fragment length polymorphism of canine distemper virus isolates in Thailand. *Vet Microbiol*. 2013;166(1):76–83.
  47. Wang F, Yan X, Chai X, Zhang H, Zhao J, Wen Y, et al. Differentiation of canine distemper virus isolates in fur animals from various vaccine strains by reverse transcription-polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism according to phylogenetic relations in china. *Virology* [Internet]. 2011;8:85. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21352564](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21352564) \n <http://pubmedcentralcanada.ca/picrender.cgi?accid=PMC3056815&blobtype=pdf>
  48. Calderon MG, Remorini P, Periolo O, Iglesias M, Mattion N, La Torre J. Detection by RT-PCR and genetic characterization of canine distemper virus

- from vaccinated and non-vaccinated dogs in Argentina. *Vet Microbiol.* 2007;125(3–4):341–9.
49. Liu D-F, Liu C-G, Tian J, Jiang Y-T, Zhang X-Z, Chai H-L, et al. Establishment of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection and differentiation of canine distemper virus infected and vaccinated animals. *Infection, Genetics and Evolution.* 2015.
  50. Latha D, Geetha M, Ramadass P, Narayanan RB. Development of recombinant nucleocapsid protein based IgM-ELISA for the early detection of distemper infection in dogs. *Vet Immunol Immunopathol.* 2007;119(3–4):278–86.
  51. Litster a. L, Pressler B, Volpe a., Dubovi E. Accuracy of a point-of-care ELISA test kit for predicting the presence of protective canine parvovirus and canine distemper virus antibody concentrations in dogs. *Vet J [Internet]. Elsevier Ltd;* 2012;193(2):363–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.01.027>
  52. Latha D, Geetha M, Ramadass P, Narayanan RB. Evaluation of ELISA based on the conserved and functional middle region of nucleocapsid protein to detect distemper infection in dogs. *Vet Microbiol [Internet].* 2007 Mar 10 [cited 2015 May 6];120(3–4):251–60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113506004573>
  53. de Almeida Curi NH, Araújo AS, Campos FS, Lobato ZIP, Gennari SM, Marvulo MFV, et al. Wild canids, domestic dogs and their pathogens in Southeast Brazil: Disease threats for canid conservation. *Biodivers Conserv.* 2010;19(12):3513–24.
  54. Megid J, de Souza VAF, Teixeira CR, Cortez A, Amorin RL, Heinemann MB, et al. Canine distemper virus in a crab-eating fox (*Cerdocyon thous*) in Brazil: case report and phylogenetic analyses. *J Wildl Dis.* 2009;45:527–30.
  55. Linares-villalba SE, Correa-salgado AM, Velásquez-garzón LH. Diagnóstico de moquillo canino Canine distemper Diagnosis using Dot-ELISA test.

2010;4(2):77–84.

56. Valli JL, Williamson A, Sharif S, Rice J, Shewen PE. In vitro cytokine responses of peripheral blood mononuclear cells from healthy dogs to distemper virus, Malassezia and Toxocara. *Vet Immunol Immunopathol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;134(3–4):218–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.09.023>
57. Park J-Y, Shin D-J, Lee S-H, Lee J-J, Suh G-H, Cho D, et al. The anti-canine distemper virus activities of ex vivo-expanded canine natural killer cells. *Vet Microbiol*. 2015;176(3):239–49.
58. Elia G, Belloli C, Cirone F, Lucente MS, Caruso M, Martella V, et al. In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral Res*. 2008;77(2):108–13.
59. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol*. 2006;16(1):37–48.
60. Carvalho O V., Botelho C V., Ferreira CGT, Ferreira HCC, Santos MR, Diaz MAN, et al. In vitro inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: Implications of structural differences for antiviral design. *Res Vet Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;95(2):717–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.04.013>
61. Bogdanchikova N, Huerta-saquero A, Nanociencias C De, Aguzvet CV, Picos-díaz PL. Silver nanoparticles composition for treatment of distemper in dogs Roberto Vázquez-Muñoz Antonio Pena-Jasso Gildardo Aguilar-Uzcanga Alexey Pestryakov Vasilii Burmistrov Oxana Martynyuk Roberto Luna-Vázquez-Gómez and Horacio Almanza. 2016;13:227–37.
62. Trejo-Avila LM, Morales-Martínez ME, Ricque-Marie D, Cruz-Suarez LE, Zapata-Benavides P, Morán-Santibañez K, et al. In vitro anti-canine distemper virus activity of fucoidan extracted from the brown alga *Cladosiphon okamuranus*. *VirusDisease*. 2014;25(4):474–80.

63. Gallina L, Dal Pozzo F, Galligioni V, Bombardelli E, Scagliarini A. Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;92(3):447–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.004>
64. Pinheiro AO, Cardoso MT, Vidane AS, Casals JB, Passarelli D, Alencar ALF, et al. Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. *Genet Mol Res* [Internet]. 2016;15(2). Available from: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-2/pdf/gmr8310.pdf>
65. Dal Pozzo F, Galligioni V, Vaccari F, Gallina L, Battilani M, Scagliarini A. Antiviral efficacy of EICAR against canine distemper virus (CDV) in vitro. *Res Vet Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;88(2):339–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.08.010>
66. Zhang H-L, Zhao J-J, Chai X-L, Zhang L, Bai X, Hu B, et al. Cloning, expression and antiviral activity of mink alpha-interferons. *BMC Vet Res*. 2015;11(1):359.
67. Liu PC, Chen CA, Chen CM, Yen CH, Lee MH, Chuang CK, et al. Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. 2016;1–5.
68. Zhang X, Wallace OL, Domi A, Wright KJ, Driscoll J, Anzala O, et al. Canine distemper virus neutralization activity is low in human serum and it is sensitive to an amino acid substitution in the hemagglutinin protein. *Virology*. 2015;482:218–24.
69. Puff C, Krudewig C, Imbschweiler I, Baumgärtner W, Alldinger S. Influence of persistent canine distemper virus infection on expression of RECK, matrix-metalloproteinases and their inhibitors in a canine macrophage/monocytic tumour cell line (DH82). *Vet J*. 2009;182(1):100–7.
70. Jensen TH, Nielsen L, Aasted B, Blixenkron-Møller M. Early life DNA

- vaccination with the H gene of Canine distemper virus induces robust protection against distemper. *Vaccine* [Internet]. 2009 Aug 20 [cited 2015 Jul 20];27(38):5178–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09009499>
71. Wang X, Feng N, Ge J, Shuai L, Peng L, Gao Y, et al. Recombinant canine distemper virus serves as bivalent live vaccine against rabies and canine distemper. *Vaccine* [Internet]. 2012 Jul 20 [cited 2015 May 14];30(34):5067–72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12008407>
  72. Wilson S, Siedek E, Thomas A, King V, Stirling C, Plevová E, et al. Influence of maternally-derived antibodies in 6-week old dogs for the efficacy of a new vaccine to protect dogs against virulent challenge with canine distemper virus, adenovirus or parvovirus. *Trials Vaccinol* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jul 31];3:107–13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879437814000138>
  73. Wilson S, Illambas J, Siedek E, Thomas A, King V, Stirling C, et al. The administration of a single dose of a multivalent (DHPPiL4R) vaccine prevents clinical signs and mortality following virulent challenge with canine distemper virus, canine adenovirus or canine parvovirus. *Trials Vaccinol*. 2014;3:102–6.
  74. Zhang X, Wallace O, Wright KJ, Backer M, Coleman JW, Koehnke R, et al. Membrane-bound SIV envelope trimers are immunogenic in ferrets after intranasal vaccination with a replication-competent canine distemper virus vector. *Virology* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Aug 4];446(1–2):25–36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213004327>
  75. Ge J, Wang X, Tian M, Gao Y, Wen Z, Yu G, et al. Recombinant Newcastle disease viral vector expressing hemagglutinin or fusion of canine distemper virus is safe and immunogenic in minks. *Vaccine*. 2015;33(21):2457–62.
  76. Jensen TH, Nielsen L, Aasted B, Pertoldi C, Blixenkrone-Møller M. Canine

- distemper virus DNA vaccination of mink can overcome interference by maternal antibodies. *Vaccine* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2015 Aug 3];33(11):1375–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15000481>
77. Wilkes RP, Sanchez E, Riley MC, Kennedy MA. Real-time reverse transcription polymerase chain reaction method for detection of Canine distemper virus modified live vaccine shedding for differentiation from infection with wild-type strains. *J Vet Diagnostic Investig* [Internet]. 2014;26(1):27–34. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24532693](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24532693) \n <http://vdi.sagepub.com/content/26/1/27.full.pdf>
  78. Wang F-X, Zhang S-Q, Zhu H-W, Yang Y, Sun N, Tan B, et al. Recombinant rabies virus expressing the H protein of canine distemper virus protects dogs from the lethal distemper challenge. *Vet Microbiol* [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2015 Jul 28];174(3–4):362–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037811351400501X>
  79. Garcia JA, Ferreira HL, Vieira F V., Gameiro R, Andrade AL, Eugênio FR, et al. Tumour necrosis factor-alpha-induced protein 8 (TNFAIP8) expression associated with cell survival and death in cancer cell lines infected with canine distemper virus. *Vet Comp Oncol*. 2015;8(June 2016).
  80. Riley MC, Wilkes RP. Sequencing of emerging canine distemper virus strain reveals new distinct genetic lineage in the United States associated with disease in wildlife and domestic canine populations. *Virology Journal*; 2015;12(1):219. Available from: <http://www.virologyj.com/content/12/1/219>
  81. Namroodi S, Rostami A, Majidzadeh-Ardebili K, Ghalyanchi Langroudi A, Morovvati A. Detection of Arctic and European cluster of canine distemper virus in north and center of Iran. *Vet Res forum an Int Q J*. 2015;6(3):199–204.
  82. Wagner RA, Bhardwaj N. Serum-Neutralizing Antibody Responses to Canine Distemper Virus Vaccines in Domestic Ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Exot*

Pet Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;21(3):243–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jepm.2012.06.017>

83. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cir Esp*. 2013;91(3):149–55.
84. Beltrán G. OA. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2005;20(1):60–9. Available from: [www.gastrocol.com/file/Revista/v20n1a09.pdf](http://www.gastrocol.com/file/Revista/v20n1a09.pdf)