



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN

AVANCES EN LA NEUROPATOGÉNESIS Y NEURODEGENERACIÓN
DEL DISTEMPER CANINO. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

Proyecto de memoria para optar al título de Médico
Veterinario

Docente Patrocinante: Mg. Edson Montero MV

Estudiante: Thomas Hemmelmann

® Thomas Oswin Hemmelman Moreira

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando incluya la cita bibliográfica del documento.

**Concepción, Chile
2024**

CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

En Concepción, el día 9 de Julio de 2024, los abajo firmantes dejan constancia que el(la) alumno(a) Thomas Oswin Hemmelmann Moreira de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 5,9.



Dr. Antonio Bizama Reyes
Médico Veterinario M.Sc.
RUT: 11.698.3263

Mg. Antonio Bizama Reyes. MV.
Profesor Evaluador



DR. MARCOS PEDREROS DIAZ
MÉDICO VETERINARIO
RUT: 5.731.529-6

Mg. Marcos Pedreros Díaz. MV.
Profesor Evaluador



DR. EDSON MONTERO M.C.S.
Médico Veterinario
RUT: 9.822.591 - 9

Mg. Edson Montero Cabrera. MV.
Profesor Patrocinante

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODO	9
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSIÓN	24
6. CONCLUSIONES	30
7. REFERENCIAS	32
8. ANEXOS	38

RESUMEN

El virus del distemper canino (VDC) es un patógeno altamente contagioso causante del moquillo canino, una enfermedad neurológica grave en canidos. Las variedades de resultados en la infección por VDC, se deben a la interacción entre el virus y las células del sistema inmune.

La presente revisión bibliográfica realizada es de tipo tradicional enfocada en los descubrimientos recientes de neurodegeneración y neuropatogénesis del VDC. Para ello, se implementó una estrategia de búsqueda en bases de datos disponibles en la biblioteca de la Universidad San Sebastián tales como: Medline, Scielo, Research gate, Metabuscaor PUBMED y motores de búsqueda como Google Académico.

Avances en la investigación de la etiopatogenia del VDC determino que la ruta de entrada más frecuente es la hematogena propagándose a través del LCR en las distintas estructuras cerebrales. La neuropatogenia reciente identificó receptores de interacción con el VDC tales como: SLAM, Nectina-4 y un tercer receptor que hasta hace poco constituía una incógnita, denominado GliaR, que permite la propagación viral intracerebral. La lesión desmielinizante se resumió en tres mecanismos que de manera simultánea actúan sobre los astrocitos, principal célula-objetivo del virus en su propagación y persistencia. Factores patogénicos asociados también participan del proceso: AQP4, enzima GS, polarización astrocítica fenotipo A1 y sobreexpresión de Survinina, que junto a una desregulación inmunológica proinflamatoria generan la enfermedad neurológica desmielinizante. La presente revisión concluye, que la neuropatogénesis neuronal con el desarrollo de complejos procesos proinflamatorios moleculares junto al acción neurodegenerativa de los astrocitos establecen la injuria desmielinizante observada.

Palabras claves: Distemper; Neuropatogénesis; leucoencefalitis; desmielinización.

ABSTRACT

Canine Distemper virus (CDV) is a highly contagious pathogen that causes canine distemper, a serious neurological disease in canines. The variety of outcomes in DCV infection are due to the interaction between the virus and the cells of the immune system. The present bibliographic review carried out is of a traditional type focused on recent discoveries of neurodegeneration and neuropathogenesis of VDC. To do this, a search strategy was implemented in databases available in the San Sebastián University library such as: Medline, Scielo, Research gate, PUBMED Metasearch engine and search engines such as Google Scholar.

Advances in research into the etiopathogenesis of CDV determined that the most frequent route of entry is hematogenous, spreading through the CSF in the different brain structures. Recent neuropathogenesis identified receptors that interact with the VDC such as: SLAM, Nectin-4 and a third receptor that until recently was unknown, called GliaR, which allows intracerebral viral spread. The demyelinating lesion was summarized in three mechanisms that simultaneously act on astrocytes, the main target cell of the virus in its spread and persistence. Associated pathogenic factors also participate in the process: AQP4, GS enzyme, astrocytic polarization phenotype A1 and overexpression of Survivin, which together with a proinflammatory immune deregulation generate the demyelinating neurological disease. The present review concludes that neuronal neuropathogenesis with the development of complex molecular proinflammatory processes together with the neurodegenerative action of astrocytes establishes the observed demyelinating injury.

Keywords: Distemper; Neuropathogenesis; leukoencephalitis; demyelination.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. VIRUS DEL DISTEMPER CANINO

El virus del Distemper canino (VDC) es un patógeno altamente contagioso causante del moquillo canino, patología que se caracteriza por cursar con fiebre, neumonía, leucopenia y alteraciones neurológicas. Es una enfermedad grave y letal en un gran número de caninos (Martínez & Ruiz, 2016). El virus del Distemper canino pertenece al género *Morbillivirus*, familia *Paramyxoviridae*, que también incluye a los virus del sarampión (Mev), virus de la peste de los pequeños rumiantes, virus de la peste bovina, virus del moquillo focino y el *Morbillivirus* de los cetáceos (Duque et al., 2019).

El VDC es causante de una gran variedad de signos clínicos los cuales dependen de la edad, estado inmune del paciente y la cepa del virus.

El virus del Distemper canino posee un diámetro variable relativamente grande que va desde los 150 nm a 250 nm con un ARN negativo encerrado en una nucleocápside de simetría helicoidal. El genoma del VDC codifica seis proteínas estructurales: la proteína de nucleocápside (N), la fosfoproteína (P), la proteína de la matriz (M), la proteína de fusión (F), la proteína de hemaglutinina (H) y la proteína grande (L) (da Fontoura Budaszewski et al., 2016). Dos proteínas no estructurales, V y C, están codificadas por el mismo gen que codifica la proteína P (Zhang et al., 2020). Tanto la proteína V como la C están asociadas con la inmunosupresión del hospedador. La proteína V inhibe la translocación nuclear del transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1) y el transductor de señal y activador de la transcripción 2 (STAT2), interfiriendo con la activación transcripcional mediada por interferón (IFN) tipo 1 y tipo 2, con un efecto antagonista en la inmunidad innata (Svitek et al., 2020). La proteína C es necesaria para la propagación del VDC en los órganos linfáticos (von Messling et al., 2006). Tanto la proteína H como F funcionan como glicoproteínas virales de fusión (Greene, 2012). La proteína H media la unión viral a la membrana celular, y la proteína F ejecuta la fusión de las membranas viral y celular, lo que permite la entrada del genoma viral en el citoplasma (Smith et al., 2009) haciendo que las células infectadas sean susceptibles de sufrir daños por citólisis inmunomediada. (Greene, 2012).

La variedad de resultados de la infección por VDC se puede explicar dilucidando las interacciones entre el virus y las células del sistema inmune. La molécula de activación de linfocitos señalizadores, llamada SLAM O CD 150, es una glicoproteína de membrana y un receptor celular para *Morbillivirus* que se expresa en la superficie de las células del sistema inmune como lo son: células T activadas, timocitos inmaduros, células T memoria, células B, monocitos activados y células dendríticas (Wang et al., 2021). Mientras que la proteína de unión adherente nectina-4 (o PVRL4) se expresa preferentemente en el epitelio traqueobronquial y es un receptor de células linfáticas y epiteliales para el reconocimiento del VDC lo que se traduce en la propagación del virus hacia tejidos epiteliales (Rendon-Marin et al., 2019). Este virus se une selectivamente a SLAM (activación de linfocitos señalizados), a través de las proteínas de envoltura H y F, permitiendo una rápida propagación en tejidos linfoides. Se genera una inmunosupresión debido a la citólisis, inducida por el virus, y por la inhibición de las repuestas de Interferón y Citocinas de células linfoides mediante la expresión del gen P de las proteínas de virulencia V y C. (von Messling et al., 2006). En cuanto a los receptores que contribuyen a la neurovirulencia del virus, en la actualidad se sabe que la molécula SLAM se expresa en un grado limitado en el SNC, por lo que en cierto grado la Nectina-4 permitiría que el virus invada las células neuronales generando la neurovirulencia del SNC (Zhao et al., 2020), induciendo una infección de tipo persistente y no citolítica (Wiener et al., 2007).

1.2. PATOGÉNESIS

El VDC infecta a los perros principalmente por vía oronasal mediante la inhalación de aerosoles, mientras que la transmisión a través de la orina, excrementos o la ingestión de carne contaminada representa otra vía de infección, que se da más comúnmente en carnívoros salvajes (Ludlow et al., 2014).

En las primeras 24 horas hay interacción con el sistema inmune mediante la infección de linfocitos locales y células mononucleares donde infecta células dendríticas del tracto respiratorio, luego de esto el virus utiliza las células del sistema inmune como transporte llegando a linfonodos regionales y linfonodos bronquiales (Céspedes et al., 2010; Canales, 2020). A los 2 a 4 días post infección, la carga viral aumenta en las

Amígdalas y los ganglios linfáticos retrofaríngeos y bronquiales. (Greene, 2012). Durante los 4 a 6 días post infección la multiplicación del virus se desarrolla dentro de los folículos linfoides en el bazo, tejido linfático asociado tejido de la lámina propia del estómago y el intestino delgado, ganglios linfáticos mesentéricos y células de Kupffer en el hígado y timo. La proliferación generalizada del virus en órganos linfoides va acompañada de un aumento de temperatura corporal y leucopenia dentro de 3 a 6 días post infección. La leucopenia es causada por un daño viral a las células linfoides, que afecta a células T como a B, la diseminación adicional de CDV a tejidos epiteliales y SNC en los días 8 a 9 post infección se produce por vía hematogena como viremia asociada a células y en fase plasmática, esta depende del estado inmunológica humoral y mediado de las células del hospedador. La eliminación del virus por medio de excreciones empieza en el momento de la colonización epitelial. Para el día 14 post infección, los animales con adecuada cantidad de anticuerpos contra el CDV y citotoxicidad mediada por células eliminan el virus de la mayoría de los tejidos, sin mostrar signos clínicos que sugieran enfermedad (Jagger et al., 2017).

En el mismo ámbito: “muchos perros susceptibles pueden infectarse subclínicamente, pero eliminan el virus del cuerpo sin mostrar signos de la enfermedad, donde la mayoría de los perros recuperados eliminan el virus por completo, algunos albergan el virus en su SNC” (Greene, 2012).

Cabe señalar que, aunque la inmunidad al Distemper canino es prolongada o de por vida, no es tan absoluta después de la vacunación, por otro lado, los perros que no reciben inmunizaciones periódicas pueden perder la inmunidad e infectarse al estar expuestos a estrés, inmunosupresión o haber tenido contacto con otro individuo enfermo. (Greene, 2012).

1.3. SIGNOS CLÍNICOS

La enfermedad se puede presentar de diversas formas; puede presentar hipertermia, anorexia, enrojecimiento de las mucosas nasal y conjuntival, diarrea, descarga serosa nasal y ocular, y tonsilitis, de igual es frecuente que se presenten signos respiratorios y neurológicos (Beineke et al., 2009; Beineke et al., 2015). Los signos clínicos no se

presentan todos, o no lo hacen de una forma estrictamente ordenada, pudiendo o no cursar la enfermedad de manera subclínica ya que esto depende de la cepa viral, y del estado inmune del animal afectado (Beineke et al., 2015). La signología clínica inicial se basa en anorexia, depresión leve y descarga nasal ocular. Si el virus persiste puede diseminarse a la úvea, neuronas y urotelio y en algunas áreas de la piel como en los pulpejos causando una hiperqueratosis. La signología y el compromiso del estado general del paciente puede complicarse por infecciones bacterianas secundarias y se presenta con descarga nasal y ocular purulenta, disnea, neumonía y tos húmeda, además puede presentarse diarrea y vómitos. (Cárdenas & Moncada, 2017).

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 (Cárdenas & Moncada, 2017).

Después de 20 días post infección se presentan signos neurológicos que comprenden el andar en círculos, inclinación de la cabeza, nistagmo, tetraparesia o tetraplejía, 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 (Amude et al., 2007; Cha et al., 2012).

El virus del Distemper canino posee varias cepas que difieren en su patogenicidad, lo que puede afectar la gravedad o tipo de presentación clínica de la enfermedad, donde Snyder Hill, A 75/17 y R252, son muy virulentos y neutrópicos (Greene, 2012). Por ejemplo, la cepa de Snyder Hill causa polioencefalomielitis rápida aguda y fatal mientras que las 2 últimas producen una encefalitis desmielinizante focal y progresiva a largo plazo (Ludlow et al., 2014)

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 (Cha et al., 2012). Las mioclonías deben ser

consideradas como un signo clínico característico en la presentación de la enfermedad (Headley et al., 2015).

1.4. NEUROPATHOGENESIS

La Invasión del SNC induce una enfermedad neurológica grave al producirse una infección persistente (Rendon-Marin et al., 2019). El reconocimiento de la molécula SLAM es esencial para la infección del tejido linfático por VDC, diseminación viral e inducir inmunosupresión induciendo leucopenia e inhibición de la actividad proliferativa de los linfocitos (Sawatsky et al., 2018). Por otro lado, Nectina-4 permite la liberación del virus desde el lado apical de la célula epitelial infectada lo que permite su propagación viral, esto esclarece que la infección de las células epiteliales mediada por Nectina-4 es necesaria para la presentación de la enfermedad clínica y la eliminación viral eficiente, pero no juega un rol relevante en la inmunosupresión en el paciente (Sawatsky et al., 2012).

En cuanto a los receptores que contribuyen a la neurovirulencia del virus, en la actualidad se sabe que la molécula SLAM se expresa en un grado limitado en el SNC, por lo que en cierto grado la Nectina-4 permitiría que el virus invada las células neuronales generando neurovirulencia del SNC (Zhao et al., 2020), induciendo una infección de tipo persistente y no citolítica (Wiener et al., 2007).

La neuroinvasión del VDC se produce principalmente por vía hematológica. Se ha postulado que el virus ingresa al cerebro por vía hematológica a través de linfocitos infectados que atraviesan la barrera hematoencefálica que posteriormente liberan el virus en el líquido cefalorraquídeo causando lesiones periventriculares y lesiones subpiales (Klemens et al., 2019).

Por otro lado, el VDC también puede invadir el SNC por vía anterógrada utilizando el bulbo olfatorio como órgano diana viral (Rudd et al., 2010).

Las moléculas de SLAM y Nectina-4 no se expresan en los astrocitos, los cuales principales células afectadas por el VDC y que juegan un papel clave en el mantenimiento de la fisiología normal del SNC y controlar la respuesta a lesiones cerebrales y

enfermedades neurológicas (Klemens et al., 2019).

La ausencia de estos receptores indica la presencia de otros receptores asociados con la infección del SNC por el virus VDC. Por lo que se ha confirmado la presencia de un receptor desconocido en las células gliales, llamado GliaR (Pratakpiriya et al., 2017). Este receptor permite la transmisión no citolítica de célula a célula del VDC entre los astrocitos (Wyss-Fluehmann et al., 2010), esto contradice la creencia de que Nectina-4 es quien permitía la transmisión célula a célula del virus en el SNC.

Los avances recientes esclarecen que el daño a nivel axonal es un fenómeno temprano que precede la desmielinización obvia, lo que contradice la creencia de que la leucoencefalitis desmielinizante inducida por el virus del Distemper canino cursa con una enfermedad desmielinizante puramente primaria (Lempp et al., 2014).

La lesión axonal y de mielina conduce a la activación de la microglía/macrófagos, la fagocitosis de fragmentos de mielina y la presentación de antígenos y autoantígenos virales, lo que potencialmente desencadena otra cascada de desmielinización autoinmune, por mediadores de la inflamación donde los astrocitos y células de la microglía, como también los leucocitos de la sangre periférica pueden producir Citocinas pro inflamatorias o antiinflamatorias favoreciendo la neurodegeneración o neuroregeneración neuronal (Lempp et al., 2014).

Numerosos estudios recientes se han centrado en la inmunopatología del CDV-DL para dilucidar los mecanismos moleculares que contribuyen al inicio y la progresión de la lesión, respectivamente. Respecto a esto se esclarece que un descarrilamiento de la expresión de Citocinas y MMP (metaloproteinasas de matriz) parece desempeñar un papel fundamental en el destino de las lesiones de LD-VDC (Leucoencefalitis desmielinizante virus Distemper canino) (Lempp et al., 2014).

JUSTIFICACIÓN

Teorías divergentes asoman en la literatura actual respecto de la fisiopatología neuronal y neurodegeneración causada por el VDC, se hace necesaria la presente revisión que pretende recopilar y evaluar información relevante analizando el mecanismo viral de invasión al SNC, el proceso de neurodegenerativo y desmielinizante, vías y transducción de señales de moléculas endógenas participantes, etiología viral metabólica, inflamatoria e inmunitaria involucrada. Esta información constituye la base para encontrar una terapéutica adecuada en control de daños, bloqueo de la neurotropía viral y modulación de las moléculas endógenas asociadas y a la vez responder nuestra pregunta de investigación ¿Es el cuadro de desmielinización del Distemper Canino un proceso neurodegenerativo complejo gatillado por el VDC al activar procesos metabólicos, inflamatorios y autoinmune locales?

2. OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

Analizar la información disponible en la investigación respecto a la neuropatogénesis y neurodegeneración del Distemper canino.

2.2.- Objetivos específicos

- Relacionar las vías de ingreso del VDC con la patogénesis del proceso desmielinizante.
- Analizar los factores patogénicos involucrados en la neurovirulencia y patogénesis del virus en SNC.
- Describir los avances observados en la literatura respecto de los procesos fisiopatológicos e inmunomediados que afectan al paciente con leucoencefalitis desmielinizante inducida por VDC.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- Obtención y selección del material bibliográfico

La localización del material bibliográfico se realizó mediante la búsqueda en las bases de datos disponibles en la biblioteca de la Universidad San Sebastián tales como: Medline, Scielo, Research gate, Metabuscador PUBMED y motores de búsqueda como Google Académico. Además, se utilizó información científica disponible en artículos académicos y revisiones sistemáticas.

La búsqueda de estos estudios científicos se realizó en español e inglés, lo que permitió conseguir información relevante de estos idiomas. Además, se seleccionaron artículos entre los años 2009 hasta 2024 como fecha límite.

3.2.- Criterio de búsqueda

Para ubicar los artículos en las bases de datos, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- Distemper canino
- Neuropatogénesis moquillo canino
- Leucoencefalitis desmielinizante
- Moquillo canino
- Avances moquillo
- Actualización moquillo canino
- Neurovirulencia moquillo canino
- Daño axonal

Términos MeSH

- Distemper / Canine
- Leukoencephalitis/ Dog
- Dog diseases / Neurological
- Neuronal damage / Dogs
- Dogs

Dichos términos de búsqueda fueron utilizados bajo diferentes combinaciones, las cuales fueron separadas por los operadores booleanos “and” y “or” para evitar la exclusión de aquellos artículos relevantes y evitar la inclusión de artículos que no guardaran relación con el tema. La revisión de los artículos publicados se realizó sobre la base de título,

autor(es), resumen, cuerpo y finalmente los resultados. Se seleccionaron artículos en español e inglés. Se incluyeron artículos dentro de la siguiente ventana temporal: 2009 al 2024, como fecha límite, en correspondencia con el tema central del trabajo consistente en “Avances en la neuropatogénesis y neurodegeneración del Distemper Canino”

3.3.- Criterios de inclusión

Se incluyó la información de publicaciones cuya temática estuvo relacionada con avances en la neuropatogénesis y neurodegeneración del Distemper canino.

Se incluyó información que respaldara la existencia de avances referentes a la neuropatogénesis del VDC, la descripción del mecanismo de ingreso al SNC y evaluación de factores que determinan la magnitud de las lesiones a nivel sistema nervioso.

Se incluyeron las publicaciones que permitan realizar una actualización de los tópicos planteados en los objetivos de esta revisión bibliográfica.

3.4.- Criterios de exclusión

Se excluyó la información de publicaciones que no aportaron ni concordaron con los objetivos planteados y especificados anteriormente.

Se excluyeron las publicaciones procedentes de resúmenes de congresos, tesis, memorias de título y/o capítulos de libros en los que se repitiera la información encontrada en artículos de revistas científicas.

Se excluyeron artículos que estaban en un idioma diferente a los idiomas inglés, español y portugués.

3.5.- Métodos

Esta investigación está basada en un formato de Memoria de Título teórica, en la que se recopiló material bibliográfico proveniente de publicaciones y textos científicos, empleando el método descriptivo para la confección de una revisión bibliográfica de diseño no experimental. La metodología utilizada para la búsqueda del material bibliográfico se llevó a cabo a través de la lectura de los resúmenes de aquellos artículos científicos que estuvieron en correspondencia con avances en la

neuropatogénesis del Distemper Canino, que se encontraron publicados en las bases de datos, metabuscadores y/o motores de búsqueda señalados. Se realizó la recopilación de la información y, finalmente, la selección del material que se incluyó en esta revisión bibliográfica.

3.6.- Presentación de los resultados

Los resultados obtenidos a partir de la selección de los materiales bibliográficos se presentaron en cuadros, en los cuales se clasificó el material bibliográfico utilizado, (revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis, artículos, revistas) según la temática abordada en cada una de las referencias, clasificados por peso bibliográfico, factor de impacto y conflicto de interés.

4. RESULTADOS

En la presente revisión se inició una investigación bibliográfica que consideró los términos de búsqueda en las distintas bases de datos y motores de búsqueda mencionados en la metodología, lo que como resultado arrojó un total de 1085 artículos comprendidos desde el año 2009 hasta el año 2024. La selección de títulos y resúmenes excluyó además 5 artículos, luego las 34 publicaciones restantes se revisaron en función de su contenido completo de los cuales se seleccionó 15 de los artículos atingentes.

4.1. Tabla 1: Clasificación del material en base a su peso bibliográfico.

Tipo de publicación	Revistas	N°	Autores	Factor de impacto	Conflicto de interés
Artículo de revista (WOS)	Journal of virology	3	Takenaka et al. (2016)	5.4	No
			Alves et al. (2015)		No
			Sawatsky et al. (2012)		No
	Scientific reports	1	Pratakpiriya et al. (2017)	4.6	No
Plos one	1	Ulrich et al. (2014)	3.7	No	
Revisión (WOS)	Viruses	2	Lempp et al. (2014)	4.7	No
			Zhao & Ren (2022)		No

Paper original	Acta Neuropathal	1	Wyss-Fluehmann et al. (2010)	12.7	No
Artículo de investigación	Virology Journal	1	Pan et al. (2021)	4.8	No

	Scientific Reports	1	Klemens et al. (2019)	4.6	No
	Journal of Virology	1	Rudd et al. (2010)	3.8	No
	BMC veterinary reaserch	1	Chen et al. (2023)	2.6	No
Revisión	Virology Journal	1	Rendon Marin et al. (2019)	4.8	No
	Veterinary Immunology and Inmnunopathology	1	Spitzbarth et al. (2012)	1.8	No
Comunicación corta	Virus research	1	Gradauskaite et al. (2022)	5.0	No

4.2. Tabla 2: Síntesis de las vías de ingreso del VDC hacia el SNC y su relación con la patogénesis del proceso desmielinizante obtenidas de los artículos seleccionados en la presente revisión.

Artículo	Autores	Factor de impacto	DOI	Rutas
Infectious Progression of Canine Distemper Virus from Circulating Cerebrospinal Fluid into the Central Nervous System	Takenaka et al. (2016)	5.4	https://doi.org/10.1128/jvi.01337-16	<ul style="list-style-type: none"> • Ingreso a través de la barrera hematoencefálica vía hematológica y posterior liberación al LCR (Líquido cefalorraquídeo).
Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs	Pratakpiriya et al. (2017)	4.9	https://doi.org/10.1038/s41598-017-00375-6	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión viral desde células epiteliales al LCR por medio de Nectina-4.
Multiple Receptors involved in invasion an Neuropathogeni	Zhao & Ren (2022)	4.7	https://doi.org/10.3390/v14071520	<ul style="list-style-type: none"> • Vía anterógrada a través de nervios olfatorios • Vía hematológica atravesando la BHE

city of canine distemper: A review				(barrera hematoencefálica) liberándose al LCR.
New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis	Lempp et al. (2014)	4.7	doi:10.3390/v6072571	<ul style="list-style-type: none"> • Vía hematogena por acción de las MMP2 y MMP9, y en cerebro a través de LCR. • Vía anterógrada invadiendo el nervio olfatorio. • La ruta principal de invasión del VDC es a través del paso de linfocitos infectados por vía hematogena atravesando la barrera hematoencefálica. Una vez dentro del cerebro el virus se propaga a través del LCR.
Apoptotic investigation of brain tissue cells in dogs naturally infected by canine distemper virus	Pan et al. (2021)	4.8	doi: 10.1186/s12985-021-01635-8	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión por vía hematogena a través de la BHE con posterior liberación hacia LCR
Tropism and molecular pathogenesis of canine	Rendon-Marin et al. (2019)	4.8	https://doi.org/10.1186/s	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión por vía hematogena a través de la BHE con posterior liberación hacia el LCR

distemper virus.			12985-019-1136-6	<ul style="list-style-type: none"> Vía anterógrada invadiendo el nervio olfatorio
------------------	--	--	----------------------------------	--

4.3. Tabla 3: Síntesis de la información recopilada sobre factores etiopatogénicos involucrados en la neuropatogénesis y neurodegeneración del virus en el SNC.

Artículo	Autores	Factor de impacto	DOI	Factores etiopatogénicos involucrados
SLAM- and Nectin-4-Independent Noncytolytic Spread of Canine Distemper Virus in Astrocytes	Alves et al. (2015)	5.4	http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00004-15	Transmisión y persistencia viral: <ul style="list-style-type: none"> Microfusión en astrocitos a través de un receptor desconocido distinto a SLAM y Nectina-4.
Infectious Progression of Canine Distemper Virus from Circulating Cerebrospinal Fluid into the Central Nervous System	Takenaka et al. (2016)	5.4	https://doi.org/10.1128/jvi.01337-16	Transmisión y persistencia viral: <ul style="list-style-type: none"> Unión de la proteína H a un receptor desconocido.

Canine Distemper Virus Epithelial Cell Infection Is Required for Clinical Disease but Not for Immunosuppression	Sawatsky et al. (2012)	5.4	https://doi.org/10.1128/JVI.06414-11	Infección de células epiteliales: <ul style="list-style-type: none"> • Necesaria para la enfermedad clínica y diseminación viral.
Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs	Pratakpiriya et al. (2017)	4.9	https://doi.org/10.1038/s41598-017-00375-6	Infección y transmisión astrocítica: <ul style="list-style-type: none"> • Infección astrocítica responsable de la neurovirulencia. • Presencia de un receptor en astrocitos desconocido.
Multiple Receptors involved in invasion and neuropathogenicity of canine distemper: A review.	Zhao & Ren (2022)	4.7	https://doi.org/10.3390/v14071520	Multifactorial: <ul style="list-style-type: none"> • Liberación viral en LCR causa desmielinización crónica progresiva. • Virus se propaga por un receptor llamado GliaR. • Infección oligodendrocítica causa desmielinización. • Antígenos de VDC inducen formación de cuerpos de inclusión eosinófilos y neurofagia.

				<ul style="list-style-type: none"> • Regulación positiva de MMP participa en la LD.
New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis	Lempp et al. (2014)	4.7	doi:10.3390/v6072571	<p>Multifactorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesión axonal y de mielina activan fagocitosis de mielina y presentación antígeno anticuerpo viral. • Activación de otra cascada de desmielinización autoinmune. • Citotoxicidad por células T participa en etapa crónica. • Regulación positiva de citocinas y MMP. • Citocinas proinflamatorias favorecen la neurodegeneración. • Cambios en la maduración astrocítica. • Astrocitos positivos GFAP contribuyen a lesiones.
Transcriptional Changes in canine distemper virus-Induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode	Ulrich et al. (2014)	3.7	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095917	<p>Multifactorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patología axonal induciría desmielinización primaria • Síntesis y depósito intratecal de IgG en fase inflamatoria de LD. • Anticuerpos antimielina y sistema complemento en fase crónica.

of demyelination				<ul style="list-style-type: none"> Regulación positiva de Citocina Proinflamatorias.
Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by Swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by the viral attachment protein	Wyss-Fluehmann et al. (2010)	12.7	doi: 10.1007/s00401-010-0644-7	<p>Multifactorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> Propagación viral a través de la unión de proteína H a un receptor desconocido. Evasión viral ante la respuesta antiviral intratecal responsable de la progresión crónica de LD.
Selective SLAM/CD150 receptor-detargeting of canine distemper virus	Gradauskaitė et al. (2022)	5.0	doi: 10.1016/j.virusres.2022.198841	<p>Proteína de unión H:</p> <ul style="list-style-type: none"> Variaciones en su microdominio disminuyen la entrada viral en astrocitos.
Apoptotic investigation of brain tissue cells in dogs naturally infected by	Pan et al. (2021)	4.8	doi: 10.1186/s12985-021-01635-8	<p>Multifactorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> Apoptosis neuronal y glial causa desmielinización Astrocitos no producen factores neurotróficos necesarios.

canine distemper virus				<ul style="list-style-type: none"> • Oligodendrocitos sufren regulación negativa del gen de mielina. • Apoptosis en todo tipo de células en tejido cerebral.
Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus	Rendon-Marin et al. (2019)	4.8	https://doi.org/10.1186/s12985-019-1136-6	<p>Multifactorial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nectina-4 y un receptor desconocido contribuyen a la neuropatología. • Propagación entre astrocitos permite la evasión del sistema inmune. • Complejo Viral H-F permiten la propagación. • La etapa inicial de LD es inducida directamente por el virus junto con sobrerregulación positiva de citocina proinflamatorias. • Hipersensibilidad retardada contribuye a desmielinización en fase crónica. • Una vez superada la infección, sigue una desmielinización inmunomediada.

Neurotoxic potencial of reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis	Klemens et al. (2019)	4.6	https://doi.org/10.1038/s41598-019-48146-9	Multifactorial: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de AQP4 en astrocitos • Disminución de GS y toxicidad por glutamato. • Polarización astrocítica negativa a A1. • Sobreexpresión de Survinina anti apoptótica
Acute canine distemper encephalitis is associated with rapid neuronal loss and local immune activation	Rudd et al. (2010)	3.8	doi: 10.1099/vir.0.017780-0 .	Viral e Inmune: <ul style="list-style-type: none"> • Daño inicial directamente por el virus • Progresión de la enfermedad causada por sistema inmune • Respuesta inflamatoria exacerbada
Canine distemper virus N protein induces autophagy to facilitate viral replication	Chen et al. (2023)	2.6	https://doi.org/10.1186/s12917-023-03575-7	Viral e Inmune: <ul style="list-style-type: none"> • Inducción de autofagosomas e inhibición de autofagia promueven replicación viral • Proteína N inhibe la vía AKT-mTOR reguladora negativa de la autofagia.
The role of pro- and anti-inflammatory	Spitzbarth et al. (2012)	1.8	doi: 10.1016/j.vetimm.2012.04.005	Inmune: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrerregulación positiva de citocinas proinflamatorias. • Regulación negativa de

cytokines in the pathogenesis of Spontaneous canine CNS diseases				citocinas antiinflamatorias. <ul style="list-style-type: none">• Polarización de macrófagos hacia fenotipo M1 neurotóxico.
--	--	--	--	---

5. DISCUSIÓN

Al analizar los artículos correspondientes a los mecanismos y vías de ingreso del VDC al SNC, los autores consultados concuerdan que la principal vía utilizada por el VDC es la hematogena, mediante linfocitos infectados atraviesan la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR, siendo esta última vía de baja migración del VDC a las estructuras cerebrales principales (Lempp et al., 2014; Pan et al., 2021; Pratakipriya et al., 2017; Rendon-Marin et al., 2019; Takenaka et al., 2016; Zhao & Ren, 2022)

La invasión al SNC de células blancas infectadas por el virus por vía hematogena al cruzar la barrera hematoencefálica se produce por acción de enzimas proteolíticas, tales como, metaloproteinasas de matriz, las cuales son reguladores del metabolismo extracelular y activadoras de citocinas y quimiocinas. La regulación positiva de las metaloproteinasas en la fase aguda de la enfermedad antes de observar los cambios inflamatorios (especialmente, MMP-2, MMP-9) permiten el paso de células inflamatorias infectadas desde la sangre hacia el neuropilo, donde digieren colágeno tipo IV, el cual es un componente de la membrana basal de los capilares, permeabilizando así estas células desde el lecho vascular al interior del SNC, esto explicaría el mecanismo de ingreso del virus al cerebro (Lempp et al., 2014; Zhao & Ren, 2022).

Una molécula interesante es Nectina-4, molécula adherente al VDC, la cual se expresa en células meníngeas, endimarias y del plexo coroideo, por lo cual la infección de estas células permitirá que el virus se propague a través del LCR, por lo que Nectina-4 contribuiría a la invasión hacia el SNC. Esto explica porque la infección de las células epiteliales mediante Nectina-4 no es necesaria para la infección inicial, pero si para el desarrollo de la enfermedad clínica y la diseminación del virus en el SNC. La unión del virus a Nectina-4 permite que las células endoteliales y monocitos infectados rompan barreras endimarias y meníngeas del SNC, y el posterior contacto del VDC con células astrogiales, una vez allí la transmisión viral depende de la unión del virus a otro receptor recientemente identificado (Sawatsky et al., 2012; Zhao & Ren, 2022).

Contraargumentando esta posición tenemos a los siguientes autores: Alves et al. (2015), Pratakipriya. et al (2017), Zhao & Ren (2022) y Wyss-Fluehmann et al. (2010) que en sus

publicaciones establecen que SLAM y Nectina-4 no se expresan en el SNC, pero si concuerdan con los demás autores en que el VDC una vez en el cerebro se transmite a través de un receptor distinto a Nectina-4 y a SLAM, denominado con el nombre de GliaR, el cual permitirá la transmisión no citolítica en el SNC. Esto resuelve la incógnita de cómo se propagaba el virus en el cerebro.

Asimismo, Wyss-Fluehmann et al. (2010) establece que la propagación del virus célula a célula no requiere el uso de partículas libres, y que la diseminación del virus tardaría aproximadamente 5 a 6 horas en ocurrir, lo que difiere con la posición anterior de Higgins et al. (1982), que establece un plazo de 24 horas en el ingreso del virus a la célula, su replicación e infección a una nueva célula. Esto da un indicio que la transmisión persistente del virus se da por medio de transferencia intracelular de material infeccioso entre astrocitos y no de forma extracelular.

Gradauskaite et al. (2022), Takenaka et al. (2016) y Wyss-Fluehmann et al. (2010) coinciden en que la proteína H es responsable del tropismo celular del VDC, siendo indispensable en la propagación y persistencia de este en el SNC, ya que ambas dependen de su unión al receptor GliaR. Esta interacción con la proteína de fusión permite el desarrollo de microporos que facilitarían la transferencia de nucleocápsides virales entre células.

Algunos autores como Alves et al. (2015), Lempp et al. (2014), Pan et al. (2021), Pratakpiriya et al. (2017), Rendon-Marin et al. (2019), Takenaka et al. (2016) y Wyss-Fluehmann et al. (2010) afirman que los astrocitos son las células objetivo principal del VDC y que la propagación viral a través de estos es crucial para la persistencia viral. En consecuencia, las complicaciones neurológicas se deberían a la diseminación viral célula a célula a través microfusión en los astrocitos.

Así vemos, que la ruta de propagación del VDC en el SNC se produce en primera instancia en la región periventricular, seguido de la propagación del virus hacia el hipocampo y corteza cerebral infectando el espacio subaracnoideo con invasión de células meníngeas, endimarias y del plexo coroideo causando la desmielinización crónica progresiva en todo el cerebro (Takenaka et al., 2016; Zhao & Ren, 2022).

Se establecen 3 posibles mecanismos de desmielinización que probablemente podrían actuar en conjunto o por separado para generar la enfermedad.

En primera instancia y el mecanismo más probable es que la LD-VDC cursaría con una patología axonal primaria que precede a desmielinización, lo que contradice que esta enfermedad es causada por una leucoencefalitis desmielinizante primaria, en el cual, el daño axonal estaría causado directamente por el virus, lo que generaría alteraciones en el citoesqueleto y en el transporte axonal produciendo así, pérdida de la vaina de mielina secundaria y muerte por apoptosis, lo que en definitiva se traduciría en una muerte oligodendrocítica debido a la pérdida del soporte trófico, en el que los axones que en primera instancia no fueron dañados sufrirían desmielinización debido a la muerte del oligodendrocito el cual mieliniza varias de estas fibras (Lempp et al., 2014).

Un mecanismo menos plausible es la infección primaria de oligodendrocitos lo que generaría distrofia, y reducción en la traducción de mielina generando desmielinización. Esta infección es escasa y se da en un 8% de los oligodendrocitos (Lempp et al., 2014; Pan et al., 2021).

Por último, un tercer mecanismo propuesto sería que esta que la lesión axonal y de vaina mielina generaría otra cascada de desmielinización produciendo la activación de la microglía, con la posterior fagocitosis de la vaina de mielina y formación de complejos antígeno-anticuerpo, lo que se traduce en una desmielinización autoinmune (Lempp et al., 2014; Rudd et al., 2010; Wyss-Fluehmann et al., 2010).

Es razonable pensar que los 3 mecanismos actuarían causando la desmielinización secuencialmente o en simultaneo. En el caso de los dos primeros mecanismos, se demostró un papel potencial de los astrocitos neurotóxicos en la neuro patogénesis de la LD-VDC., evidenciando una pérdida significativa de AQP4, acuaporina expresada de manera única en astrocitos, y que tiene por función regular la homeostasis de la BHE. Esta reducción se manifestó en etapas tempranas de la infección, incluso antes de la desmielinización, lo que indicaría que se produce una disfunción precoz en la BHE mediada por astrocitos neurotóxicos. Se evidenció niveles disminuidos de GS en

astrocitos tanto en lesiones agudas y focos de desmielinización por LD-VDC. Esta enzima cataliza la degradación de glutamato a glutamina, un aminoácido no neurotóxico. Por lo que esta alteración en la homeostasis del sistema glutamatérgicos produciría una toxicidad por glutamato inducida directamente en los oligodendrocitos productores de mielina, lo cual generaría el proceso de desmielinización y contribuiría tanto al inicio como a la progresión de la Leucoencefalitis desmielinizante (Klemens et al., 2019).

La polarización de astrocitos hacia un fenotipo toxico A1 juega un importante rol en la neuropatogénesis del virus, debido a que reduce la capacidad fagocítica, perdiendo la función neutrófica, esto promueve respuestas inflamatorias que desencadenan neurotoxicidad y contribuyen a la muerte neuronal y oligodendrogial. Además, se demostró la sobreexpresión de la proteína anti apoptótica Survinina la que en astrocitos infectados previene la apoptosis y favorece la persistencia viral (Klemens et al., 2019). Referente a esto se puede evidenciar que los astrocitos reactivos contribuirían al desarrollo del proceso inflamatorio en la VDC-LD por medio de estímulos proinflamatorios, regulando de manera positiva citocinas proinflamatorias, la activación de la respuesta inmune y de la cascada de complemento.

Se demostró que, en células vero, tipo celular que corresponde un linaje de células extensamente utilizadas en estudios de replicación viral y ensayos de placa, infectadas por VDC expresaron una mayor formación de autofagosomas, en las que el virus impediría la fusión de estos con los lisosomas tanto en fases aguda como crónica. Esto se produce a partir de la proteína N al inhibir la vía AKT-mTOR, la cual regula negativamente la autofagia. Lo cual retrasa la degradación del autofagosomas y promueve de igual manera la replicación viral (Chen et al., 2023).

La falta de apoptosis en concreto favorecería la transmisión célula a célula, con la propagación no citolítica lo que produciría la persistencia viral. Por consiguiente, la astrocitopatía con la función alterada de la apoptosis desencadenaría una enfermedad neurológica inflamatoria (Klemens et al., 2019).

Se evidenció la presencia de apoptosis neuronal en la sustancia gris y posterior desmielinización de la sustancia blanca, la cual ocurriría de manera aleatoria en los

tejidos, donde la apoptosis se produjo en todo tipo de células cerebrales, por lo que una vez en el tejido cerebral el virus puede continuar infectando células gliales, neuronas de la sustancia gris, células piramidales y células de Purkinje (Pan et al., 2021).

Los astrocitos se pueden reconocer como células claves tanto en la fase temprana como en la fase tardía de la enfermedad, encontrándose en la fase aguda replicación viral que se produce directamente en ellos y en fase avanzada el cambio en la maduración de éstos, lo que juega un papel adicional en la enfermedad crónica (Lempp et al., 2014).

Las citocinas son una pieza clave en la respuesta inmune debido a su regulación positiva temprana mediada por el virus, en este caso la activación de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF α y la ausencia de citocinas antiinflamatorias generaría un desequilibrio en la respuesta inmune (Rendon-Marin et al., 2019). Lo que se traduce en una alteración de la expresión de M1/M2 de monocitos periféricos y microglía residente, provocando una expresión excesiva de M1, los cuales son activados por la vía clásica y promueven la leucoencefalitis desmielinizante (Spitzbarth et al., 2012).

En fases avanzadas de la enfermedad se tornaría de carácter autoinmune, donde los antígenos del VDC inducen la formación de cuerpos de inclusión eosinofílicos y neurofagia, generando así, complicaciones neurológicas (Zhao & Ren, 2022). Estos signos constituirían una clara consecuencia de la persistencia viral en el SNC.

La leucoencefalitis desmielinizante presenta una inflamación intensa con eliminación del virus, en la cual la propagación viral es continua en astrocitos a pesar de la respuesta inmune antiviral intratecal, donde el virus evade la respuesta inmune en el área infectada saliendo del foco del ataque antiviral (Wyss-Fluehmann et al., 2010), lo que confirmaría que es responsable de la progresión crónica de la enfermedad por acción del sistema inmune.

En el mismo ámbito se evidenció síntesis y depósito intratecal de inmunoglobulinas en la fase inflamatoria de la VDC-LD, y la presencia de anticuerpos antimielina en gran volumen, junto con la activación del sistema complemento en el SNC siendo relevantes en la patogénesis de la desmielinización crónica (Ulrich et al., 2014).

La citotoxicidad por células T mediada por anticuerpos desempeña un papel esencial en la fase crónica de la enfermedad, produciendo una infiltración difusa de linfocitos CD8 en el SNC (Ulrich et al., 2014). Esto nos da una idea de que la enfermedad pasa a ser de carácter crónica inmune en la fase tardía.

En la fase aguda de la enfermedad el daño es causado directamente por el virus, mientras que durante la progresión de la enfermedad el daño sería mediado directamente por el sistema inmune, con una activación inmune local con una respuesta inflamatoria exacerbada luego de que el virus ya ha sido eliminado (Rudd et al., 2010). Esto nos da una idea de que la enfermedad pasa a ser de carácter crónica inmune en la fase tardía.

6. CONCLUSIONES

En la presente revisión se puede concluir que, dentro de las vías de ingreso, la vía hematógica es la principal ruta de infección que posteriormente se complementa con el LCR, por el cual el virus se propaga y multiplica una vez distribuido en las diferentes estructuras cerebrales. Se puede concluir, además, que la vía anterógrada podría corresponder a una ruta de invasión que posiblemente en el futuro cobre relevancia, la cual hasta el momento no ha sido reportada en caninos. Asimismo, se resalta la importancia de las MMP en una etapa inicial de la infección por VDC, lo que permitiría la invasión de las células mononucleares infectadas desde la sangre, explicando, así como el virus atraviesa la BHE.

En referencia a los factores patogénicos se puede concluir que el virus a nivel del SNC tiene como células objetivo-principales a los astrocitos, en los cuales produce una lesión axonal que induciría pérdida de la vaina de mielina secundaria y apoptosis consiguiente, hecho que iniciaría una distrofia oligodendrocítica secundaria por pérdida del soporte trófico y alteraciones en su metabolismo, perdiendo así mielina primaria, debido a la forma en que los oligodendrocitos mielinizan varias fibras nerviosas a la vez, esto desencadenaría una patología desmielinizante. Es por ello, que la patología axonal primaria, una vez recorrido un tiempo de evolución, sería causante de desmielinización secundaria. La lesión axonal y de mielina activarían otros factores patogénicos concurrentes que contribuirían a la progresión de la enfermedad, entre los cuales tenemos aquellos que se atribuyen al propio virus tales como: la diferenciación neurotóxica de astrocitos, disminución de AQP4 y enzima GS, la sobreexpresión de Survinina y la sobreestimulación de diversos mediadores proinflamatorios inducidos directamente por el virus. Estos factores resaltan la necesidad de la persistencia viral en el SNC para desencadenar una respuesta inmune exacerbada a este nivel.

En fases avanzadas de la LD-VDC, la enfermedad pasaría a ser de carácter inmunomediado con una respuesta inflamatoria exacerbada aun después de eliminado el virus con la aparición de complicaciones neurológicas debido a la cronicidad de la enfermedad.

Por lo que los avances recopilados referentes la neuropatogénesis y neurodegeneración en la Leucoencefalitis desmielinizante inducida por el virus del distemper canino permiten dilucidar que parece ser una patología de carácter multifactorial, la cual comprende un gran número de mecanismos e interacciones tanto a nivel molecular y celular propios del virus, como de tipo fisiopatológico e inmune propios del paciente en respuesta a la infección neurológica, otorgándole un carácter de patología mixta.

7. REFERENCIAS

1. Alves, L., Khosravi, M., Avila, M., Ader-Ebert, N., Bringolf, F., Zurbriggen, A., Vandeveld, M., & Plattet, P. (2015). SLAM- and nectin-4-independent noncytolytic spread of canine distemper virus in astrocytes. *Journal of virology*, 89(10), 5724–5733. <https://doi.org/10.1128/JVI.00004-15>
2. Amude, A. M., Alfieri, A. A., & Alfieri, A. F. (2007). Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Research in veterinary science*, 82(3), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.08.008>
3. Beineke, A., Baumgärtner, W., & Wohlsein, P. (2015). Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 1, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.002>
4. Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., & Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary immunology and immunopathology*, 127(1-2), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.09.023>
5. Bonami, F., Rudd, P. A., y von Messling, V. (2007). Disease duration determines canine distemper virus neurovirulence. *Journal of virology*, 81(21), 12066–12070. <https://doi.org/10.1128/JVI.00818-07>
6. Canales, D. H. (2020). Virus del distemper canino: revisión actualizada del agente y la patogenia de la enfermedad. [Tesina para optar al título profesional de médicoveterinario, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Repositorio institucional.
7. Cárdenas, L. y Moncada, D. (2017). Distemper canino, Revisión sistémica. [memoria para optar al título de medicina veterinaria y zootecnia, Universidad tecnológica de Pereira]. Repositorio institucional: <https://hdl.handle.net/11059/7486>
8. Céspedes, P. F., Cruz, P., Navarro, C. O. (2010). Modulación de la respuesta inmune durante la infección por virus distemper canino: implicancias terapéuticas y en el desarrollo de vacunas. *Archivos de medicina veterinaria*, 42(2), 15-28.

<https://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2010000200003>

9. Cha, S. Y., Kim, E. J., Kang, M., Jang, S. H. Lee, H. B., & Jang, H. K. (2012). Epidemiology of canine distemper virus in wild raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) from South Korea. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 35(5), 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2012.04.006>
10. Chen, F., Guo, Z., Zhang, R., Zhang, Z., Hu, B., Bai, L., Zhao, S., Wu, Y., Zhang, Z., & Li, Y. (2023). Canine distemper virus N protein induces autophagy to facilitate viral replication. *BMC veterinary research*, 19(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03575-7>
11. da Fontoura Budaszewski, R., Streck, A. F., Nunes Weber, M., Maboni Siqueira, F., Muniz Guedes, R. L., y Wageck Canal, C. (2016). Influence of vaccine strains on the evolution of canine distemper virus. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 41, 262– 269. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.04.014>
12. Duque-Valencia, J., Sarute, N., Olarte-Castillo, X. A., & Ruíz-Sáenz, J. (2019). Evolution and Interspecies Transmission of Canine Distemper Virus-An Outlook of the Diverse Evolutionary Landscapes of a Multi-Host Virus. *Viruses*, 11(7), 582. <https://doi.org/10.3390/v11070582>
13. Gradauskaite, V., Khosravi, M., & Plattet, P. (2022). Selective SLAM/CD150 receptor-detargeting of canine distemper virus. *Virus research*, 318, 198841. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198841>
14. Greene, C. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat*. (4a ed., pp. 25-42). Elsevier Ltda.
15. Headley, S, Santos, T, Bodnar, L., Saut, J, Silva, A, Alfieri, A, Medeiros, A, Soares, N y Alfiler, A (2015). Detección molecular y relación filogenética de cepas silvestres del virus del moquillo canino en perros sintomáticos de Uberlândia, Minas Gerais. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* , 67 (6), 1510–1518. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-7052>
16. Higgins, R. J., Krakowka, S., Metzler, A. E., & Koestner, A. (1982). Immunoperoxidase labeling of canine distemper virus replication cycle in Vero

- cells. *American journal of veterinary research*, 43 (10), 1820–1824.
17. Jagger Segura-Ochoa, J., Fimia-Duarte, R., García-Díaz, J. R., Aldaz- Cardenas, J. W., Iannacone, J., Aldaz-Cardenas, N. G., & Segura-Ochoa, J. J. (2017). INCIDENCIA DEL DISTEMPER CANINO (DC) EN PERROS MESTIZOS INFESTADOS NATURALMENTE CON LA CEPA VDC SA3 EN EL CANTÓN GUARANDA, PROVINCIA BOLIVAR, ECUADOR. *The Biologist*, 15(1), 131–139. <https://doi.org/10.24039/rtb2017151149>
 18. Klemens, J., Ciurkiewicz, M., Chludzinski, E., Iseringhausen, M., Klotz, D., Pfankuche, V. M., Ulrich, R., Herder, V., Puff, C., Baumgärtner, W., & Beineke, A. (2019). Neurotoxic potential of reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis. *Scientific reports*, 9(1), 11689. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48146-9>
 19. Lempp, C., Spitzbarth, I., Puff, C., Cana, A., Kegler, K., Techangamsuwan, S., Baumgärtner, W., & Seehusen, F. (2014). New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, 6(7), 2571–2601. <https://doi.org/10.3390/v6072571>
 20. Ludlow, M., Rennick, L. J., Nambulli, S., de Swart, R. L., & Duprex, W. P. (2014). Using the ferret model to study morbillivirus entry, spread, transmission and cross-species infection. *Current opinion in virology*, 4, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.11.001>
 21. Martinez-Gutierrez, M., & Ruiz-Saenz, J. (2016). Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Veterinary Research*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0702-z>
 22. Pan, Y., Wang, S., Li, P., Yue, F., Zhang, Y., Pan, B., & Liu, X. (2021). Apoptotic investigation of brain tissue cells in dogs naturally infected by canine distemper virus. *Virology journal*, 18(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01635-8>
 23. Pratakpiriya, W., Ping Teh, A. P., Radtanakantikanon, A., Pirarat, N., Thi Lan, N., Takeda, M., Techangamsuwan, S., & Yamaguchi, R. (2017). Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs. *Scientific reports*, 7(1), 349. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00375-6>
 24. Rendon-Marin, S., da Fontoura Budaszewski, R., Canal, C. W., & Ruiz-Saenz, J.

- (2019). Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology journal*, 16(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1136-6>
25. Rudd, P. A., Bastien-Hamel, L. E., & von Messling, V. (2010). Acute canine distemper encephalitis is associated with rapid neuronal loss and local immune activation. *The Journal of general virology*, 91(Pt 4), 980–989. <https://doi.org/10.1099/vir.0.017780-0>
 26. Sawatsky, B., Wong, X. X., Hinkelmann, S., Cattaneo, R., & von Messling, V. (2012). Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *Journal of virology*, 86(7), 3658–3666. <https://doi.org/10.1128/JVI.06414-11>
 27. Sawatsky, B., Cattaneo, R., & von Messling, V. (2018). Canine Distemper Virus Spread and Transmission to Naive Ferrets: Selective Pressure on Signaling Lymphocyte Activation Molecule-Dependent Entry. *Journal of virology*, 92(15), e00669-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00669-18>
 28. Smith, E. C., Popa, A., Chang, A., MAs ante, C., y Dutch, R. E. (2009). Viral entry mechanisms: the increasing diversity of paramyxovirus entry. *The FEBS journal*, 276(24), 7217–7227. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07401.x>
 29. Spitzbarth, I., Baumgärtner, W., & Beineke, A. (2012). The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. *Veterinary immunology and immunopathology*, 147(1-2), 6–24. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.04.005>
 30. Svitek, N., Gerhauser, I., Goncalves, C., Grabski, E., Doring, M., Kalinke, U., Anderson, D.E., Cattaneo, R., Von Messling, V. (2020). Morbillivirus control of the interferon response: Relevance of STAT2 and mda5 but not STAT1 for canine distemper virus virulence in ferrets. *Journal of Virology*, 88, (pp: 2941- 2950).
 31. Takenaka, A., Sato, H., Ikeda, F., Yoneda, M., & Kai, C. (2016). Infectious Progression of Canine Distemper Virus from Circulating Cerebrospinal Fluid into the Central Nervous System. *Journal of virology*, 90(20), 9285– 9292. <https://doi.org/10.1128/JVI.01337-16>
 32. Ulrich, R., Puff, C., Wewetzer, K., Kalkuhl, A., Deschl, U., & Baumgärtner, W. (2014). Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination. *PloS one*, 9(4),

- e95917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095917>
33. von Messling, V., Svitek, N., y Cattaneo, R. (2006). Receptor (SLAM [CD150]) recognition and the V protein sustain swift lymphocyte-based invasion of mucosal tissue and lymphatic organs by a morbillivirus. *Journal of virology*, 80(12), 6084–6092. <https://doi.org/10.1128/JVI.00357-06>
 34. Wang, Y., Chen, J., Hu, B., Gong, C., Shi, N., Liu, M., Yan, X., Bai, X., & Zhao, J. (2021). Mink SLAM V-Region V74I Substitutions Contribute to the Formation of Syncytia Induced by Canine Distemper Virus. *Frontiers in veterinary science*, 7, 570283. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.570283>
 35. Wiener, D., Plattet, P., Cherpillod, P., Zipperle, L., Doherr, M. G., Vandeveldel, M., y Zurbriggen, A. (2007). Synergistic inhibition in cell-cell fusion mediated by the matrix and nucleocapsid protein of canine distemper virus. *Virus research*, 129(2),145–154. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.07.004>
 36. Wyss-Fluehmann, G., Zurbriggen, A., Vandeveldel, M., & Plattet, P. (2010). Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by the viral attachment protein. *Acta neuropathologica*, 119(5), 617–630. <https://doi.org/10.1007/s00401->
 37. Zhang, Y., Xu, G., Zhang, L., Zhao, J., Ji, P., Li, Y., Liu, B., Zhang, J., Zhao, Q., Sun, Y., y Zhou, E. M. (2020). Development of a double monoclonal antibody-based sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting canine distemper virus. *Applied microbiology and biotechnology*, 104(24), 10725–10735. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10997-y>
 38. Zhao, J., Ren, Y., Chen, J., Zheng, J., & Sun, D. (2020). Viral Pathogenesis, Recombinant Vaccines, and Oncolytic Virotherapy: Applications of the Canine Distemper Virus Reverse Genetics System. *Viruses*, 12(3), 339. <https://doi.org/10.3390/v12030339>

8. ANEXOS

Figura 1.1 Clasificación del material bibliográfico en base a las bases de datos utilizados

Base de datos	Por titulo	Artículo en español	Artículo en inglés	Repetidos	Descartados	Total
Medline	3	0	3		0	3
Pubmed	10	0	10		0	10
Google académico	5	5	0		5	0
Research gate	1	0	1		0	1
MDPI	1	0	1		0	1

Figura 1.2 Extensión informativa sobre factores asociados en la neuropatogénesis del VDC

Artículo	Autores	Factor de impacto	DOI	Factores precipitantes a la neuropatogénesis y neurodegeneración
SLAM- and Nectin-4-Independent Noncytolytic Spread of Canine Distemper Virus in Astrocytes	Alves et al. (2015)	5.4	http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00004-15	La persistencia del virus se da por una transmisión célula a célula por medio de microfusión en astrocitos gracias a un receptor hasta ahora desconocido diferente a SLAM y Nectina-4.
Infectious Progression of Canine Distemper Virus from Circulating Cerebrospinal Fluid into the Central Nervous System	Takenaka et al. (2016)	5.4	https://doi.org/10.1128/jvi.01337-16	La infección del VDC se da por medio de la proteína H la cual se une a un receptor hasta ese entonces desconocido a nivel del SNC. Las complicaciones neurológicas por leucoencefalitis desmielinizante serian causadas por la propagación viral célula a célula a través de los astrocitos de tipo persistente.

Canine Distemper Virus Epithelial Cell Infection Is Required for Clinical Disease but Not for Immunosuppression	Sawatsky et al. (2012)	5.4	https://doi.org/10.1128/JVI.06414-11	<p>La infección de las células epiteliales por medio de Nectina-4 no es necesaria para infección inicial, pero es esencial para la enfermedad clínica y la diseminación del virus.</p> <p>Las intervenciones terapéuticas deben tener por objetivo interrumpir la diseminación a los tejidos epiteliales buscando también prevenir la transmisión viral, y poder evitar, en cierta medida, la invasión del VDC al</p>
---	------------------------	-----	---	---

				SNC.
Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs	Pratakpiriya et al. (2017)	4.9	https://doi.org/10.1038/s41598-017-00375-6	<p>Nectina-4 se expresa débilmente en neuronas en la unión cortico-medular y células de Purkinje en el cerebelo. La infección de los astrocitos (células objetivo del VDC y principales responsables de la neurovirulencia del virus) se produce por medio de un receptor hasta ese entonces no identificado distinto a Nectina-4 y a SLAM.</p>

<p>Multiple Receptors involved in invasion and neuropathogenicity of canine distemper: A review (GLIAR)</p>	<p>Zhao & Ren (2022)</p>	<p>4.7</p>	<p>https://doi.org/10.3390/v14071520</p>	<p>El VDC se libera al LCR y causa una desmielinización crónica progresiva en el cerebro. Se demostró la ausencia de SLAMF y Nectina-4 en la sustancia blanca, por lo que se sugiere la existencia de un tercer receptor denominado GliaR. La unión a Nectina-4 permite el contacto entre VDC y las células astrogiales, para que luego la infección se propague de forma dependiente de GliaR hacia la sustancia blanca. Puede producirse una infección oligodendroglial restringida, causando trastornos metabólicos en los oligodendrocitos seguido con una disminución de la transcripción del gen de mielina que posteriormente produce desmielinización. Los antígenos de VDC inducen</p>
				<p>la formación de cuerpos de inclusión eosinofílicos y neurofagia, lo que indica que las complicaciones neurológicas por VDC son resultado de la persistencia viral. Se reconoce el papel importante que poseen la regulación positiva de citocinas proinflamatorias y de metaloproteinasas de matriz en la leucoencefalitis desmielinizante causada por VDC.</p>

<p>New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis</p>	<p>Lempp et al. (2014)</p>	<p>4.7</p>	<p>doi:10.3390/v6072571</p>	<p>La lesión axonal y de mielina conduce a la activación de la microglía, fagocitosis de fragmentos de mielina y a la presentación de antígenos anticuerpos virales, lo que desencadena otra cascada de desmielinización autoinmune. La citotoxicidad de células T mediada por anticuerpos desempeña un papel en la etapa crónica de la enfermedad como un proceso inmunomediado.</p> <p>Se establece que la regulación positiva de citocinas y metaloproteinasas de matriz juegan un papel fundamental en el destino de las lesiones VDC-DL.</p> <p>Los astrocitos y microglía del SNC y los linfocitos infectados atraídos desde la sangre producen citocinas proinflamatorias que favorecen la neurodegeneración.</p> <p>La expresión de mediadores inflamatorios como IL 8, IL 6, IL 1 y TNF se produce en etapas muy tempranas de la enfermedad lo que sugiere que</p>
--	----------------------------	------------	-----------------------------	---

				<p>células de la microglía y astrocitos son la fuente primaria. La regulación positiva de citocinas proinflamatorias con una deficiencia de citocinas antiinflamatorias favorece la progresión de la enfermedad y el desarrollo progresivo de la enfermedad en fases avanzadas de la enfermedad.</p> <p>Los astrocitos son un tipo de célula clave tanto en la patogénesis en etapa temprana y tardía por VDC, donde los cambios en su maduración representan un papel adicional a esta.</p> <p>Los astrocitos según su etapa de desarrollo presentan tres tipos de filamentos intermedios, como lo son GFAP, Vimentina y Nestina, donde estas últimas son las principales proteínas de filamentos en astrocitos inmaduros, mientras que los astrocitos maduros solo contienen GFAP. La expresión de GFAP y Vimentina a la vez se da en astrocitos activados debido a traumatismos, tumores, o trastornos degenerativos que afectan al SNC. Los astrocitos positivos a GFAP presentan mayor vulnerabilidad que los inmaduros positivos Vimentina. La vimentina parece estabilizar los filamentos GFAP, lo cual es un factor que contribuye a las lesiones avanzadas del moquillo canino</p>
--	--	--	--	---

<p>Transcriptional Changes in canine distemper virus-Induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination</p>	<p>Ulrich et al. (2014)</p>	<p>3.7</p>	<p>https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095917</p>	<p>En la fase aguda de la leucoencefalitis desmielinizante causada por VDC se produce una patología axonal progresiva. Se establece dilucidar si la patología se debe a una degeneración axonal primaria o se debe a una respuesta a la desmielinización primaria que conduce a la degeneración axonal secundaria.</p> <p>Se evidencia la existencia de síntesis y depósito intratecal de inmunoglobulinas en la fase inflamatoria de la leucoencefalitis desmielinizante causada por VDC.</p> <p>La demostración de cantidades importantes de anticuerpos antimielina respalda que los anticuerpos y la activación del sistema complemento producidos de manera local a nivel SNC pueden estar involucrados en la patogénesis de la desmielinización de tipo crónica.</p> <p>Se evidencia la presencia infiltración difusa en el SNC por linfocitos CD8 causada por una regulación positiva de la citotoxicidad mediada por las células T.</p>
<p>Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by Swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is</p>	<p>Wyss-Fluehmann et al. (2010)</p>	<p>12.7</p>	<p>doi: 10.1007/s00401-010-0644-7</p>	<p>Se demostró que la propagación persistente de célula a célula de VDC en las células primarias del cerebro canino dependen muy probablemente de la proteína H de unión al receptor.</p> <p>Se demostró la ausencia de la expresión del receptor SLAM en células gliales, lo que sugiere la existencia de un receptor VDC hasta ese entonces</p>

<p>controlled by the viral attachment protein</p>				<p>desconocido en las células gliales, necesario para permitir la propagación intracelular del VDC. Neuropatología de la leucoencefalitis desmielinizante se caracteriza por una inflamación intensa con eliminación del virus, proceso que se limita a áreas focales de la sustancia blanca, sin embargo, coexistiendo con y fuera de estas placas inflamatorias, se encuentran grupos de astrocitos infectados, lo que muestra una propagación viral continua a pesar de una respuesta inmune antiviral intratecal eficaz. Esto sería responsable de la progresión crónica de la enfermedad. La persistencia viral en la infección por VDC, puede explicarse por esta evasión de la respuesta inmune, donde cuando se genera una respuesta inmune eficaz en un área infectada, el virus ya fue arrastrado fuera del foco del ataque antiviral.</p>
<p>Selective SLAM/CD150 receptor-detargeting of canine distemper virus</p>	<p>Gradauskaitė et al. (2022)</p>	<p>5.0</p>	<p>doi: 10.1016/j.virusres.2022.198841</p>	<p>Se diseñó una variante de la proteína H de la cepa A75/17 del virus del distemper canino para investigar si el microdominio H de A75 era necesario para interactuar con SLAM, el cual contribuye adicionalmente promoviendo la propagación viral entre astrocitos. Esta variante perdió la propiedad de unión a SLAM. Se observó una replicación muy limitada de la cepa A75 en células vero nectina-4. Las partículas A75</p>

				pseudotipadas con VSV-G inhibieron una entrada inicial mejorada en los astrocitos caninos, esto proporciona herramientas para investigar el impacto de los microdominios H en el apoyo a la transmisión de astrocito a astrocito.
Apoptotic investigation of brain tissue cells in dogs naturally infected by canine distemper virus	Pan et al. (2021)	4.8	doi: 10.1186/s12985-021-01635-8	<p>Se demostró que la apoptosis de neuronas y células gliales está asociada con la desmielinización en los tejidos cerebrales.</p> <p>Se establece el astrocito como principal célula objetivo del VDC en el SNC.</p> <p>Los astrocitos infectados no producen factores neurotróficos necesarios para las neuronas y los oligodendrocitos, jugando un papel importante en el mecanismo de la desmielinización.</p> <p>Los oligodendrocitos están directamente relacionados con la desmielinización aguda, ya que sufren una regulación negativa en la transcripción del gen de mielina, inhibición de la actividad enzimática de los oligodendrocitos, su degeneración y la reducción en su población</p> <p>Se demostró que la infección por VDC provocó apoptosis en todo tipo de células del tejido cerebral.</p> <p>La apoptosis de astrocitos y oligodendrocitos, y algunas neuronas, juegan un papel importante en la leucoencefalitis desmielinizante en perros infectados con VDC.</p>
Tropism and molecular pathogenesis	Rendon-Marin et al. (2019)	4.8	https://doi.org/10.1186/s12985-	Una de las rutas más cruciales de neuroinvasión es a través del paso de células mononucleares

of canine distemper virus			019-1136-6	<p>de sangre periférica infectadas través de la BHE.</p> <p>La infección por VDC progresa desde el LCR hacia el SNC. Nectina-4 y un tercer receptor desconocido en astrocitos contribuyen a la neuropatología del virus.</p> <p>La enfermedad está relacionada con la propagación viral del VDC de célula a célula en los astrocitos, lo que permite que el virus evite la detección del sistema inmunológico, desarrollando una infección persistente.</p> <p>El complejo viral funcional H-F son necesarios para permitir la propagación del VDC en astrocitos primarios. Las primeras etapas de la LD son consecuencia de un daño directo mediado por el virus y la invasión de células T citotóxicas CD8+, las cuales se asocian con la sobrerregulación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, TNF-alfa e IL-12, y la falta de citoquinas antiinflamatorias.</p> <p>La hipersensibilidad retardada mediada por CD4+ y las células T CD8+ citotóxicas contribuyen a la pérdida de mielina en la fase crónica. En lesiones avanzadas se produce una regulación positiva de interferón-γ y de la IL-1.</p> <p>Una vez que el perro superó la inmunosupresión inducida por el VDC se puede notar una desmielinización inmunomediada.</p>
Neurotoxic potencial of	Klemens et al.	4.6	https://doi.org/10.103	Se demostró una pérdida significativa de AQP4.

<p>reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis</p>	<p>(2019)</p>		<p>8/s41598-019-48146-9</p>	<p>AQP4 es una acuaporina expresada únicamente en los astrocitos del cerebro la cual regula la homeostasis de agua en la BHE. La reducción de AQP4 se presentó antes de la desmielinización lo que indica una disfunción temprana de la BHE.</p> <p>Se evidencian niveles disminuidos de la enzima GS específica de astrocitos en lesiones agudas y en focos de desmielinización por VDC-DL. La disminución de GS indica una alteración de la homeostasis del sistema glutamatérgico en VDC-DL y se traduce en toxicidad de glutamato en la desmielinización.</p> <p>La alteración de la homeostasis de glutamato astrocítico tiene efecto excitotóxico, siendo los oligodendrocitos especialmente vulnerables a la toxicidad por glutamato, lo que podría contribuir a al inicio y progresión de LD.</p> <p>La polarización de astrocitos hacia un fenotipo neurotóxico A1, ocasiona una disminución en su capacidad fagocítica lo que conduce a eliminación alterada de restos de mielina, pérdida de su capacidad neutrófica, y que se promuevan respuestas inflamatorias, neurotoxicidad y finalmente contribuyendo a la muerte neuronal y oligodendrogliar.</p> <p>La presencia de una sobreexpresión de proteína antiapoptótica Survivina relacionada con astrocitos, previene la apoptosis favorece</p>
--	---------------	--	-----------------------------	--

				<p>la persistencia viral lo que favorece la transmisión célula a célula en el cerebro de perros infectados.</p> <p>Los astrocitos reactivos muestran propiedades neurotóxicas causantes de neurodegeneración, y desmielinización. La astrocitopatía con función alterada de astrocitos y astrogliosis desaptativa son cruciales en la patogénesis de enfermedades neurológicas inflamatorias.</p>
Acute canine distemper encephalitis is associated with rapid neuronal loss and local immune activation	Rudd et al. (2010)	3.8	doi: 10.1099/vir.0.017780-0.	<p>La activación inmune en las células residentes del SNC aumenta a medida que avanza la infección, lo que sugiere que el virus no es capaz de bloquear una respuesta tisular innata. La infección viral, las citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, liberadas tras la muerte de las células infectadas suele provocar el reclutamiento de células inmunes circulantes que finalmente eliminan la infección. El daño inicial durante la fase aguda de la enfermedad es causado directamente por el virus, mientras que la progresión de la enfermedad después de la recuperación del sistema inmunológico está principalmente mediada por el sistema inmune. Se concluyó que la observación de la muerte generalizada de neuronas infectadas coincide con una activación inmune local, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria exacerbada que se observa luego de la eliminación del virus puede estar desencadenada por una</p>

				activación inmune temprana.
Canine distemper virus N protein induces autophagy to facilitate viral replication	Chen et al. (2023)	2.6	https://doi.org/10.1186/s12917-023-03575-7	Se demostró que la infección por VDC en células vero conduce a una mayor formación de autofagosomas y a una autofagia inducida. Se indujo la formación de autofagosomas, pero se impidió la posterior fusión con lisosomas en el tejido cerebeloso tanto en la fase aguda como en la fase crónica, por lo que el virus retraso o evito la degradación del autofagosoma, lo que promueve la replicación viral. El mecanismo se explica con la acción de la proteína N del Virus la cual indujo la autofagia al inhibir la vía AKT-mTOR, la cual regula negativamente la autofagia.

Figura 1.1 Clasificación del material bibliográfico en base a las bases de datos utilizados

Base de datos	Por titulo	Artículo en español	Artículo en ingles	Repetidos	Descartados	Total
Medline	3	0	3		0	3
Pubmed	10	0	10		0	10
Google académico	5	5	0		5	0
Research gate	1	0	1		0	1
MDPI	1	0	1		0	1