

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y**  
**ZOOTECNIA**



**TRATAMIENTO DEL DISTEMPER CANINO CON INMUNOSUERO**  
**Y FITOTERAPIA**  
**TESIS**

**PRESENTADA POR:**

**Bach. ROLANDO CONDORI MAMANI**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**  
**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**PUNO – PERÚ**

**2017**

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TESIS

TRATAMIENTO DEL DISTEMPER CANINO CON INMUNOSUERO Y FITOTERAPIA

PRESENTADA POR:

Bach. ROLANDO CONDORI MAMANI

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA



APROBADA POR:

PRESIDENTE:

MVZ. CIRIACO TEODORO ZUÑIGA ZUÑIGA

PRIMER MIEMBRO:

M.Sc. ABIGAIL TERESA DE LA CRUZ PEREZ

SEGUNDO MIEMBRO:

Mg.Sc. NUBIA LILIA CATAORA FLORES

DIRECTOR / ASESOR:

Dr. ALBERTO CCAMA SULLCA

Área : Salud animal

Tema : Tratamiento del distemper canino

Fecha de sustentación: 27 /12/ 2017

## DEDICATORIA

### ***A Dios.***

*Por haberme permitido llegar hasta este punto con buena salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad.*

### ***A mis familiares.***

*A mis queridos Padres, Martin Condori Chambi y Basilia Mamani Chambi, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me han permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su paciencia.*

*A mi hermanas Luz Marina, Condori Mamani y Jessica Condori Mamani por brindarme su apoyo incondicional.*

### ***A mis amigos.***

*Que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional: Elard Elvis Esteba, Raul Bejar Quisana y Juan Cesar Quispe y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.*

***Rolando Condori Mamani.***

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional del Altiplano de Puno, mi alma mater.  
A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, en la que me forme como  
profesional.

A los docentes de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por  
transmitirme sus conocimientos y experiencias.

Al laboratorio de Microbiología Veterinaria II, a cargo del Dr. Alberto Ccama  
Sullca, mi director de Tesis, quien me brindó facilidades y tuvo la confianza y  
paciencia para poder realizar mi proyecto de investigación.

A mis jurados, MVZ. Ciriaco Teodoro Zuñoga Zuñiga, M.Sc. Abigail Teresa De  
La Cruz Perez y M.Sc. Nubia Lilia Catacora Flores; Gracias por el tiempo  
prestado para la revisión del presente trabajo de investigación.

A mis verdaderos amigos: Elard Elvis Esteba, quien me apoyó  
incondicionalmente durante la ejecución de mi proyecto; Raul Bejar Quisana y  
Juan Cesar Quispe, por ser siempre mis amigos.

GRACIAS A USTEDES

## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>8</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>10</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>11</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>12</b>
1.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	14
1.1.1 Objetivo general:.....	14
1.1.2 Objetivos específico:.....	14
<b>II: REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1. DISTEMPER CANINO .....	15
2.1.1. Agente etiológico .....	15
2.1.2. Transmisión.....	16
2.1.3. Patogénesis .....	17
2.1.4. Presentación clínica.....	20
2.1.5. Diagnóstico.....	25
2.1.6. Tratamiento .....	26
2.2. INMUNOLOGÍA .....	32
2.2.1. Los mamíferos cuentan con tres sistemas principales de defensa.....	33
2.2.2. Anticuerpos .....	43
2.3. FITOTERAPIA.....	50
<b>III: MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>54</b>
3.1. AMBITO DE ESTUDIO .....	54
3.2. DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO .....	54
3.3. MATERIAL.....	55
3.3.1. Material de identificación.....	55
3.3.2. Material de medida.....	55
3.3.3. Material y equipos de laboratorio .....	55
3.3.5. Materiales de escritorio .....	56
3.3.6. Material de campo. ....	57
3.3.6. Otros.....	57
3.4. METODOLOGIA.....	58
3.4.1. Exploración física de los cachorros empleados en el estudio. ....	58
3.4.2. Inmunización de los cachorros.....	58
3.4.3. Obtención del Inmunosuero. ....	59

3.4.4. Uso de Fitoterapia.....	59
3.4.5. Cachorros positivos al distemper con VDC a cachorros sanos.....	59
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>63</b>
4.1. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS (INMUNOSUERO, FITOTERAPIA E INMUNOSUERO Y FITOTERAPIA) CONTRA EL DISTEMPER CANINO.....	<b>63</b>
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>68</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>69</b>
<b>VII: REFERENCIAS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>79</b>

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Fig. A 1: Procedimiento (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit) .....80

Fig. B 1: Test Negativo (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit) .....81

Fig. B 2: Test Positivo (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit) .....81

Fig. B 3: Test Inválidos (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit) .....82

Fig. C 1: Ficha Clínica.....82

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de los animales experimentales .....	55
Tabla 2: Distribución de la terapia para cada grupo en estudio .....	60
Tabla 3: Efectividad de tratamiento con inmunosuero y fitoterapia en Juliaca 2017 ....	63



**ÍNDICE DE ACRÓNIMOS**

- T4: Tratamiento cuatro**
- Ac: Anticuerpo**
- Ag: Antígeno**
- Ig: Inmunoglobulina**
- IgG: Inmunoglobulina G**
- IgA: Inmunoglobulina A**
- IgM: Inmunoglobulina M**
- IgE: Inmunoglobulina E**
- VDC: virus del distemper canino**
- VVA: Vacuna A Virus Vivo Atenuado**
- VOL: Volumen**
- FC: Frecuencia Cardiaca**
- FR: Frecuencia Respiratoria**
- T°: Temperatura**
- If : Inmunofluorescencia**
- MAbs: Anticuerpos Monoclonales**
- p: probabilidad de error**
- T: tratamiento**
- %: porcentaje**

## RESUMEN

Debido a que en nuestro medio no hay estudios sobre el uso de terapia alternativa para el Distemper canino, se realizó el presente estudio en la ciudad de Juliaca y en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAP, ambos de la Región Puno, entre los meses de julio y noviembre del 2017. Se planteó evaluar la efectividad del tratamiento alternativo de esta enfermedad, en cachorros infectados experimentalmente con CDV, usando Inmunosuero (Suero polyclonal homólogo, obtenido de cachorros inmunizados por vacunación), y Fitoterapia (destilado de la planta comfrey). Se instauró una terapia convencional (antibiótico, antiinflamatorio), de manera homogénea para los 4 grupos. Se emplearon 16 cachorros hembras, de entre 2.5 y 3.5 meses de edad, distribuidos en 4 grupos de tratamiento: T1 (Inmunosuero) con 4 repeticiones; T2 (Fitoterapia) con 4 repeticiones; T3 (Inmunosuero + Fitoterapia) con 4 repeticiones y T4 (Testigo) con 4 repeticiones; una vez presentados los primeros signos y/o síntomas se confirmó la infección mediante el kit de diagnóstico (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit – Bionote), Los resultados obtenidos fueron: Para el T1, 50% de efectividad, con 2 cachorros recuperados de 4 en un promedio de  $5.5 \pm 0.71$  días de recuperación; T2, 50% de efectividad, con 2 cachorros recuperados de 4 y un promedio de  $6.5 \pm 0.71$  días de recuperación; T3, 75% de efectividad con 6 cachorros recuperados de 3 y un promedio de  $3.6 \pm 0.57$  días de recuperación; mientras Para T4, no hubo recuperados. Para analizar los datos se empleó el estadístico de ji-cuadrado. Se concluye que el T3 fue superior al resto de tratamientos con un alto valor de significancia ( $p \leq 0.01$ ).

**Palabras Clave:** Virus Del Distemper Canino (CDV), Inmunosuero, Fitoterapia.

## ABSTRACT

Because in our environment there are no studies on the use of alternative therapy for the canine Distemper, which until now is treated symptomatically, for this reason the present study was carried out in the city of Juliaca and in the Microbiology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechnics of the UNAP, both of the Puno Region, between the months of July and November of the 2017. It was proposed to evaluate the effectiveness of the alternative treatment of this disease, in puppies experimentally infected with CDV, using Immunoserum (Polyclonal serum homolog, obtained from puppies immunized by vaccination), and Phytotherapy (Distilled from the Comfrey plant). A conventional therapy (antibiotic, anti-inflammatory) was established, in a homogeneous way for the 4 groups. Sixteen female puppies, between 2.5 and 3.5 months of age, were used, distributed in 4 treatment groups: T1 (Immunoserous) with 4 repetitions; T2 (Phytotherapy) with 4 repetitions; T3 (Immunoserum + Phytotherapy) with 4 repetitions and T4 (Control) with 4 repetitions; Once the first signs and / or symptoms were presented, the infection was confirmed by the diagnostic kit (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit - Bionote). The results were: For T1, 50% effective, with 2 puppies recovered from 4 and an average of  $5.5 \pm 0.71$  days of recovery; T2, 50% effective, with 2 puppies recovered from 4 and an average of  $6.5 \pm 0.71$  days of recovery; T3, 75% effectiveness with 6 puppies recovered from 3 and an average of  $3.6 \pm 0.57$  days of recovery; while For T4, there were no recovered. To analyze the data, the chi-square statistic was used with one ( $p \leq 0.01$ ). It is concluded that T3 was superior to the rest of treatments with a high value of significance.

**Key Words:** Canine Distemper (CDV), Immunoserum, Phytotherapy,

## I. INTRODUCCIÓN

En el Distrito de Juliaca, de la provincia de San Román, de la Región Puno, responsable del área de zoonosis de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) de Puno, la población canina es de aproximadamente 40 mil canes. Hoy en día el tener un canino en el hogar, lo convierte en un miembro más de la familia, que necesita cuidados afectivos y médicos, ya que éstos son susceptibles a múltiples agentes que afectan su estado de salud. (Fernández, 2017).

Entre las enfermedades más comunes que les afectan, se tienen las enfermedades respiratorias y gastrointestinales, causados por agentes virales, bacterianos y parasitarios (Sosa, 2009).

El perro doméstico (*Canis lupus familiaris*) es quizás la especie carnívora más ampliamente distribuida mundialmente (Butler, 2004).

Debido a que el distemper canino es una enfermedad viral altamente contagiosa, cuya prevalencia, según estudios realizados en la ciudad de Juliaca, tiene un porcentaje de 51.054 %, afectando más a cachorros que no están vacunados sin distinción de raza ni sexo (Hilari, 2014) .

Se ha visto que el tratamiento realizado en algunas clínicas de la Región Puno, se basa en tratamiento sintomático presentado por el cachorro infectado y la prevención de las infecciones bacterianas secundarias, se hace con antibióticos administrados por el periodo de tiempo que cursa la enfermedad, además que el costo de dicho tratamiento es elevado para el propietario; por otro lado, en otras clínicas se hace el uso complementario y alternativo de Inmunosuero específicos para esta enfermedad, que son elaborados en distintos laboratorios del país incluso fuera de éste, lográndose mejores resultados como lo citan dichos laboratorios quienes hicieron pruebas piloto en el

tratamiento de la CDV, empleando Inmunosuero (Suero Policlonal) y Fitoterapia (Destilado de *Symphytum\_officinale L.*). Así, el presente trabajo de investigación, permitiría mostrar la efectividad de estos tratamientos complementarios, usando Inmunosuero y fitoterapia producidos en el laboratorio de Microbiología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria Y Zootecnia de la UNA PUNO, y FELMAC SRL.

La enfermedad de los virus en el perro constituye, hoy por hoy uno de los más agudos problemas en la medicina veterinaria clínica. Dentro de estos trastornos se destaca el Distemper Canino, enfermedad viral que se presenta con mucha frecuencia en los perros y que por su carácter sumamente contagioso se considera como una entidad extremadamente grave y mortal (Macros, 2002).

Por otro lado la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001) menciona que se sabe que existen pruebas empíricas y científicas que avalan los beneficios de diversas plantas medicinales en diversas afecciones crónicas o leves. La terapia con plantas medicinales, es la forma más popular de medicina tradicional en el hombre y en animales de las zonas aisladas de los centros urbanos.

En las dos últimas décadas, en particular, ha resurgido un renovado interés, sobre todo en lo concerniente al aprovechamiento de las propiedades terapéuticas de las plantas, las cuales han aportado un gran valor en la etnomedicina porque han permitido evitar y controlar la proliferación de muchas enfermedades en humanos, especialmente en aquellas comunidades ubicadas en regiones aisladas de los centros urbanos (Mejía, Montoya Zuleta, & Echeverry Rivera, 2012)

Por lo tanto cabe señalar que en la ciudad de Juliaca y como en otras regiones del país aún no hay un tratamiento específico contra esta enfermedad y para lo

cual el presente trabajo nos servirá también a reducir costos de tratamiento y tiempo de hospitalización, para lo cual motivados por tales conceptos teóricos nos hemos fijado plantear.

## **1.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.1.1 OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar la efectividad de los tratamientos (Inmunosuero, fitoterapia e Inmunosuero y fitoterapia) contra el distemper canino.

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO:**

Determinar la efectividad del tratamiento de distemper canino utilizando Inmunosuero, fitoterapia y utilizando Inmunosuero fitoterapia.

## II: REVISIÓN DE LITERATURA

### 2.1. DISTEMPER CANINO

Distemper canino es una enfermedad viral sistémica que afecta a los perros de todo el mundo, clínicamente se caracteriza por una elevación de temperatura difásica, leucopenia, catarro gastrointestinal y respiratorio; con frecuencia se presentan complicaciones neumónicas y neurológicas. La enfermedad ocurre en las familias Canidae, Mustelidae, Procyonidae y algunos Viverridae (Ramsey, 2012).

Es altamente contagiosa y afecta básicamente a cachorros menores a un año, quienes constituyen el grupo etario de mayor susceptibilidad. Sinonimia Distemper canino, Moquillo canino, Enfermedad de Carre, Fiebre infecciosa Canina (Apple & Summers , 2005).

#### 2.1.1. Agente etiológico

El Distemper canino es una enfermedad producida por un virus del género Morbillivirus de la familia Paramixoviridae, es un virus resistente a temperaturas bajas, pero se inactiva con la luz ultravioleta haciéndolo vulnerable en épocas de verano (Carnero, 2014).

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 (Moro, 2010).

También se demostró que no existe diferencia en la presentación de la enfermedad en cuanto a sexo y edad (Headley, 2015).

Es un virus con envoltura de 150 a 240nm (Sarute, 2011).

Con ARN único de hebra negativa encerrado en una nucleocápside de simetría helicoidal (Greene & Appel, 2008).

Este virus está relacionado con los virus del sarampión y la peste bovina. El virus está recubierto por una envoltura lipoprotéica (Ramsey, 2012).

Es sensible a los solventes lipofílicos y a la mayoría de los desinfectantes; relativamente inestable fuera del hospedador, puede sobrevivir en el ambiente bajo condiciones favorables (0 – 4 °C) durante semanas, en el mejor de los casos. En los tejidos infectados a 20°C, conserva su infectividad solo unas horas (Greene & Appel, 2008).

### **2.1.2. Transmisión**

La ruta más importante de transmisión es a través de aerosoles se secreciones respiratorias. El período de incubación es de 7 a 10 días pero los signos y la eliminación de virus comienza aproximadamente a los 7 días pos-infección (PI) y se puede diseminar en casos extremos durante 60 y 90 días, aunque generalmente los periodos de eliminación son menores y por ser inestable fuera del huésped, el virus se deteriora rápidamente (Apple & Summers , 2005).

La transmisión ocurre directamente por aerosoles o a través de excreciones oculares y nasales, orina y heces. El índice de infecciones es más alto que el de la enfermedad, lo que reflejaría un cierto grado



de inmunidad natural o resistencia inducida por vacunación (Navarro C. , 2004).

Los perros que se recuperan de la infección del virus de moquillo canino son inmunes de por vida, no permanecen persistentemente, la infección transplacentaria puede ocurrir, hecho que quedó demostrado en cachorros criados en condiciones gnotobióticas, hijos de madres aparentemente sanas, que desarrollaron infección por Virus de Moquillo Canino sin exposición pos natal (Apple & Summers , 2005).

### **2.1.3. Patogénesis**

La transmisión ocurre directamente por aerosoles de secreciones respiratorias, o por medio de secreciones oculares, orina y heces, el virus se elimina a los 7 días pos infección y puede diseminarse en casos extremos durante 60 y hasta 90 días, aunque generalmente los periodos de eliminación son menores. La mayoría de las infecciones en perros ocurre entre los tres y los seis meses de edad, cuando baja la inmunidad materna (Mendez, 2015).

El virus llega a las mucosas, infecta los linfocitos locales y células mononucleares CD150+ dependiendo esta etapa de la hemaglutinina viral que es una glicoproteína de la envoltura lipídica que se encarga de reconocer y unirse al receptor linfocitario (CD150/SLAM), todo esto nos permite tener una idea más clara sobre el linfotropismo del VMC y de igual forma comprender el papel fundamental que tiene sobre la virulencia y la citopatogenicidad (Pinotti, 2015).

Una vez que el virus es aspirado por el animal, es fagocitado por los macrófagos llegando a multiplicarse o replicarse en un lapso de 24

horas en los macrófagos tisulares, infectando a las tonsilas y ganglios linfáticos bronquiales en este tiempo (Greene & Appel, 2008)

La replicación del virus se produce en el citoplasma ocurriendo aquí la síntesis del anti genoma (RNA+) que al unirse con polimerasa y su cofactor actúa de manera que originan la formación de la fosfoproteína, provocando la inhibición de las vías cuya finalidad es la activación de los elementos de la inmunidad inespecífica (Pinotti, 2015).

Entre los días 4-6 días pos infección, en el sistema linfático se produce la replicación del virus, infectando médula ósea, timo, bazo, placas de Peyer, células de Kuppfer, células mononucleares, ganglios linfáticos mesentéricos, lo que ocasiona una destrucción considerable de linfocitos y células T CD4 (Sykes, 2015).

En esta etapa (3-6 días pos infección) la temperatura se eleva y es por esto que se la conoce a la enfermedad del distemper canino con este nombre, puesto que durante su curso ocurren dos etapas febriles, coincidiendo así con la aparición de interferón circulante (Pinotti, 2015). Hacia el día 8-9 pos-infección el VMC llega a los tejidos epiteliales y del sistema nervioso ocurriendo esto por vía hematógica y dependiendo así mismo de la respuesta inmune tanto celular como molecular que desarrolle el organismo del animal infectado, iniciándose la liberación del virus una vez que se han formado las colonias epiteliales pudiendo ocurrir esto incluso en aquellos perros que presentan una infección subclínica (Apple J. , 2015).

La replicación del virus tiene lugar inicialmente en el tejido linfático del tracto respiratorio. Él que actuando directamente sobre el tejido linfático produce inmunosupresión. (Pinotti, 2012; Ramsey & Tennant, 2012).

El periodo de incubación normalmente es de siete a catorce días, en el transcurso de 24 horas se multiplican en los macrófagos tisulares y se disemina en estas células a través de los linfocitos locales a las amígdalas y los ganglios linfáticos bronquiales (Astete, 2010; Greene, 2008).

Una viremia asociada a las células produce una infección en todos los tejidos linfáticos posteriormente los linfocitos transportan el virus al epitelio superficial del aparato respiratorio, gastrointestinal y urogenital, así como en el sistema nervioso central y nervios ópticos. Tras la replicación del virus en estos tejidos, aparece la enfermedad (Merck, 2007).

Las madres virémicas pueden transmitir la infección por la vía transplacentaria (Greene, 2008).

La proliferación amplia del virus en órganos linfoides produce el aumento inicial de la temperatura corporal y la leucopenia; la elevación de la temperatura coincide con la aparición de interferón circulante, la linfopenia es causada por el daño viral a células linfoides, que afecta tanto a células T como a células B. La fiebre y linfopenia casi siempre pasan inadvertidas; la fiebre disminuye durante algunos días hasta que se desarrolla una segunda fase febril (de allí el nombre de “distemper”), que normalmente va acompañada de conjuntivitis, rinitis y anorexia. Los signos gastrointestinales y respiratorios como tos, diarrea, vómitos,

anorexia, deshidratación y pérdida de peso pueden presentarse; siendo las infecciones bacterianas secundarias a menudo los que complican el cuadro clínico (Astete, 2010; Ramsey & Tennant, 2012).

El virus es eliminado de los tejidos a medida que los anticuerpos del virus aumentan, aunque esta puede permanecer en localizaciones protegidas como tejido neurológico, ojos o almohadillas plantares (Radford, 2012).

#### **2.1.4. Presentación clínica**

El distemper canino varía desde inaparentes hasta una enfermedad severa según la cepa viral. Se puede presentar de varias formas (respiratoria, entérica o gastrointestinal, cutánea y nerviosa (Okita, 2005).

Muchos de los perros con afecciones clínicas satisfacen los siguientes criterios; falta de vacunación, falta de ingestión de calostro de una perra inmune, vacunación inapropiada, inmunosupresión y antecedentes de exposición a perros infectados (Nelson, 2010).

Varía según las condiciones ambientales, la edad y el estado inmunitario del animal. Los primeros signos aparecen al mismo tiempo que el primer pico febril. Después de varios días el animal vuelve a la temperatura normal y luego presenta una segunda fase de fiebre. Este segundo pico febril va acompañado de falta de apetito, erizamiento del pelo, inflamación y eritema de las amígdalas e inflamación en las conjuntivas y la mucosa nasal (Von, 2003).

#### **2.1.4.1. Forma clínica del distemper**

La infección por el virus del distemper canino se presenta como una enfermedad multisistémica potencialmente fatal que puede involucrar al SNC. Se piensa que la mayoría de las infecciones de Moquillo canino son subclínicas o subagudas, y no requieren tratamiento y la infección clínica se manifiesta de tres formas: aguda, subaguda y crónica (Cerda, 2012).

#### **2.1.4.2. Forma aguda**

Es la forma más común, el período de incubación (desde la infección hasta la aparición de signos clínicos) normalmente es de 7 a 14 días. Entre los 3 a 7 días, se presenta fiebre y leucopenia que casi siempre pasan inadvertidas. La fiebre disminuye durante algunos días hasta que acontece un segundo pico térmico (39.5 °C a 41°C), que normalmente va acompañada de conjuntivitis, rinitis y anorexia, así también está presente la linfopenia durante la infección temprana. Luego siguen a continuación los signos gastrointestinales y respiratorios y que van aumentando por infecciones bacterianas donde encontramos (Lorenzana, 2008).

El primer signo es una conjuntivitis, que en unos cuantos días va seguida de tos seca que se torna húmeda y productiva, a la auscultación de campos pulmonares se pueden escuchar unos incrementos de ruidos respiratorios inferiores, secreción serosa (que cambia a mucopurulenta) nasal y ocular, depresión y anorexia, se desarrollan una deshidratación por pérdida de líquido y emaciación puede ocurrir tenesmo e intususcepción (Lorenzana, 2013).

Las infecciones bacterianas secundarias a menudo complican este cuadro (Cerde, 1996). Es la forma más común. El período de incubación normalmente es de 7 a 14 días, entre los 3 a 7 días, se presenta fiebre y leucopenia (Greene, 2008; Suárez, 2012). Pudiendo pasar inadvertidas. La fiebre disminuye durante algunos días hasta que se desarrolla una segunda fase febril, acompañada de conjuntivitis, rinitis y anorexia. Los signos gastrointestinales y respiratorios como tos, diarrea, vómitos, anorexia, deshidratación y pérdida de peso pueden seguir a continuación. Las infecciones bacterianas secundarias a menudo complican este cuadro (Suárez, 2012).

Los signos del distemper canino son muy variados y dependen de la superficie epitelial que este mas infectada (Radford, 2012).

La virulencia viral las condiciones ambientales, la edad y el estado inmunológico del huésped (Greene, 2008).

Generalmente aparece fiebre transitoria, entre tres a seis días después de la infección, La fiebre inicial está acompañada de leucopenia, especialmente linfopenia y el recuento leucocitario puede permanecer reducido, fluctuar o producir neutrofilia que permanece durante todo el curso de la enfermedad. (Astete, 2010; Ramsey & Tennant, 2012). Estos síntomas pueden pasar inadvertidos o estar acompañados de anorexia. Posteriormente, la fiebre se reduce durante varios días hasta que se produce una segunda elevación, que dura menos de una semana en esta ocasión, la fiebre puede acompañarse de una secreción nasal

serosa, una secreción ocular mucopurulenta y anorexia. A continuación pueden observarse síntomas gastrointestinales y respiratorios, que generalmente se complican con infecciones bacterianas secundarias. Asimismo, puede desarrollarse una encefalomiелitis aguda en asociación o no con la enfermedad sistémica. Puede existir hiperqueratosis de las almohadillas plantares, "enfermedad del caminar rígido" y del epitelio del plano nasal. Con frecuencia, en los perros con hiperqueratosis se observan síntomas de afección neurológica. El virus del distemper canino daña el tejido linfoide, en infecciones neonatales puede producir una inmunodeficiencia permanente, los perros afectados tienen linfopenia, hipogammaglobulinemia e hipoplasia tímica. Lo que puede detectarse por un incremento en la sensibilidad a infecciones protozoarias, víricas y fúngicas. (Ramsey & Tennant, 2012).

#### **2.1.4.3. Lesiones.**

Han descrito muchas manifestaciones oculares que incluyen conjuntivitis aguda, crónica, queratoconjuntivitis seca, uveítis anterior, retinocoroiditis, neuritis óptica, y ceguera cortical. La conjuntivitis aguda tiene lugar en los primeros estadios de la enfermedad junto con los signos sistémicos, al cabo de los siete a diez días la descarga se vuelve mucopurulenta en la medida en que se desarrolla conjuntivitis bacteriana secundaria. La queratoconjuntivitis seca aguda es secundaria a la dacrioadenitis causada por la presencia del virus en el tejido glandular lacrimal. El

virus del distemper canino también puede atacar directamente el nervio óptico, causando neuritis óptica. (Ramsey & Tennant, 2012). Las consecuencias de la infección varían desde infección leve, no aparente, a enfermedad grave manifestada por la mayoría de los signos mencionados. El curso de la enfermedad puede ser de solo diez días, pero a menudo se prolonga durante varias semanas, o meses en casos excepcionales, con períodos intermedios de mejoría seguidos por una recaída. Algunas veces cuando la recuperación parecía inminente, aparecen residuos neurológicos permanentes (Astete, 2010).

En cachorros de corta edad, infectados con el virus, es común encontrar atrofia del timo, hiperqueratosis de la nariz y de las almohadillas plantares a menudo se encuentran en perros con manifestaciones neurológicas. Según el grado de infección bacteriana secundaria, también puede desarrollarse bronconeumonía, enteritis o pústulas cutáneas. (Greene, 2008; Merk, 2007).

El virus causa necrosis de los tejidos linfáticos, cuerpos de inclusión citoplasmáticos e intranucleares en el epitelio respiratorio, urinario y digestivo y neumonía intersticial. Otras lesiones dependen de la severidad del ataque y de la extensión de la infección bacteriana secundaria. Estas pueden incluir inflamación de las membranas mucosas del aparato gastrointestinal, enteritis, bronconeumonía y dermatitis pustular del abdomen inferior. Las lesiones halladas en el cerebro de perros con complicaciones neurológicas incluyen



degeneración neuronal, gliosis, desmielinización, revestimientos perivasculares, manguitos perivasculares, leptomeningitis no supurativa y cuerpos de inclusión intranuclear, principalmente en el interior de las células gliales (Astete, 2010; Greene, 2008; Merk , 2007).

### **2.1.5. Diagnóstico**

En el diagnóstico clínico del moquillo canino se tiene que tener en cuenta todas las afecciones respiratorias, gastrointestinales y febriles de los cachorros comprendidos entre los 2 a 6 meses. Se basa en los signos clínicos. Sin embargo existe una batería de pruebas diagnósticas que pueden realizarse para confirmar la presencia del virus (Appel y col, 1999).

#### **2.1.5.1. Rápida del antígeno del virus del distemper canino cdv ag**

El Kit del Test Rápido Anigen para CDV Ag es un inmunoensayos cromatográfico para la detección cualitativa del antígeno del virus de Moquillo en conjuntiva, orina, suero o plasma. El Kit del Test Rápido Anigen para CDV Ag presenta las letras "T" y "C" como la línea del test y como la línea de control en la superficie del dispositivo. Estas dos líneas no se harán visibles en la ventana de resultados antes de aplicar las muestras. La línea de control de usa para control procedimental y deberá aparecer en todo momento si el procedimiento del test se ha realizado correctamente y los reactivos de control del test están funcionando bien. En la ventana de resultado aparecerá la línea del test de color púrpura si existen en

las muestras suficientes antígenos del virus de Moquillo Canino (Binote, 2003).

Los anticuerpos del virus de Moquillo Canino especialmente seleccionados se usan en la banda de test tanto como materiales de como materiales detectores. Ello permite al Kit del Test Rápido Antigen para CDV Ag identificar el antígeno del virus de Moquillo canino en conjuntiva, orina, suero o plasma con un alto grado de exactitud (Binote, 2003).

Los tres elementos para su diagnóstico son: la reseña y anamnesis, el examen físico y los estudios de laboratorio. Las manifestaciones clínicas de infección respiratoria o gastrointestinal no son inespecíficas y el diagnóstico no debería basarse solamente en la presentación de estos signos (Rivera, 2012).

Esto se debe a que la presentación de los signos depende del epitelio que este mas infectado (Radford, 2012).

#### **2.1.6. Tratamiento**

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 (Camero, Losurdo, Larocca V., Marthella, & Elia, 2014).

En la actualidad no existe una droga antiviral específica que tenga efecto sobre el CDV, por lo tanto, el tratamiento es inespecífico. Toda vez que sea posible, se debe evitar tratar al paciente en forma intrahospitalaria por el riesgo de transmisión por aerosoles a otros animales. Los perros con infecciones respiratorias anteriores deben de estar en ambientes limpios, calientes y sin corrientes. Es necesario limpiar los exudados oculares y nasales de la cara. La neumonía se complica con frecuencia por infecciones bacterianas secundarias, requiriendo antibioticoterapia de amplio espectro, expectorante o nebulización (Davis, 2006).

No existe tratamiento específico, Las medidas terapéuticas son sintomáticas y de sostén. Está dirigido a limitar la invasión bacteriana secundaria con la utilización de antibiótico de amplio espectro, apoyar el equilibrio de líquidos, en caso de problemas respiratorios, expectorantes, broncodilatadores, mantener el bienestar general del paciente y controlar las manifestaciones nerviosas (Couto, 2010).

No existe ningún tratamiento antiviral eficaz aunque se ha probado con éxito la administración precoz durante la fase de incubación o de viremia de un antisuero específico. En cuanto el virus alcanza los epitelios, resulta inaccesible para los anticuerpos séricos. Se han utilizado con

éxito tratamientos inmunomoduladores como el factor de transferencia, aunque hacen falta más estudios al respecto (Lorenzana, 2013).

Si la respuesta inmune es adecuada, los anticuerpos neutralizantes alcanzarán niveles adecuados y eliminarán al virus de los tejidos, recuperándose el animal completamente. Si la respuesta inmune es débil o tardía, el virus es capaz de alcanzar a los tejidos epiteliales y causar una severa enfermedad multisistémica la que incluye signos respiratorios, digestivos y posteriormente, del sistema nervioso central (Martella, 2008).

No existe tratamiento antiviral específico para el VDC. A los animales infectados se les brinda tratamiento de soporte. Esto incluye fluido terapia, protectores gástricos y antieméticos. Además, está indicado el tratamiento con antibióticos para prevenir o tratar las infecciones bacterianas secundarias (Apple & Summers , 2005).

En perros no vacunados el moquillo es una enfermedad viral con afectaciones digestivas, respiratorias y nerviosas, con mortalidad por encima del 40% y los que sobreviven quedan con secuelas de trastornos motores y cognoscitivos. De este ensayo clínico, fase III, Se formaron cuatro grupos de tratamiento con N predeterminada, distribuidos al azar. Los grupos se formaron por los síntomas clínicos, separados en dos fases: fase inicial de la enfermedad. Los frascos de suero hiperinmune y placebo fueron identificados por un código. Se inoculó 1mL con 0.07 mg/kg de suero o placebo según el caso, por vía endovenosa, cada 24 horas durante 3 días consecutivos hasta 7 días, (según la evolución) en combinación con el tratamiento convencional. Se reclutaron 152

animales en 5 clínicas veterinarias de las provincias La Habana, Mayabeque y Artemisa, de los que 96 casos recibieron suero hiperinmune y 56 casos, placebo. De ellos, 60 casos estaban en la fase inicial de la enfermedad. Los resultados mostraron que en los animales tratados con el suero Hiperinmune, la supervivencia fue de 87.5%, más alto ( $P=3 \times 10^{-14}$ ) que el control, donde este índice fue de 33.93%, mientras la recuperación sin secuelas fue de 98.6% en el grupo experimental, más alto ( $1.79 \times 10^{-16}$ ) que 12.5% en el grupo control. No se reportaron eventos adversos. Se concluyó que el suero Hiperinmune ensayado es un tratamiento eficaz y seguro en perros con moquillo (García, 2017).

Muchos de los perros con afecciones clínicas satisfacen los siguientes criterios; falta de vacunación, falta de ingestión de calostro de una perra inmune, vacunación inapropiada, inmunosupresión y antecedentes de exposición a perros infectados (Nelson, 2006).

Los signos clínicos del VMC varían según la virulencia de las cepas del virus, las condiciones ambientales, edad y estado de la inmunidad del huésped. Se considera que más del 50 a 70% de las infecciones por el VMC son subclínicas y también pueden desarrollar una infección clínica (Craig, 2000).

Se considera un porcentaje de mortalidad de 50% dependiendo de la virulencia de las cepas donde involucra al SNC (Sherding, 1996).

Existe gran variación en la duración y severidad de la enfermedad. Los signos clínicos pueden variar, desde pasar inadvertidos hasta la

presentación de cuadros clínicos severos, con o signos nerviosos (Appel, 1999).

Debido a la inexistencia de protocolos terapéuticos estandarizados y más aún, de medicamentos antivirales específicos, los tratamientos actuales persiguen controlar las infecciones oportunistas y los signos neurológicos desarrollados en el transcurso de la enfermedad (Cespedes, 2015).

El tratamiento a pacientes con esta enfermedad es sólo de mantenimiento o soporte, y dada la gravedad de las lesiones producidas por este virus se hace muy importante tener una visión más clara acerca de los mecanismos involucrados en la patogénesis sistémica y neurológica, con la finalidad de aliviar o prevenir la enfermedad (Carvalho, 2015).

En el manejo de soporte lo que se realiza es indicar la terapia antibiótica correcta para la infección bacteriana secundaria, especialmente del tracto respiratorio y digestivo, además del uso de antipiréticos, terapia de fluidos y electrolitos en caso de deshidratación; el tratamiento en los animales con signos neurológicos no es satisfactorio. 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 Ig G. 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 (Liu, 2016).

Actinmun, Suero Hiperinmune Policlonal contra Moquillo (anticuerpos) suero sanguíneo con niveles adecuados de anticuerpos IgG contra Moquillo que neutralizan a estos virus promoviendo su fagocitosis de manera que el animal puede recuperarse más rápido que cuando solo se administra tratamiento sintomático..Por ser tratamiento específico contra el VDC incrementa significativamente las posibilidades de curación con menos secuelas. La aplicación Suero policlonal junto con el tratamiento sintomático implementado se convierte en una forma diferente porque es específico, compatible y complementario al tratamiento sintomático que se le administra a los enfermos con VDC. Es inocuo, casi indoloro y compatible con el tratamiento sintomático. La dosis que se aplica es de 4-10 ml por kilo de peso, vía parenteral. Una sola aplicación puede ser suficiente aunque puede repetirse 24 horas después o a criterio del Médico. Esto es posible porque aplicamos anticuerpos que empiezan a actuar de inmediato en el organismo del paciente (Transferencia inmediata de Inmunidad Pasiva Artificial) (Lopez, 2015).

Uso de Suero Hiperinmune Heterólogo, en la prevención y tratamiento de la parvovirus canina en cachorros de Camagüey – Florida, obtuvo un resultado de 78.5% de efectividad usando dosis de 2ml/kg de peso vivo /24 h de durante dos días (Alonzo , 1999).

## 2.2. INMUNOLOGÍA

Desde el inicio del estudio de la inmunología hasta la actualidad, el interés mostrado en su conocimiento ha ido avanzando de forma progresiva. En las últimas décadas se han conseguido los avances más importantes en el conocimiento de la inmunología en general y de la canina en particular. Tres han sido, fundamentalmente, los desarrollos que han favorecido al mejor conocimiento de los diferentes mecanismos inmunológicos en la especie canina: La inmunidad adquirida se induce como respuesta a un antígeno específico, tras la colaboración de células fagocíticas, linfocitos T y B y la producción de inmunoglobulinas (Ig) y linfocinas (IL). La investigación inmunológica en animales de compañía es una fuente de incalculable valor que podría guiar al hombre en las soluciones terapéuticas a procesos patológicos en el área clínica y veterinaria (Cobbold, 1994).

La forma más efectiva para el control del Distemper canino en los últimos 35 años ha sido la utilización de distintos tipos de vacunas. Sin embargo se han publicado algunos reportes sobre probables efectos indeseados a consecuencia de la vacunación, tales como encefalitis post vacunal (Cherpillod y col, 1999).

El cachorro adquiere inmunidad pasiva contra el CDV de la madre. La mayor parte de estos anticuerpos derivados de la madre proceden del calostro absorbido durante la lactación en las primeras horas después del nacimiento. Los anticuerpos maternos desaparecen entre las 12 y 14 semanas de edad y, mientras están presentes, interfieren en la respuesta a la vacunación; por lo tanto, se administra una serie de vacunas e intervalos de 3 a 4 semanas entre las 6 y 16 semanas de edad (Appel y col, 1999).



La resistencia efectiva contra las infecciones es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo de los mamíferos, y para que ésta sea efectiva deben estar disponibles múltiples sistemas de defensa. Algunos de estos pueden ser efectivos contra diversos invasores, otros sólo pueden destruir ciertos organismos específicos; algunos actúan en la superficie del cuerpo para excluir a los invasores; otros actúan profundamente dentro del cuerpo para destruir los microorganismos que han violado las defensas exteriores. Algunos defienden contra las bacterias invasoras, algunos contra los virus que viven dentro de las células, y algunos incluso contra grandes invasores, tales como hongos, parásitos, gusanos e insectos (Tizard, 2009).

Se menciona que durante la primera fase de la enfermedad la inyección intramuscular de un suero canino hiperinmune (0.2 ml/kg de peso corporal) puede ayudar a reducir la carga viral y a reducir la gravedad de la infección, y se concuerda con lo mencionado por este autor ya que en los cachorros tratados se logró reducir la intensidad de algunos síntomas como la diarrea y el vómito; además, menciona que los sueros hiperinmune son difíciles de obtener, lo es cierto en parte, pero si se puede lograr, ya que se demostró en el presente trabajo (Trejo, 2010).

## **2.2.1. Los mamíferos cuentan con tres sistemas principales de defensa**

### **2.2.1.1. Barreras físico-químicas**

Las defensas más eficaces del cuerpo implican la prohibición de entrada. Sin estas barreras defensivas, el éxito en la resistencia contra los agentes patógenos es casi imposible. El cuerpo emplea múltiples niveles de defensa, como resultado, un organismo que ha

tenido éxito en superar la primera capa de defensa se enfrenta a continuación, con la necesidad de superar una segunda barrera más alta, y así sucesivamente (Alberts, 2002).

La primera y más obvia de estas capas es la piel, ya que ésta proporciona una barrera eficaz a la invasión microbiana, debido a que posee una gruesa capa de queratina, sufre continuas descamaciones y está constituida superficialmente por células muertas, así como a través de la secreción de glándulas sudoríparas y sebáceas que contienen ácidos grasos que inhiben el crecimiento bacteriano; además la flora bacteriana cutánea compite con otros microorganismos. Si está dañada, pueden producirse infecciones, sin embargo, la cicatrización de heridas asegura que la barrera se restablezca rápidamente (Tizard, 2009).

En otras superficies del cuerpo, como en los orificios naturales (boca, ano, fosas nasales, vagina), el cuerpo posee un tapiz de mucosas que segregan mucus, con la finalidad de englobar partículas extrañas para su expulsión. El mucus posee además, sustancias que engañan a ciertos virus, haciéndoles creer que ya han penetrado dentro de la célula, por lo que el virus suelta su ácido nucleico, el cual se pierde en el exterior de las células a las que podría infectar. También, la presencia de fluidos en ciertas zonas, por ejemplo: las lágrimas, en los ojos o la saliva en la boca, que lavan y arrastran los microorganismos impidiendo que se instalen o que penetren (Hedrick, 2004).

En el caso del tracto gastrointestinal, existen algunos otros mecanismos de defensa como lo son la diarrea y el vómito, así como la secreción de ácido clorhídrico (HCl) del estómago que modifica el pH dificultando la supervivencia de los gérmenes. En el sistema respiratorio además de la presencia de mucus, existen otros mecanismos de defensa como los pelos en la nariz, la tos, los estornudos y los cilios presentes en el epitelio respiratorio. Otras formas de barreras físico-químicas son el flujo de la orina en el sistema urinario, el sudor, producción de proteínas como la  $\beta$ -lisina en las plaquetas, la espermina en el semen, la lactoperoxidasa en leche y saliva y la lactoferrina y la transferrina en la leche. La presencia de una flora normal bien establecida sobre la piel y en el intestino, así como la temperatura corporal, inhiben el crecimiento de microorganismos (Alberts, 2002).

#### **2.2.1.2. Inmunidad innata**

Si bien es cierto las barreras físico- químicas, son las primeras líneas de defensa del organismo, no son totalmente eficaces. Teniendo en cuenta el tiempo y la persistencia, un microorganismo invasor eventualmente puede superar simples obstáculos físicos. Sin embargo, los animales no están constantemente enfermos, porque los intentos de invasión son bloqueados antes de que puedan resultar en la enfermedad y esta es la principal tarea del sistema inmune innato. Esta segunda capa de defensa, por lo tanto, consiste en responder rápidamente con mecanismos de defensa celulares y químicos (Tizard, 2009).

La inmunidad innata se basa en el hecho de que los microorganismos invasores difieren químicamente de los componentes normales del cuerpo. Recientemente se ha evidenciado que las células del sistema inmune innato poseen unos receptores denominados “receptores de reconocimiento de patrones” (PRRs). Éstos reconocen estructuras concretas en los agentes patógenos, los denominados “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs), que realmente son activadores microbianos de la respuesta inmune innata (Janeway, 1999). Este paso es esencial para la activación de mecanismos innatos internos. Entre los PRRs se encuentran los receptores tipo toll (TLRs, por sus siglas en inglés), los cuales tienen la capacidad de reconocer un número discreto de ligandos, presentes en bacterias, hongos, protozoos y virus (Campos, 2001).

Otro tipo de PRR lo constituye el grupo de receptores de lectinas tipo C (CLR), presentes en macrófagos, células dendríticas, polimorfonucleares y otros. Estos CLR establecen interacciones con ligandos específicos de linfocitos T y células endoteliales y son capaces de reconocer y unirse a moléculas con estructura glucano presentes en patógenos, de forma independiente o cooperando con los TLR.

Existen además varias otras moléculas que pueden reconocer microorganismos, tales como el receptor de f- metionil-leucil-fenil-alanil (fMLP) o el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD1 y NOD2, por sus siglas en inglés), que son moléculas en el

interior de células epiteliales que detectan peptidoglicano y muramil dipéptido (Girardin, 2003).

Cuando uno de estos receptores reacciona con su ligando en el agente patógeno, se inicia una cascada de señales intracelulares que culminan con el internamiento del patógeno, con la secreción de citoquinas que actuarán sobre el patógeno o sobre otras células, o con otras reacciones encaminadas a eliminar al patógeno. Esto se une a otros mecanismos efectores humorales, tales como la activación del complemento, la presencia de interferón, la lactoferrina o los péptidos antimicrobianos (Collado, 2008).

También los animales poseen enzimas que pueden digerir las paredes celulares de las bacterias y proteínas de unión a carbohidratos que se adhieren a las bacterias y aceleran su destrucción. Los animales también tienen células que pueden reconocer las moléculas comúnmente asociadas con microorganismos invasores y los matará. El cuerpo de un animal puede enfocar sus mecanismos de defensa innatos en los sitios de invasión microbiana en el complejo conjunto de reacciones que llamamos inflamación. Durante la inflamación, los cambios en los tejidos provocados por la invasión microbiana o por daños en los tejidos producen un aumento del flujo de sangre y la acumulación de células que pueden atacar y destruir los invasores, estas células, llamadas neutrófilos y macrófagos, pueden destruir la mayoría de los organismos invasores y así evitar su propagación a las zonas no infectadas del cuerpo (Tizard, 2009).

Así como existen células especializadas en atacar a los microorganismos invasores, también existen enzimas que se activan por la presencia de invasores y éstas forman lo que se conoce como el sistema del complemento. Su acción suele comenzar con la activación y fijación del complemento a los agentes exógenos. Inmediatamente se inicia el proceso de fagocitosis, por el que se destruyen y eliminan los agentes extraños. Simultáneamente, las células fagocíticas producen señales químicas (citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral) y otros mediadores, que también inducen inflamación. La inflamación a su vez, atrae y concentra nuevas células y moléculas en los lugares de invasión, intentando erradicar la infección y reparando los se pueden unir a los organismos invasores y acelerar su destrucción. El sistema inmune innato tejidos dañados (Collado, 2008) Ejemplos de estas enzimas son la lisozima que se encarga de digerir los carbohidratos y las proteínas de unión a carbohidratos de las bacterias. Algunas de estas moléculas pueden circular todo el tiempo, mientras que otras son inducidas por la presencia de bacterias o tejidos dañados. Estas proteínas carece de cualquier forma de memoria, y cada infección se trata de forma idéntica. Por lo tanto, la intensidad y la duración de los procesos tales como la inflamación, se mantienen sin cambios no importa cuántas veces se encuentra un invasor específico. Por otra parte, siempre está listo para responder inmediatamente una vez que se detecta un invasor (Tizard, 2009).

### 2.2.1.3. Inmunidad adquirida

La inflamación y los otros componentes del sistema inmune innato son críticos para la defensa del cuerpo. Aquellos animales que no tienen una respuesta innata efectiva morirán a causa de infecciones. Sin embargo, estos mecanismos innatos no pueden ofrecer la solución definitiva para la defensa del cuerpo. Lo que realmente se necesita es un sistema de defensa que reconozca y destruya los invasores y aprender del proceso, así en caso de que estos vuelvan a invadir serán destruidos con mayor eficacia. Este tipo de respuesta adaptativa es la función del sistema inmune adquirido, al cual le toma varios días para convertirse en efectivo, tiempo requerido para que los linfocitos T y B reconozcan a dichos antígenos, se diferencien y se conviertan en células efectoras (Castellanos, 2000). El sistema inmune adquirido es un sistema complejo y sofisticado que ofrece la mejor defensa del cuerpo. Se desarrolla cuando los agentes infecciosos logran evadir los mecanismos innatos de defensa y está generada por la penetración de una dosis inicial de antígenos y se hace efectiva sólo después de varios días. Sus principales características son: especificidad: debido a que este tipo de respuesta va dirigida específicamente a determinada molécula antigénica. La porción del antígeno que es reconocida por los linfocitos se denomina determinante antigénica o epítope. Esta fina especificidad existe porque los linfocitos contienen receptores de membranas capaces de identificar y distinguir sutiles diferencias entre diversos antígenos; memoria: se refiere al incremento en la

intensidad de respuesta ante los subsiguientes contactos con el mismo antígeno; heterogeneidad o diversidad: el número total de linfocitos con diferentes especificidades en un individuo ha recibido el nombre de repertorio linfocítico, cuya extraordinaria diversidad es el resultado de la variabilidad en la estructura de los sitios donde se unen los antígenos en los receptores linfocíticos; y multifactorialidad: la respuesta inmune depende de múltiples factores, tanto del agente biológico que la origina como del hospedero que responde. Así, por ejemplo, el tipo, la virulencia, la cantidad o la dosis del agente agresor y su vía de penetración pueden generar varios tipos de respuestas; pero también la edad y conformación genética del hospedero pueden ser elementos determinantes (Tomlinson, 1993).

La respuesta inmune adaptativa se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales: respuesta inmune humoral, donde los linfocitos B juegan un papel preponderante; y respuesta inmune celular, donde los linfocitos T son las células fundamentales. Ambas respuestas comienzan con la activación de los linfocitos en los órganos periféricos, causada por la célula presentadora del antígeno (CPA), que alcanza a estos órganos a través de la circulación linfática y desencadena las siguientes fases (Janeway, 1999).

Fase de reconocimiento: consiste en la unión del antígeno extraño a los receptores específicos existentes en la membrana de los linfocitos maduros. Los linfocitos B que median la inmunidad humoral, expresan moléculas de anticuerpos sobre su superficie, las cuales se unen a proteínas extrañas, polisacáridos o lípidos en su



forma soluble; los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, expresan los llamados receptores de célula T (TCR), que reconocen pequeñas secuencias de péptidos antigénicos Fase de activación: secuencia de eventos que se producen en los linfocitos como resultado del reconocimiento antigénico específico. Todos los linfocitos experimentan dos cambios fundamentales: a) proliferación: expansión de los clones antígeno- específicos y amplificación de la respuesta protectora, en la que asume una función preponderante el linfocito T CD4, capaz de activar a los linfocitos B y T CD8; b) diferenciación: etapa en la cual se forman las células efectoras y las de memoria. Las primeras producen diversas sustancias que pueden interactuar con el antígeno, como los anticuerpos y linfocinas; las segundas son los linfocitos parcialmente diferenciados, es decir, que no llegan a convertirse en células efectoras (Castellanos, 2000).

Fase efectora: en esta fase, los linfocitos T diferenciados en células efectoras migran hacia los sitios de agresión, donde desarrollan sus funciones de eliminación de los patógenos, mientras los linfocitos B las ejecutan en los propios órganos periféricos. Muchas de estas acciones efectoras promueven la participación de células no linfoides y de mecanismos de inmunidad innata, a saber: anticuerpos opsonizantes que favorecen la fagocitosis por parte de macrófagos y neutrófilos PMN; anticuerpos que activan el sistema de complemento; inmunoglobulinas E que estimulan la desgranulación de los mastocitos; citosinas segregadas por los linfocitos T, necesarios para estimular la inmunidad natural. Una de las

consecuencias más importantes de la respuesta inmune adaptativa es el establecimiento del estado de memoria inmunológica, que radica en la habilidad del sistema inmune para responder más rápida y eficazmente a microorganismos que han infectado previamente al hospedero y refleja la preexistencia de una población clonalmente expandida de linfocitos antígeno-específicos. Llamamos, pues, respuesta inmune a aquella que da el organismo al ponerse en contacto por primera vez con un agente extraño y de la cual se deriva una serie de eventos que incluyen los mecanismos de defensa innatos inespecíficos y los de respuesta adaptativa, si el patógeno logra sobrevivir a los primeros. La producción de inmunoglobulinas durante la respuesta primaria será pobre, de baja afinidad con los antígenos correspondientes, con predominio de Ig M, siendo su duración corta en el tiempo y durante el primer contacto con el agente patógeno aparecerá una población de células B, que no llegarán a convertirse en células plasmáticas porque se diferenciarán parcialmente: son las llamadas células de memoria. De igual manera, a través del mecanismo de defensa celular se producen células de memoria que completan su diferenciación ante un nuevo contacto con el mismo agente patógeno. Cuando esto sucede, se inicia la respuesta de memoria o secundaria, con la cual se obtiene más rápidamente una mayor población de células efectoras y, en correspondencia, una respuesta más intensa (Castellanos, 2000).

### 2.2.2. Anticuerpos

Un anticuerpo se define como una inmunoglobulina (Ig) capaz de una combinación específica con el antígeno que ha causado su producción en un animal susceptible. Ellos son producidos en respuesta a la invasión de moléculas foráneas en el cuerpo. Los anticuerpos existen como una o más unidades en forma de Y, compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas. Cada Y contiene dos copias idénticas de una cadena pesada (HC, heavy chain), y dos copias idénticas entre sí de una cadena ligera (LC, light chain), llamadas así por sus pesos moleculares relativos que son de aproximadamente 50kDa la cadena pesada y de cerca de 25kDa la cadena ligera. Estas cadenas se mantienen unidas mediante enlaces disulfuros intercatenarios. Estas cadenas pueden separarse por reducción de los enlaces S-S y acidificación (Caldero, 2007).

#### 2.2.2.1. Anticuerpos policlonales

La producción de anticuerpos es la culminación de una serie de interacciones entre los macrófagos, linfocitos T y linfocitos B, los cuales reaccionan frente a la presencia de un antígeno extraño. El producto final de esta respuesta es la producción de gran cantidad de anticuerpos que se unen específicamente al antígeno, retirándolo inmediatamente de la circulación del animal. Un antisuero policlonal (Anticuerpo policlonal) es el suero producido de manera convencional por un animal inmunizado – usualmente conejo, oveja o cabra. Se denominaron así porque contienen una mezcla compleja de anticuerpos dirigidos frente a una gama de determinantes antigénicos localizados sobre un determinado antígeno.

La mayor ventaja del suero policlonal radica en su capacidad de formar gran cantidad de inmunocomplejos insolubles con el antígeno. Este tipo de antisueros es excelente cuando se estudia el antígeno como un todo, así como proporcionan una amplia barrera de protección del organismo al formarse una gran variedad de anticuerpos. Sin embargo, como el antisuero contiene especificidades no deseadas, resulta pobre cuando se estudian determinantes antigénicos específicos. Por todo esto, el antisuero animal tiene ciertas limitaciones para su aplicación en inmunoensayos. La principal limitación radica en su escasa especificidad (incluso cuando reaccionan con antígenos pequeños) y su variabilidad entre animales y lotes (Suter, 1992).

#### **2.2.2.2. Tipo de vacunas.**

Las vacunas vivas atenuadas los microorganismos usados en una vacuna pueden atenuarse por medio de varios métodos con el propósito de producir una ligera enfermedad en el ave al momento de ser inoculado. La atenuación de los microorganismos se ha logrado tradicionalmente mediante su pase por cultivos celulares hasta que estos pierden su patogenicidad. Estos pases se pueden realizar en tejidos ajenos a la especie afectada o mediante numerosos pases en tejidos derivados del hospedador (Hallywell, 2003)

El cachorro es inmunológicamente competente gracias a la transferencia pasiva de anticuerpos obtenida a través de la madre, ya sea por calostro o vía transplacentaria. Los perros tienen una

placenta endotelio-corial, en el cual el epitelio corial del embrión está en contacto con el endotelio de los capilares maternos, por esta razón solo una pequeña cantidad de Ig G, 5-10% (protege de las enfermedades de tipo septicémico) puede ser transferida de la madre al feto, por lo tanto la mayor parte debe obtenerse del calostro (Chappuis, 1998).

Aunado a esto, la transferencia de inmunidad pasiva varía acorde al tamaño de camada siendo alta en camadas pequeñas (95% de la tasa de anticuerpos que tenga la madre) mientras que en más de 6 cachorros hay una transferencia baja 65% (Kruth, 1998).

El calostro es rico en IgG e IgA y algunas cantidades de IgM e IgE, la inmunoglobulina predominante en la mayor parte de los animales es la IgG que constituye el 65%-90% de las inmunoglobulinas. Posteriormente la absorción del calostro es muy importante, para que las inmunoglobulinas lleguen a la circulación sistémica y los recién nacidos obtengan una transfusión masiva de inmunoglobulinas de origen materno. Los perros que no han tomado ese calostro, en condiciones normales, poseen concentraciones extremadamente bajas de inmunoglobulinas en la sangre y debido a la naturaleza de los procesos de absorción, los valores máximos de inmunoglobulinas séricas se alcanzan entre 12 y 24 horas tras el nacimiento, después de terminar la absorción, esos anticuerpos adquiridos de forma pasiva empiezan a declinar inmediatamente mediante los procesos catabólicos normales (Greene, 2012).

### 2.2.2.3. Respuesta inmune a la vacuna.

Debido a que existe un periodo crítico durante el cual no se puede vacunar al cachorro, ya que es susceptible a la infección natural por tener un nivel bajo de ADM, pero que es capaz de interferir con la vacunación. Este periodo puede durar desde algunos días hasta varias semanas, en función del nivel de inmunidad materna y de la vacuna utilizada; es necesario determinar los títulos de anticuerpos previamente al inicio de una vacunación (Gutierrez, 2010).

Aunque generalmente la vacunación de los cachorros comienza entre las 6 y 8 semanas de edad en la cual el paciente es más susceptible. También se puede prevenir a los cachorros, vacunando a la madre antes del apareamiento (Nelson, 2010).

Una vez que el animal recibe un antígeno vacunal éste debe ser liberado eficientemente, de manera que las células presentadoras de antígeno puedan procesarlo y secretar las citoquinas apropiadas; después, se deben estimular tanto las células B como las células T, de manera que se genere un gran número de células de memoria; y posteriormente se deben estimular los linfocitos T colaboradores y efectores frente a varios epitopes de la vacuna, de manera que se minimicen las variaciones individuales en el polimorfismo de las moléculas de clase II del CMH y en las propiedades del epitope; finalmente, el antígeno debe ser capaz de estimular a las células de memoria de tal forma que la protección dure tanto como sea posible (Tizard, 2009).

Las vacunas vivas modificadas permiten la replicación del virus vacunal en las células del hospedador, pero debido a que son virus atenuados la cantidad de partículas virales replicativas son en menor número que las que se obtienen con un virus patógeno; por este motivo la mayoría de las vacunas poseen un adyuvante vacunal, que se adiciona cuando el antígeno pueda no ser capaz de despertar la respuesta inmune, tiene como misión informar al organismo la necesidad de respuesta inmune, las cuales constituyen en las llamadas muestras moleculares patogénicas asociadas (PAMPs por sus siglas en inglés) los cuales serán reconocidos por los receptores inmunológicos de reconocimiento (PRRs por sus siglas en inglés), ubicados en las células dendríticas del hospedador. Un importante grupo de PRRs son los receptores toll-like (TLR) que se hallan principalmente en células dendríticas y macrófagos, los cuales reconocen específicamente los PAMPs de los componentes vacunales permitiendo una activación inmunológica eficiente (Hans, 2006).

Posteriormente las células dendríticas identifican y fagocitan el antígeno para transportarlo a tejido linfático secundario (linfocitos, placas de Peyer, bazo). Los antígenos vacunales que han llegado a tejido linfático secundario son transformados intracelularmente en péptidos mediante proteólisis, y transportados a la superficie celular mediante el CMH para ser presentados a los linfocitos T, los cuales reconocen al péptido mediante un receptor antigénico. La unión establecida entre el complejo CMH/antígeno y el receptor antígeno-

célula T se estabiliza mediante un co-receptor: el CD8+ . Los antígenos vacunales se localizan en el citoplasma, por lo que se habilita la activación de Tc. De esta manera, se estimula una respuesta Th1 dominada por los CD8+ , lo cual resulta fundamental por la formación de células T de memoria de larga vida (además de células B de memoria) (Thompson, 2010). Las células B de memoria estimulan la producción de anticuerpos IgM, esta es la principal inmunoglobulina producida durante la respuesta inmune primaria. También se produce en las respuestas secundarias, pero esto tiende a pasar desapercibido por el predominio de IgG. Aunque se produce en cantidades pequeñas, la IgM es más eficaz que la IgG en la activación del complemento, opsonización, neutralización de virus y aglutinación. Dado que son muy grandes, las moléculas de IgM rara vez entran en los fluidos tisulares, ni siquiera en los lugares de inflamación aguda (Tizard, 2009).

Posteriormente los anticuerpos IgG si son producidos durante la primera respuesta inmune. Durante la segunda respuesta inmune, IgG es el anticuerpo predominante contra el virus. Esta clase de anticuerpo a diferencia de la IgM tiene mayor tiempo de vida, por lo tanto, las IgG son los anticuerpos que proveen mayor protección durante la vida a los animales para prevenir infecciones o reinfecciones (Thompson, 2010).

Aunado a esto, la transferencia de inmunidad pasiva varía acorde al tamaño de camada siendo alta en camadas pequeñas (95% de la tasa de anticuerpos que tenga la madre) mientras que en más de 6



cachorros hay una transferencia baja (65%) (Kruth, 1998). Independientemente de qué tipo de vacuna se utilice, existe una ventana de susceptibilidad, reportada entre los 40 y 69 días de edad, durante la cual el cachorro aún no está correctamente inmunizado y los anticuerpos transferidos por la madre pueden interferir con la reacción vacunal (Decaro, 2005).

#### **2.2.2.4. Producción de anticuerpos.**

Las respuestas inmunitarias específicas se adquieren habitualmente tras la exposición de un individuo a un agente extraño. Los mecanismos que actúan en este tipo de respuestas son de dos tipos (celular y humoral) dependiendo del componente del sistema que participa principalmente en la respuesta. Cuando la respuesta inmunitaria específica actúa mayoritariamente mediante la producción de anticuerpo que reconoce y elimina los agentes extraños (antígenos), se recibe el nombre de inmunidad humoral (Salinas, 2014).

Los métodos de inmunización experimental son muy variados y dependen del uso que se le quiera dar a los anticuerpos producidos (Abbas y cols, 2008). En general, al establecer un protocolo de inmunización experimental se debe tomar en consideración un conjunto de factores que afectan el tipo y la magnitud de la respuesta humoral del animal inmunizado. Estos factores son los siguientes: la especie del animal utilizado, la constitución genética del animal, el tipo, la dosis y la ruta de administración del

inmunógeno, el número de inmunizaciones (refuerzos) y el uso de adyuvantes (Abbas, 2012).

Se pueden emplear vías tales como la oral, nasal, intramuscular intravenosa, intracardiaca, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, etc. El estado físico del antígeno (particulado o soluble) debe tenerse en cuenta para escoger la ruta de inmunización: es decir, los antígenos particulados por lo general son introducidos por vía intravenosa, mientras que los antígenos en solución pueden introducirse por otras vías como la intramuscular, la intraperitoneal, la subcutánea o la intradérmica. Con estas dos últimas vías preferentemente se utiliza al antígeno acompañado con adyuvante (Manual, 1998).

### **2.3. FITOTERAPIA**

La práctica de la medicina herbaria se basa en el uso terapéutico de las plantas medicinales como sustitutas de las medicinas farmacéuticas o en combinación. De las plantas se usa sus extractos en diversas formas de preparación, para mejorar el estado de salud (White, 2004)

Según la OMS, los medicamentos herbarios abarcan las hierbas, material herbario, preparaciones herbarias y productos herbarios acabados, que contienen como principios activos partes de plantas u otros materiales vegetales, o combinaciones de esos elementos, y su uso está bien establecido y ampliamente reconocido como inocuo y eficaz. (OMS, 2016).

La medicina herbaria se utiliza desde tiempos remotos para curar o aliviar las enfermedades, dando lugar a los fitofármacos, y es apreciada por su

costo bajo y por los reducidos índices de toxicidad, en comparación con los productos de síntesis (Casamayor, 2014).

En la actualidad existe gran interés por la medicina tradicional y, dentro de esta, la medicina herbaria, que ha generado numerosos estudios, divulgados en prestigiosas publicaciones. Pero, hay poco uso de medicamentos de origen vegetal por parte de los profesionales de la salud; sus tratamientos están basados únicamente en fármacos sintéticos, incluso, en el tratamiento de problemas de salud diagnosticados como enfermedad leve (Avila, 2013).

Se identificaron 44 enfermedades más comunes que son tratadas utilizando plantas medicinales, agrupadas de acuerdo al sistema del cuerpo en donde las plantas medicinales hacen efecto. (Angulo, 2012). En el caso las enfermedades del sistema respiratorio, como resfriados, tos, gripe, inflamaciones de la garganta, se calman utilizando plantas tipo eucalipto (*Eucalyptus urograndis*), zaragoza (*Glycyrrhiza glabra*), llantén (*Plantago major*), ajo (*Allium sativum*), hoja del aire (*Kalanchoe pinnata*), limón (*Citrus limon*), carambola (*Averrhoa carambola*), empleados en forma de infusión y jarabe, siendo la tos, gripe y resfriados las afecciones más frecuentes que son atendidas con extractos de plantas, como lo reportan también otros estudios (Sanchez, 2015).

Estas prácticas tienen un marcado comportamiento cultural, en donde prevalecen las creencias y tradiciones que hacen que las plantas medicinales sean utilizadas de manera permanente y que además se convierten en un punto de partida para la búsqueda de estrategias exitosas en la conservación de la salud de las poblaciones rurales (Torri, 2013).

Menciona que el efecto antiviral se ha demostrado en diferentes plantas como los obtenidos de cuatro especies del genero Phyllanthus los que suprimieron 62.0 y 32.5% la producción de los antígenos HbsAg y HbeAg respectivamente. Estos resultados parecen indicar que las actividades se producen por diferentes mecanismos moleculares (Huacuja, 2007).

### 2.3.1. Comfrey (*Symphytum officinale* L.)

Es un arbusto, tallos de 0,6-1,2 m de altura, la raíz es oblonga, gruesa, blanca interiormente, negruzca en la parte exterior y guarnecida de fibras. Hojas ovaladas, de 10-20cm de largo, vellosas, ásperas, decurrentes. Flores en panículas Es un arbusto, tallos de 0,6-1,2 m de altura, la raíz es oblonga, gruesa, blanca interiormente, negruzca en la parte exterior y guarnecida de fibras. Hojas aovado-lanceoladas terminales, unilaterales, de color amarillo-blanquecino, a vece rojizas, rosadas, púrpura.

**USOS:** En medicina tradicional la raíz es antiinflamatoria. La planta se utiliza para tratar los abscesos, dolor de espalda, mamas ulceradas, fracturas y hernias.

**ORIGEN:** Islas Británicas, Europa, Asia.

#### **TAXONOMIA**

FAMILIA: Boraginaceae.

NOMBRE CIENTÍFICO: *Symphytum officinale* L.

NOMBRE COMÚN: Comfrey.

ORIGEN: Islas Británicas, Europa, Asia. (Cavanilles. & Guerra . 1827).

Es una hierba perenne de la familia Boraginaceae, de uso medicinal durante muchos años para tratar dolores de articulaciones, músculos, cicatrización de heridas, dolor menstrual, problemas bronquiales, entre otros. Por otro lado, la presencia de polifenoles, triterpenoides y taninos en *S. officinale* L., permite suponer que la especie bajo estudio puede ser una fuente promisoría de extractos con una alta capacidad antioxidante. Propiedades antioxidantes, permite inferir el uso de los extractos de *S. officinale* como fuente potencial de compuestos antioxidantes y adicionalmente permite explicar de manera parcial su utilidad como medicamento cicatrizante y regenerador de tejidos (Puertas & Zuleta, 2012).

Los resultados del presente autor indican, en especial con el extracto etanólico, ratifican las propiedades terapéuticas de la planta, particularmente en la medicina tradicional, porque existen reportes de su aplicación directa sobre la piel afectada y se a observado una rápida mejoría. Por último, los extractos evaluados demostraron tener un efecto antioxidante significativo potente comparado con otros extractos de amplio uso en la industria y en la medicina tradicional. Las hojas de la planta *S. officinale* mostraron un efecto antioxidante significativo, lo cual refuerza sus propiedades medicinales en la recuperación de tejidos y dolencias musculares, entre otras afecciones. (Puertas & Zuleta, 2012).

### III: MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. AMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en la ciudad de Juliaca, geográficamente ubicada en la provincia de San Román, que pertenece a la región Puno, según las coordenadas, su ubicación es de 15°30'09" latitud sur y 70°08'00" longitud oeste del Meridiano de Greenwich. Pertenece a la región Suni, altitud 3824 msnm. Cima del Cerro Monos: 4139 msnm. La ciudad de Juliaca se constituye de un relieve plano (en su mayoría), pero como ciudad de la sierra tiene pequeños ramales de la Cordillera de los Andes que rodean la ciudad. Las lagunas de Chacas y Escuri junto a los ríos Chacachi y Maravillas propician el desarrollo de la flora y fauna en sus diversas especies, al clima influye dos factores anteriores y la altitud, presenta clima frígido con escasa humedad que varía por estaciones del año, en algunas temporadas como en el mes de agosto soporta fuertes corrientes de viento, precipitaciones pluviales en verano (SENAMHI, 2016).

#### 3.2. DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO

Se emplearon un total de 18 cachorros mestizos en el presente trabajo, donde 2 animales de sexo macho, de cuatro meses de edad aparentemente sanos fueron inmunizados con vacunas contra el CDV y posteriormente se emplearon 16 cachorros, de sexo hembra, de entre 2.5 y 3.5 meses de edad que fueron diagnosticados con CDV una vez presentados los signos y/o síntomas mediante la prueba de inmunocromatografía (Test Anigen Rapid CDV Ag), éstos se dividieron en 4 grupos con sus respectivos Tratamientos: T1 (Inmunosuero) con 4 repeticiones; T2 (Fitoterapia) con 4 repeticiones; T3 (Inmunosuero y Fitoterapia) con 4 repeticiones y T4 (Control) con 4

repeticiones. A estos animales se les identificó con collares y números respectivamente por grupo experimental, identificación que facilitó la toma de datos.

**Tabla 1: Distribución de los animales experimentales**

Tratamiento	Repeticiones	Total
T1.Inmunosuero	1 2 3 4	4
T2.Fitoterapia	1 2 3 4	4
T3.Inmunosuero mas Fitoterapia	1 2 3 4	4
T4.Testigo	1 2 3 4	4
<b>Total de cachorros</b>		<b>16</b>

### 3.3. MATERIAL

#### 3.3.1. Material de identificación

Collares de color amarillo  
Lapicero indeleble  
Nailon

#### 3.3.2. Material de medida

Balanza para pesar personas.  
Balanza de laboratorio  
Cronómetro

#### 3.3.3. Material y equipos de laboratorio

Mandil blanco.  
Jeringas descartables de 1, 5,10ml  
Equipo de venoclisis  
Torundas de algodón.  
Guantes de exploración.

Micropipetas.  
Tips.  
Viales para Inmunosuero  
Viales para fitoterapia  
Gradillas.  
Pipeta de 10 mL.  
Autoclave.  
Centrífuga.  
Congeladora.  
Refrigeradora  
Beaker  
Tubo de ensayo  
Probeta  
Erlenmeyer  
Estetoscopio  
Termómetro  
Linterna  
Algodón  
Hielo en gel

#### **3.3.4. Reactivos de laboratorio**

Alcohol medicinal al 70°.  
Solución salina al 0.85%.  
Muestras positiva CDV.

#### **3.3.5. Materiales de escritorio**

Tablero de plástico tamaño oficio  
Cámara fotográfica.  
Cuaderno.



Lapicero.

Cinta masking.

Resaltadores

Calculadora

### **3.3.6. Material de campo.**

Trapeador

Bebederos

Desinfectantes

Recogedores

Platos

Mesas de evaluación y diagnóstico

Estetoscopio

Termómetro

Caniles

Cubre bocas

Gorro

Mameluco

Botas antideslizantes

Escoba

Detergente

Baldes

### **3.3.6. Otros**

Destilado de Plantas

Inmunosuero

Kit de diagnóstico ANIGEN RAPID CDV Ag TEST KIT – BIONOTE

Vacuna específica de Distemper Canino

Torundas y alcohol yodado.

Hisopos

Frascos estériles para coleccionar muestras.

Antibióticos.

Antiinflamatorio

Alimento concentrado.

Caja de Tecnopor

### **3.4. METODOLOGIA**

#### **3.4.1. Exploración física de los cachorros empleados en el estudio.**

Se realizó a cada uno de los cachorros empleados en el estudio, mediante un examen físico general, usando medios propedéuticos, y el respectivo registro del historial clínico.

#### **3.4.2. Inmunización de los cachorros.**

- a. Se tuvo por un tiempo de observación a 2 cachorros macho, para inmunizar y 16 cachorros positivos a distemper de cuatro meses de edad, donde se les realizó la exploración física, para determinar el estado de salud, previa desparasitación.
- b. Pasado el tiempo de observación se les vacunó con 1ml de (Vacuna de CDV – Hipradrog de laboratorios Hipra), vía SC, en una primera .
- c. Se reforzó al día 15, con una segunda dosis adicional de dicha vacuna, por vía subcutánea

### 3.4.3. Obtención del Inmunosuero.

- a) El día 30 se obtuvieron las muestras de sangre de la vena cefálica, de los cachorros ya inmunizados mediante el uso de tubos esterilizados sin anticoagulante, previa sujeción, rasurado y antisepsia de la zona con alcohol al 70%.
- b) Se dejaron la muestra a temperatura ambiente durante 8 a 12 horas para la formación del coagulo y la liberación del suero.
- c) Una vez coaguladas las muestras de sangre se procedió a extraer el suero y transferir a viales estériles, de color ámbar oscuro.
- d) Los viales con suero se mantuvieron en refrigeración entre 2 a 8°C.

### 3.4.4. Uso de Fitoterapia.

Laboratorios FELMAC S.R.L, proporcionó el destilado de la planta *Symphytum officinale L.*, se trasvasaron a viales estériles, y se conservaron en refrigeración de 2 a 8 °C, en todo el procedimiento se tuvo mucha precaución en cuando a la asepsia.

### 3.4.5. Cachorros positivos al distemper con VDC a cachorros sanos.

- a) Se adquirieron 16 cachorros mestizos de sexo hembra, 2.5 a 3.5 meses de edad, a los que se realizó la exploración física y el registro de la ficha clínica.
- b) Se esperó que los cachorros positivos al distemper presentan los primeros signos para hacer la confirmación del Kit de diagnóstico (ANIGEN RAPID CDV Ag TEST KIT – BIONOTE cuyo procedimiento e interpretación están ampliados en el anexo A y B). Para luego iniciar con los tratamientos respectivos.

### 3.4.6. Tratamiento con Inmunosuero y Fitoterapia, de cachorros positivos a VDC.

El tratamiento de los cachorros se empezó, cuando fueron confirmados positivos a VDC, mediante test de diagnóstico (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit) luego de que estos presentaran los primeros signos días después de la infección experimental.

Se administró a los cuatro grupos de tratamiento, antibióticos. Penicilina Procaínica dosis 20000 UI por kg/pv con estreptomicina dosis 20mg/kg de peso, y antiinflamatorio a base de Flunixin Meglumina 2mg/kg de peso, ambos medicamentos cada 24h/3d intramuscular, no como una manera de contrarrestar el virus del distemper canino en cada grupo de tratamiento, sino para prevenir enfermedades oportunistas, debido a la lesión causada por el virus.

**Tabla 2: Distribución de la terapia para cada grupo en estudio**

TRATAMIENTO	Día 1	Día 2	Día 3	Día4	Día5	Día6	Día7
T1.Inmunosuero	IS	IS	IS				
T2.Fitoterapia	FT	FT	FT	FT			
T3.Inmunosuero+ Fitoterapia	IS+FT	IS+FT	IS+FT	FT			
T4.Testigo	-	-	-	-			

**Nota: Inmunosuero (IS); Fitoterapia (FT)**

- a) El tratamiento Inmunosuero, la dosis de suero homologado empleado fue de 1 ml por kilo de peso vivo, cada 24 horas, por vía intramuscular, durante 3 días.

- b) En el tratamiento fitoterapia, las dosis empleadas del destilado de *Symphytum officinale L.* fueron de 1ml por cachorro por vía subcutánea y 5ml por cachorro por vía oral, ambos cada 24h, durante 4 días.
- c) En el tratamiento (Inmunosuero + Fitoterapia), se emplearon las mismas dosis mencionadas anteriormente, así como la vía y los días de administración, según corresponda.
- d) Mientras que en el tratamiento testigo solo se utilizó la terapia sintomática (antibiótico más antiinflamatorio).

#### **3.4.7. Seguimiento de los cachorros positivos a CDV durante el tratamiento.**

Una vez iniciado los tratamientos, se empezó a hacer seguimiento de los casos positivos hasta el día 7, mediante una ficha clínica, tomando las constantes clínicas y observando la respuesta de los cachorros frente a las terapias establecidas. Si al día 7 se determinaba que no había posible mejoría, de acuerdo al historial clínico, se procedía a realizar eutanasia para evitar el prolongado sufrimiento de los cachorros. A los cachorros que al séptimo día ya mostraban posible mejoría, tomando en cuenta el historial clínico, se les continuó haciendo seguimiento hasta la posible recuperación.

#### **3.4.8. ANALISIS ESTADISTICO**

Los datos del presente trabajo de investigación se analizaron a través de un estadístico, como es  $\chi^2$  (ji – cuadrado) por que las variables de respuesta se expresaban en porcentaje.

Se utilizó la ecuación de Ji – cuadrado.

$$X^2_c = \sum \frac{(O_i - e_i)^2}{e_i} \text{ Donde;}$$

$X^2_c$  = Variable de respuesta calculada

$O_i$  = Valores observados

$e_i$  = Valores esperados

$\alpha$  = errores experimental con  $\alpha = 0.05$  o  $0.01$ .

CONTRASTE:  $H_0: \bar{X}_1 = \bar{X}_2$                        $H_0: \bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$

Se concluye que hay diferencia entre tratamientos con  $\alpha = 0.01$  ó  $0.05$ ,

caso contrario no hay evidencia para rechazar  $H_0$

**Para el porcentaje de efectividad se utilizó la siguiente formula**

$$E = \frac{\text{Numero de cachorros recuperados para el grupo}}{\text{Total de cachorros positivos a VDC para el grupo}} \times 100$$

## IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS (INMUNOSUERO, FITOTERAPIA E INMUNOSUERO Y FITOTERAPIA) CONTRA EL DISTEMPER CANINO.

**Tabla 3: Efectividad de los tratamientos con Inmunosuero y fitoterapia en cachorros con distemper canino Juliaca 2017.**

Tratamiento	Numero De Recuperados	Porcentaje De Efectividad	Días de recuperación
T1.Inmunosuero	2 de 4	50.0%	5.5±0.71
T2.Fitoterapia	2 de 4	50.0%	6.5±0.71
T3.Inmunosuero + Fitoterapia	3 de 4	75.0%	3.6±0.57
T4.Testigo	0 de 4	0%	0

La tabla3, muestra el número de cachorros recuperados, la efectividad en porcentaje, el promedio y la desviación estándar de los días de recuperación para cada tratamiento.

En el grupo de tratamiento Inmunosuero, se obtuvo una efectividad de 50%, ya que de ocho cachorros positivos a CDV se recuperaron 2; con un promedio de 5.5 días de recuperación y una desviación estándar de 0.71 días; en el grupo de tratamiento Fitoterapia, se obtuvo una efectividad del 50%, con 2 cachorros recuperados de 4 positivos a CDV, con un promedio de 6.5 días de recuperación y una desviación estándar de 0.71 días; mientras que en el grupo de tratamiento (Inmunosuero y Fitoterapia) la efectividad fue de 75%, con 3 cachorros recuperados de 4 positivos a CDV,

con un promedio de 3.6 días de recuperación y una desviación estándar de 0.57 días ; Mientras, en el grupo de tratamiento Testigo, no se tuvo recuperación.

De acuerdo al resultado a través del estadístico ji – cuadrado, se encontró que hay una diferencia altamente significativa en cuanto a efectividad de tratamientos, esto nos indica que el tratamiento (Inmunosuero mas fitoterapia) es superior en el número de animales recuperados después del tratamiento con 75%, seguido de los tratamientos (Inmunosuero) con 50% y (Fitoterapia) con 50% y por último el tratamiento (Testigo) con 0% de recuperados, por lo que concluimos que los tratamientos T3 (Inmunosuero + Fitoterapia), T1 (Inmunosuero) y T2 (Fitoterapia) en ese orden pueden ser considerado como los mejores tratamientos para cachorros afectados con el virus del distemper, porque nos avizoran que pueden utilizarse para casos de canes con distemper ( $p \leq 0.01$ ).

En el Tratamiento 1; los datos obtenidos en nuestro trabajo avizoran ser buenos, ya que según (Garcia ,2017) quién hizo un trabajo similar usando Suero heterólogo, en la prevención y tratamiento del distemper canino en cachorros de Mayabeque Cuba, obtuvo un resultado de 80.5% de efectividad usando dosis de 2.5 /kg de peso vivo /24 h. de suero heterólogo por dos días.

(Liu ,2016). En una investigación, afirmaron que las aplicaciones de estos sueros han demostrado resultados positivos considerando como un tratamiento eficaz con reacciones de hipersensibilidad mínimas, lo cual podemos aseverar, ya que en nuestro trabajo se obtuvieron buenos resultados con ningún tipo de reacción.



(López ,2015). La dosis que se aplica es de 4-10 ml por kilo de peso vivo, vía parenteral, en una sola aplicación y puede repetirse 24 horas después o a criterio del Médico, comparando con nuestro trabajo, nosotros usamos una dosis de 1 ml por kilo de peso vivo durante tres días y esto tuvo buenos resultados ya que al administrar Inmunosuero aplicamos anticuerpos que empiezan a actuar de inmediato en el organismo del paciente, transferencia inmediata de inmunidad pasiva artificial.

Alonzo (1999) hizo otro estudio usando Suero heterólogo, en el tratamiento de la parvovirus canina en cachorros de Camagüey Florida, obtuvo un resultado de 78.5% de efectividad usando dosis de 2ml/kg de peso vivo /24 h de durante dos días. La diferencia de efectividad con este autor puede deberse a que éste usó suero heterólogo (suero obtenido de caballos inmunizados contra CPV), que estos animales responden mucho mejor a inmunizaciones ya que son bastante sensibles.

También podríamos afirmar que al administrar Inmunosuero se redujeron los signos y por consiguiente la gravedad de la enfermedad, lo cual concuerda con lo obtenido por Trejo(2010), quien menciona que durante la primera fase de la enfermedad la inyección intramuscular de un suero canino hiperinmune (0.2 ml/kg de peso corporal) puede ayudar a reducir la carga viral y a reducir la gravedad de la infección.

En el tratamiento 2; es la primera vez que se usa Comfrey para el tratamiento del distemper canino, no obstante ya se han probado en muchas otras dolencias en seres humanos. Según estudios realizados en fitoterapia por Sancrez (2015).

En el caso las enfermedades del sistema respiratorio en humanos, como resfriados, tos, gripe, inflamaciones de la garganta, se calman utilizando plantas tipo eucalipto (*Eucalyptus urograndis*), zaragoza (*Glycyrrhiza glabra*), llantén (*Plantago major*), ajo (*Allium sativum*), hoja del aire (*Kalanchoe pinnata*), limón (*Citrus limón*), carambola (*Averrhoa carambola*), empleados en forma de infusión y jarabe, siendo la tos, gripe y resfriados las afecciones más frecuentes que son atendidas con extractos de plantas. Huacuja (2007) menciona que el efecto antiviral se ha demostrado con diferentes plantas como los obtenidos de cuatro especies del genero *Phyllanthus* los que suprimieron 62.0 y 32.5% la producción de los antígenos HbsAg y HbeAg respectivamente. Estos resultados parecen indicar que las actividades se producen por diferentes mecanismos moleculares. Nosotros no podemos afirmar que Comfrey tenga propiedades antivirales porque faltan estudios más minuciosos para determinarlo.

En el tratamiento 3; podemos afirmar que el resultado obtenido se produjo gracias al efecto combinado que en términos farmacológicos se denomina como sinergia por adición de efectos. En cuanto a éste tratamiento no hay investigaciones que se hayan realizado puesto que es la primera vez que se hace dicha investigación.

En el tratamiento 4; los datos obtenidos coinciden con Couto (2010) y Lorenzana (2013) que manifiestan que no existe un tratamiento específico los cuales solo mencionan que solo se pueden tomar medidas terapéuticas para menguar los síntomas y de sostén, en limitar la invasión bacteriana secundaria por lo que se utilizan antibióticos, en el tratamiento testigo se administraban con antibiótico y antiinflamatorio donde se pudo observar que

prácticamente ningún cachorro llevo a recuperarse durante los 7 días , sin haber recibido ningún tipo de tratamiento como Inmunosuero y la fitoterapia pero si tomar medidas terapéuticas ya mencionado.

## V. CONCLUSIONES

- La efectividad del tratamiento del distemper canino en cachorros de la ciudad de Juliaca, utilizando inmunosuero fue del 50%.
- La efectividad del tratamiento del distemper canino en cachorros de la ciudad de Juliaca, utilizando fitoterapia fue del 50%.
- La efectividad del tratamiento del distemper canina en cachorro de la ciudad de Juliaca, utilizando inmunosuero con fitoterapia fue del 75%, resultando ser el mejor tratamiento.

## VI. RECOMENDACIONES.

- Utilizar el tratamiento en cachorros de otras edades y usar en distintas razas y comparar efectos de la variable sexo.
- Probar diferentes dosis de Inmunosuero y fitoterapia.

**VII: REFERENCIAS**

- Abbas, A. (2012). Inmunología celular y molecular. 7. Barcelona, España: Elsevier.
- Alberts, B. (2002). Molecular biology of the cell. Garland Science, 4, 351-352. New York, USA.
- Alonzo, D. (1999). Suero hiperinmune para la protección y terapia contra la parvovirus canina. Red. Prod. Anim. Obtenido de <https://www.researchgate.net/publication/320288555>
- Angulo, A. (2012). Estudio etnobotánico de las plantas medicinales utilizadas por los habitantes del corregimiento de Gernoy. Universal Salud, 168-85.
- Anza, S., V.Vera, L. Villamil, & G. Ramirez (2005). Aglutinación en láte, Elisa y Hemaglutinación (Alternativas para el diagnóstico de PVC en heces. Revista medica, 8(2).
- Apple, J. (2015). Distemper Canino. Obtenido de: [http://www.ivis.org/advances/infect\\_dis\\_carmichael/appel\\_es/ivis.pdf?iframe=true&width=90%&height=90%](http://www.ivis.org/advances/infect_dis_carmichael/appel_es/ivis.pdf?iframe=true&width=90%&height=90%)
- Apple, M., & B. Summers (2005). distemper canino estado actual. Recent Advances in Canine infectious Diseases. International Veterinary Information Service. NY, Ithaca: internacional veterinary.
- Apple, J. (1999) Distemper Canino. Obtenido de [http://www.ivis.org/advances/infect\\_dis\\_carmichael/appel\\_es/ivis.pdf?iframe=true&width=90%&height=90%](http://www.ivis.org/advances/infect_dis_carmichael/appel_es/ivis.pdf?iframe=true&width=90%&height=90%)
- Astete, J. (2010). Patogenia del Virus del Moquillo Canino.
- Avila, M. (2013). Impacto social de una estrategia de intervención sobre prescripción racional de medicina verde en Césped 18(4):609-18. Plantas medicinales. Cuba.
- Betancur, E., & C. Correa (2012). Prevalencia de Distemper y Parvovirus caninos de medellin en un grupo de perros que ingresan al Servicio de la Unidad de Diagnóstico de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquía.
- BIONOTE, L. (2003). Compañía especializada en reactivos de diagnóstico para animales. 2-9. Seogu, Korea. Obtenido de <http://1.www.bionote.co.kr>
- Brunneton, N. (2008). El reino de las plantas medicinales, Interacciones hierbas-fármacos. pag.134-38.

- Butler J, d. T. (2004). Free-ranging domestic dogs predators and prey in Zimbabwe. biological conservation.
- Caldero, R. (2007). Curso de Metodos Fisicoquimicos en Biotecnologia. Ins. Biotecnologia. Mexico.
- Camero, M., M. Losurdo, V. Larocca, V. Marthella, & G. Elia (13 de Diciembre de 2014). Virological and serological finding in dogs with naturally occurring distemper. *Viol Methods*, 30-127. Available.
- Campos, B. (2001). Activation of Toll-like receptor-2 by glycosyphosphatidylinositol anchors from a protozoan parasite. *J. Immunol*, 416-423.
- Carnero, M. (2014). Virological and serological findings in dogs with naturally occurring distemper. *Viol Methods*, 127-30. Available.
- Carvalho, V. (Octubre de 2015). immunopathogenic and Neurologica IMechanisms of Canine Distemper Virus. *Advance in Virology*, 99-105.
- Casamayor, P. (2014). Algunas consideraciones sobre el surgimiento y la evolucion de la medicina natural y tradicional. 74. MEDISAN.
- Castellanos, R. (2000). Respuestas Inmunes iinata y adaptativa. 64-74. Medisan.
- castillo, A., H. Almanza, & J. Jerabek (2001). Análisis Clínicos sintomáticos toamdos en Bogotá, Colombia. 6(36), 2-4. Redalyc.
- Castro, T., E. Costa, J. Leite, N. Labarthe , & R. Cubel (2011). Monitoring of canine parvovirus (CPV) strains detected in Brazil, 90(2), 336-340.
- Cauzinille, L. M. (2002). Interet clinique de laanalyse du liquide caphalorachidien. Paris: Encyclopedie Veterinaire.
- Cerda, L. (2012). Estudios de la actividad inmunogenica del canino frente a vacunas comerciales antidistemper. XV congreso Panamericano de Ciencias Veterinaria. Campo Grande, Brasil.
- Cespedes, P. (28 de Octubre de 2015). Modulacion de la respuesta inmune durante la Infeccion por virus del Distemper Canino. Implicancias terapeuticas y en el desarrollo de vacunas.
- Chappuis, G. (1998). Neonatl immunity and immunization in early. Lesson From *Veterinary Medicine* , 8, 1468-1472.
- Cherpillod,Col.(1999). Análisis Clínicos sintomáticos toamdos en Bogotá, Colombia. 6(36), 2-4. Redalyc.
- Cobbold. (1994). the inmunology of companion animals. reagents an d therapeutic strategies with potential veterinary and human clinical aplication, 8, 15, 347-352. EE.UU.: *Inmunology Today*.

- Collado, V. (2008). El sistema inmune innato. Sus mecanismos, 1-16. Complutense de ciencias veterinarias.
- Correa, B. E. (2012). prevalencia de distemper y parvovirus caninos en un grupo de perros de la ciudad de Medellin. 1-5.
- Couto, N. (2010). Medicina interna en pequeños animales. 4ta. Madrid, España: Elseiver.
- Craig, E. G. (mayo - junio de 2008). Dreaded doggie diarrhea: canine viral enteritis revisited. Obtenido de [http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/greene2\\_en.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/greene2_en.pdf?LA=1)
- Craig, E. (2000). Dreaded doggie diarrhea: canine viral enteritis revisited. Obtenido de [http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/greene2\\_en.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/greene2_en.pdf?LA=1)
- Craing, E. (2008). Enfermedades infecciosas del perro y del gato. Buenos Aires, Argentina: Intermedica S.A.I.C.L.
- Crawford, C., & R. Sellon (2010). Canine viral diseases. En J. Ettinger, & E. Feldman, Textbook of Veterinary Internal Medicine. Missouri - USA: 7th. Ed. Saunders Elsevier. St Louis.
- Davis, L. (2006). Methods in molecular biology. Medicine Program, 2. NY: Norwalk.
- DiBartola, S. P. (2007). Fluidoterapia, Electrolitos y desequilibrios acido- básico en pequeños animales. España: Multimedica - 3ra Edicion.
- Decaro, (2005). Enfermedades infecciosas del perro y del gato. Buenos Aires, Argentina: Intermedica S.A.I.C.L.
- Eizeibe, M., & I. Nwaogu (2007). Aluminium - magnesium silicate inhibits parvovirus and cures infected dogs. Scientific Research Vol. 2 N° 10,10 - 11.
- Ettinger, J., & C. Feldman (2007). Tratado de medicina Interna veterinaria; enfermedades del perro y del gato. España: Elsevier.
- Ettinger, S. J., & C. Feldman (2007). Tratado de medicina interna Veterinaria. España: Elsevier.
- ExpertoAnimal. (2012). [www.expertoanimal.com](http://www.expertoanimal.com). Obtenido de <https://www.expertoanimal.com/parvovirus-canino-sintomas-y-tratamiento-20011.html>
- Flores, R. (1987). Parvovirus canino y aspectos de inmunizacion. Ciencia animal - 29.
- Fernández, J.A. (2017). En campaña de vacunación antirrábica solo lograron vacunar el 62% de la población canina | Radio Onda Azul » Noticias Puno Perú. Recuperado 12 de diciembre de 2017, a partir de



<http://www.radioondaazul.com/puno-en-campana-de-vacunacion-antirrabica-solo-lograron-vacunar-el-62-de-la-poblacion-canina-69372.html>

- García, I. (2010). Manejo clínico de la parvovirus canina en urgencias. RCCV, 1(2).
- García, V. (2017). Eficacia de un suero hiperinmune a virus distemper en el tratamiento de moquillo canino. Mayabeque, Cuba.
- Girardin, S. (2003). Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. J. Biol. Chem., 702-708.
- Goddard, A., & A. Leisewitz (2010). Canine Parvovirus. En S. Barr, Issue of Veterinary Clinics of North America: small Animal Practice. Current Topics in Canine and Feline Infectious Diseases. California - USA: Elsevier.
- Gómez, U. (13 de Junio de 2011). Plantas y medicamentos naturales. Toxicología y Medicamentos. San Vicente Fundación. Obtenido de: [http://www.elhospitalblog.com/vida\\_sana/toxicologia-y-medicamentos/plantas-y-medicamentos-naturales/](http://www.elhospitalblog.com/vida_sana/toxicologia-y-medicamentos/plantas-y-medicamentos-naturales/)
- Greene, C. E. (2008). Enfermedades Infecciosas del perro y gato (3ra Edición ed., Vol. 2). Buenos Aires: Inter-Médica.
- Greene, C. E. (2012) Enfermedades infecciosas del perro y el gato. Buenos Aires, Argentina: Inter Médica.
- Greene, C., & M. Appel (2008). Canine distemper. In: Infectious Diseases of the. Pp 9-22.
- Gutierrez, P. (2010). Inmunología veterinaria. Manual Moderno, 1. México.
- Hallywell, R. (2003). Inmunología Clínica Veterinaria. 3. Zaragoza, España: Acribia S.A.
- Hans, J. (2006). Vacunación de los animales domésticos. 2. Alemania: Acribia.
- Headley, S. (2015). Molecular detection and phylogenetic relationship of wild type strains of canine distemper virus in symptomatic dogs from. Arq. Bras Med Vet e Zootec, 8-510. Uruandía.
- Hedrick, S. (2004). The acquired immune system a vantage from beneath. Immunity, 21, 5, 607-615.
- Hernández, D. H. (2012). Nueva Perspectiva De La Parvovirus Canina En El Sur Del Valle De Aburra. Obtenido de [http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/690/1/NUEVA\\_PERSPECTIVA\\_PARVOVIRUS\\_CANINO\\_SUR\\_VALLEDEABURRA.pdf](http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/690/1/NUEVA_PERSPECTIVA_PARVOVIRUS_CANINO_SUR_VALLEDEABURRA.pdf)

- Hilari, F. (2014). Prevalencia del distemper canino en perros de la ciudad de Juliaca.
- Hoskins, J. D. (2009). Canine Parvovirus an update on variants. *The Newsmagazine of Veterinary Medicine*, 40.
- Huacuja, R. (2007). Fitoterapia de la hepatitis viral B crónica.
- Hurtado, D., & P. Báez (2012). Nueva perspectiva del parvovirus canino (Tesis pregrado). *Journal of Agriculture and Animal Sciences*, 1(2,15).
- I.N.E.I. (s.f.). Instituto Nacional de Estadística e Informática. Puno, Peru.
- Janeway, C. (1999). Approaching the asymptote. *Evolution and revolution in immunology*, 1-13. *Quant Biol*.
- Jaramillo, T. T. (2015). TESIS - Diagnóstico De Parvovirus Canino Mediante La Prueba De Elisa, En Veterinarias De La Ciudad De Santa Rosa - Ecuador. Obtenido de:  
[http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/1640/7/CD548\\_TESI\\_S.pdf](http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/1640/7/CD548_TESI_S.pdf)
- Jimenez, C. A. (junio de 2001). Anticuerpos Monoclonales Específicos de Inmunoglobulina G canina: Caracterización y Aplicación de Inmunoensayos. Córdoba. Obtenido de:  
<http://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/305/13076334.pdf?sequence=1>
- Juares, A. (2011). Cambios hematológicos en perros positivos a parvovirus canino. Tesis de pregrado - Universidad de microoacan de San Nicolas de Hidalgo. Guatemala.
- Juarez, A. (2011). Tesis - Cambios hematológicos en perros positivos a parvovirus canino. Guatemala.
- Jubb, K., M. Palmer , & M. Maxie (2011). Patología de los animales domésticos. Canadá: Saunders Ltd.
- Kruth, A. (1998). Vaccination of dogs and cat. General principles and duration of immunity, 39. USA: Can Vet.
- Latimer, K., E. Mahaffey , & K. Prasse (2005). Patología Clínica Veterinaria. España, España: Multimedica Ed. Vet.
- Liu, P., C. Chen , C. Yen , C. Chen , M. Lee , & C. Chuang (2016). Application of xenogeneic anti canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. 1-5.
- Lopez, R. (2015). Actinmun contra moquillo y distemper. Hidalgo hospital de mascotas. Atlixco, Puebla, Mexico.

- Lopez, R.-H. (2014). ACTINUM - Hospital de mascotas. mexico. Obtenido de:  
<http://www.hidalgohospitaldemascotas.com/suerohmh.html>
- Lorenzana, C. (2013). Actualizacion terapeutica del Moquillo canino. Obtenido de: <http://www.webveterinaria.com/virbac/news13/pequenas.pdf>.
- Lorenzana, C. (2008). ACTINUM - Hospital de mascotas. mexico. Obtenido de:  
<http://www.hidalgohospitaldemascotas.com/suerohmh.html>
- Macros, M. (2002).  
MoquilloCanino.Ddisponibleen:<http://www.angelfire.com/tx4/FMVZ/moquillo.html>.noviembre.
- Mamani, W. J. (2014). Prevalencia de la Parvovirus Canina en la Ciudad de Juliaca (Tesis de Pregrado). Universidad Nacional del Altiplano de Puno. Puno, Perú.
- Martella, V. (2008). Canine Distemper Virus. 787-797. vet clini small. Manual. (1998). Departamento de Inmunologia.
- Mccandlish, I. (2001). En J. Dunn, Tratado de Medicina de Pequeños Animales (pág. 1075). Sao Paulo: 1.
- McCaw, D., & J. Hoskins (2006). Canine viral enteritis. En C. Greene, Infectious Diseases of dog and cat (págs. 46 - 73). Missouri - USA: 3a Ed. Elsevier St. Louis .
- Mejía , C., F. Zuleta & F. Rivera (2012). Capacidad antioxidante in vitro de Comfrey (Symphytum officinale L.) - In vitro antioxidant capacity of comfrey (Symphytum officinale L.). Revista Cubana de Plantas Medicinales.
- Mendez, A. (16 de Junio de 2015). Problemas dificiles en procesos respiratorios. Resolviendo casos. Mexico: Virbac.
- Meterlab. (15 de marzo de 2013). Distribuidora de productos de laboratorio clinica S.I. Obtenido de  
<Http://Www.Materlab.Com/Documentacion/Vetall/Test%20parvovirus%20cpv%20ag%20muestras%20fecales%20kit.Pdf>.
- Merck,(2007). Veterinary virology. Australia: Elseiber.
- Meunier , P., B. Cooper , & M. Appel (1985). Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. Vet Path.
- Minakshi, S., & G. Prasad (2008). Rapid, sensitive and cost effective method for isolation. Veterinary World Vol.3(3):105-106 , 2.
- MINSA. (2013). Ministerio de Salud de Perú, Poblacion canina VACAN de Juliaca. Juliaca, San Roman, Peru.

- Montemayor, M. d. (1995). Analisis del Efecto Antifungico de 20 extractos de Plantas. Obtenido de <http://cd.dgb.uanl.mx/handle/201504211/2994>
- Morais, M., & P. Costa (2007). Parvoviridae. En E. Flores, Virología Veterinaria (págs. 388-392). Santa María: da UFSM.
- Moro, L. (2010). Canine distemper virus detection in asymptomatic and non vaccinated dogs. *Pesqui Veterinaria*, 132-8.
- Murphy, A. (2006). *Veterinary virology*. Australia: Elseiber.
- Navarro, C. (2004). Los virus en la medicina de los pequeños animales. *Virus del Distemper Canino*, I, 6-7. Tecno Vet.
- Navarro, R. (1992). Evaluacion de pruebas de seguridad con la cepa vacunal Lederle de Distemper canino. 40.
- Nelson, R. (2010). *Medicina Interna*. 4. Elsevier.
- Núñez, B. d. (2007). Actividad Antiviral de un Extracto Liofilizado del Fruto de *Punica granatum L.* frente al virus de la Influenza. La Habana. Obtenido de: [http://tesis.repo.sld.cu/14/1/blanca\\_pena.pdf](http://tesis.repo.sld.cu/14/1/blanca_pena.pdf)
- Okita, M. (2005). histopathological feature of canine distemper recently Observed in Japan. *Phatol*, 403-408. Japon.
- OMS. (24 de Julio de 2016). *Medicina Tardicional*. (WHO, Editor) Obtenido de Definiciones: [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/)
- Paredes, A. (2006). Hallazgos Histopatológicos en duodenos de caninos con parvovirus. *Univesidad Austral* . Chile.
- Pastor, P. m. (2014). *El perro en investigacion animal. Enseñanzas en manejo para incrementar el bienestar animal*.
- Pinotti, M. (2009). Evaluacion de dos alternativas terapeuticas y caracterizacion de aspectos clinicos-epidemiologicos. *Distemper Canino*, 29-45. Santa Fe, Colombia. Obtenido de <http://www.readbag.com/bibliotecavirtual-unl-ar-publicaciones-bitstream-1-2680-1-fave-vet-v8-n2-pag-29-45>
- Pinotti, M. (2012). Aspectos clinicos y epidemiologicos de Distemper canino Estudio de casos diagnosticados en la ciudad de Santa fe.
- Pinotti, M. (2015). 29-45pp. Santa Fe, Colombia. Obtenido de <http://www.readbag.com/bibliotecavirtual-unl-ar-publicaciones-bitstream-1-2680-1-fave-vet-v8-n2-pag-29-45>
- Pintos, A., E. Larrama, E. Baratta, M. Barthe, & J. Rondonz (2011). Aislamiento y caracterizacion de la cepa 2c del Parvovirus canino circulante en Uruguay - *Cienc. Rural*, 41(8,4).

- Puertas, M., & J. Zuleta (2012). Capacidad Antioxidante in Vitro de Comfrey. (Miguel, Ed.) Revista Cubana de Plantas Medicinales, 17, 30-36. Obtenido de: <http://scielo.sld.cu>
- Puertas, M., M. Zuleta & E. Rivera (2012). Capacidad antioxidante in vitro de Comfrey (*SymPhytum officinale* L) - universidad de antioquía. Revista cubana de plantas medicinales, 17 (1) 30 - 36.
- Radford, (2012). Evaluacion de dos alternativas terapeuticas y caracterizacion de aspectos clinicos-epidemiologicos. Distemper Canino, 29-45. Santa Fe, Colombia. Obtenido de <http://www.readbag.com/bibliotecavirtual-unl-ar-publicaciones-bitstream-1-2680-1-fave-vet-v8-n2-pag-29-45>
- Ramsey, I. K. (2012). Manual de enfermedades infecciosas en pequeños animales. Barcelona, España: S.
- Salinas, E. (Noviembre de 2014). Obtencion y purificacion de anticuerpos policlonales especificos contra el contaminante emergente. Aguascalientes, Mexico.
- Sancrez, A. (2015). Las plantas empleadas para el tratamiento de las infecciones respiratorias. Etnobiología, 11-30. Chiapas, Mexico.
- Sarute, N. (2011). Primer diagnostico molecular y caracterizacion parcial del gen de la nucleoproteina del Virus Distemper Canino Uruguay. 182.
- Suarez, (2012). Manual de enfermedades infecciosas en pequeños animales. Barcelona, España: S.
- Schaer, M. (2006). Medicina Clinica del perro y el Gato. Barcelona: Masson.
- Sherding ,(1996). Veterinary Immunology. 8, 529pp. Missouri, United States: Sauders Elsevier.
- SENAMHI, P. (2016). Servicio Nacional de Meteriologia e Hidrologia de Peru.
- Sosa, K. (2009). Estudio de la diversidad del PVC tiopo 2 mediante análisis repetidos en el genoma vial. Montevideo, Uruguay.
- Strohmeyer, R., P. Morley, R. Doreene & D. Dargatz (2006). Evaluation of bacterial an protozol contamination of commercially available war meat diets for dogs. American Veterinary Medical Association, 7.
- Suter, M. (1992). The potential of monoclonal antibodies derived from outbred veterinary animals. Veterinary Inmunology and Inmunopathology, 33, 285-300. NY, EE.UU.
- Sykes, J. (2015). Canine Distemper Virus Infectation. 162-165. Obtenido de: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=PdfExcerptURL&\\_imagekey=3-s2.0-B9781437707953000156-main.pdf&\\_piikey=B9781437707953000156&\\_cdi=286943&\\_orig=search](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PdfExcerptURL&_imagekey=3-s2.0-B9781437707953000156-main.pdf&_piikey=B9781437707953000156&_cdi=286943&_orig=search)

&\_zone=rslt\_list\_item&\_fmt=abst&\_eid=3-s2.0-  
B9781437707953000156&\_isbn=9781437707953&\_user=12975512&

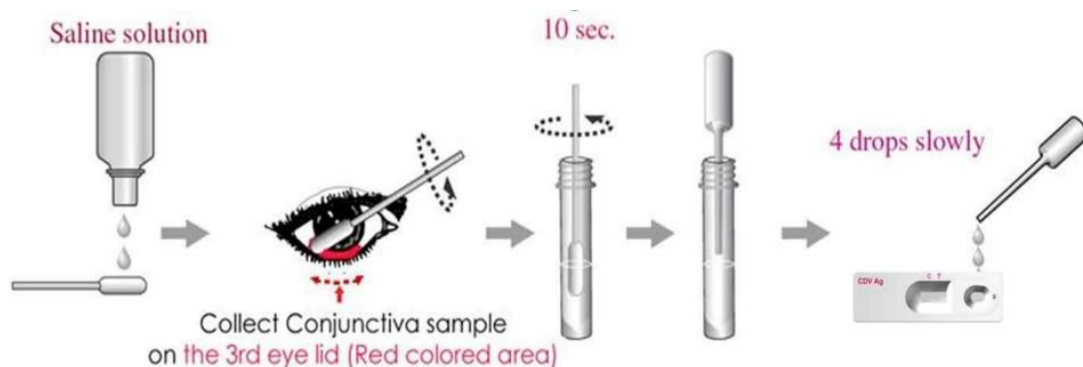
- Thompson, S. (2010). Effect of Ageing on the immune Response of Dogs to Vaccines. *J. Comp*, 74-77.
- Tizard, I. (2009). *Veterinary Immunology*. 8, 529pp. Missouri, United States: Saunders Elsevier.
- Tizard, I., & Y. Ni (1998). Use of serologic testing to assess immune status of companion animals. *J Am Vet Med Assoc*.
- Tomlinson, S. (1993). Complement defense mechanisms. *Inmunol*, 63-87.
- Torri, M. (2013). Perceptions and uses of plants for reproductive health among traditional midwives. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22877763>.
- Trejo, D. (2010). Parvovirus, Pesadilla de los cachorros. Obtenido de: <http://parvovirus3mvzuaa.blogspot.pe/2010/11/tratamiento-y-control.html>
- Villegas, P. (1999). Enfermedades del Virus. Seminario Internacional de Patología. Georgia, USA.
- Von, V. (2003). Rapid and sensitive detection of immunoglobulin IgM and IgG antibodies against canine distemper virus by a new recombinant nucleocapside proteina-based. *Clin. Microbiology*, 1049-1056. EE.UU.
- White, L. (2004). Las mejores alternativas naturales a los medicamentos. El recetario Herbario, 672pp. (R. Books, Ed.)
- Willard, D. (2006). Diagnóstico Clínico patológico práctico en los pequeños animales. Intermedica, 15.
- Wilson, J. (2010). Deadly dog virus brought on by wet weather. *Revista americana Ebsco host*, 12.

# ANEXOS

**ANEXOS A****Procedimiento Del Test De Diagnóstico (ANIGEN RAPID CDV Ag TEST KIT)**

Para garantizar que eran positivos a distemper, se realizó la prueba de confirmación del virus con la prueba, el procedimiento fue de la siguiente manera:

- a) Se recolecto las muestras de conjuntiva y secreción nasal usando el hisopo de recolección pre-humedecido con solución salina.
- b) Con la ayuda del hisopo en el tubo de muestra que contiene 300 $\mu$ l de diluyente del ensayo.
- c) Mezclar la muestra del hisopo con el diluyente del ensayo para extraer muy bien.
- d) Se retiró el dispositivo de prueba de la bolsa de aluminio y se ubicó sobre una superficie seca y plana.
- e) Se adiciona cuatro (4) gotas de la mezcla de la muestra al pozo de muestra usando el gotero, gota a gota y lentamente
- f) A medida que la prueba comienzo a correr, se vio un color púrpura moverse a través de la ventana de resultado en el centro del dispositivo.
- g) Se interpretó los resultados de la prueba en 5-10 minutos.



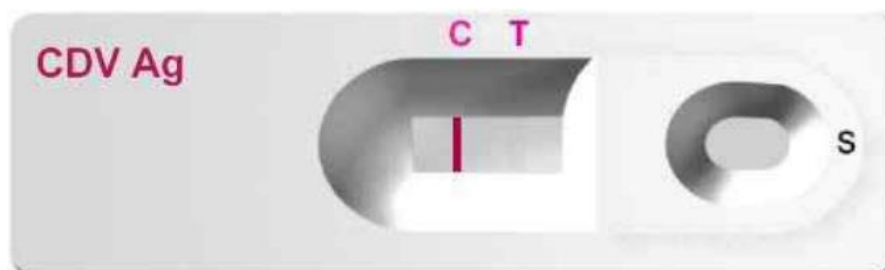
**Fig. A 1** Procedimiento (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit)



**ANEXO B****Interpretación del test Anigen**

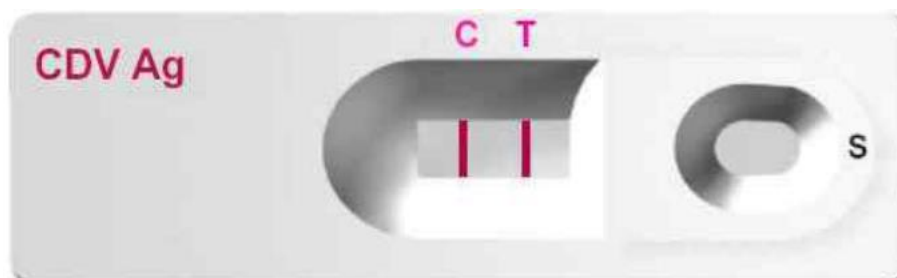
En la sección izquierda de la ventana de resultados aparecerá una banda de color para indicar que el test está funcionando correctamente; es la banda de control. La sección derecha de la ventana de resultados indica el resultado del test. Si aparece una banda de color diferente en la sección derecha de la ventana de resultados, es la banda del test.

- i. Resultado negativo: Presencia de una sola banda en la ventana de resultados.



**Fig. B 1** Test Negativo (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit)

- ii. Resultado positivo: Presencia de dos bandas a color ("T" y "C") en la ventana de resultados, sin importar cuál aparezca primero, indica un resultado positivo.



**Fig. B 2** Test Positivo (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit)

- iii. Resultado inválido: Si la banda púrpura no aparece en la ventana de resultados después de haber realizado el test, el resultado se considera inválido. Es posible que no se hayan seguido correctamente las

instrucciones o el test pudo haberse deteriorado. Se recomienda volver a realizar el test para esa muestra.

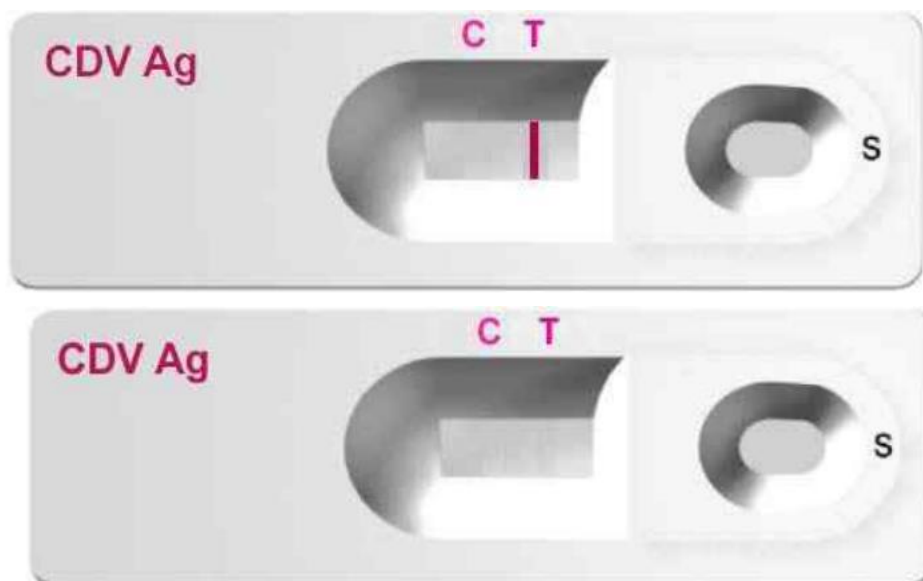


Fig. B 3 Test Inválidos (Anigen Rapid CDV Ag Test Kit)

### ANEXO C

FICHA CLINICA:				LUGAR:	FECHA:		
DATOS DEL PACIENTE							
N° Cachorro	Edad	CC (1-5)	Especie				
	Sexo	Peso (Kg)	Raza/Color				
EXAMEN FISICO		HALAZGO					
Menb. Mucosas							
Ojos y Oídos							
Piel y Pelo							
Nodulos Linfaticos							
Musculo Esqueletico							
Nervioso							
Circulatorio							
Respiratorio							
Digestivo							
Urogenital							
		SEGUIMIENTO					
		DIA 1		DIA 2		DIA 3	
		MAÑANA	TARDE	MAÑANA	TARDE	MAÑANA	TARDE
TR (°C)							
FC (lpm)							
FR (rpm)							
Ing. Comida							
Ing. Agua							
Estado Mental							
Observaciones							
DESPARASITACION		VACUNACION		OTROS			

Fig. C 1 Ficha Clínica.

## ANEXO D

**Tabla D 1: Análisis estadístico de la efectividad de tratamiento**

TRATAMIENTO	$O_i$	$e_i$	$\frac{(O_i - e_i)^2}{e_i}$	**
Inmunosuero	50%	43.75	0.8928	b
Fitoterapia	50%	43.75	0.8928	b
Inmunosuero mas Fitoterapia	75%	43.75	22.3214	a
Control	0.00%	43.75	43.7500	c
	175%	175.00	67.8550	

$x^2_c$  fue mayor a  $x^2_{t 0.01,3} = 11.345$

$67.8550 > 11.345$