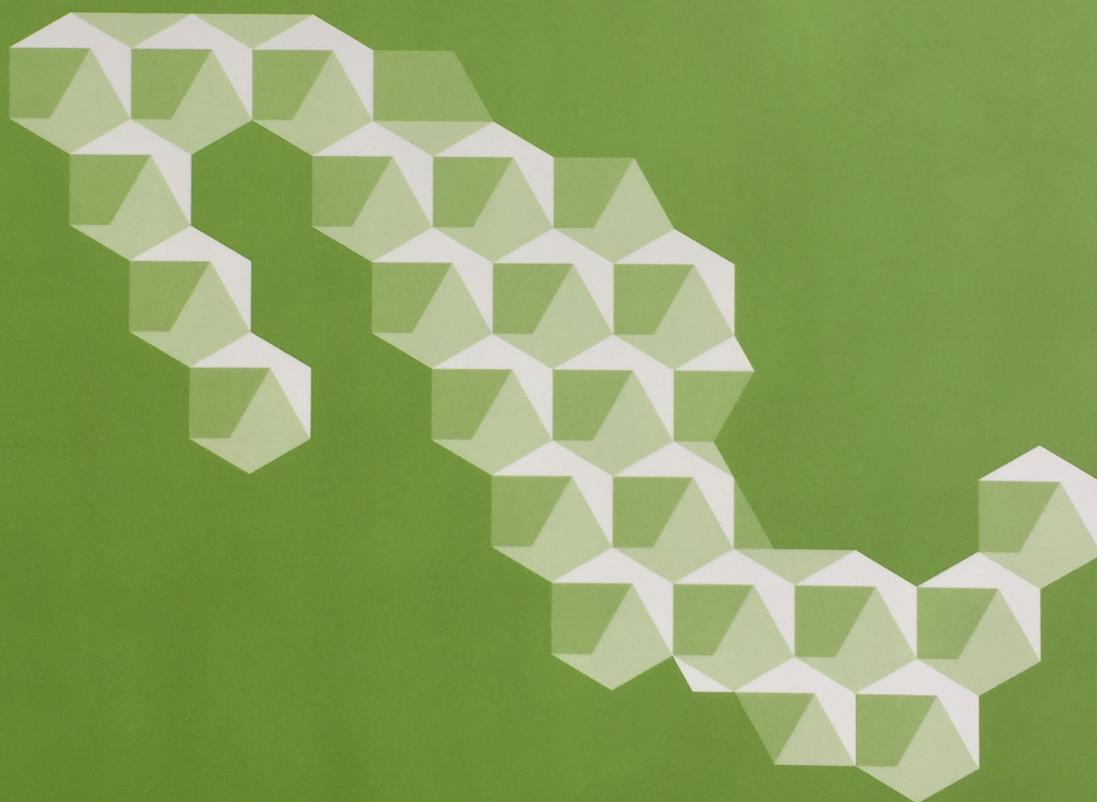


La Virología en México

Situación Actual, Retos y Oportunidades



Carlos F. Arias
(Coordinador General)

La Virología en México: Situación Actual, Retos y Oportunidades

Gerardo Argüello Astorga * Carlos F. Arias * Rolando Beltrán Figueroa
* Jaime Berúmen Campos * Miguel Blanco Ochoa * Dan Jafhet Bolaños
López * Jorge Cáceres Martínez * Felipa Castro Peralta * Federico Chávez
Maya * Juan F. Contreras * Mayra Cruz Rivera * Esmeralda Cuevas Juárez
* Rosa María del Ángel * Oscar del Moral * César Marcial Escobedo Bonilla
* Gary García Espinosa * Julián Everardo García Rejón * Gabriel Ernesto
García Peña * Ramón A. González García-Conde * Ana Lorena Gutiérrez
Escolano * María Fernanda Gutiérrez Escolano * Susana López Charretón
* Juan E. Ludert * Carlos Machain Williams * Hilda Montero * Rafael Ojeda
Flores * César Ortega Santana * Laura A. Palomares * Fernando I. Puerto
* Oscar Rico Chávez * Rafael Rivera Bustamante * Juan Salas Benito *
Carlos Sandoval Jaime * Rosa Elena Sarmiento Silva * Laura Silva Rosales *
Jesús Sotomayor Bonilla * Gerardo Suzán Azpiri * Maria Elena Trujillo Ortega
* Rebeca Vàsquez Yeomans * Gilberto Vaughan * Martha Yocupicio * Selene
Zarate Guerra



PREFACIO

El presente análisis de la situación actual de la virología en el país se llevó a cabo dentro del contexto de la Red Mexicana de Virología, creada en 2015, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México.

Hacia finales de 2014, un grupo de investigadores de diversas instituciones nacionales nos reunimos para tener una tormenta de ideas acerca de cómo impulsar el desarrollo de la virología en México, ante la clara necesidad de que nuestro país esté a la altura de los retos que las enfermedades virales emergentes y reemergentes representan, y que han estado ocurriendo cada vez con mayor frecuencia en los últimos 25 años a escala global. A lo anterior se suman los no menores problemas de salud que generan de manera permanente los virus endémicos.

La formación de recursos humanos especializados, el mejoramiento de la docencia, la divulgación, la difusión y la promoción de la interacción de los investigadores en el área son, por supuesto, objetivos claros a alcanzar; pero para lograr un cambio disruptivo es también claro que se requiere llevar a cabo una planeación cuidadosa de las actividades a realizar, basada en un diagnóstico informado de la situación de la virología nacional. Estas fueron las ideas centrales que sentaron las bases para enviar al CONACYT una solicitud para crear una red nacional en el área. Esta idea fue acogida de manera positiva por los comités evaluadores y en 2015 la Red Mexicana de Virología dio inicio a sus actividades.

A la fecha, después de dos años de haberse establecido, la Red cuenta con más de 500 miembros académicos y estudiantes y ha promovido y organizado cursos nacionales e internacionales, talleres y el congreso nacional en la materia. Ha tenido también diversas actividades de divulgación en redes sociales y a través de su página web, y ha ofrecido cursos de información y actualización para periodistas. Ha conjuntado a investigadores de diferentes instituciones para impulsar el desarrollo de proyectos semilla que exploren

temas de relevancia nacional. La organización de virólogos en una Red les ha dado también una mayor capacidad de gestión y de interlocución con organismos gubernamentales y fundaciones privadas.

Este libro, fruto de las actividades de la Red Mexicana de Virología, reporta los resultados del diagnóstico llevado a cabo sobre la situación actual, los retos a los que se enfrenta el desarrollo del campo y las oportunidades que tenemos para impulsar su avance. En él se mencionan las conclusiones alcanzadas y se establecen recomendaciones que confiamos contribuirán a diseñar estrategias para fortalecer el desarrollo del área de manera integral y balanceada, en colaboración con los diferentes sectores relacionados con esta disciplina.

Después de una introducción general en el capítulo 1, el capítulo 2 presenta propiamente los resultados del diagnóstico realizado. Se describe el número de investigadores que se identificaron trabajando en áreas relacionadas con la virología, su distribución geográfica, el sector de impacto y la orientación de sus líneas de investigación. Se hace también un análisis de la formación de recursos humanos de licenciatura y posgrado, de los cursos de virología que se imparten en el país y de los programas docentes a los que los estudiantes de posgrado con proyectos de virología se inscriben. Por último, se describe la vinculación que tienen las instituciones en esta área con empresas, su generación de patentes y la infraestructura de equipo mayor con la que cuentan.

En el capítulo 3 se hace un análisis del impacto y calidad de la ciencia mexicana en el área de la virología en el contexto internacional y se identifican áreas emergentes en las que la investigación nacional es competitiva en la arena internacional.

En los capítulos 4 al 7 se describe el impacto que tienen las enfermedades virales en las áreas de salud, actividad pecuaria, agricultura y acuicultura. Se hace un recuento de

los principales agentes virales y se identifican áreas estratégicas a atender en el país en cada uno de estos campos; se describen las tendencias internacionales del área y su estado de desarrollo en el país; se identifican las necesidades particulares y las prioridades para México; y se hacen recomendaciones para la mejora y desarrollo específico de cada campo.

El capítulo 8 describe el estado de la virología industrial en México y la importancia de desarrollar una industria virológica nacional robusta y moderna para disminuir la dependencia que tenemos de los productos que se generan en el extranjero para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades.

Los capítulos 9 y 10 introducen a temas de frontera, complejos, como la ecología viral y la virómica. En estos temas hay actualmente gran actividad científica debido, por una parte, a las recientes epidemias virales que han mostrado la necesidad de tomar un enfoque integral que considere factores bióticos y abióticos para entenderlas; y por otra a la enorme influencia que el microbioma humano tiene en diversos aspectos de los estados de salud y enfermedad de las personas, y el efecto que puede tener el viroma sobre su composición y función, además de la relevancia intrínseca de este último.

Finalmente, el capítulo 11 resume las conclusiones y recomendaciones generales que se derivan del presente análisis.

Como corolario, este libro nos lleva a la conclusión de que el impulso de estrategias integrales que fomenten el desarrollo de la virología en México, de manera coordinada entre el sector gubernamental, la academia y el sector empresarial, facilitará la innovación en este campo y contribuirá a disminuir nuestra dependencia intelectual, comercial y tecnológica del extranjero. No invertir en esta área pone en riesgo al país ante emergencias sanitarias que vulneran la seguridad nacional. Queda claro que la creación de nuevos centros de investigación especializados que incorporen y favorezcan la interacción de las nuevas generaciones de científicos, es necesaria para modificar, de manera disruptiva, el progreso de esta importante área.

Carlos F. Arias

CONTENIDO

Siglas y acrónimos	12
Capítulo 1- Introducción	15
1.1 Bibliografía	19
Capítulo 2- Diagnóstico del estado de la virología en México	21
2.1 Resumen	23
2.2 Introducción	23
2.3 Estrategias para la obtención de datos	23
2.4 Posdoctorantes	24
2.5 Investigadores	24
2.6 Adscripción al sni	26
2.7 Edad y género	28
2.8 Sectores y orientación de la investigación	28
2.9 Líneas de investigación	31
2.10 Formación de recursos humanos	31
2.11 Vinculación con empresas	35
2.12 Patentes	35
2.13 Infraestructura	35
2.14 Cursos de virología	36
2.15 Programas docentes	36
2.16 Conclusiones y recomendaciones	36
2.17 Bibliografía y materiales de referencia	37
Capítulo 3- Estado del arte de la investigación en virología en México	39
3.1 Resumen	41
3.2 Introducción	41
3.3 Tendencias y contexto internacionales	41
3.4 Producción e impacto de las publicaciones Mexicanas en virología	43
3.5 Áreas de influencia	44
3.6 Colaboración en la investigación	44
3.7 Publicaciones por institución	45
3.8 Publicaciones históricas en el país (1960-2016)	45
3.9 Revistas en las que se publica en México	46
3.10 Mapas de competencias	47
3.11 Conclusiones y recomendaciones	48
3.12 Bibliografía y materiales de referencia	51
Capítulo 4- Importancia de los virus en la salud pública	53
4.1 Resumen	55
4.2 Introducción	55
4.3 Áreas estratégicas	55

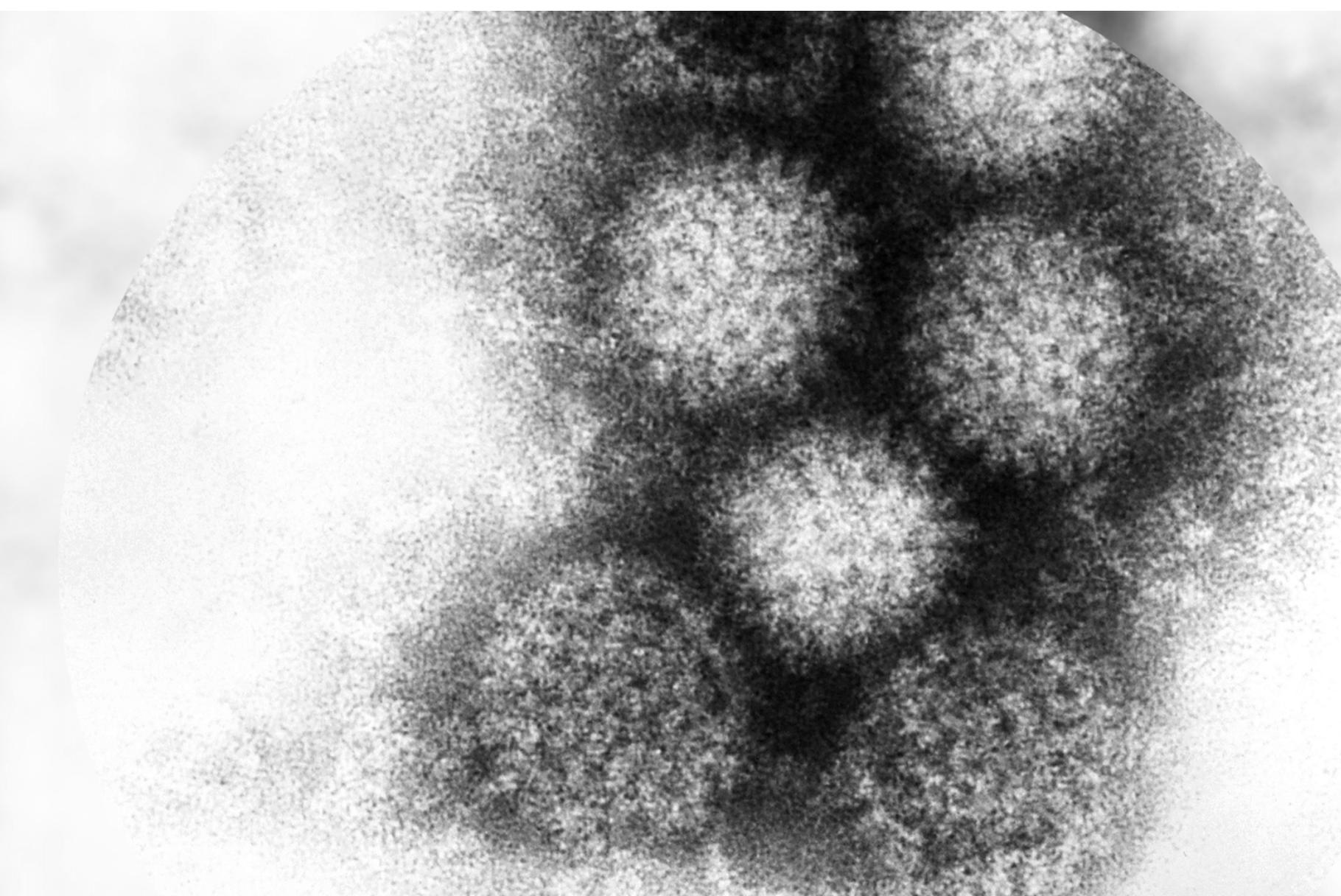
4.4 Conclusiones y recomendaciones	75
4.5 Bibliografía	75
Capítulo 5- Virus y el sector pecuario	79
5.1 Resumen	81
5.2 Introducción	81
5.3. Área estratégicas	83
5.4 Conclusiones y recomendaciones	97
5.5 Bibliografía	98
Capítulo 6- Virus y el sector agrícola	101
6.1 Resumen	103
6.2 Introducción	103
6.3 Areas estratégicas	104
6.4 Necesidades particulares y prioridades para México	110
6.5 Conclusiones y recomendaciones	111
6.6 Perspectivas finales	112
6.7 Bibliografía	113
6.8 Apéndices	115
Capítulo 7- Virus y acuacultura	121
7.1 Resumen	123
7.2 Introducción	123
7.3 Áreas estratégicas	124
7.4 Conclusiones y recomendaciones generales	139
7.5 Bibliografía	140
Capítulo 8- La virología en la industria farmacéutica	145
8.1 Resumen	147
8.2 Introducción	147
8.3 Áreas estratégicas	148
8.4 Conclusiones y recomendaciones	155
8.5 Bibliografía	156
Capítulo 9- Ecología viral: interacciones bióticas y abióticas	159
9.1 Resumen	161
9.2 Ecología viral como disciplina emergente	161
9.3 La importancia de las escalas en el estudio de enfermedades virales	162
9.4 Diversificación y evolución viral	163
9.5 Importancia de interacciones. Las complejas relaciones íntimas entre los hospederos y los virus	164
9.6 Interacción virus-virus y la estructura de las comunidades virales. El paradigma desconocido en la salud	166
9.7 Conclusiones y recomendaciones	167
9.8 Bibliografía	167

Capítulo 10- Viroma humano y animal	171
10.1 Resumen	173
10.2 Introducción	173
10.3 Áreas estratégicas	174
10.4 Conclusiones y recomendaciones	183
10.5 Bibliografía	183
Capítulo 11- Conclusiones y recomendaciones generales	187
11.1 Conclusiones	189
11.2 Recomendaciones	190
Anexos	193
Anexo A- Línea de investigación	194
Anexo B- Vinculación con empresas	199
Anexo C- Patentes	200
Anexo D- Infraestructura de equipo mayor	204
Anexo E- Cursos de Virología	211
Anexo F- Programas docentes	212
Agradecimientos	214
Autores	215

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BUAP	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
CANIFARMA	Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica
CAPASITS	Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual
CENAPA	Centro Nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal
CENASA	Centro Nacional de Servicios de Diagnóstico en Salud Animal
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CENID	Centro de Estudio e Investigación para el Desarrollo Docente
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA
CIAD	Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo
CICESE	Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada
CICY	Centro de Investigación Científica de Yucatán
CIESA	Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal
CIIDIR-IPN	Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional del IPN
CINVESTAV	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
CIR	Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”
CISEI	Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas
CMN	Centro Médico Nacional
COESIDA	Consejo Estatal para la Prevención y el Control del SIDA
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios
COLPOS	Colegio de Posgraduados
CONACYT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
CONASIDA	Consejo Nacional para Prevención y Control del SIDA
CPA	Comisión para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales
DGE	Dirección General de Epidemiología
DGSA	Dirección General de Salud Animal
EMA	Entidad Mexicana de Acreditación
FAO	Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas
FMVZ	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
HIMFG	Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
IAS	Instituto de Sanidad Acuícola
IASA	Investigación Aplicada
IBT	Instituto de Biotecnología
IICA	Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INADEM	Instituto Nacional del Emprendedor
INBIOTECA	Instituto de Biotecnología y Ecología Aplicada de la Universidad Veracruzana
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
INFARVET	Industria Farmacéutica Veterinaria
INIA	Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas
INIFAP	Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias
INPer	Instituto Nacional de Perinatología
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
IPICYT	Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica
IPN	Instituto Politécnico Nacional
ISET	Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales
ITC	Instituto Tecnológico de Celaya

ITSON	Instituto Tecnológico de Sonora
LAMMB	Laboratorio Nacional de Análisis de Moléculas y Medicamentos Biotecnológicos
LNATCG	Laboratorio Nacional de Apoyo Tecnológico a las Ciencias Genómicas
LNMA	Laboratorio Nacional de Microscopía Avanzada
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OIRSA	Organismo Internacional Regional de Sanidad Agropecuaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PROMEP	Programa del Mejoramiento del Profesorado
PRONABIVE	Productora Nacional de Biológicos Veterinarios
SAGARPA	Secretaría de Agricultura y Ganadería
SARH	Secretaría de Recursos Hidráulicos
SEMARNAP	Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca
SEMARNAT	Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales
SENASICA	Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria
SIAP	Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera
SIN	Servicios Informativos Nacionales
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SNI	Sistema Nacional de Investigadores
SSA	Secretaría de Salud
UAAAN	Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro
UACH	Universidad Autónoma Chapingo
UAA	Universidad Autónoma de Aguascalientes
UAC	Universidad Autónoma de Campeche
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UAQ	Universidad Autónoma de Querétaro
UASLP	Universidad Autónoma de San Luis Potosí
UAT	Universidad Autónoma de Tamaulipas
UADY	Universidad Autónoma de Yucatán
UAZ	Universidad Autónoma de Zacatecas
UAEM	Universidad Autónoma del Estado de Morelos
UAEMex	Universidad Autónoma del Estado de México
UAM-Xochimilco	Universidad Autónoma Metropolitana - Xochimilco
UCOL	Universidad de Colima
UdeG	Universidad de Guadalajara
UDL	Universidad de León
UG	Universidad de Guanajuato
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
USDA	Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de Norteamérica



CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

Susana López*
Ana Lorena Gutiérrez Escolano
Fernando I Puerto
Carlos Sandoval

***Coordinadora del capítulo**

La virología es una ciencia relativamente reciente que se remite a las postrimerías del siglo XIX. A pesar de que Edward Jenner y Louis Pasteur elaboraron las vacunas contra la viruela y la rabia hacia finales del siglo XVIII y mediados del siglo XIX, respectivamente, no sabían de la existencia de los virus.

En 1892, Dimitri Ivanovsky fue el primer investigador que sugirió la existencia de los virus al encontrar que los agentes responsables de la *enfermedad del mosaico* del tabaco pasaban por filtros que detenían a las bacterias; para ese entonces se sabía que eran causa de una multitud de enfermedades.

En 1898, Martinus Beijerinck logró demostrar que, a diferencia de las bacterias, el agente del filtrado contagioso no podía reproducirse por sí solo y requería de la presencia de células vivas de la planta, y lo renombró *agente vivo contagioso* e introdujo el término *virus* (Bos, 1999).

Con estos antecedentes, ese mismo año Fredrich Loeffler y Paul Frosch describieron el primer agente filtrable en animales, el virus de la fiebre aftosa (Mahy, 2005), y en 1901 Walter Reed identificó el virus de la fiebre amarilla, el primer virus humano descrito (Enquist, 2009).

El trabajo de estos científicos sentó las bases de la virología, trayendo consigo avances enormes en el diagnóstico y desarrollo de vacunas que han permitido al día de hoy el control de algunas de las enfermedades virales más importantes.

Un poco más de un siglo después de la descripción de la existencia de los virus, ha habido progresos muy importantes en esta área. Ahora se sabe que los virus son los microorganismos más abundantes de la biósfera, encontrándose en cualquier ambiente del planeta, desde altas capas de la atmósfera (Whon et al., 2012) hasta en profundos estratos bajo tierra (Legendre et al., 2015).

La mayoría de los virus están restringidos a un tipo particular de hospedero al que son capaces de infectar. Existen virus para todos los organismos, incluyendo arqueas, bacterias (conocidos como bacteriófagos), algas, protozoarios, hongos, invertebrados, vertebrados y plantas, e incluso hay virus que pueden infectar a otros virus (Flint et al., 2015).

Los virus bacterianos tienen un papel muy importante en el ecosistema de la tierra, siendo en los océanos donde su impacto es más evidente ya que actúan como agentes recicladores de materia orgánica, jugando un papel crucial en la estructura de las comunidades microbiológicas marinas. Se estima que los fagos destruyen entre un 20% y un 40% de los microbios del océano cada día, transformando todos estos microorganismos en nutrientes esenciales para la vida en el mar e influyendo en el reciclamiento de carbono a nivel mundial, con la consecuente disminución en la acumulación de gases de invernadero y la afectación al clima (Danovaro et al., 2011).

Los virus más conocidos son aquellos que causan enfermedades en humanos, animales y plantas, sin embargo cada vez es más claro que todos los organismos vivos pueden portar una gran cantidad de virus en ausencia de enfermedad, aunque el papel de éstos aún no se conoce. Las enfermedades causadas por virus representan un problema importante para la salud, con una alta carga de morbilidad y mortalidad asociadas a virus respiratorios y gastrointestinales, así como a diferentes tipos de cáncer, inmunodeficiencias, hepatitis, encefalitis y malformaciones congénitas, entre muchos otros padecimientos. Asimismo, la salud humana se ve cada vez más amenazada por el surgimiento de nuevas enfermedades así como por la rápida dispersión geográfica de enfermedades previamente identificadas (Imperiale y Casadevall, 2015). Estas enfermedades, conocidas como emergentes y re-emergentes, no sólo se expanden cada vez con mayor rapidez, sino que han aumentado de manera alarmante. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1970 a la fecha se han identificado una o más enfermedades emergentes por año, la mayoría de origen viral (Morens and Fauci, 2013).

Existen diversos factores que contribuyen al surgimiento y/o dispersión de estas enfermedades, entre los que se encuentran el crecimiento acelerado de la población mundial, el enorme tránsito de personas y bienes en un mundo globalizado, y la migración de la población hacia nichos previamente no habitados, lo que ha resultado en un mayor número de individuos que viven en contacto cercano con animales silvestres. Los cambios climáticos que está experimentando el planeta y el uso indiscriminado de la tierra de cultivo favorecen también la desestabilización del medio ambiente y del hábitat de diferentes especies animales, así como la expansión geográfica de insectos vectores (mosquitos y garrapatas principalmente), generando nuevas oportunidades para la transmisión de enfermedades de animales a humanos, lo que se conoce como zoonosis.

Se calcula que aproximadamente el 75% de las enfermedades emergentes son causadas por eventos zoonóticos, debidos principalmente al contacto cercano de personas con animales domésticos y silvestres. La gran mayoría de los patógenos transmitidos en estos eventos son virus, lo que refleja el gran potencial evolutivo y adaptativo de los mismos. Esto ha llevado al concepto de *una sola salud*, en la cual se reconoce que la salud humana está íntimamente ligada a la salud de los animales y al medio ambiente. Este concepto no es nuevo, pero ha tomado una mayor relevancia en los últimos años debido a los diversos factores que han cambiado las interacciones entre humanos, animales y medio ambiente, y que han contribuido a la mayor frecuencia de emergencia y reemergencia de enfermedades virales (OIE, 2017).

Las primeras infecciones emergentes ocurrieron con el florecimiento de la agricultura, tecnología que permitió el establecimiento de grupos humanos con densidades cada vez

mayores que favorecían el contagio entre individuos (McMichael, 2004). La domesticación de animales conformó el escenario requerido para facilitar el surgimiento de nuevas enfermedades; por ejemplo, el virus del sarampión, que ahora es sólo un patógeno humano, evolucionó a partir del virus de la peste bovina, cuando éste pasó de infectar animales a personas hace más de 5 mil años. El virus de la peste bovina, junto con el de la viruela, son los únicos dos que se han erradicado de la faz de la tierra.

Los virus de plantas y animales también aumentaron con el incremento de la ganadería y la agricultura, como el virus del mosaico de la papa que inició su diversificación en los albores de la agricultura (Gibbs et al., 2008), o el virus de la peste bovina, que se mantuvo en la población animal, con consecuencias devastadoras para el ganado hasta hace un poco más de un lustro (McMichael, 2004).

Las infecciones virales han jugado un papel muy importante en el desarrollo económico y social a lo largo de la historia de la humanidad. Por ejemplo, la conquista de la Nueva España fue facilitada por los virus de viruela y varicela que importaron los conquistadores, a los que la población en América era totalmente susceptible. La construcción del canal de Panamá tomó más de diez años y quebró la constructora que lo intentó por primera vez, debido a la alta mortalidad causada por el virus de la fiebre amarilla (Barrett y Higgs, 2007). La pandemia de influenza de 1918 tuvo consecuencias catastróficas, causando la muerte de entre el 3 y el 5% de la población mundial (Taubenberger y Morens, 2006). Más recientemente, en 1981, se declaró oficialmente la epidemia de SIDA, que se ha convertido en una gran carga para la salud pública mundial y ha modificado en gran medida la educación sexual y las costumbres sociales. Ya en este siglo, han ocurrido brotes epidémicos como el del SARS en 2003, la pandemia de influenza H1N1 en 2009-2010, la epidemia de Ébola en África occidental en 2014-2016, la aparición de chikungunya en América en 2013, y más recientemente la epidemia de Zika también en el continente americano, entre muchos otros ejemplos.

El surgimiento y la dispersión de virus afecta no solo la salud humana, sino que históricamente ha habido serios brotes tanto en animales (epizootias) como en plantas (epifitias). Como ejemplo baste mencionar el más reciente brote del virus de la fiebre aftosa en el Reino Unido que afectó a miles de cabezas de bovinos y ovinos (Mahy, 2005), o la epizootia del virus de Nipah, en Malasia (Chua et al., 2002), en donde se sacrificaron más de un millón de cerdos para controlarla. De igual manera, la ocurrencia de epifitias ha tenido serias consecuencias en la agricultura, arrasando con cultivos de cítricos (Moreno et al., 2008) y de cacao (Hansing et al., 1949).

El alto impacto socioeconómico que los brotes virales en humanos, animales y plantas tienen, particularmente en los países de menos recursos, despertó desde sus inicios un gran interés por estudiarlos; sin embargo, no fue hasta la década de los años 60

con la propagación de virus animales en el laboratorio mediante cultivos en líneas celulares, que hubo un progreso más rápido en su caracterización.

Muchos de los fundamentos de los procesos celulares más importantes han sido descubiertos al estudiar a los virus. Su austeridad genómica comparada con la de la célula, hace que los virus dependan obligatoriamente de la maquinaria celular para sus propios procesos, por lo que constituyen una herramienta para entender los complejos sistemas celulares.

Las últimas cinco décadas han sido un periodo muy productivo en la investigación en virología y los resultados han impactado no sólo este campo, sino en la generación de conocimiento y el descubrimiento de nuevos aspectos de la biología molecular, de la biología celular y de la inmunología (Enquist, 2009).

La caracterización del ciclo de replicación de varios agentes virales ha dado lugar al descubrimiento del procesamiento del RNA en el núcleo, el control transcripcional, los oncogenes, el silenciamiento de RNA, y los diversos mecanismos de la iniciación de la traducción. El descubrimiento del sistema inmune innato y sus componentes, se debe en gran medida a la caracterización de las medidas de defensa que adopta la célula durante la infección y al estudio de las contramedidas que utilizan diferentes virus para evadir este sistema celular.

El estudio de los virus bacterianos ha sido también clave para el desarrollo de la biología experimental. La caracterización de los mecanismos de replicación de estos virus, en conjunto con estudios de genética bacteriana, fueron fundamentales para el nacimiento a mediados del siglo XX de la genética molecular, y con ello la comprensión de las bases químicas de la vida, y el desarrollo de la biología molecular y la ingeniería genética (Enquist, 2009). Más recientemente, el descubrimiento del sistema CRISPR/Cas, un sistema antiviral primitivo que desarrollaron las bacterias para defenderse de los bacteriófagos (Doudna y Charpentier, 2014), está revolucionando de manera dramática las posibilidades de modificación genética de células eucariontes y de animales completos.

Estos ejemplos demuestran que la virología ha iluminado y sigue iluminando muchos campos de la biología y ha dado lugar a grandes descubrimientos en las ciencias naturales. El impacto de la virología en la investigación científica se puede ilustrar, además, con el hecho de que 22 virólogos han recibido el premio Nobel en Química y en Medicina desde la instauración de este reconocimiento en 1895 (Enquist, 2009).

El estudio de la virología moderna debe abarcar múltiples disciplinas. Es fundamental generar conocimiento básico sobre la estructura y biología de los virus, su interacción con las células que infectan, sus mecanismos de patogénesis y la caracterización de la respuesta inmune del hospedero ante la infección. Esto

permite aprender sobre la biología del cuerpo humano, y es también una herramienta poderosa para el desarrollo de medidas profilácticas y terapéuticas, y para la implementación de métodos de diagnóstico eficaces.

Al mismo tiempo, la caracterización de la epidemiología, evolución y ecología viral permite entender de manera integral los patrones y mecanismos de mantenimiento, distribución y dispersión de los virus, de interés particular para aquellos con potencial emergente en la población, y dan elementos para priorizar el desarrollo de métodos de prevención y control de estas enfermedades (Enquist, 2009; Imperiale and Casadevall, 2015).

En México, la virología, como la bioquímica y las ciencias biológicas en general, es un área joven que requiere de gran apoyo e impulso para consolidar su desarrollo en las diferentes áreas de su influencia. En este libro se describe y se analiza la situación actual de la virología en el país y se hacen recomendaciones para impulsar esta área, que es prioritaria para el bienestar social.

1.1 BIBLIOGRAFÍA

- Barrett, A.D., Higgs, S., 2007. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol* 52, 209-229.
- Bos, L., 1999. Beijerinck's work on tobacco mosaic virus: historical context and legacy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354, 675-685.
- Chua, K.B., Chua, B.H., Wang, C.W., 2002. Anthropogenic deforestation, El Niño and the emergence of Nipah virus in Malaysia. *Malays J Pathol* 24, 15-21.
- Danovaro, R., Corinaldesi, C., Dell'anno, A., Fuhrman, J.A., Middelburg, J.J., Noble, R.T., Suttle, C.A., 2011. Marine viruses and global climate change. *FEMS Microbiol Rev* 35, 993-1034.
- Doudna, J.A., Charpentier, E., 2014. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, 1258096.
- Enquist, L.W., 2009. Virology in the 21st century. *J Virol* 83, 5296-5308.
- Flint, J., Racaniello, V., Rall, G.F., Skalka, A.M., Enquist, L.W., 2015. *Principles of Virology*, 4th ed. ASM Press, Washington, DC.
- Gibbs, A.J., Ohshima, K., Phillips, M.J., Gibbs, M.J., 2008. The prehistory of potyviruses: their initial radiation was during the dawn of agriculture. *PLoS One* 3, e2523.
- Hansing, D., Johnston, C.O., Melchers, L.E., Fellows, H., 1949. Kansas Phytopathological Notes: 1948. *Transactions of the Kansas Academy of Science* 52, 363-369.
- Imperiale, M.J., Casadevall, A., 2015. The importance of virology at a time of great need and great jeopardy. *MBio* 6, e00236.
- Legendre, M., Lartigue, A., Bertaux, L., Jeudy, S., Bartoli, J., Lescot, M., Alempic, J.M., Ramus, C., Bruley, C., Labadie, K., Shmakova, L., Rivkina, E., Coute, Y., Abergel, C., Claverie, J.M., 2015. In-depth study of Mollivirus sibericum, a new 30,000-y-old giant virus infecting *Acanthamoeba*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, E5327-5335.
- Mahy, B.W., 2005. Introduction and history of foot-and-mouth disease virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 288, 1-8.
- McMichael, A.J., 2004. Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359, 1049-1058.
- Moreno, P., Ambros, S., Albiach-Marti, M.R., Guerri, J., Pena, L., 2008. Citrus tristeza virus: a pathogen that changed the course of the citrus industry. *Mol Plant Pathol* 9, 251-268.
- Morens, D.M., Fauci, A.S., 2013. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog* 9, e1003467.

- Taubenberger, J.K., Morens, D.M., 2006. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 12, 15-22.
- Whon, T.W., Kim, M.S., Roh, S.W., Shin, N.R., Lee, H.W., Bae, J.W., 2012. Metagenomic characterization of airborne viral DNA diversity in the near-surface atmosphere. *J Virol* 86, 8221-8231.



CAPÍTULO 2 DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE LA VIROLOGÍA EN MÉXICO



Contenido

2.1 Resumen

2.2 Introducción

2.3 Estrategias para la obtención de datos

2.4 Posdoctorantes

2.5 Investigadores

2.6 Adscripción al SNI

2.7 Edad y género

2.8 Sectores y orientación de la investigación

2.9 Líneas de investigación

2.10 Formación de recursos humanos

2.11 Vinculación con empresas

2.12 Patentes

2.13 Infraestructura

2.14 Cursos de virología

2.15 Programas docentes

2.16 Conclusiones y recomendaciones

2.17 Bibliografía y materiales de referencia

Carlos F. Arias*

Rosa María del Ángel

Ana Lorena Gutiérrez Escolano

***Coordinador del capítulo**

2.1 RESUMEN

En este capítulo se presenta un análisis de la información recabada, principalmente, a través del cuestionario que se elaboró expresamente para llevar a cabo un diagnóstico de la situación de la virología en el país, y que se aplicó a los estudiantes, profesionistas y académicos que se registraron como miembros de la Red Mexicana de Virología del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Estos datos se complementaron con otras fuentes de información.

Se incluye una descripción de los diferentes perfiles de los miembros de la Red y el número de investigadores que se identificaron trabajando en algún área relacionada con la virología, así como su institución de adscripción, su distribución geográfica, su pertenencia a diferentes niveles del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), el sector de impacto y la orientación de sus líneas de investigación.

Se hace también un análisis de la formación de recursos humanos de licenciatura y posgrado, de los cursos de virología que se imparten en el país y de los programas docentes a los que los estudiantes de posgrado con proyectos relacionados con virología se inscriben.

Se describe la vinculación que tienen las instituciones en esta área con empresas, su generación de patentes y la infraestructura de equipo mayor con la que cuentan.

El análisis realizado identifica retos importantes para el desarrollo de la virología en el país, pero al mismo tiempo ofrece una perspectiva alentadora para su progreso con base en la creciente formación de recursos humanos, reflejo de un aumento en el número de investigadores y en el desarrollo de líneas de investigación vigentes y atractivas que debieran impulsar el crecimiento de esta área del conocimiento, la cual tiene un alto potencial para incidir en la calidad de vida de la población y que es estratégica para la seguridad nacional.

2.2 INTRODUCCIÓN

El presente análisis tiene como objetivo conocer el panorama actual de la virología en el país, como un área de alta relevancia para la salud de los mexicanos, y a partir de esta información, generar recomendaciones y diseñar estrategias para fortalecer su desarrollo de manera integral y balanceada, en colaboración con los diferentes sectores relacionados con esta disciplina.

Estamos conscientes de que habrá omisiones en la identificación de investigadores en virología, que no hayan sido reconocidos mediante los mecanismos de búsqueda utilizados o bajo los criterios de inclusión empleados. De antemano les pedimos

disculpas por esta omisión, al igual que a las instituciones en las que laboran. Creemos, sin embargo, que el presente análisis refleja de manera muy cercana la situación actual de esta área en el país.

2.3 ESTRATEGIAS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

El análisis se realizó dentro del contexto de la Red Mexicana de Virología, la cual inició como Red Temática del CONACYT en 2015. Para recabar los datos se diseñó un cuestionario que debía ser contestado en línea por los interesados en registrarse como miembros de esta Red.

Las estrategias para difundir esta iniciativa incluyeron:

a) Invitación por vía electrónica a los participantes registrados en los últimos tres congresos nacionales de virología (2011, 2013, 2015), solicitándoles difundir la invitación a todos sus investigadores conocidos que pudieran estar interesados.

b) Invitación a los asistentes al Congreso Nacional de Virología 2015 a formar parte de la Red.

c) Envío de correos individuales a todos los investigadores conocidos por los miembros del Comité Técnico-Académico de la Red.

Al 27 de octubre de 2016, la Red (<http://redviromex.ibt.unam.mx> y <http://www.redvirologia.org/index>) cuenta con 537 miembros dentro de uno de los siguiente posibles perfiles: investigador, posdoctorante, técnico académico, auxiliar de investigación, estudiante de posgrado, estudiante de licenciatura y profesionista (fig. 2.1). En el perfil de profesionistas se encuentran principalmente personas que trabajan en laboratorios públicos y privados de diagnóstico o evaluación de vacunas, la industria y docencia, así como médicos.

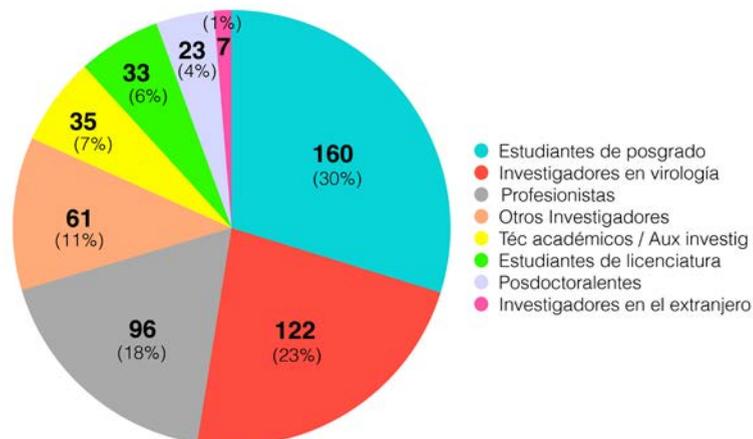


Figura 2.1-Miembros de la red mexicana de virología.

Dentro de los 190 investigadores registrados en la Red, 122 (63.8%) trabajan en una institución nacional en algún área de la virología, incluyendo aspectos clínicos, epidemiológicos, básicos o biotecnológicos; siete investigadores (3.7%) trabajan en virología en instituciones extranjeras y 61 investigadores (32.5%) no trabajan directamente en el área de acuerdo a sus publicaciones disponibles en Scopus y PubMed, a octubre de 2016. El estatus de investigador y la institución de adscripción se verificaron en las páginas web de cada institución o a través de comunicación directa con los miembros.

Para complementar la información sobre los investigadores que trabajan en temas relacionados con la virología, se llevó a cabo una búsqueda de proyectos que tuvieran las palabras virología o virus, en las bases de datos del CONACYT y del Programa del Mejoramiento del Profesorado (PROMEP), y una búsqueda de investigadores en la base de datos del SNI que tuvieran las palabras virología o virus en las categorías de disciplina, subdisciplina o especialidad. En estas búsquedas se detectaron 29 investigadores adicionales a los registrados en la Red, para un total de 151 investigadores que laboran en instituciones nacionales.

Es importante mencionar que, para ser incluidos como investigadores en virología dentro de este estudio, se consideraron aquellos que tuvieran al menos un artículo de investigación en el área publicado en los últimos cinco años en revistas indexadas en las bases de datos de Scopus y/o PubMed. Dentro de los 151 investigadores identificados, se incluyen investigadores que pueden tener diversas líneas de investigación, pero que al menos una de ellas está relacionada con algún aspecto de la virología.

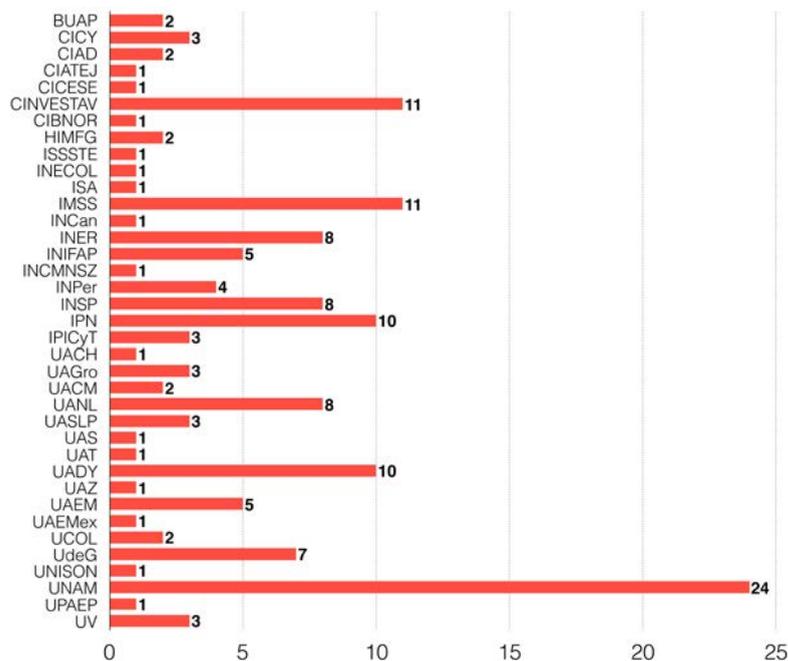


Figura 2.2- Investigadores por institución de adscripción.

En el análisis que se presenta en este capítulo se especifica, para los diversos parámetros considerados, el universo de investigadores considerado.

2.4 POSDOCTORANTES

Dentro de los posdoctorantes registrados en la Red, la mayor parte están haciendo estancias en el extranjero en instituciones de Estados Unidos, Canadá y Europa, muchas de ellas de alto prestigio, y se espera que concluyan sus estancias entre 2017 y 2020.

El número de posdoctorantes identificados es con seguridad una subestimación del número real debido a la dificultad para identificarlos. No se da mayor información sobre ellos debido a la naturaleza transitoria de sus posiciones.

2.5 INVESTIGADORES

Dentro de los 151 investigadores nacionales con líneas de investigación directamente relacionadas con la virología, 109 tienen grupos independientes y los otros 42 están integrados a alguno de estos grupos. Los investigadores están adscritos a 37 instituciones diferentes, localizadas en 21 estados de la República Mexicana (cuadro 2.1 Investigadores por institución; fig. 2.2).

El 64% de los investigadores en esta área están adscritos a una institución de educación superior, el 25% pertenecen a la Secretaría de Salud y el 7% a centros CONACYT. Es de notarse que, de acuerdo a los criterios de búsqueda utilizados, se detectó sólo un investigador en el ramo empresarial y otro en una universidad privada.

De acuerdo al número de investigadores adscritos, las instituciones se podrían clasificar en tres grupos:

- En el primero está sólo la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), con 24.
- Con 7 a 11 investigadores se encuentran el Instituto Politécnico Nacional (IPN), el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), la Universidad de Guadalajara (UdeG), la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY), la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

Cuadro 2.1- Investigadores por Institución.

Institución	No. de Investigadores	
Centros CONACYT		
Centro de Investigación Científica de Yucatán	3	12
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo	2	
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco	1	
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste	1	
Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada	1	
Instituto de Ecología	1	
Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica	3	
SAGARPA		
Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias	5	5
Secretaría de Salud		
Hospital Infantil de México Federico Gómez	2	36
Instituto Mexicano del Seguro Social	11	
Instituto Nacional de Cancerología	1	
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	8	
Instituto Nacional de Perinatología	4	
Instituto Nacional de Salud Pública	8	
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	1	
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	1	
Universidades Privadas		
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla	1	1
Empresas		
Instituto de Sanidad Acuicola A.C	1	1
Instituciones de Educación Superior Pública		
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacion	11	96
Instituto Politécnico Nacional	10	
Universidad Autónoma de Chihuahua	1	
Universidad Autónoma de Guerrero	3	
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	2	
Universidad Autónoma de Nuevo León	8	
Universidad Autónoma de San Luis Potosí	3	
Universidad Autónoma de Sinaloa	1	
Universidad Autónoma de Tamaulipas	1	
Universidad Autónoma de Yucatán	10	
Universidad Autónoma del Estado de Morelos	5	
Universidad Autónoma del Estado de México	1	
Universidad Nacional Autónoma de México	24	
Universidad Veracruzana	3	
Universidad de Colima	2	
Universidad de Sonora	1	
Universidad Autónoma de Zacatecas	1	
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla	2	
Universidad de Guadalajara	7	

- El tercer grupo está conformado por instituciones que tienen entre 1 y 5 investigadores.

La distribución de investigadores adscritos, por entidad o unidad académica de una misma institución, se muestra en el cuadro 2.2 Investigadores por entidad académica o dependencia.

Se puede apreciar que el Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” (CIR) de la UADY es el que mayor número de investigadores tiene en esta área, con 9, seguido por la Unidad Zacatenco del CINVESTAV, el Instituto de Biotecnología (IBt) de la UNAM, la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la UNAM, el Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI) del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) con 7, y el Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN) del IMSS con 6.

La figura 2.3 muestra la distribución de investigadores por entidad federativa. Como en otras áreas de la ciencia, la mayor parte de los investigadores en virología se concentra en la CDMX (40.4%), seguida por Morelos (12.6%), Yucatán (8.6%), Jalisco (5.3%) y Nuevo León (5.3%).

Existe en general una correlación entre los investigadores en virología y el número de investigadores en el SNI en las diferentes entidades federativas. Así, cuatro de los cinco estados con más investigadores en el SNI (fig. 2.4) están también entre los cinco estados con más investigadores en virología: CDMX, Jalisco, Nuevo León y Morelos. Se salen de este patrón el Estado de México, que siendo el segundo con más investigadores en el país, está en el décimo lugar entre los estados con investigadores en virología, mientras que Yucatán, que ocupa el lugar 12 en número de investigadores en el país, es el tercero en virología (fig. 2.4).

También llama la atención que estados como Baja California Sur, Michoacán y Querétaro, que ocupan los lugares 8, 10 y 11 en investigadores en el SNI, no haya investigadores en virología. Esto se debe probablemente a la presencia de polos de desarrollo de la UNAM en dos de estos estados, que no han cultivado esta área pero sí han aumentado el número de investigadores en la entidad.

Además de los estados mencionados, en los siguientes 9 no se detectaron investigadores en virología: Aguascalientes, Campeche, Coahuila, Colima, Durango, Hidalgo, Nayarit, Oaxaca y Tabasco (figs. 2.3 y 2.4). Es importante llamar la atención al hecho de que entre estos estados se encuentran tres del sur del país (Campeche, Tabasco y Oaxaca), a los cuales se suma Chiapas, con un solo investigador, que por su clima, biodiversidad y localización geográfica son más propicios para el surgimiento de virus transmitidos por insectos vectores y para la ocurrencia de eventos zoonóticos.

2.6 ADSCRIPCIÓN AL SNI

De los 151 investigadores identificados, 122 (80.8%) pertenecen al SNI. El 43.3% de ellos pertenece al área 2 (Biología y Química), el 34.2% al área 3 (Medicina y Ciencias de la Salud) y 21.7% al área 6 (Biotecnología y Ciencias Agropecuarias), con un investigador en el área 7 (ingenierías). En las áreas 2, 3 y 6, los investigadores en virología representan aproximadamente el 1% (1.27, 1.45 y 0.81%, respectivamente) de la membresía total del SNI.

La distribución de los investigadores en virología en los diferentes niveles del SNI (fig. 2.5) es similar a la distribución del total de miembros del SNI en las diferentes áreas y en el total de investigadores (áreas 1-7), aunque en el área de virología hay un porcentaje significativamente menor en el nivel de candidatos y mayor en los niveles II y III (cuadro 2.3 Distribución de investigadores en virología en diferentes niveles del SNI). Esto sugiere que la comunidad en el área de virología es más madura que el resto de las áreas, pero, además, que la incorporación de nuevos investigadores en este campo ha sido más limitada en relación a las cuatro áreas comparadas y al total del SNI.

Cuando se analiza la distribución de los investigadores que pertenecen al SNI en los diferentes estados del país (figs. 2.6 y 2.7), se observa que sólo en la Ciudad de México y Morelos hay investigadores en los cuatro niveles, lo que sugiere una formación de recursos humanos e incorporación de investigadores jóvenes relativamente constante. Además de estas dos entidades, sólo Guanajuato, Sonora y Veracruz

Cuadro 2.2- Investigadores por entidad académica o dependencia.

Institución	Entidad Académica	Investigadores
CINVESTAV-IPN	Zacatenco	7
	Irapuato	2
IMSS	Centro de Investigación Biomédica de Oriente	3
	Centro Médico Nacional "La Raza"	1
	Centro Médico Nacional "Siglo XXI"	6
	Unidad de Investigación Médica Yucatán	1
INER	Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas	4
	Escuela de Enfermería	1
	Micología y Virología	3
INIFAP	Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Microbiología Animal	5
INSP	Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas	7
	Centro Regional de Investigación en Salud Pública	1
	Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional	3
IPN	Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	3
	Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía	2
	Escuela Superior de Medicina	1
	Centro de Investigación Biotecnología Aplicada	1
UANL	Facultad de Ciencias Biológicas	2
	Facultad de Medicina	4
	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	2
UASLP	Facultad de Ciencias Químico Biológicas	1
	Facultad de Medicina	2
UADY	Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi"	9
	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	1
	Centro de Investigación en Dinámica Celular	2
UAEM	Facultad de Farmacia	1
	Facultad de Nutrición	1
	Facultad de Medicina	1
UdeG	Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias	2
	Centro Universitario de Ciencias de la Salud	5
	Facultad de Estudios Superiores Iztacala	2
UNAM	Facultad de Medicina	4
	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	7
	Instituto de Biotecnología	7
	Instituto de Investigaciones Biomédicas	4
UV	Facultad de Ciencias Químicas	1
	Instituto de investigación Médico Biológicas	1
	Instituto de Salud Pública	1

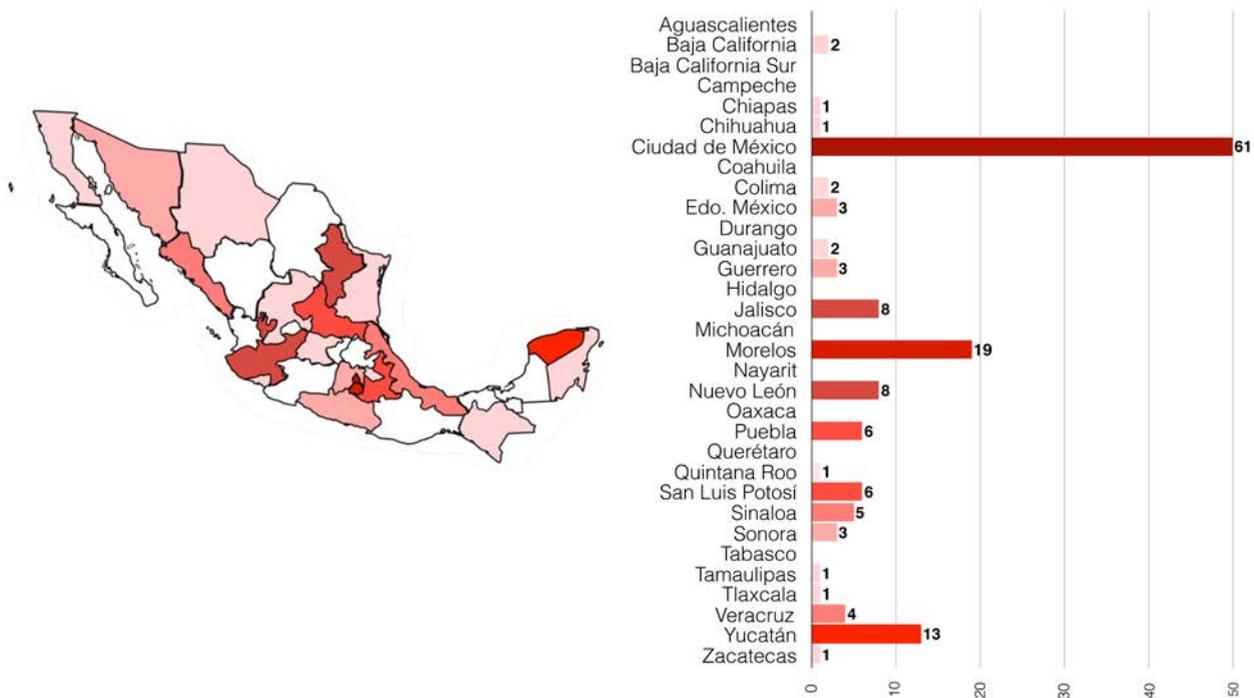


Figura 2.3- Investigadores por entidad federativa.

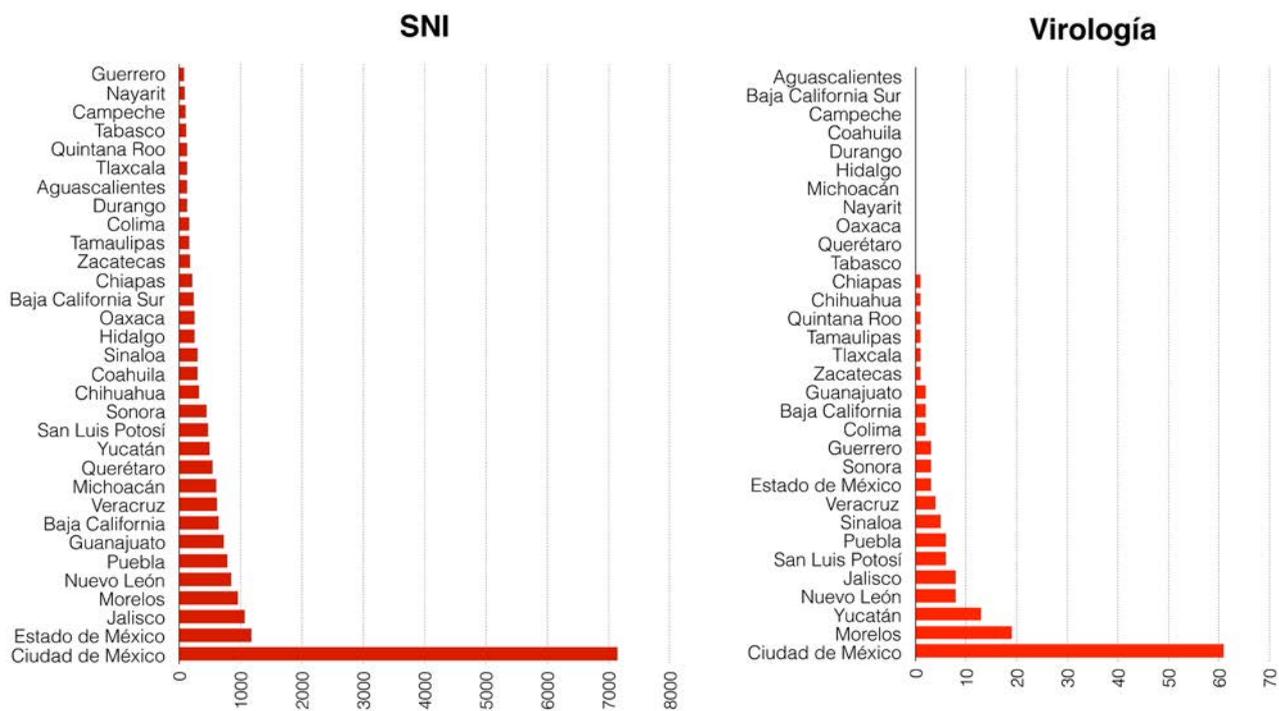


Figura 2.4- Comparación del número de investigadores en el SNI vs. investigadores en virología, por entidad federativa.

tienen investigadores en el nivel III, mientras que Baja California, Colima, Guerrero, Nuevo León, Puebla, San Luis Potosí y Yucatán tienen investigadores en el nivel II. Por otro lado, en 6 estados (Chiapas, Quintana Roo, Tamaulipas, Tlaxcala y Zacatecas) hay sólo uno o dos investigadores con nivel de candidato o nivel I, lo que refleja la disparidad de la consolidación de esta área en diferentes estados y regiones del país.

De los 15 investigadores nivel III identificados, 9 se concentran en la UNAM y el CINVESTAV, mientras que 6 instituciones cuentan con un investigador cada una en este nivel: tres institutos nacionales (INER, INSP e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), el IMSS, el Centro de Investigación en Alimento y Desarrollo (CIAD) y el Instituto de Ecología A.C. (INECOL) (fig. 2.8). En total, aproximadamente un tercio (12/35) de las instituciones tienen al menos un investigador nivel II.

2.7 EDAD Y GÉNERO

La media de edad de los investigadores en virología pertenecientes al SNI es de 48.1 años, esencialmente igual a la media de toda la membresía del SNI al 2013, de 48.2 años (fig. 2.9). Es de interés que tres de las instituciones que tienen dos o más investigadores, tienen un promedio menor a 40 años [Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Instituto Nacional de Perinatología (INPer) y UdeG], probablemente debido a un reciente impulso del área con contratación de investigadores jóvenes; mientras que tres instituciones con dos o más investigadores [CINVESTAV, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica (IPICYT) e INSP] tienen promedios arriba de 54 años, lo que sugiere poco recambio de investigadores en las mismas.

En relación al género, éste se encuentra muy equilibrado en los estudiantes de posgrado, representando las mujeres el 52%. Este relativo equilibrio se mantiene en las fases iniciales de la carrera de investigación, donde las mujeres representan el 44% y 45% de los

investigadores en las categorías de Candidato y Nivel I del SNI; sin embargo, en las categorías más altas, niveles II y III, la proporción de mujeres es de 32% y 26%, respectivamente (fig. 2.10).

Como en otras áreas de la ciencia, existen en ésta factores familiares y de exigencia del tiempo requerido que dificultan a las mujeres alcanzar los niveles más avanzados. Las mujeres representan el 40% del total de investigadores (49/123). Por otro lado, la participación de mujeres en esta área es mayor que en la membresía total del SNI al 2014, ya que en éste, uno de cada 3 investigadores es mujer (65% hombres, 35% mujeres) y en el nivel 3 la relación se modifica a 1:5 (79% hombres, 21% mujeres) (Foro consultivo, 2014).

2.8 SECTORES Y ORIENTACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El análisis de los sectores de impacto de los 151 investigadores en el área, muestra que la mayoría de ellos tienen líneas de investigación relevantes para la salud humana, seguidos por el sector veterinario y el ambiental (ecología viral, principalmente estudio de insectos vectores de humanos y plantas, y caracterización de virus en reservorios como, murciélagos), aunque con mucho menos desarrollo. Los sectores agrícola, farmacéutico y acuicultura son de los que menos se ocupan.

Los proyectos que desarrollan los investigadores identificados en este estudio, de acuerdo a su opinión, tienen principalmente una orientación básica y epidemiológica, quedando más rezagadas las orientaciones clínicas y biotecnológicas de la investigación (fig. 2.11).

Los grupos de virología en el país estudian, en su conjunto, diversos aspectos de más de cuarenta virus que infectan humanos, entre los que sobresalen, por el número de investigadores que los trabajan, los virus dengue, influenza A, papilomavirus y VIH (fig. 2.12). El análisis que se presenta en esta figura se llevó a cabo en abril de 2016, por lo que es posible que actualmente un número mayor de investigadores se dedique al estudio de Zika, virus llegado a la República Mexicana a inicios del 2016, y el cual está siendo abordado cada vez por más grupos de investigación.

Diversos grupos de virus gastrointestinales como rotavirus, norovirus, astrovirus y adenovirus también son ampliamente estudiados, al igual que otros virus respiratorios además de la influenza, en particular el virus sincicial respiratorio, aunque en la mayoría de los casos desde perspectivas epidemiológicas. Son también motivo de estudio virus asociados a hepatitis, con énfasis en hepatitis A y E, así como diferentes tipos de herpesvirus.

En relación a virus de importancia veterinaria y pecuaria, la mayor diversidad está puesta en virus que infectan especies de mamíferos, principalmente ganado de interés comercial, como

Cuadro 2.3- Distribución de investigadores en virología en diferentes niveles de SNI.

Área	Nivel	C	I	II	III
Virología (%)		13.4	55	20	11.7
Área 2 Biología y Química (%)		22	52.4	16.6	8.9
Área 3 Medicina y Ciencias de la Salud (%)		15	60	16.2	8.3
Área 6 Biotecnología y C. Agropecuarias (%)		24	54.6	15	6.2
Área 7 Ingenierías (%)		21	60.1	15	4.3
Total		20.1	54.7	16.8	8.3

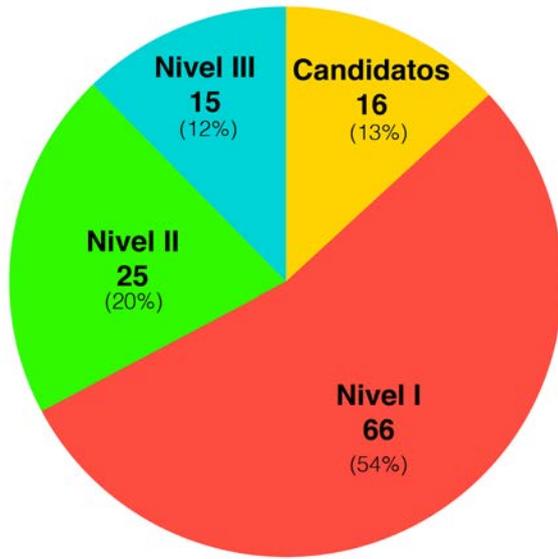


Figura 2.5- Investigadores en virología por nivel de SNI.

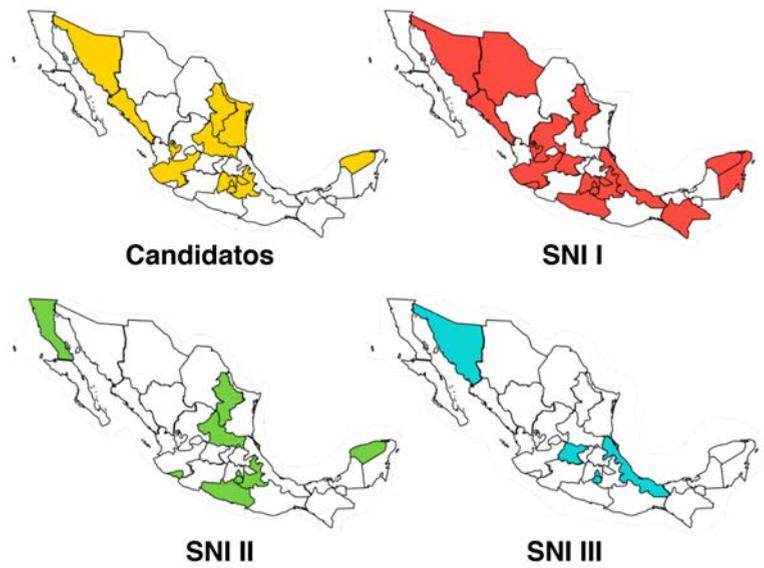


Figura 2.6- Investigadores en el SNI por entidad federativa.

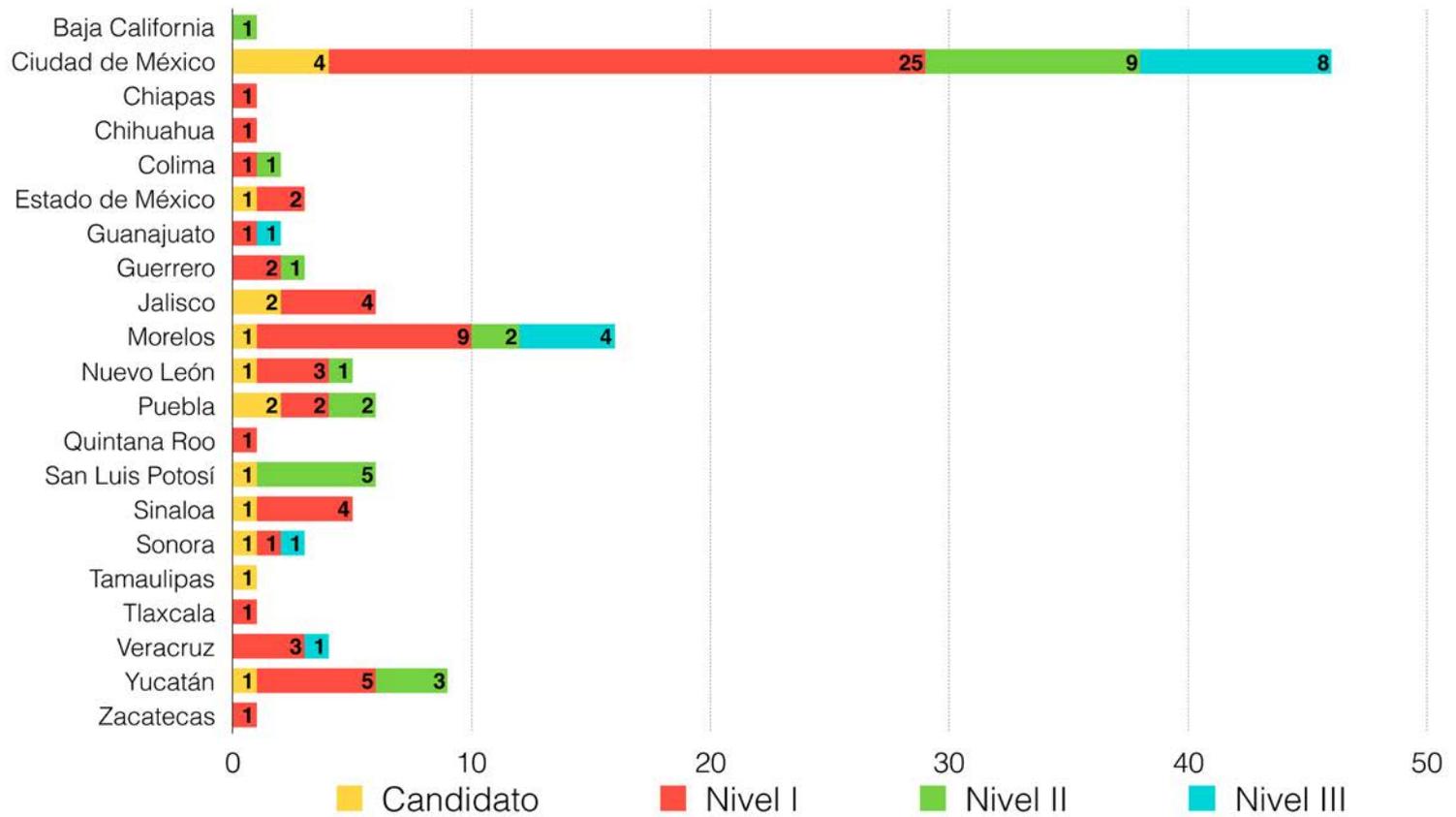


Figura 2.7- Investigadores en el SNI por entidad federativa.

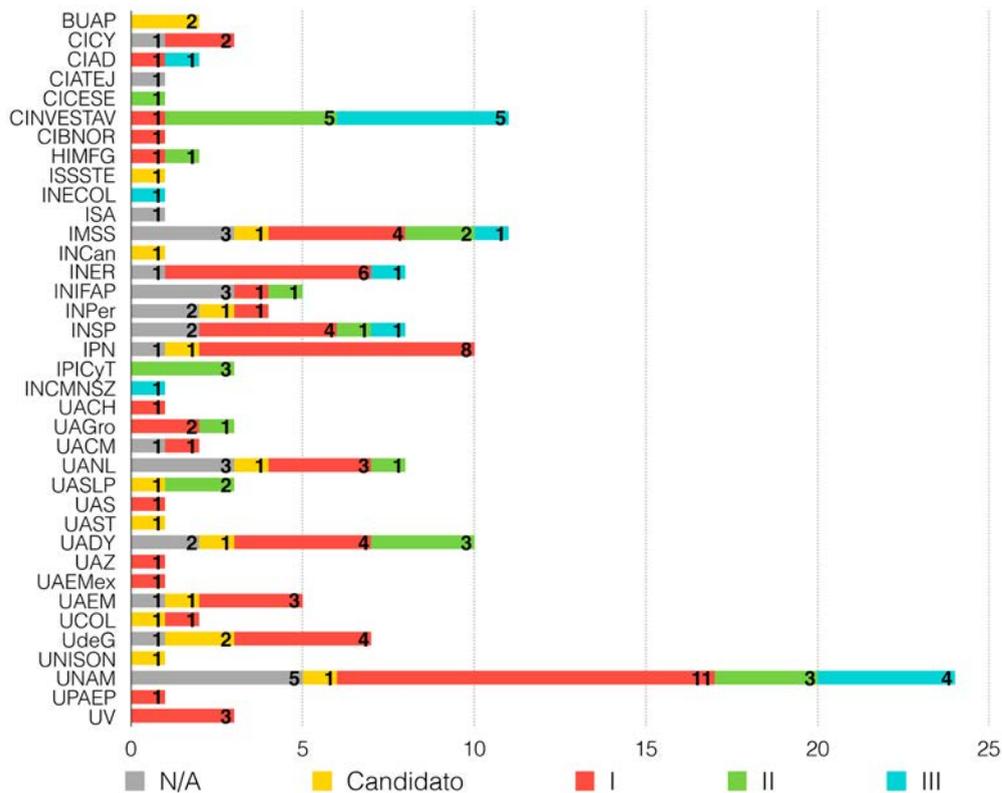


Figura 2.8- Investigadores en el SNI por institución de adscripción.

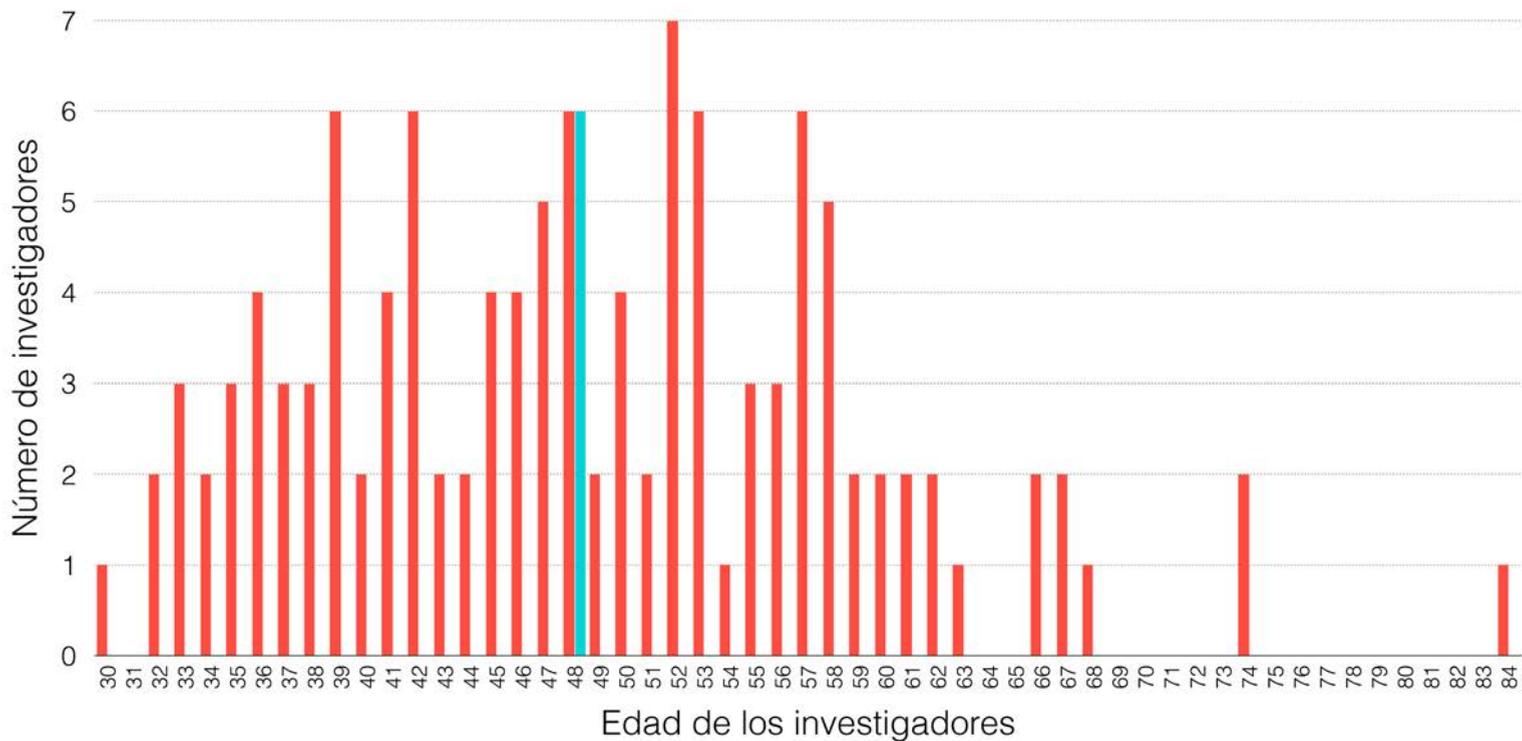


Figura 2.9- Distribución por edades de investigadores en virología miembros del SNI. La barra azul representa el promedio de edad.

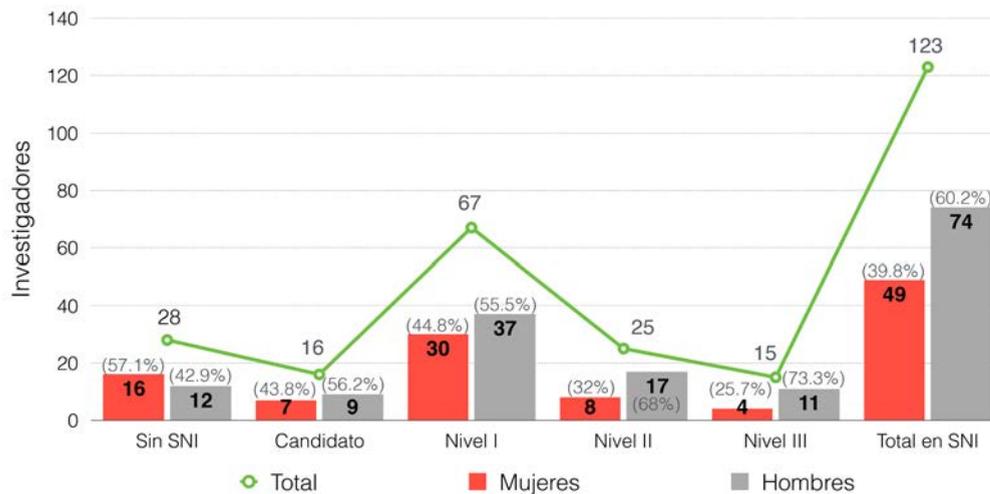


Figura 2.10- Investigadores por género y nivel de SNI.

bovinos y porcinos; dentro de sus virus destacan el herpesvirus bovino, el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino, el paramixovirus porcino y el virus de la diarrea viral bovina. Al igual, son considerados de importancia virus que afectan cánidos, como el virus de distemper canino, o que son importantes como agentes zoonóticos, como la rabia, los hantavirus, el virus del Oeste del Nilo y la influenza porcina, entre otros (fig. 2.13). El estudio de virus que afectan a aves de consumo humano, como influenza aviar y Newcastle, es también cubierto por diferentes grupos. Acerca de especies marinas, la mayor parte de la atención está enfocada a virus que infectan a crustáceos de la familia de los Peneidos (diversos tipos de camarones y langostinos) por su importancia comercial, aunque también se hace investigación en virus de peces y ostras (fig. 2.13).

Aunque son pocos los grupos en el país que se dedican al estudio de virus de plantas, localizados principalmente en el CINVESTAV-Irapuato y en el IPICYT, éstos llevan a cabo investigación en al menos 10 familias virales, con especial énfasis en los géneros descritos en la figura 2.14. De entre ellos sobresalen los *Begomovirus* y los *Potyvirus*, miembros de las familias *Geminiviridae* y *Potyviridae*, que incluyen a los más abundantes agentes virales de plantas. También hay un interés especial en estudiar los virus que constituyen complejos que infectan a las fresas. Los virus estudiados son relevantes para diferentes tipos de cultivos, incluyendo la agricultura, hornato, pastoral y horticultura.

2.9 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Las líneas que se desarrollan en el país son reflejo del sector de impacto, así como de la orientación de los proyectos de investigación en los diferentes laboratorios, y cubren los

diferentes virus descritos en las figuras 2.12-2.14. Para una descripción detallada de las líneas de investigación por institución, ver el anexo A Líneas de investigación.

2.10 FORMACIÓN DE RECURSOS

HUMANOS

En esta sección se describe el número de estudiantes actuales y de aquellos graduados en los niveles de licenciatura, maestría y doctorado en los últimos diez años. Esta información se obtuvo de la base de datos de la Red Mexicana de Virología. Por tanto, los números están subestimados, ya que sólo se

contabilizan los estudiantes de los 122 investigadores registrados en la página web de la Red.

El número de estudiantes que se gradúan en esta área tiene claramente una tendencia a la alza a nivel nacional. En 2006-2010 obtuvieron su grado 102, 86 y 38 estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado, respectivamente, mientras que en el quinquenio 2011-2015 los graduados en nivel licenciatura aumentaron en 18% en relación al quinquenio anterior, y los de maestría duplicaron su número (106% de aumento) y los de doctorado crecieron en 61% (fig. 2.15). No existe información confiable acerca de la situación actual de los estudiantes de doctorado.

Considerando el número actual de estudiantes en cada uno de los tres niveles (fig. 2.15), y asumiendo 1.5 años como promedio

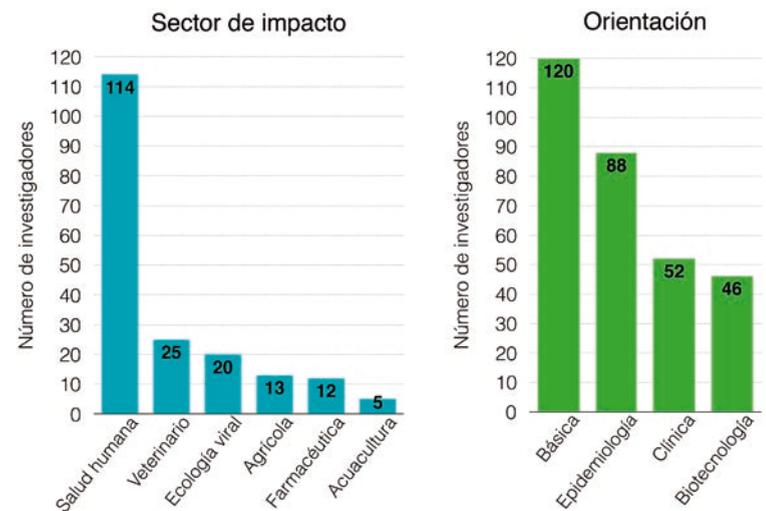


Figura 2.11- Sector de impacto y orientación de la investigación en virología.

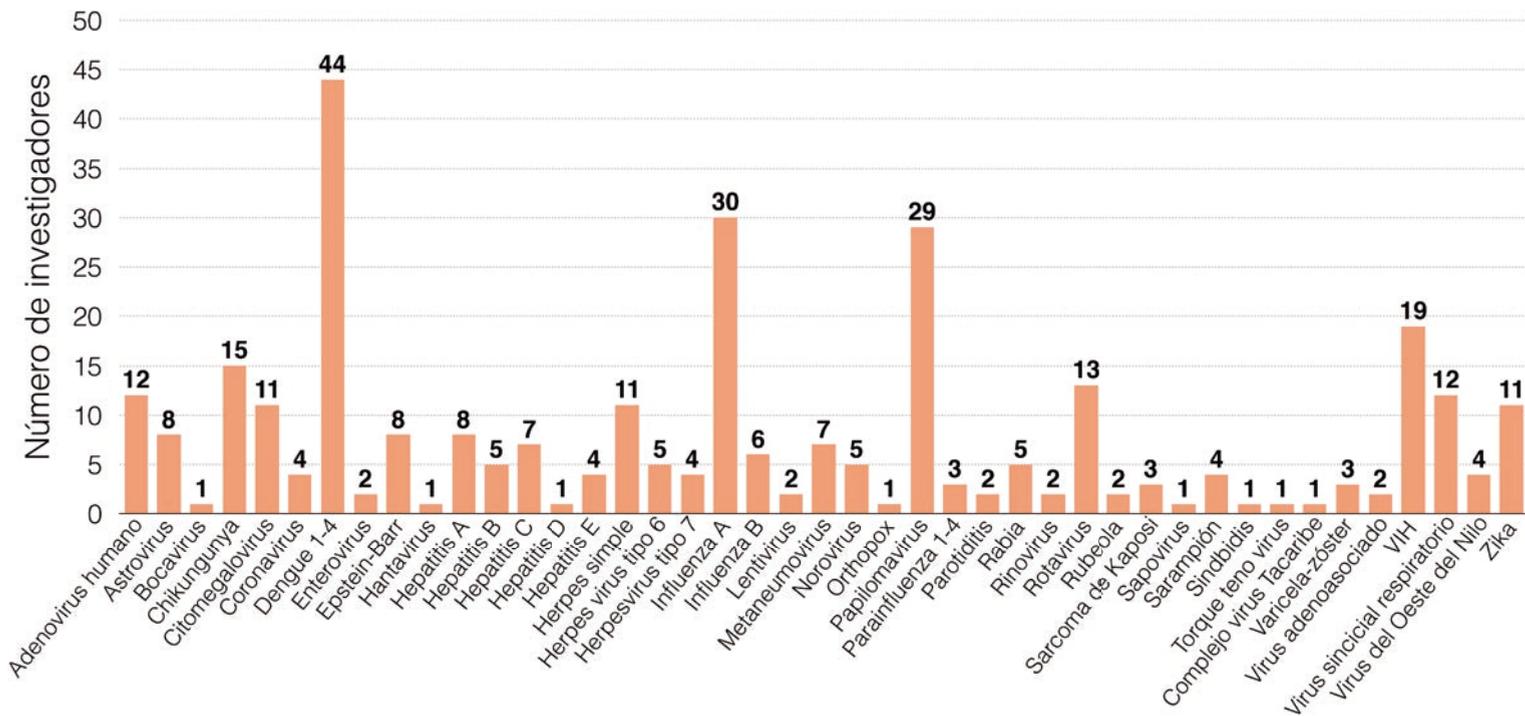


Figura 2.12- Virus de humanos.

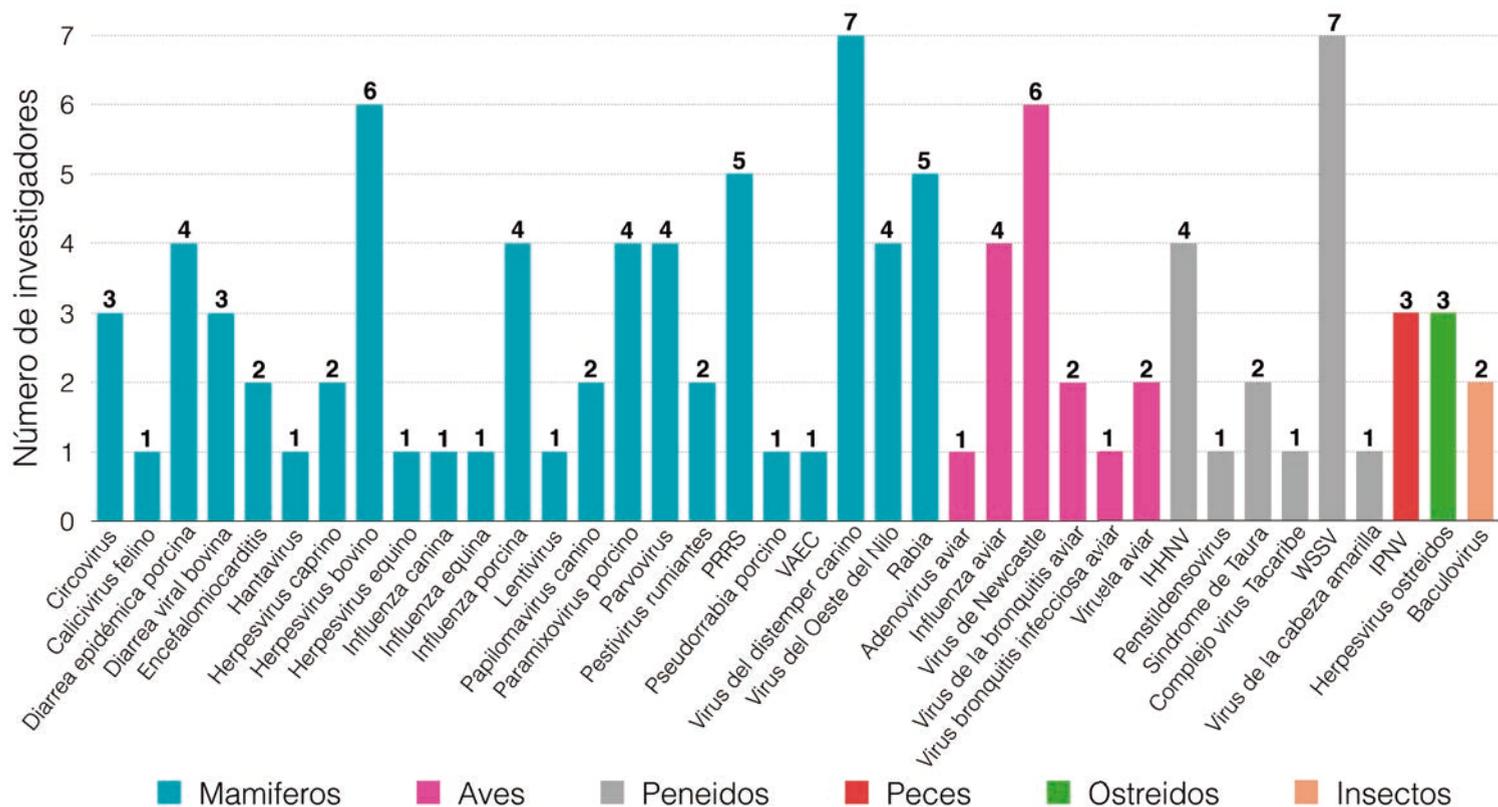


Figura 2.13- Virus de animales.

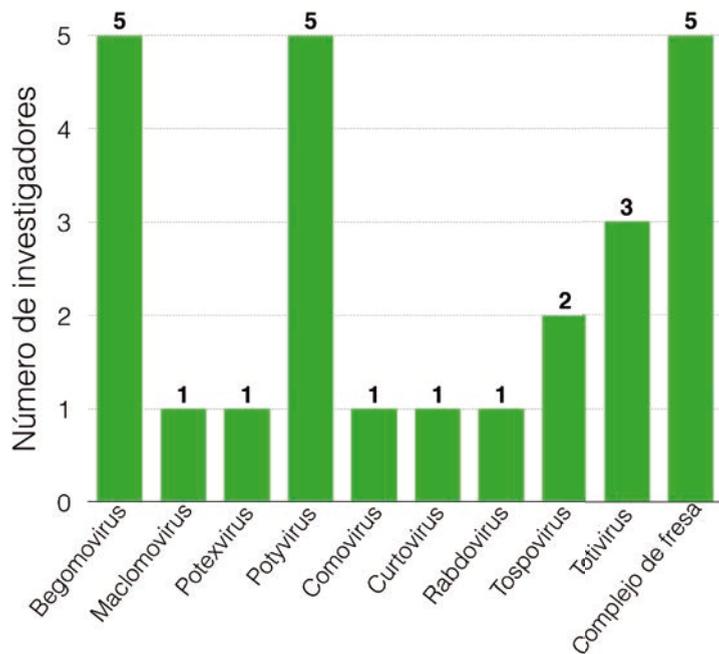


Figura 2.14- Virus de plantas.

para graduación de los estudiantes de licenciatura, 2.5 para los de los de maestría y 5 para los de doctorado, y una población de estudiantes estable a lo largo de los próximos cinco años, se esperaría que se graduaran en el próximo lustro un estimado de 180, 200 y 130 estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado, respectivamente, lo que superaría nuevamente el quinquenio 2011-2015.

La tendencia de graduación anual de 2006 a 2015 se puede apreciar en la figura 2.16. El promedio de estudiantes graduados por año entre 2011 y 2015 fue de 24 para licenciatura, 35 para maestría y 12 para doctorado. Es importante hacer notar que la información sobre el número de estudiantes graduados se capturó en agosto de 2015, lo que explica la caída en el número de graduados que se observa en ese año en los tres niveles, en relación a los anteriores. La graduación de estudiantes en los tres niveles en la década 2006-2015, así como el número de estudiantes actuales, desglosado por institución, se muestra en las figuras 2.17-2.19.

En concordancia con el aumento en la graduación de estudiantes observado en los últimos años, está el hecho de que en el periodo 2006-2015 únicamente 12 instituciones graduaron estudiantes de doctorado, sobresaliendo el CINVESTAV y la UNAM, mientras que al 2015 siete instituciones adicionales reportan estudiantes de doctorado en curso (fig. 2.17).

Llama la atención que la UADY, la UANL y la UdeG, que son las tres universidades estatales con mayor número de investigadores (cuadro 2.1 Investigadores en virología por institución), tengan números bajos de estudiantes graduados en licenciatura, lo cual puede ser debido, entre otras causas, al reciente inicio de los programas de doctorado institucionales en áreas en las que se pueden formar estudiantes con proyectos en virología, por ejemplo en la UADY, o al impulso reciente de la virología entre sus áreas de interés, como en la UdeG, lo que en este último caso se refleja en la edad de sus investigadores. El número de estudiantes actuales en estas tres universidades, al igual que en otras universidades estatales (fig. 2.17), sugiere que habrá una mejoría en los próximos años.

Entre las instituciones de la Secretaría de Salud (SSA) y el IPN, la graduación de estudiantes de doctorado es también baja en función del número de investigadores identificados. La situación no se modifica significativamente en cuanto a estudiantes graduados de maestría, siendo nuevamente la UNAM y el CINVESTAV las dos instituciones que más estudiantes gradúan, sumándose a ellas el IPN (fig. 2.18). Sin embargo, sí se observa una mayor graduación de estudiantes en este nivel en varias de las universidades estatales.

A nivel licenciatura, como podría esperarse, las instituciones con mayor número de graduados son cuatro de educación superior [UNAM, UADY, la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) y el IPN], sobresaliendo notablemente la UADY, lo cual puede deberse al impulso que se dio a esta área con la creación del CIR en 1975 (fig. 2.19). En la figura 2.20 se muestran los estudiantes actuales en cada uno de los tres niveles por entidad federativa, en donde se puede observar que la Ciudad de México y Morelos, seguidos por Yucatán, son los tres estados con mayor formación de recursos humanos en el área.

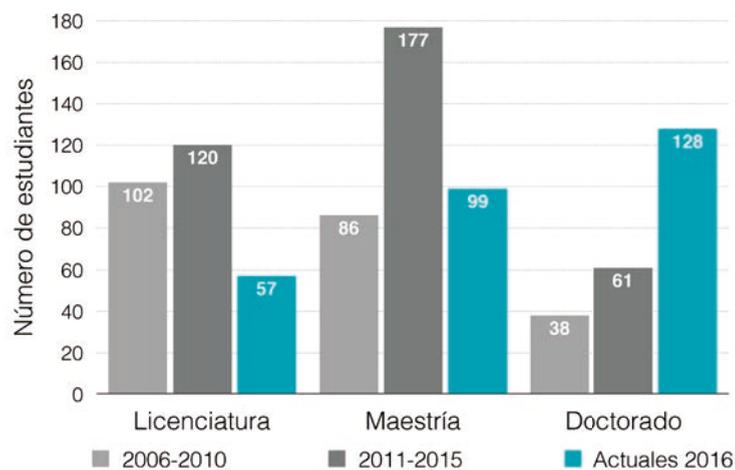


Figura 2.15- Estudiantes actuales y graduados en 2006- 2015.

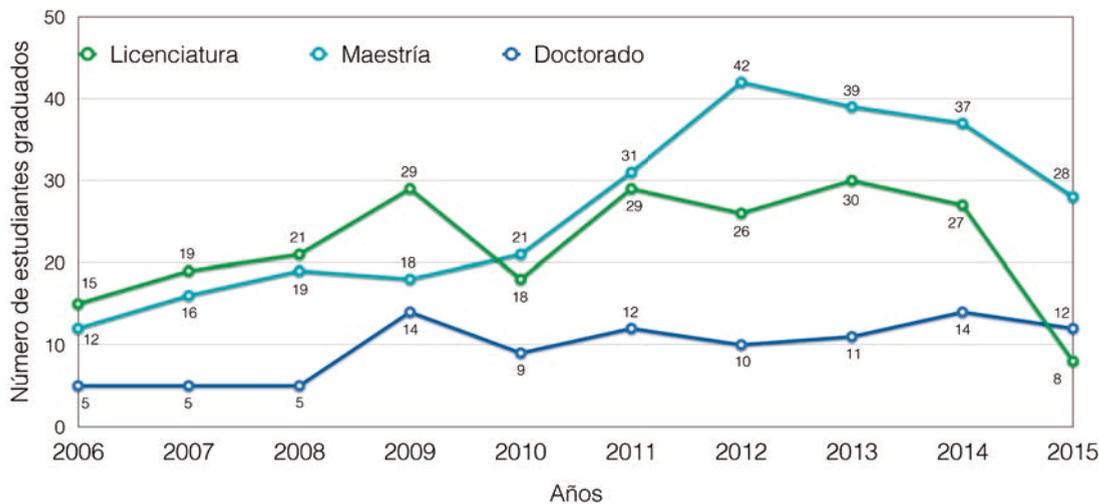


Figura 2.16- Estudiantes graduados en el periodo 2006- agosto 2015.

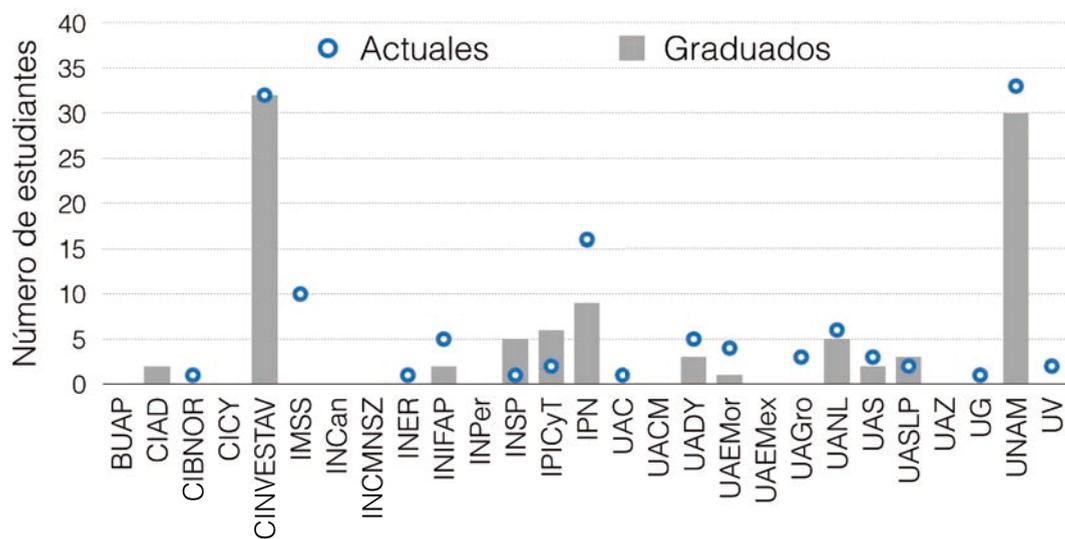


Figura 2.17- Estudiantes graduados (2006-2015) y actuales por institución. Doctorado.

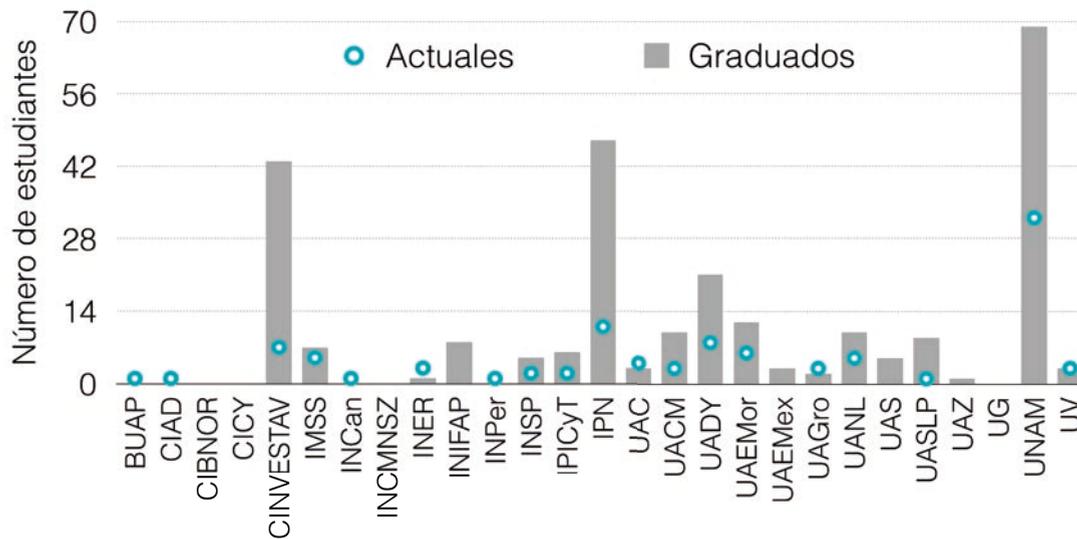


Figura 2.18- Estudiantes graduados (2006-2015) y actuales por institución. Maestría.

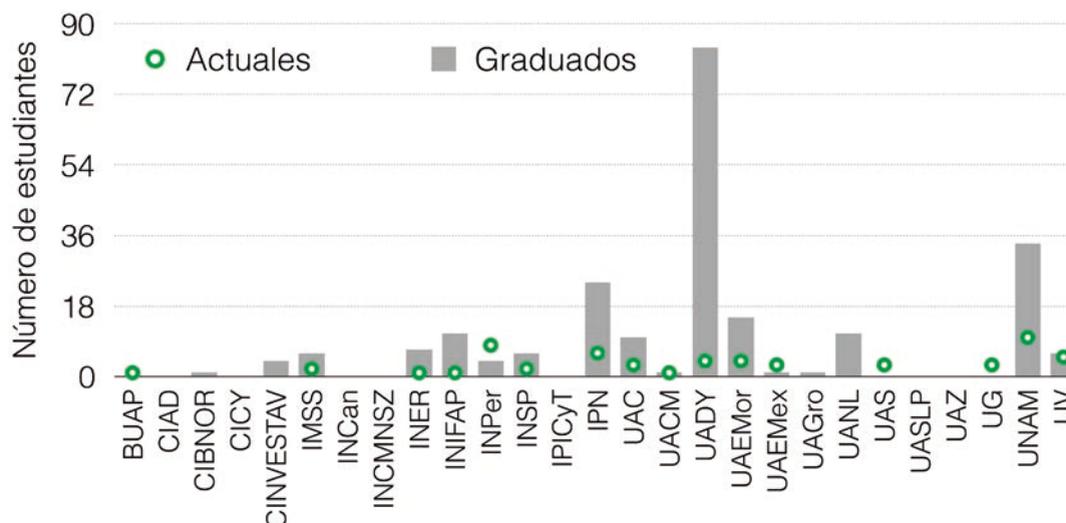


Figura 2.19- Estudiantes graduados (2006-2015) y actuales por institución. Licenciatura.

2.11 VINCULACIÓN CON EMPRESAS

Los investigadores en el país están vinculados principalmente con empresas regionales y nacionales, particularmente en el área de salud humana y salud animal, aunque también tienen relación con algunas empresas dedicadas a la producción agrícola y a la nutrición vegetal, así como con otras de corte biotecnológico (ver anexo B Vinculación con empresas). La colaboración con empresas internacionales es poco frecuente; sólo 2 de las más de 30 empresas con las que investigadores en virología interactúan son extranjeras, ambas de Estados Unidos. La vinculación academia-industria ocurre a través de prestación de servicios, asesorías, consultorías, desarrollo tecnológico y proyectos de investigación.

La vinculación con empresas es, sin lugar a dudas, un área en la cual la virología en México debe crecer, ya que ésta es escasa, lo que puede ser reflejo del limitado nivel de desarrollo de la industria farmacéutica mexicana interesada en la innovación tecnológica.

2.12 PATENTES

De acuerdo a la información en la página web de la Red Mexicana de Virología, los investigadores en el área han sometido para su registro 24 solicitudes de patente que se encuentran en trámite, más 9 concedidas, una licenciada y una en explotación (ver anexo C Patentes).

La mayoría de las solicitudes están hechas en México, tres en Estados Unidos, una en España, y otra en Argentina y Panamá, y finalmente una de ellas es una solicitud de patente al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

El número de patentes registradas por investigadores en el área de virología son bajas, probablemente como reflejo de la también baja actividad en esta área en las ciencias médicas y químico-biológicas en el país.

2.13 INFRAESTRUCTURA

En el anexo D Infraestructura de equipo mayor se enlistan los principales equipos con los que cuentan algunas de las instituciones en las que laboran investigadores del área de virología a nivel nacional. Se menciona la persona en cada institución, así como su correo electrónico, que puede servir como punto de referencia para solicitar acceso a los equipos. Igualmente se describe la institución, unidad o entidad académica, y el departamento en el que se encuentra el equipo.

La lista contiene citómetros de flujo, escáner Typhoon para imagenología biomolecular, microscopios confocales, microscopios electrónicos, termocicladores en tiempo real, sintetizadores de oligonucleótidos, equipos de secuenciación de DNA con química de Sanger y de secuenciación masiva de DNA, y espectrómetros de masas para análisis de proteínas. Varios de estos equipos forman parte de los Laboratorios Nacionales del CONACYT, entre los que se encuentran el Laboratorio

Nacional de Apoyo Tecnológico a las Ciencias Genómicas (LNATCG), el Laboratorio Nacional de Microscopía Avanzada (LNMA) y el Laboratorio de Análisis de Moléculas y Medicamentos Biotecnológicos (LAMMB).

2.14 CURSOS DE VIROLOGÍA

Los investigadores de la Red reportaron la impartición de 57 cursos en 30 diferentes instituciones en los cuales se cubre el tema de la virología; la mayor parte de ellos son cursos especializados que abarcan desde la virología general hasta la molecular, genómica, médica, aviar, agrícola, clínica, veterinaria, asociada a cáncer, inmunovirología, etc.

En el anexo E Cursos de virología se puede ver la lista completa de cursos, la institución que la imparte y su periodicidad, así como el nivel de estudios al que va dirigido.

2.15 PROGRAMAS DOCENTES

De acuerdo a la información provista en la base de datos de la página web de la Red, los estudiantes de posgrado de los investigadores registrados en el área de virología están inscritos en 54 programas de maestría impartidos en 24 instituciones diferentes, así como en 38 programas de doctorado en 17 instituciones.

En el anexo F Programas docentes se enlistan los diferentes programas de posgrado por institución, así como la categoría en que está clasificado en el CONACYT (en desarrollo, reciente creación, consolidado, internacional). Esta información se verificó directamente en la base de datos del CONACYT y/o en la página web de cada institución.

2.16 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El análisis realizado indica que en el área de la virología laboran en el país cuando menos 151 investigadores (en 109 grupos de investigación) adscritos a 37 diferentes instituciones en 21 entidades federativas. Aunque esto podría sugerir un desarrollo adecuado del campo en el territorio nacional, el grado de consolidación de las diferentes instituciones, en esta área en particular, y el nivel de desarrollo de los diferentes grupos, es dispar.

- La carencia o bajo número de investigadores en los estados del sureste del país es preocupante. Debe de impulsarse el desarrollo de la virología en esa región, la cual es clave para

la detección temprana de nuevos virus que tengan su origen en otros países latinoamericanos y que puedan ingresar al nuestro por la frontera sur.

- Es importante fortalecer el desarrollo de los investigadores en instituciones con desarrollo incipiente de la virología a través de diferentes mecanismos, como la creación y fortalecimiento de redes que favorezcan la interacción y movilidad de investigadores y estudiantes, que faciliten el acceso a tecnologías de punta, y que den un mejor uso de la infraestructura existente en el país. La creación de la Red Mexicana de Virología del CONACYT en 2015 es un paso importante en esta dirección, aunque también es deseable establecer redes en sectores más específicos de la virología que impulsen el crecimiento de áreas menos desarrolladas, como la virología vegetal y la acuicultura, entre otras.

- A pesar del reducido número de investigadores, existen en México grupos sólidos que pueden catalizar el avance del área. En este sentido, es importante incrementar el número de académicos, en particular en aquellas instituciones que se encuentran en grados incipientes o intermedios de consolidación. Sin embargo, es también importante apoyar a las instituciones más consolidadas, ya que de ellas emergen recursos humanos que pueden formar nuevos grupos de investigación y generar proyectos innovadores.

- El análisis realizado muestra que hay un aumento progresivo en la productividad y visibilidad de las publicaciones en el área (ver capítulo 3 Estado del arte de la investigación en virología en México), así como en la formación de recursos humanos de nivel posgrado, y existe también un número creciente de posdoctorantes mexicanos haciendo estancias en instituciones de calidad. Estos elementos sugieren que la virología en México está iniciando un proceso de consolidación; sin embargo, es necesario fortalecer este proceso, entre otras acciones, a través de la incorporación de las nuevas generaciones de investigadores en nuevos centros de investigación, que faciliten su interacción y aglutinen y coordinen sus esfuerzos para alcanzar una masa crítica que favorezca el desarrollo de proyectos básicos y tecnológicos más ambiciosos y de mayor impacto.

- Se identificaron 38 programas de doctorado con diversas orientaciones, en los que se forman los estudiantes que desarrollan proyectos relacionados con algún aspecto de la virología. Es importante analizar el contenido de estos programas y evaluar la conveniencia de establecer uno o varios programas específicos para formar recursos humanos especializados en virología.

- Es importante fortalecer la vinculación de los investigadores con la industria. En la actualidad ésta es escasa, aunque esto puede ser también reflejo del limitado nivel de desarrollo de la

industria farmacéutica mexicana interesada en la innovación tecnológica. Es también necesario impulsar la cultura y generar incentivos para proteger la propiedad industrial y aumentar el número de patentes.

- En conclusión, el análisis realizado identifica retos importantes para el desarrollo de la virología en el país, pero al mismo tiempo ofrece una perspectiva alentadora para su progreso con base en la creciente formación de recursos humanos, reflejo de un aumento en el número de investigadores, y en el desarrollo de líneas de investigación vigentes y atractivas que debieran impulsar el crecimiento de esta área del conocimiento que tiene un alto potencial para incidir en la calidad de vida de la población y que es estratégica para la seguridad nacional.

2.17 BIBLIOGRAFÍA Y MATERIALES DE REFERENCIA

CONACYT. Padrón PNPC. http://svrtmp.main.conacyt.mx/ConsultasPNPC/listar_padron.php
Foro consultivo, 2014. Edad y Género http://www.foroconsultivo.org.mx/asuntos/academicos/sni2014/resultados_comisiones_dictaminadoras_2014.pdf

CAPÍTULO 3
ESTADO DEL ARTE DE LA INVESTIGACIÓN EN VIROLOGÍA EN MÉXICO



Contenido

3.1 Resumen

3.2 Introducción

3.3 Tendencias y contexto internacionales

3.4 Producción e impacto de las publicaciones mexicanas en virología

3.5 Áreas de influencia

3.6 Colaboración en la investigación

3.7 Publicaciones por institución

3.8 Publicaciones históricas en el país (1960-2016)

3.9 Revistas en las que se publica en México

3.10 Mapas de competencia

3.11 Conclusiones y recomendaciones

3.12 Bibliografía y materiales de referencia

Carlos F. Arias*
Rosa María del Ángel
Ana Lorena Gutiérrez Escolano

***Coordinador del capítulo**

3.1 RESUMEN

En este capítulo se hace un análisis de la producción, orientación e impacto de las publicaciones nacionales en virología, dentro del contexto internacional.

El número de publicaciones dentro de la base de datos de Scopus, ubica a México en el lugar 27. Estados Unidos, China y la Gran Bretaña están en los tres primeros lugares. La mayor parte de las publicaciones del país, al igual que las mundiales, están orientadas hacia el campo de la medicina, y los sistemas virales que se estudian son igualmente parecidos, aunque en México existe también investigación en áreas que representan problemas regionales.

Aproximadamente la mitad de las publicaciones nacionales son en colaboración con instituciones internacionales, en general con los países más productivos, excepto China. Dentro de las principales instituciones en el área, sobresalen por su contribución la UNAM, el IMSS, el INSP, el CINVESTAV y el IPN.

Tres indicadores muestran que la investigación que se lleva a cabo en el país es de calidad: el 20% de las publicaciones están entre el 10% más citado mundialmente; estas publicaciones reciben un 92% más de citas que las esperadas a nivel mundial en el área; y en 20 diferentes enfermedades virales se resulta competitivo en la arena internacional, de acuerdo a los Mapas de Competencias definidos para las principales instituciones del país.

3.2 INTRODUCCIÓN

Como parte del diagnóstico del desarrollo y estado actual de la virología en el país, se analizó el estado del arte de la investigación en esta área, teniendo como referencia el contexto internacional. Este análisis incluyó, entre otros aspectos, una revisión de la producción e impacto de las publicaciones de instituciones mexicanas en el quinquenio 2011-2015, las tendencias de investigación, la colaboración internacional en la investigación, la producción por institución, así como los mapas de competencias de las principales instituciones nacionales, los cuales reflejan el avance y evolución de la virología en el país en los últimos años y nos permite conocer las fortalezas y debilidades de la investigación en esta área en México.

Para ello, se tomó como base el sistema SciVal de Elsevier, que usa como fuente la base de datos de Scopus, con datos a agosto de 2016. Es importante enfatizar que los artículos considerados en el presente análisis son sólo aquellos publicados en revistas indexadas en Scopus, por lo que pueden existir trabajos que no se hayan incluido en el mismo debido a que fueron publicados en revistas científicas no presentes en esta base de datos.

Para mayor información sobre las definiciones y los conceptos empleados por el sistema SciVal, ver las ligas a los archivos de la *Guía de SciVal* y el *Libro de Métricas de Snowball* en los materiales de referencia al final del capítulo.

3.3 TENDENCIAS Y CONTEXTO INTERNACIONALES

La búsqueda de publicaciones internacionales que aparecieron de 2011 a 2015 en revistas registradas en la base de Scopus, se llevó a cabo utilizando las palabras clave virus, *virus*, *viridae*, virion, viroid*, viroma, dengue, chikungunya, Zika, influenza, parainfluenza, HPV, HBV o HAC.

En promedio se detectaron 58,326 publicaciones por año, con una tendencia relativamente estable en el periodo (fig. 3.1). El análisis del número de citas ponderadas por disciplina, de acuerdo al parámetro *Field-weighted citation impact* de SciVal (definido como el número total de citas recibidas, divididas por el total de citas esperadas con base en el promedio global de citas en el campo), indica que esta área de investigación tiene un 12% más de citas que las esperadas a nivel mundial.



Figura 3.1- Publicaciones internacionales.

Los países ordenados por número de publicaciones se muestran en el cuadro 3.1 Primeros 50 países en publicaciones en el área de virología. Estados Unidos, China, Reino Unido, Alemania y Francia dominan este campo de estudio. México se encuentra en el número 27 del listado, sólo detrás de Brasil en Latinoamérica aunque con menos de un tercio de sus publicaciones. Entre los 50 países con más trabajos en el área se encuentran también Argentina, Colombia y Chile.

Si se analiza la producción por año, es de destacar el crecimiento notable de China, la cual aumentó aproximadamente un 60% su producción científica en esta área de 2011 a 2015, lo cual es una muestra más del impulso que está dando este país a la investigación científica (fig. 3.2). Por otro lado, en relación al área de impacto, la principal disciplina en la que se enmarcan las publicaciones a nivel internacional, es la medicina, con un 42% de los trabajos, seguida por la bioquímica, genética y biología molecular (17%) y la inmunología y microbiología en

Cuadro 3.1- Primeros 50 países en publicaciones en el área de virología (2011- ago 2016).

País	Publicaciones	País	Publicaciones
1 Estados Unidos	111971	26 Egipto	2740
2 China	40582	27 México	2697
3 Reino Unido	25327	28 Singapur	2632
4 Alemania	18502	29 Austria	2586
5 Francia	17391	30 Israel	2297
6 Japón	16651	31 Finlandia	2248
7 Italia	14115	32 Hong Kong	2159
8 Canadá	13687	33 Argentina	2112
9 India	13441	34 Grecia	2076
10 España	11575	35 Paquistán	2016
11 Australia	11441	36 Kenia	1902
12 Brasil	9419	37 Noruega	1895
13 Países Bajos	8971	38 Portugal	1849
14 Corea del Sur	8290	39 Uganda	1847
15 Suiza	7312	40 Malasia	1845
16 Sudáfrica	7269	41 Nigeria	1821
17 Bélgica	6007	42 Arabia Saudita	1775
18 Taiwán	5260	43 República Checa	1599
19 Suecia	4964	44 Nueva Zelanda	1567
20 Irán	4039	45 Irlanda	1397
21 Tailandia	3952	46 Colombia	1265
22 Turquía	3506	47 Hungría	1220
23 Polonia	3154	48 Vietnam	1115
24 Rusia	3041	49 Tanzania	1102
25 Dinamarca	3027	50 Chile	965

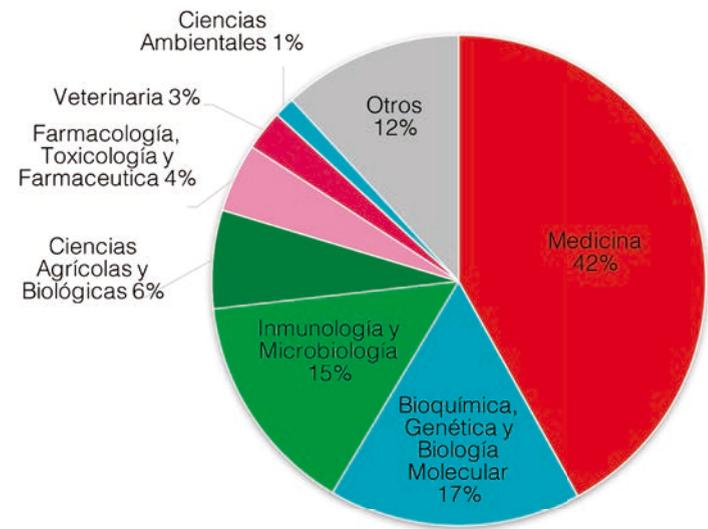


Figura 3.3- Disciplinas de impacto de publicaciones internacionales (2011- 2016).

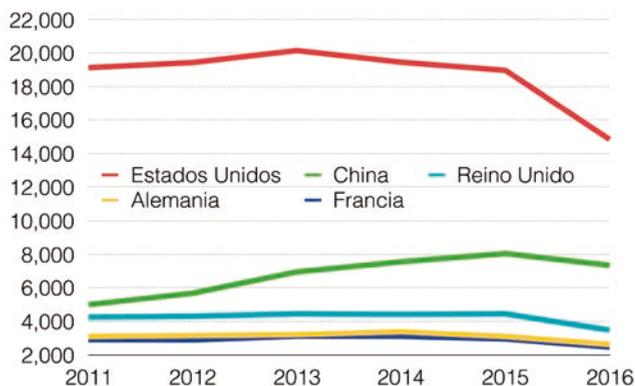


Figura 3.2- Primeros 5 países en publicaciones.

proporciones similares (15%), mientras que las ciencias agrícolas y biológicas únicamente constituyen un 6% de las investigaciones en el área (fig. 3.3). Estas proporciones claramente indican que el principal factor que promueve el estudio de virus es su relevancia en el área de la salud.

La figura 3.4 muestra de manera gráfica los conceptos más importantes y la tendencia que se observa en las publicaciones internacionales generadas en el periodo 2011-2015. El tamaño de la letra de los conceptos indica la relevancia, y el color la tendencia del mismo. Así, el color azul muestra una disminución de uso del concepto y el color rojo un crecimiento en las publicaciones de esta área del conocimiento en el periodo.

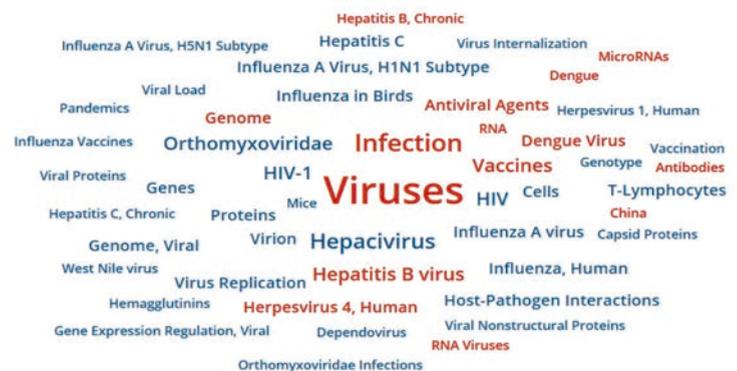


Figura 3.4- Nube de conceptos de publicaciones internacionales (2011-2015).



Figura 3.5- Publicaciones en México en el área de virología.

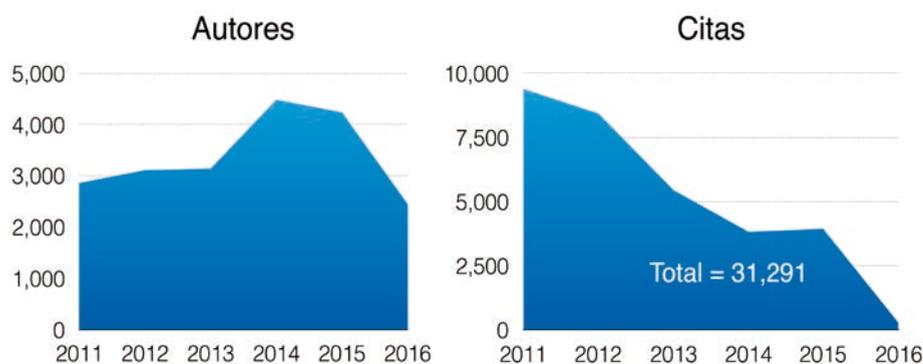


Figura 3.6- Autores y citas de publicaciones 2011- ago 2016.

Considerando que el corte de análisis fue diciembre de 2015, no es sorprendente que la palabra Zika no aparezca en la nube de conceptos; sin embargo en una búsqueda en PubMed realizada el 27 de febrero de 2017, el número de publicaciones con este concepto fue de 2,349, en comparación con 196 trabajos publicados a finales de 2015. Este hecho deja ver que una parte importante de las tendencias en investigación en el área de virus responde a las emergencias sanitarias o de salud. Por tanto, en el área de la virología los grupos de investigación deben ser capaces de responder con prontitud a enfermedades emergentes.

3.4 PRODUCCIÓN E IMPACTO DE LAS PUBLICACIONES MEXICANAS EN VIROLOGÍA

Para analizar las publicaciones en las cuales aparece cuando menos un investigador con adscripción a una institución nacional, se utilizaron en la búsqueda las mismas palabras clave mencionadas anteriormente, además de la afiliación al país México. La búsqueda se limitó a artículos, revisiones, cartas y notas.

En el periodo 2011 a agosto de 2016 se detectaron 2,562 publicaciones en esta área en el país, observándose un aumento gradual en el número de publicaciones por año, con un 15% de incremento entre 2011 y 2014 (fig. 3.5). Las publicaciones del periodo analizado recibieron 31,291 citas y participaron en ellas 15,479 autores, para un promedio de 6 autores por artículo (fig. 3.6).

Con base en las cifras anteriores, y considerando que la producción de México en esta área entre enero de 2011 y diciembre de 2015 fue de 2,260 publicaciones, su contribución al número de publicaciones globales en virología fue de 0.78% en el periodo. Como marco de referencia, en 2010-2014, las publicaciones totales (todas las áreas) de México fue de 0.57% de la producción de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), por debajo de Brasil, que es de 1.85%, y nuestro país ocupó el lugar 22 de 34 de los países miembros (CONACYT, 2014. Informe General del Estado de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, México, sección III.1). Estos números indican que la contribución de los investigadores mexicanos en el área de la virología es superior al promedio de la participación de mexicanos en publicaciones de todas las áreas.

El número de citas mide el impacto de un artículo en la comunidad científica o en la disciplina en la que se reporta, y se puede tomar como una referencia pertinente de calidad. Ponderadas por disciplina (Field-weighted citation impact), las publicaciones en México en el área de virología tuvieron, de manera sobresaliente, un 92% más de citas que las esperadas a nivel mundial.

Un indicador relevante del impacto de las publicaciones por investigadores con adscripción a instituciones nacionales en el área de la virología, es el hecho de que 20% de ellas se encuentran entre el 10% de las más citadas mundialmente (fig. 3.7), y aproximadamente 1 de cada 3 aparecen en revistas clasificadas dentro del 10% superior de las revistas científicas clasificadas en el SJR (SCImago Journal Ranking).

El indicador de las publicaciones más citadas representan una medida de "calidad ajustada" de los productos de investigación. En comparación con el área de virología, en México el 7.1% del total de sus publicaciones está entre el 10% más citado mundialmente (OECD Science, Technology and Industry Scoreboard 2015).

3.5 ÁREAS DE INFLUENCIA

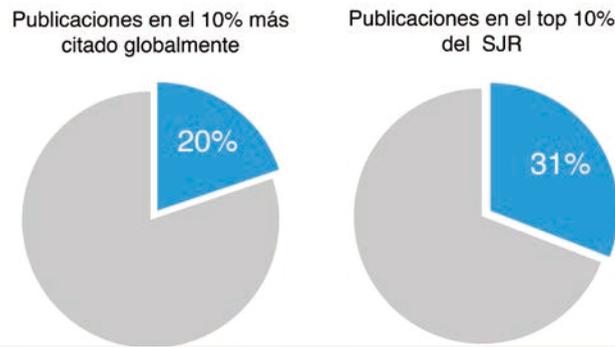


Figura 3.7- Publicaciones de México en el área de virología (2011-2016).

La distribución en las diferentes áreas que impactan las publicaciones en México son muy similares a la de las publicaciones internacionales, con una representación de los trabajos de instituciones mexicanas en las ciencias biológicas y agricultura, un poco mayor al internacional, con un 10% de las publicaciones (fig. 3.8).

La nube de los conceptos más importantes que aparecen en los documentos nacionales muestra también, en general, una coincidencia importante con los temas que aparecen más frecuentemente en las publicaciones mundiales, incluyendo el estudio de influenza, VIH, dengue, Epstein-Barr y hepatitis C, a los cuales se suman virus de interés particular para México y la región, como papilomavirus y rotavirus, así como el estudio de insectos vectores (fig. 3.9).

En general, la tendencia en nuestro país está más inclinada hacia estudios epidemiológicos, diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades virales, que al estudio fundamental de la biología de los virus.

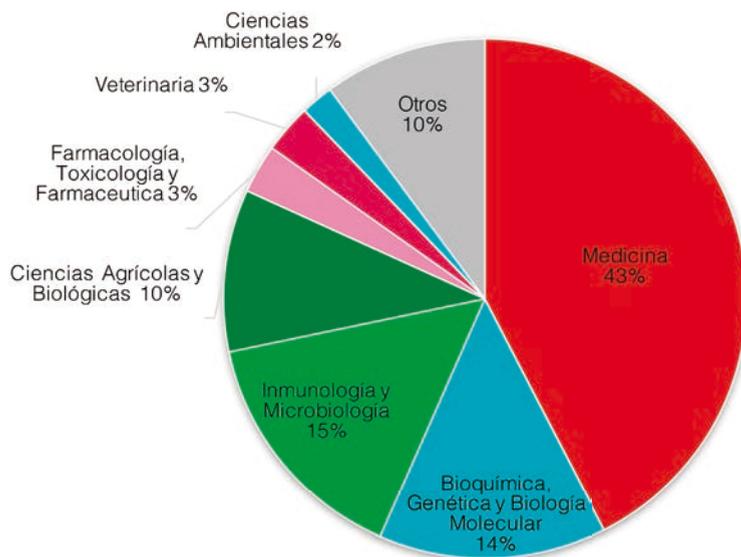


Figura 3.8- Disciplinas de impacto de publicaciones nacionales (2011-2016).

3.6 COLABORACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

Al analizar el país de afiliación de los diferentes autores de revistas en las que aparece al menos un investigador con adscripción a una institución mexicana, se puede observar que el 50% de las publicaciones en el periodo indicado se llevó a cabo en colaboración con otros países (fig. 3.10), mientras que las publicaciones totales (todas las áreas) en México tienen un componente de colaboración internacional del 40%. Esto es de interés ya que, analizadas a nivel de país, existe una relación positiva entre las colaboraciones científicas, particularmente las internacionales, y la calidad de las publicaciones, medida por el número de citas recibidas (OECD Science, Technology and Industry Scoreboard 2015, pp 130-131).

Las colaboraciones entre diferentes instituciones de México son menos frecuentes (20%), y uno de cada tres artículos son resultado de la colaboración de investigadores de la misma institución. Las publicaciones sin colaboración son las menos, con un 2.6%, reflejo de la naturaleza de investigación experimental del área, que se realiza usualmente en grupos de investigación. La baja frecuencia de colaboración entre instituciones nacionales es claramente un área de oportunidad para mejorar el número y calidad de las publicaciones de investigadores nacionales.

Estados Unidos es el país con el que México más colabora en esta área, seguido por España y Brasil. Además de Brasil, se encuentran otros 4 países latinoamericanos en la lista de los 20 países con los que México tiene más interacción. Es interesante



Figura 3.9- Nube de conceptos de publicaciones nacionales (2011- ago 2016).

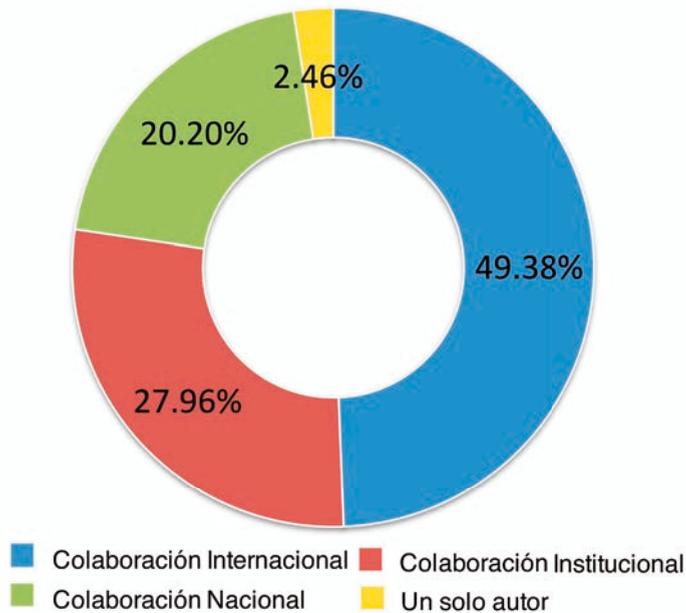


Figura 3.10- Colaboración en publicaciones (2011- 2016).

observar que dentro de los primeros colaboradores de México se encuentran los países con mayor productividad en virología, excepto China, que es segundo en la producción mundial y con la cual entre 2011 y 2016 se tienen menos de 50 artículos en conjunto, en contraste con Estados Unidos, con el que se publica una cifra de documentos cercana a 800 (fig. 3.11).

China es un nicho importante a considerar para futuras colaboraciones de investigadores mexicanos, debido a su notable tendencia al alza en el número de publicaciones y al apoyo decidido que el gobierno chino está dando a la ciencia (Nature, 2016).

3.7 PUBLICACIONES POR INSTITUCIÓN

La institución con más publicaciones en virología es la UNAM, con más de 100 publicaciones por año, seguida por el IMSS, el INSP, el CINVESTAV y el IPN (fig. 3.12). Entre las 30 principales instituciones en virología se encuentran 15 instituciones públicas de educación general, 6 Institutos Nacionales de Salud, 4 centros CONACYT y, de interés, una universidad privada.

La mayor parte de las publicaciones está concentrada en aproximadamente 10 instituciones, mientras que más de la mitad de las instituciones identificadas publican menos de 5 artículos de investigación por año (fig. 3.12).

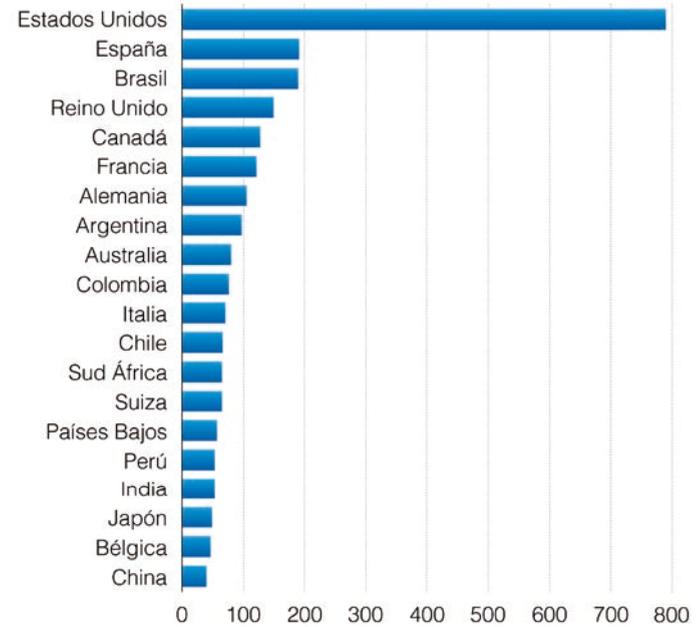


Figura 3.11- Países con los que México colabora (2011- 2016).

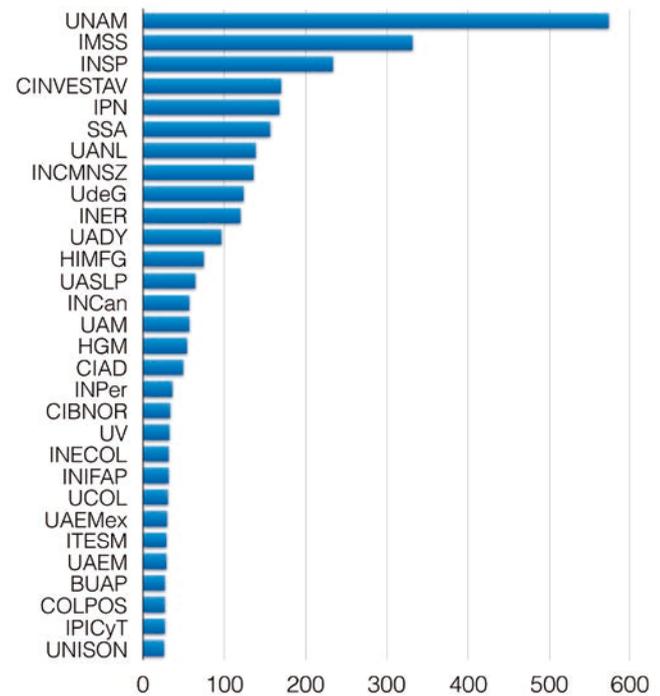


Figura 3.12- Publicaciones de instituciones mexicanas (2011- 2016).

3.8 PUBLICACIONES HISTÓRICAS EN EL PAÍS (1960-2016)

Las publicaciones en virología en el país empiezan de manera muy limitada y aislada en los años 50, con temas relacionados principalmente con el control de la viruela y el estudio de

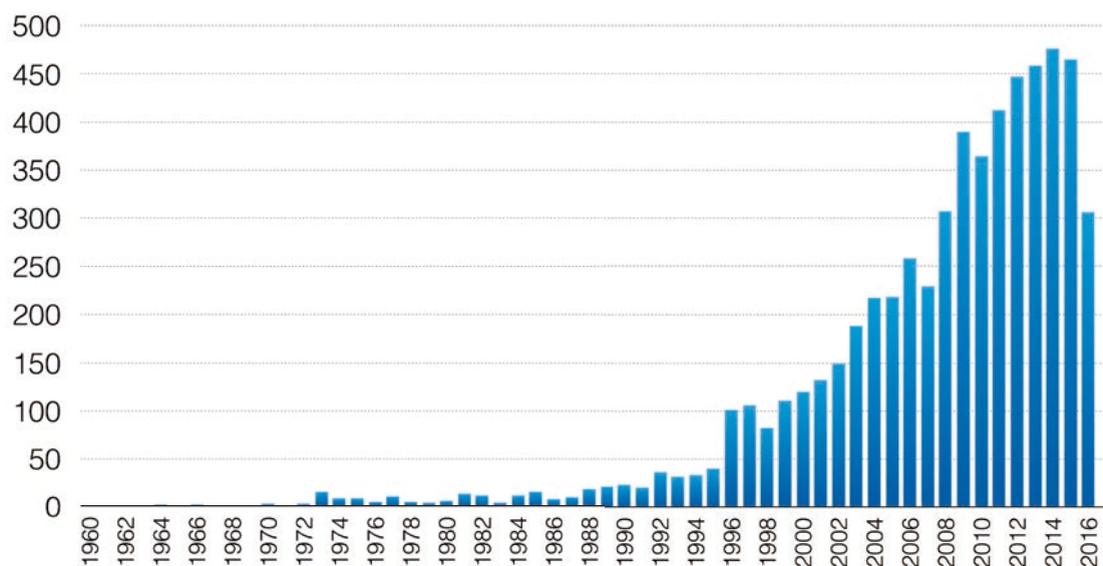


Figura 3.13- Publicaciones históricas de México en el área de virología (1960- ago 2016).

poliovirus. Aunque a partir de los años 60 estas publicaciones son un poco más continuas, no es sino hasta 1996 cuando se duplica la producción nacional, pasando de menos de 50 artículos al año a 100 (fig. 3.13). A partir de ese año el aumento en publicaciones fue notable, alcanzándose más de 470 en 2015.

Será interesante investigar qué fue lo que detonó el aumento de publicaciones en el país a partir de 1996. Uno de los elementos que pudo influir en el incremento fue la presencia, a partir de 1996, de los cuatro serotipos de dengue en la República Mexicana y el aumento en la frecuencia de las formas graves de la enfermedad. Además, en esos años, se pudo establecer una clara relación entre infección por papilomavirus y cáncer cervicouterino, aumentando el número de publicaciones en esta área.

3.9 REVISTAS EN LAS QUE SE PUBLICA EN MÉXICO

Es interesante observar las revistas en las que se ha publicado en el país en el área de virología, desde sus inicios. En la década de los 70 los trabajos aparecieron principalmente en revistas nacionales o regionales, como los Archivos de Investigación Médica, la Revista Latinoamericana de Microbiología, la Revista Médica del IMSS y Salud Pública de México, esto debido a la orientación médica de las primeras investigaciones y al inicio de trabajos, todavía no consolidados, sobre la epidemiología y biología de virus (fig. 3.14).

En los años 80 la revista del IMSS Archivos de Investigación Médica, editada en inglés a partir de 1992 como Archives of Medical Research, fue la más solicitada, además del

Boletín Médico del Hospital Infantil de México y la Revista Latinoamericana de Microbiología. Sin embargo, en esa década empiezan ya a publicarse más trabajos en revistas internacionales de la especialidad, como el Journal of Virology, Infection and Immunity y Virology.

En los 90, la Revista de Investigación Clínica (creada en 1993) y Archives of Medical Research dominan el panorama de las publicaciones mexicanas, seguidas por el Journal of Virology.

En la década de 2000 a 2009 se abre notablemente el abanico de revistas en las que se publica, aunque siguen dominando las revistas nacionales, en las cuales aparecen más del 50% de las publicaciones. En este periodo, también se incrementan las publicaciones en fitovirología que aparecen en la revista Agrociencia, publicada desde 1966 por el Colegio de Postgraduados de Chapingo (COLPOS). La tendencia de publicaciones en revistas especializadas internacionales, como el Journal of Virology, Vaccine y Virology, sigue en aumento. Se consolida la publicación en revistas de alto impacto, como Lancet y Journal of Infectious Diseases, y aparecen publicaciones en la revista AIDS.

A partir de 2010 hay un cambio importante en la tendencia de publicaciones, apareciendo como primer lugar PloS One, una revista de temas generales de la colección de las revistas de la Public Library of Science, promotora de las publicaciones de Acceso Abierto (Open Access). Hay también un aumento notable en las publicaciones en revistas internacionales en relación a las nacionales, aunque la Revista de Salud Pública se mantiene en segundo lugar. La dispersión en el número de revistas publicadas

aumenta, reflejo del crecimiento en la oferta de diferentes revistas internacionales especializadas en virología y el aumento de investigadores en esta área en el país (ver capítulo 4 Importancia de los virus en la salud pública).

3.10 MAPAS DE COMPETENCIAS

Se realizó un análisis más detallado de las contribuciones de las principales instituciones que publican en el área de virología en el país, utilizando la definición de mapas de competencias que genera el sistema SciVal. Estos mapas se basan en el análisis de co-citaciones entre artículos de una cierta área, y está diseñado para identificar fortalezas y debilidades a niveles institucional y nacional (ver cuadro 3.2 Conceptos básicos de los Mapas de Competencias).

En la figura 3.15 se presenta, como ejemplo, el mapa de competencias de la UNAM. El mapa muestra las competencias identificadas en todas las diferentes áreas que la Universidad cultiva. Cada color representa una disciplina o área del conocimiento (código de colores a la derecha) y cada círculo una competencia. Mientras más al centro está el círculo, es una competencia más multidisciplinaria, y el tamaño del círculo

indica el tamaño del área. *Grosso modo*, lo que representa la imagen son campos del conocimiento más específicos y no sólo las disciplinas generales creadas por las categorías de las revistas en que se publica.

En el quinquenio 2011-2015 se encontraron en la UNAM 2 competencias emergentes que tuvieran la palabra virus: Competencia emergente #41 – Papilomavirus y Competencia emergente #76 – Rotavirus (el número de la competencia está en función de todas las competencias institucionales detectadas, independientemente del área), mismas que se describen enseguida:

Competencia emergente #41 (ver panel 1)

- Palabras clave identificadas como las más frecuentes en la competencia: Uterine Cervical Neoplasms, Human papillomavirus 16, Papillomavirus Infections.
- Áreas en las que se clasifican las publicaciones identificadas: Biochemistry, Genetics and Molecular Biology; Medicine.
- Subáreas: General Medicine, Cancer Research, Oncology

Ésta, es una competencia emergente, porque tiene presencia significativa, aunque no es líder en ninguna de las tres áreas que se consideran: innovación, referencia o publicaciones.

Panel 1- Competencia emergente #41- Papillomavirus

	Publicaciones	Crecimiento anual	Citas
Publicaciones en el mundo	1,108	-4.20%	9,060
Publicaciones en México	43	-10.30%	292
Publicaciones en la Universidad Nacional Autónoma de México	17	-11.90%	102

Institución	País	Publicaciones en el área	Citas de esas Publicaciones	Fraccionalización de las Publicaciones
1 National Institutes of Health	EUA	40	558	12.9
2 University of Wisconsin	EUA	30	222	10.8
3 Harvard University	EUA	40	809	10.2
4 German Cancer Research Center	Alemania	31	314	9.6
5 Universidad Nacional Autónoma de México	México	17	102	8.4
6 University of Tartu	Estonia	12	84	8.3
7 University of Heidelberg	Alemania	24	315	7.8
8 CINVESTAV-IPN	México	14	61	7.6
9 Université de Montreal	Canadá	13	158	7.2
10 Northwestern University	EUA	13	185	6.9

Es importante hacer notar que la priorización de instituciones no está basada en el número de publicaciones, sino en la cuenta fraccionalizada de las mismas, la cual representa el número de publicaciones dividido por el número de instituciones que aparecen en cada publicación.

El liderazgo en innovación está representado por el porcentaje diferencial de las publicaciones de la institución en relación al país y al mundo (ver panel superior). Se puede ver que en el último año, comparado con el previo (2014), en la UNAM hubo un decremento de 11.9% en publicaciones.

	Publicaciones	Crecimiento anual	Citas
Publicaciones en el mundo	766	7.80%	6,038
Publicaciones en México	29	12.30%	181
Publicaciones en la Universidad Nacional Autónoma de México	22	17.40%	160

Institución	País	Publicaciones en el área	Citas de esas Publicaciones	Fraccionalización de las Publicaciones
1 Universidad Nacional Autónoma de México	México	22	160	15.3
2 National Institutes of Health	EUA	36	674	13.9
3 University of Melbourne	Australia	18	103	13.2
4 Stanford University	EUA	21	230	11.1
5 Center for Disease Control and Prevention	EUA	37	659	9.5
6 VA Medical Center	EUA	16	204	8.5
7 Baylor College Of Medicine	EUA	21	545	8
8 Chinese Academy of Medical Sciences	China	15	44	8
9 Universidad Nacional de Colombia	Colombia	10	30	7
10 Emory University	EUA	13	139	6.7

concentrado de las competencias emergentes de 16 instituciones analizadas.

Es de resaltar que en las 16 instituciones se identificó al menos una competencia emergente, la cual representa una fortaleza de la institución y también un área de oportunidad a consolidar. No es de sorprender que instituciones especializadas en el área de la Salud, como el IMSS y el INSP son las que tienen un mayor número de competencias emergentes, seguidos por la UADY y la UNAM. Y a nivel país sobresale, como fortaleza de investigación en el área de virología, el trabajo en VPH, dengue, influenza y hepatitis C, temas que fueron identificados como emergentes en 5 o más instituciones.

Competencia emergente #76 (ver panel 2)

- Palabras clave: Rotavirus; Rotavirus Infections; Viruses.
- Áreas: Medicine; Immunology and Microbiology.
- Subáreas: Virology, Infectious Diseases

En esta competencia la UNAM es líder en innovación a nivel mundial, ya que su número de publicaciones creció un 17.4% en el 2015 con respecto al año anterior, en comparación con las publicaciones en México (que tuvo un incremento de 12.3%) y del mundo (con un incremento de 7.8%). También es líder en publicaciones, ya que su cuenta fraccionalizada de los últimos 5 años fue de 15.3, superior al resto de instituciones a nivel mundial.

Considerando que el análisis de los mapas de competencias que lleva a cabo SciVal se restringe a los últimos cinco años, en este caso 2011-2015, se realizó el análisis de las áreas de competencia de las 16 instituciones que más producen en el país, en las que se encontrara la palabra virus, en los quinquenios 2007-2011, 2008-2012, 2009-2013, 2010-2014 y 2011-2015, para extender el tiempo de publicaciones considerado, y tener así un panorama más amplio del impacto de la investigación en virología que se lleva a cabo en cada institución.

En el cuadro 3.3 Competencias emergentes identificadas en los quinquenios comprendidos entre 2007 y 2015 se puede ver el

3.11 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Actualmente México cuenta con un número razonable de instituciones involucradas en el estudio de virus, y en muchas de ellas se lleva a cabo investigación de alta calidad, competitiva a nivel internacional, como muestran las citas recibidas a las publicaciones y las competencias emergentes identificadas.

Si bien la investigación en el área de virología en México ha ido en aumento, sobre todo en la última década, ésta sigue siendo limitada y es importante promover, impulsar y consolidar su desarrollo en las diversas instituciones nacionales, como un área estratégica de seguridad nacional.

Dada la importante contribución a la investigación en el área de virología de Estados Unidos, China, Reino Unido, Alemania y Francia, es importante aumentar las colaboraciones con instituciones e investigadores de estos países para fortalecer nuestra virología, en particular con China, que en la actualidad ocupa el lugar 20 en las colaboraciones mexicanas.

Si bien muchas de las publicaciones generadas en México tienen un importante componente clínico y epidemiológico, las colaboraciones internacionales pueden favorecer un incremento

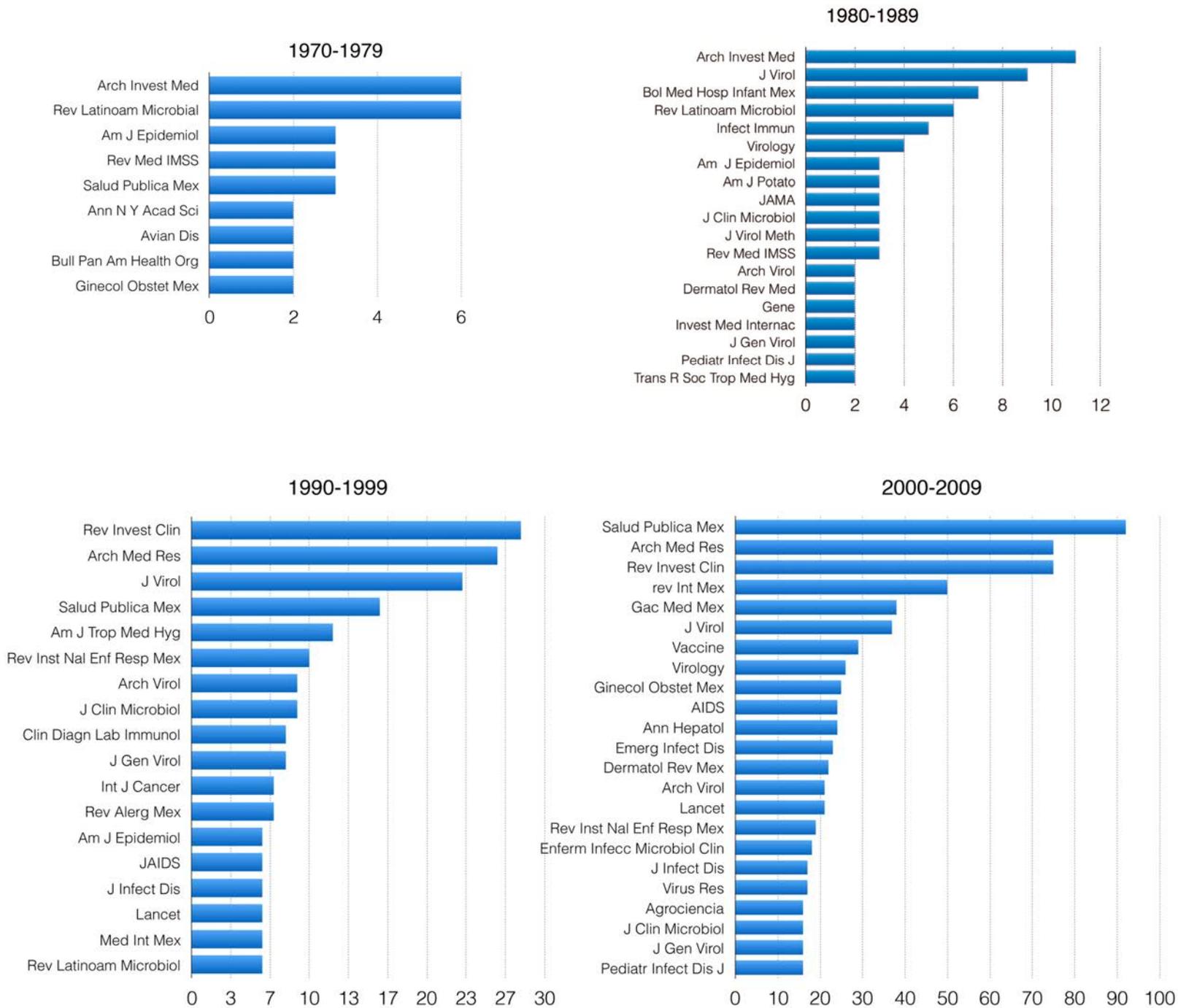


Figura 3.14- Revistas en las que han aparecido las publicaciones nacionales, a partir de 1970.

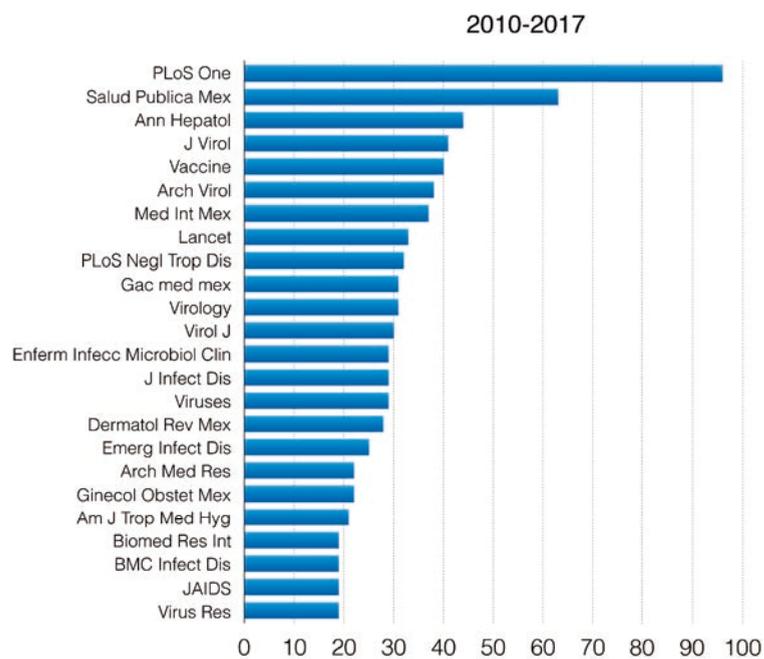


Figura 3.14- Revistas en las que han aparecido las publicaciones nacionales, a partir de 1970.

en la investigación básica, así como proyectos de mayor envergadura que contribuyan al mejor control y prevención de las patologías virales en nuestro entorno.

Para mejorar el impacto y calidad de la investigación en virología en el país, así como su contribución social, es importante:

- Incrementar la formación de recursos humanos de alto nivel y competencia en el área.
- Apoyar colaboraciones de grupos de investigación mexicanos con investigadores líderes en el campo a nivel nacional e internacional.
- Fortalecer la formación de grupos de investigación que den respuesta rápida a emergencias sanitarias y de salud relacionadas con virus.
- Impulsar innovaciones tecnológicas que permitan un mejor control y prevención de la infecciones virales.

Universidad Nacional Autónoma de México

Áreas de competencia - 2015

EC#41- Virus del papiloma humano
EC#76- Rotavirus

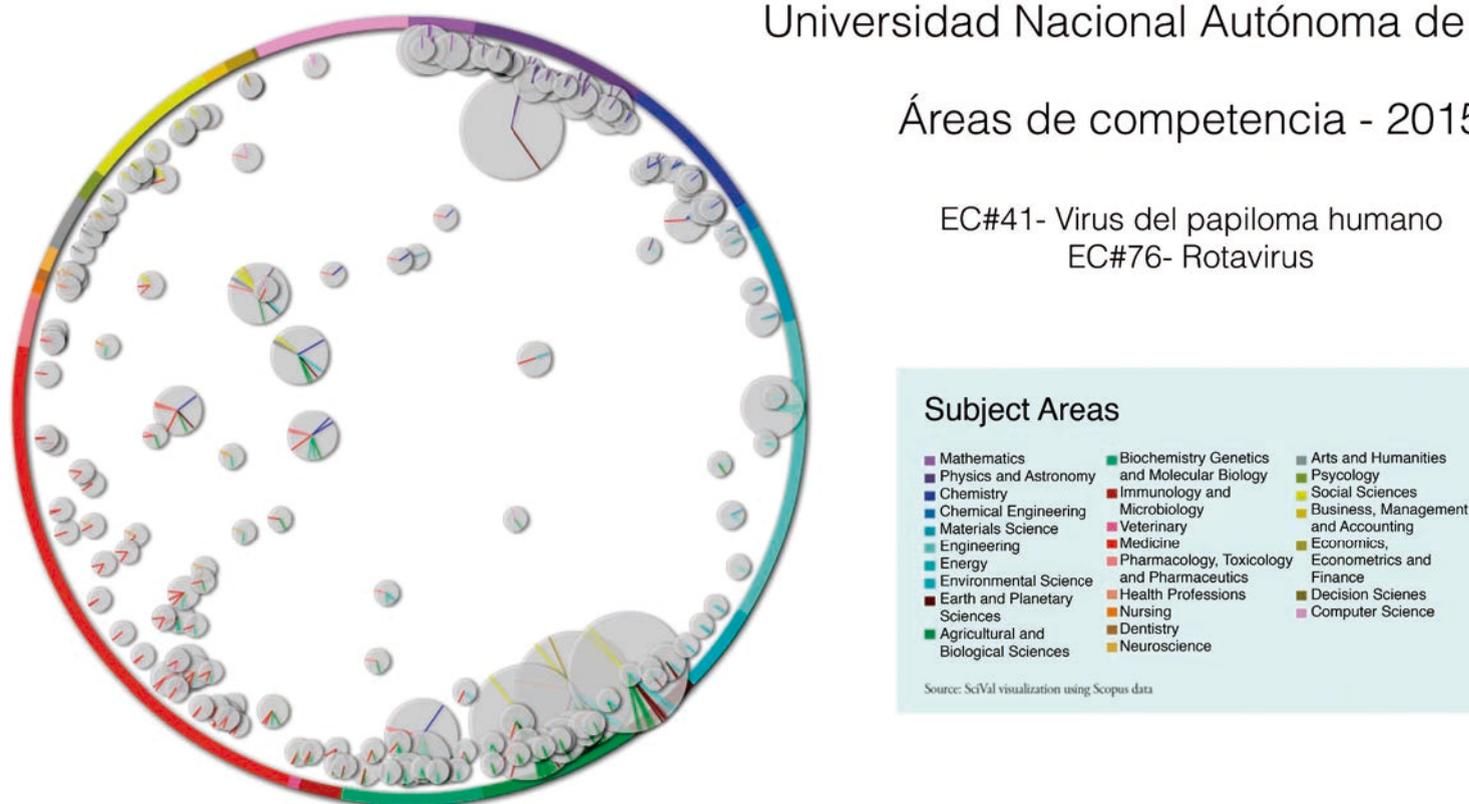


Fig 3.15- Áreas de competencia UNAM 2015.

Cuadro 3.2- Conceptos básicos de los Mapas de Competencias.

Para definir los Mapas de Competencias, el sistema de SciVal, en lugar usar la clasificación y el impacto de las revistas en donde aparecen los artículos, analiza patrones de citación entre los diferentes trabajos, que permiten identificar temas específicos de investigación y dan una visión de las competencias emergentes dentro de la institución, las que se pueden convertir en estratégicas. Para mayor información, ver Materiales de Referencia. El análisis se hace por períodos de 5 años.

Algunos elementos y conceptos generales para entender los *mapas de competencias* son:

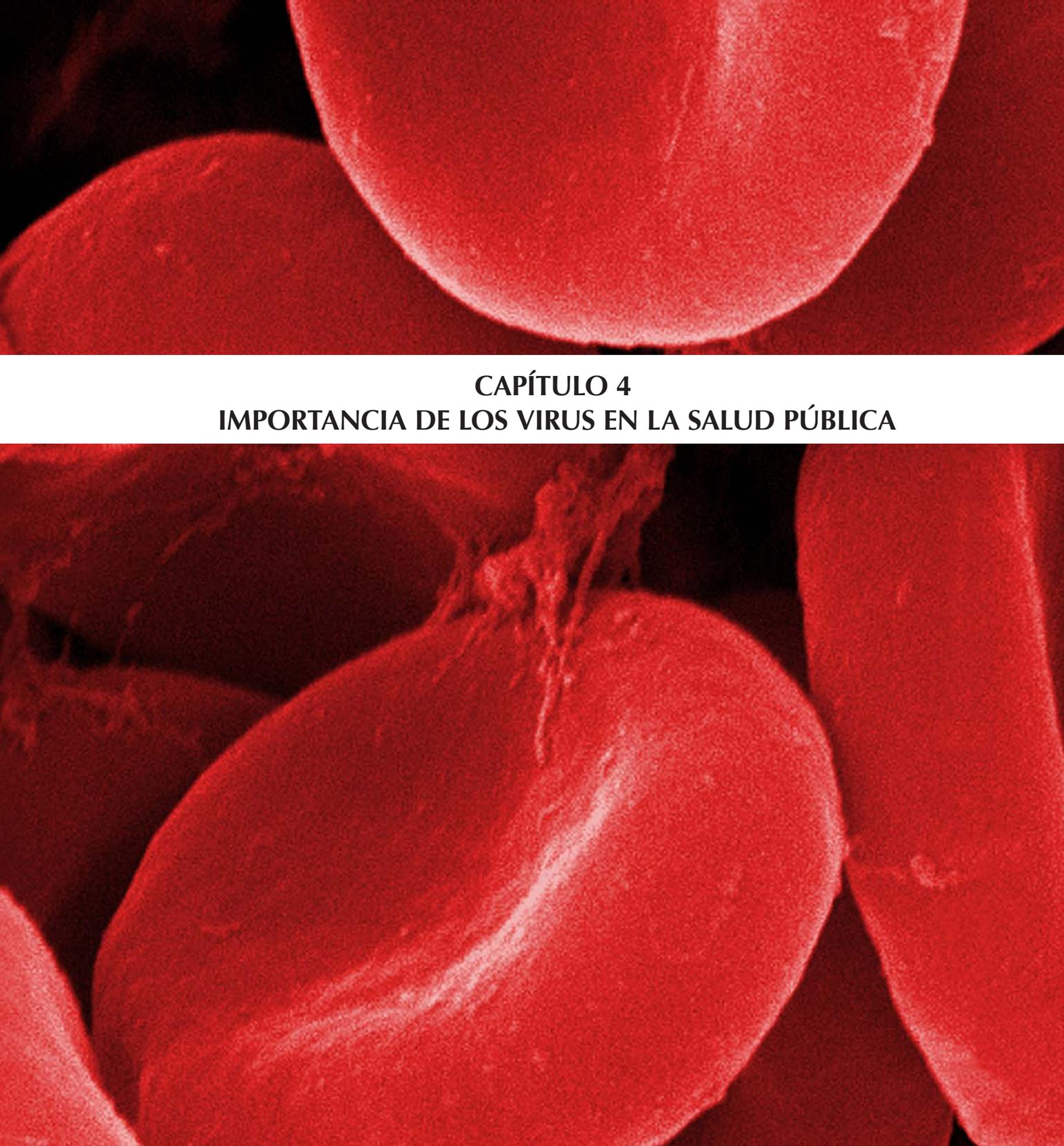
- Una *competencia* representa una fortaleza de investigación donde la institución, de manera global, ha obtenido una posición de liderazgo, aún si no es considerada la número uno a nivel mundial en cuanto a innovación, número de publicaciones o citas, que son los tres parámetros que se evalúan.
- Las competencias se dividen en emergentes y distintivas.
- Para que un área de investigación sea considerado como una *competencia emergente*, la institución debe demostrar una alta competitividad a nivel internacional en innovación, número de publicaciones o número de citas en esa área, aún si no es la número uno a nivel mundial.
- Para ser identificada como una *competencia distintiva*, además de ser la número uno a nivel internacional en al menos uno de los parámetros antes mencionados para las competencias emergentes, debe representar un área de investigación significativamente grande, de acuerdo a los criterios de SciVal (ver Materiales de Referencia).
- Definición de los parámetros empleados:
 - Líder en innovación.* Evalúa el crecimiento anual (que puede ser positivo o negativo) en el número de publicaciones en los últimos 5 años, de una institución dada, para una competencia determinada; el último diferencial se presenta en los cuadros de crecimiento anual (ver texto). El promedio de los últimos 5 años indica si la competencia es la número uno a nivel internacional en innovación. Este es un indicador de qué tan recientes son las publicaciones de la institución en el área considerada.
 - Líder en número de publicaciones.* Es aquella institución que, en la *competencia* considerada, haya tenido el valor más alto en el número "fraccionalizado" de publicaciones (ver texto) en el periodo de 5 años considerado.
 - Líder en referencias.* Se basa en el número de publicaciones "altamente citadas" de la institución, calculada con base en el valor de RRS (*Relative Reference Share*); ver los Materiales de Referencia para mayor información. El liderazgo en esta área es una medida de cuán influyente puede ser la institución en un campo determinado.

3.12 BIBLIOGRAFÍA Y MATERIALES DE REFERENCIA

- CONACYT, 2014. Informe General del Estado de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, México. <http://www.siicyt.gob.mx/index.php/transparencia/informes-conacyt/informe-general-del-estado-de-la-ciencia-tecnologia-e-innovacion/informe-general-2014/1572-informe-general-2014/file>
- OECD, 2015. OECD Science, Technology and Industry Scoreboard 2015: Innovation for growth and society, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/stiscoreboard-2015-en>
- Nature, 2016. Vol 534:451 (<http://www.nature.com/news/science-in-china-1.20120>)
- Snowball Metrics Recipe Book. Edition 2. June 2014 (se obtiene con la colaboración de diversas universidades alrededor del mundo). https://www.snowballmetrics.com/wp-content/uploads/snowball-recipe-book_HR.pdf
- SciVal User Guide. Elsevier Research Intelligence. Jun 30 2105. <https://www.elsevier.com/research-intelligence/resource-library/scival-metrics-guidebook>
- Preguntas frecuentes. SciVal Spotlight. https://projects.unizg.hr/_download/repository/Spotlight_FAQ_for_Helpfile_v_4.pdf

Cuadro 3.3 Competencias emergentes identificadas en los quinquenios comprendidos entre 2007 y 2015.

INSTITUCIÓN	VIRUS	VPH	DENV	Flu	VIH	HepC	Herpes	WSSV	Rota	Hanta	PRRS	Saramp	HepB	RSV	Gemini	Bunya	CMV	Rabia	BVDV	VON	Fagos Salmonella	
UNAM		X							X	X											X	
IMSS		X	X	X		X	X		X			X	X									
INSP		X	X	X	X	X	X		X													
CINVESTAV		X	X													X						
IPN								X														
SS				X						X												
INCMNSZ				X	X	X																
UdeG		X	X			X																
INER				X	X																	
UADY			X				X									X		X		X		
UASLP											X						X					
INCAN		X			X																	
HGM		X																				
CIAD						X		X			X											X
CIBNOR								X														
UV															X							

A microscopic view of several red blood cells, which are biconcave discs, stained in a deep red color. The cells are arranged in a cluster, with some overlapping. The central indentation of the cells is clearly visible, giving them a characteristic appearance. The background is dark, making the red cells stand out.

CAPÍTULO 4
IMPORTANCIA DE LOS VIRUS EN LA SALUD PÚBLICA

Contenido

4.1 Resumen

4.2 Introducción

4.3 Área estratégicas

4.3.1 Arbovirus

4.3.2 Virus gastrointestinales

4.3.3 Virus respiratorios

4.3.4 Virus del papiloma humano

4.3.5 Virus hepatotrópicos

4.3.6 Virus de la inmunodeficiencia humana

4.4 Conclusiones y recomendaciones

4.5 Bibliografía

Jaime Berúmen Campos

Rosa María del Angel*

Ramón A. González

María F. Gutiérrez Escolano

Juan E. Ludert

Hilda Montero

Mayra Cruz Rivera

Juan Salas Benito

Gilberto Vaughan

***Coordinadora del capítulo**

4.1 RESUMEN

Los virus son agentes causales de varias de las enfermedades de mayor importancia para la salud pública de cualquier país. México entra al siglo XXI con varias de estas enfermedades controladas a través de los esquemas nacionales de vacunación y la vigilancia permanente; sin embargo, el país también enfrenta retos por la aparición de enfermedades emergentes o re-emergentes, el surgimiento de variantes genéticas con resistencia a fármacos o con presentaciones clínicas desconocidas y aumentos en los costos de tratamiento y control.

En este capítulo se revisa el quehacer de la virología en México relacionada con agentes virales causantes de enfermedades en humanos que, dada su prevalencia en la población o la morbilidad y mortalidad asociadas a ellas, se consideran de importancia para la salud pública mexicana. El análisis revela que existen enfermedades virales como el dengue, las gastroenteritis, la influenza, VIH o el cáncer de cuello uterino que reciben gran atención por parte de los investigadores del país; mientras que otras, como enfermedades virales respiratorias diferentes a influenza, o las hepatitis virales, a pesar de su importancia, permanecen “desatendidas” desde el punto de vista de investigación. Las causas para dicha “desatención” son varias, pero ciertamente reflejan la necesidad de robustecer y de aumentar la capacidad instalada para hacer investigación en virología que tenemos en el país.

El capítulo cierra con conclusiones y recomendaciones sobre aspectos a mejorar, a fin de fortalecer esta área en México.

4.2 INTRODUCCIÓN

Aunque resulta difícil cuantificar el impacto neto de las infecciones virales en la salud pública mundial, es fácil intuir que las infecciones causadas por virus se cuentan entre los flagelos que mayor daño han causado a la humanidad a lo largo de la historia. Baste citar como ejemplo a la viruela, que a pesar de ser una enfermedad relativamente reciente para los humanos, ha sido una de las enfermedades más mortíferas y temidas que la humanidad haya conocido, hasta su certificada erradicación en el año 1980. De igual manera merecen especial mención por su gran importancia para la salud pública universal, la poliomielitis, la influenza y más recientemente el SIDA.

El siglo XXI encuentra a México con un esquema nacional de vacunación de amplia cobertura que incluye al virus de la hepatitis B, al rotavirus y a los virus del sarampión, rubeola y papiloma. Igualmente, lo encuentra con políticas públicas efectivas para el manejo de la influenza a través de campañas de prevención y vacunaciones efectivas, y a la poliomielitis prácticamente ya erradicada.

Sin embargo, el país continúa lidiando con millones de casos anuales de infecciones respiratorias diferentes a la influenza, o de gastroenteritis por calicivirus, o con repetidas epidemias de dengue, y enfrenta ahora nuevas infecciones virales como el chikungunya y el Zika; por lo tanto, los costos en los presupuestos de salud pública, y la morbilidad y mortalidad que las infecciones virales causan, continúan siendo considerables. Por ejemplo, un estudio reciente estima que el IMSS invierte el equivalente a más de 90 dólares norteamericanos en el tratamiento de cada caso ambulatorio de dengue y más de 1,600 en cada caso hospitalizado (Zubieta-Zavala et al., 2016).

Entre los años 1995 y 2015 se reportaron más de 600 mil casos acumulados de dengue en México, de los cuales el 11% se consideraron casos de dengue severo. A estos costos habría que sumar el dinero invertido en las campañas de control de vectores.

Es deber del estado garantizar la salud pública a través de medidas de prevención, así como del diagnóstico y el tratamiento oportuno de los pacientes y de la vigilancia epidemiológica para la detección y control de epidemias causadas por virus; pero las experiencias recientes con Ébola en África y con chikungunya y Zika en América, sugieren que el control o erradicación de algunas enfermedades virales sólo será seguido por la emergencia de otras nuevas u olvidadas, o por la posible introducción de enfermedades importadas, como el MERS (de sus siglas en inglés, *Middle East respiratory síndrome*) asociado a un nuevo coronavirus. Por lo tanto, las enfermedades virales parecen destinadas a presentar siempre nuevos retos a las autoridades de salud pública, que se sumarán a los ya presentes.

Es deber de los virólogos mexicanos, como comunidad, no solo expandir el conocimiento básico de la virología y formar recursos humanos de alta calidad, sino también aportar herramientas de prevención y diagnóstico que ayuden a las autoridades, al menos parcialmente, a controlar o aliviar el impacto tremendo que las infecciones virales representan para cualquier comunidad.

4.3 ÁREAS ESTRATÉGICAS

4.3.1 Arbovirus

Antecedentes

El término *Arbovirus* se refiere a todos aquellos virus que son transmitidos a sus huéspedes vertebrados a través de la picadura de artrópodos, generalmente mosquitos o garrapatas. En general reciben su nombre de acuerdo a la enfermedad que producen, como el virus de la fiebre amarilla, o a la región geográfica donde fueron aislados por primera vez, como es el caso del virus del Zika. La mayoría de ellos se agrupan en 3 familias: *Togaviridae*, *Flaviviridae* y *Bunyaviridae*.

En México, los arbovirus encuentran un nicho adecuado para su replicación debido a las condiciones climáticas y geográficas que permiten el desarrollo del vector y su contacto con la población humana. Dentro de las principales arbovirosis que se han encontrado y estudiado en México destacan el dengue, la encefalitis del virus del Oeste del Nilo (West Nile Virus, WNV), la fiebre por chikungunya y más recientemente la fiebre por Zika; sin embargo, estudios realizados en Tamaulipas, Chihuahua y Durango han revelado la transmisión del virus de la encefalitis equina venezolana (VEE), el de la encefalitis de San Luis (SLEV), los virus Flanders, Turlockrus y Trivittatus (Sudia et al., 1975), y de manera más esporádica, los virus Bunyamwera (Scherer et al., 1967) y Bussuquara (Ulloa et al., 2003).

Dengue

El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia *Flaviviridae* y es el arbovirus más importante, no sólo en América, sino en todo el mundo, amenazando la salud de millones de personas que habitan zonas urbanas, suburbanas y rurales (Gomez-Dantes y Willoquet, 2009; Mercado-Curiel et al., 2006).

Es el agente causal de una infección que puede cursar asintómicamente o manifestarse clínicamente como una fiebre leve o como una enfermedad severa, potencialmente mortal, que involucra hemorragias y choque hipovolémico (Mercado-Curiel et al., 2006). Es transmitido al hombre por mosquitos del género *Aedes*, donde *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son los dos vectores más importantes en México (Cime-Castillo et al., 2015; Ibanez-Bernal et al., 1997). El DENV es sin duda el virus más estudiado a nivel nacional debido al importante problema de salud que representa para el país.

Hasta julio del año 2016, según la base de datos del PubMed usando las palabras de búsqueda “dengue y México”, se han publicado aproximadamente 152 artículos realizados en instituciones mexicanas sobre DENV en revistas indexadas. Entre ellos destacan los estudios de aspectos moleculares del ciclo de replicación del virus con 36% de los trabajos publicados, que incluyen estudios sobre mecanismos de replicación, participación de proteínas celulares en el ciclo replicativo, identificación de receptores, estudios sobre las funciones de las proteínas virales, vías metabólicas afectadas por la infección, mecanismos de patogénesis, identificación de cepas y estudios filogenéticos; en segundo lugar, con cerca del 25% de los trabajos, aquellos dedicados a la epidemiología, y en tercer y cuarto lugar, con un 20 y 19%, respectivamente, se encuentran trabajos dedicados a la inmunología y a estudios de la interacción virus-vector.

Dentro de los artículos relacionados con inmunología se incluyen aquellos que estudian la seroprevalencia en la población con fines epidemiológicos, pruebas inmunológicas enfocadas al estudio de posibles vacunas y la respuesta inmune inducida por el virus en

el ser humano, así como su asociación con las formas graves de la enfermedad.

Los trabajos relacionados con los mosquitos vectores se enfocan a mecanismos de transmisión del virus, detección del mismo en el vector, participación de moléculas del vector en el ciclo de replicación viral y a su competencia vectorial. En una menor proporción se encuentran estudios de tipo clínico, o encaminados al diagnóstico, tratamiento, prevención e identificación de posibles reservorios animales. Hay que destacar que aunque los trabajos enfocados a la prevención sólo ocupan un 10% de las publicaciones, México ha participado de manera importante en los estudios de Fase III de la vacuna de Sanofi Pasteur para prevenir la infección por DENV (Hadinegoro et al., 2015; L'Azou et al., 2016).

La investigación sobre DENV en México se realiza en varias instituciones, entre las que destacan el CINEVESTAV con el 41% de los artículos publicados, la UNAM (21%), el IPN (17%), el INSP (14%), la UADY (13%), el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) (11%) y el IMSS (10%).

En varias ocasiones los trabajos se han realizado en colaboración con instituciones de los Estados Unidos (principalmente con la Universidad de Colorado y la Universidad de Texas), y de manera menos frecuente con instituciones de Brasil, Colombia, Honduras y Uruguay.

Virus del Oeste del Nilo

El segundo arbovirus más estudiado en México es el virus del Oeste del Nilo (o West Nile Virus, WNV) el cual, al igual que el DENV, pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*.

El WNV es transmitido por mosquitos del género *Culex* principalmente a aves; los caballos y seres humanos son solo huéspedes accidentales. La infección por WNV en el hombre produce fiebre, ataque al estado general, anorexia, náuseas, vómito, cefalea, mialgias y trastornos neurológicos (Cruz-Pacheco et al., 2009; Tellez et al., 2006).

Aunque en Estados Unidos ha sido el agente causal de algunas muertes, en México no es realmente un problema de salud pública ya que no se han detectado casos en humanos (solo en animales, especialmente en aves migratorias), por lo que el número de trabajos relacionados con este arbovirus es mucho menor que con dengue.

A la fecha, de acuerdo a los registros del PubMed, se han publicado 30 artículos sobre el WNV en México en revistas indexadas, de los cuales un 50% están dedicados a estudios de seroprevalencia en diferentes animales, como caballos y aves, detección del virus en mosquitos, así como la búsqueda de otros reservorios animales. Otro 30% de los trabajos están relacionados con la

epidemiología y el 2% con aspectos moleculares, principalmente estudios de la secuencia del genoma y filogenéticos. Sin embargo, también se encuentran trabajos enfocados a diagnóstico, inmunología, tratamiento y aspectos clínicos.

A diferencia de lo observado con el dengue, la UANL y la UADY son las instituciones que más trabajos sobre WNV han publicado, con un 30% cada una, seguidos por la UNAM y la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales (CPA) con un 10%; finalmente, la Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH), el IPN, la Secretaría de Salud de Nuevo León, el Centro Regional de Investigaciones en Salud Pública de Tapachula (CRISP) y el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (CENAVECE) de la SSA, aporta cada una cerca del 7% de los trabajos publicados.

Las colaboraciones internacionales son, nuevamente, hechas con los Estados Unidos, donde destacan la Universidad de Colorado, El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos, la Universidad de Texas, La Universidad de California, y la Universidad de Iowa, aunque también hay trabajos en colaboración con el Departamento de Biotecnología del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria de España, el Departamento de Virología de las Fuerzas Armadas, el Instituto de Ciencias Médicas de Tailandia, la Universidad Hokkaido en Japón y la Agencia de Salud Pública de Canadá.

Virus de la encefalitis equina

El VEE es un alfavirus perteneciente a la familia *Togaviridae* que fue, hasta el arribo del virus chikungunya, el más importante en América.

Como su nombre lo indica, afecta principalmente caballos ocasionándoles fiebre, encefalitis y muerte, aunque puede ocasionalmente infectar humanos causándoles encefalitis severa. Este virus es transmitido principalmente por mosquitos *Psorophora confinnis* y *Psorophora columbiae* (Moncayo et al., 2008; Turell et al., 2006).

Los trabajos que se han realizado en México están enfocados principalmente a la detección del virus en mosquitos, la búsqueda de posibles reservorios animales y la documentación de la enfermedad en equinos; pero no se encontraron trabajos enfocados al tratamiento, la prevención o aspectos moleculares del ciclo replicativo viral.

Las instituciones principalmente responsables de estos trabajos son el INSP, el Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP), la CPA, la Secretaría de Agricultura y Ganadería (SAGARPA) y el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (ISET), con la colaboración de instituciones estadou-

nidenses, principalmente de la Universidad de Texas, el Colegio de Medicina de la Universidad de Cornell, el Departamento de Agricultura de Fort Collins, Colorado y el Departamento de Salud de Tennessee.

Virus chikungunya

El CHIKV es un miembro del género *Alfavirus*, familia *Togaviridae*, que fue inicialmente descrito en Tanzania en 1952 y que es transmitido por mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Alpuche-Aranda y Lopez-Gatell, 2015).

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre elevada, artralgias y artritis, cefalea, náuseas, vómito y erupción cutánea. Aunque las complicaciones son raras puede desarrollarse artritis crónica que puede llegar a ser incapacitante y afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes (Barrera-Cruz et al., 2015).

Los primeros casos autóctonos mexicanos de la infección por este virus se registraron en 2013. El pico del brote por CHIKV se presentó en 2015, reportándose un total de 11,394 casos de noviembre de 2014 a diciembre de 2015. Durante 2016 el número de casos se redujo considerablemente.

Los trabajos de investigación sobre el CHIKV en México son a la fecha escasos y se han centrado principalmente en estudios clínicos, epidemiológicos y en la detección del virus en mosquitos vectores. Las principales instituciones que se han dedicado al estudio de este virus en nuestro país son el INSP y la UANL, y en menor grado el InDRE, el IPN, la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la SSA, los Servicios Estatales de Salud del Estado de Guerrero, la UADY y el INSP en Cuernavaca, Morelos. La institución con la que mayormente han realizado trabajos en colaboración es sin duda la Universidad de Texas.

Virus del Zika

El virus Zika (ZIKV) es otro miembro de la familia *Flaviviridae* también transmitido al hombre por mosquitos del género *Aedes*, que ingresó a México en el año 2015 y que causa una enfermedad febril muy semejante a la de dengue y chikungunya; es decir, los pacientes presentan fiebre, cefalea, erupción cutánea, mialgias y artralgias, astenia y edema de las extremidades inferiores y conjuntivitis. Sin embargo, un problema grave con este virus es su asociación con malformaciones congénitas, como microcefalia, y trastornos neurológicos en niños nacidos de madres infectadas, o como el síndrome de Guillain-Barré en adultos (Barrera-Cruz et al., 2016; Del Carpio-Orantes, 2016).

Además de la transmisión por el mosquito vector, el ZIKV es capaz de ser transmitido por contacto sexual y de manera vertical de madre a hijo durante el embarazo.

A pesar del ingreso reciente del ZIKV al país, los trabajos relacionados con este agente han ido aumentando hasta ser casi tres decenas y están principalmente enfocados a la epidemiología, a la descripción del cuadro clínico o a revisar la literatura; pero ciertamente, vigilar la evolución de la epidemia del Zika en México es una tarea de muchísima importancia para autoridades y comunidad científica por igual.

La institución que ha generado la mayoría de los trabajos al respecto es el IMSS, seguido del CINVESTAV, la Dirección General de Epidemiología (DGE), la UNAM y el InDRE. Las instituciones extranjeras con las que se ha tenido colaboración en los trabajos del ZIKV son principalmente de los Estados Unidos pero también hay trabajos con la colaboración de instituciones en Colombia, China, Arabia y Brasil.

Virus de la encefalitis de San Luis

Se ha reportado la circulación en México del virus de la encefalitis de San Luis (SLEV), el cual también es un flavivirus transmitido a aves por mosquitos del género *Culex* (Kopp et al., 2013). Sin embargo, los trabajos encontrados sobre este agente hechos en México fueron sólo tres, enfocados todos a la detección en mosquitos y a estudios de seroprevalencia en animales, los cuales fueron realizados por la UNAM y el INSP, con la colaboración internacional de la Universidades de Emory (EU), de Sam Houston (EU), de Michigan (EU) y de Bonn (Alemania), y del Instituto Robert Koch (Alemania).

Tendencias internacionales

En los últimos años el estudio de los arbovirus ha ido en aumento, sobre todo por el número creciente de infecciones por estos agentes en el mundo. La presencia de continuos brotes de DENV y WNV, junto con la emergencia de salud originada por el brote de ZIKV en Brasil y el actual resurgimiento del YFV también en Brasil y Colombia, a pesar de la vacunación existente en ese país, ponen de manifiesto la necesidad de estudiar a estos virus en mayor profundidad y el riesgo siempre latente que ellos representan.

Durante 2016, la emergencia de ZIKV llevó a muchos investigadores relacionados al área de virología a iniciar estudios con este virus. Nunca se había visto un número tan alto de publicaciones relacionadas con un virus como las que se realizaron con ZIKV durante 2016. Sin embargo, aún quedan retos muy importantes que resolver, como son encontrar métodos efectivos de control de los mosquitos vectores, contar con vacunas efectivas y métodos de diagnóstico sensibles y específicos al igual que buenos tratamientos antivirales. Ello, sin dejar atrás los retos en la biología de los virus y los mecanismos de patogenia viral.

Estado de desarrollo del área en el país

Mientras que DENV y WNV han recibido la mayor atención entre los arbovirus estudiados en México, agentes como CHIK y ZIKV han comenzado a ser estudiados más intensamente en respuesta a su impacto en salud pública, mientras que otros, como el VEE, apenas siguen siendo estudiados. Con el tiempo, y de acuerdo al grado de distribución en el país, el número de trabajos relacionados con CHIKV o ZIKV se espera se incremente, especialmente porque ya se cuenta con la experiencia en el estudio de DENV, la cual debe poder trasladarse a estos dos nuevos agentes.

Otro aspecto importante a resaltar en relación a la investigación sobre arbovirus en México es el enfoque de los trabajos. Para el caso de DENV se ha trabajado prácticamente en todas las áreas, pero para los demás arbovirus los trabajos se concentran principalmente en estudios epidemiológicos, dejando a un lado la prevención y el tratamiento; es decir, el desarrollo de vacunas y la búsqueda de compuestos con actividad antiviral, los cuales son claves para generar estrategias contra las infecciones ocasionadas por estos virus. Finalmente, también hay que destacar que la realización de los trabajos de investigación en arbovirus se limita sólo a ciertas instituciones, muchas de ellas ubicadas en la Ciudad de México.

Necesidades particulares y prioridades para México

Uno de los primeros aspectos a resaltar es la necesidad de fomentar el desarrollo de la investigación en otras instituciones en el interior de la República para fortalecer la generación de conocimiento en esta área. Sobre todo, sería deseable generar conocimiento en las áreas geográficas en donde las infecciones con arbovirus son más importantes, como en el sureste del país.

Por otro lado, la mayoría de las colaboraciones realizadas en México se han hecho con instituciones de los Estados Unidos, lo cual resulta lógico dada la vecindad geográfica y el liderazgo científico de ese país; sin embargo, sería deseable incrementar los lazos con otros países latinoamericanos con los que se comparten problemas de salud pública y animal.

Finalmente, las áreas prioritarias de estudio de arbovirus en los próximos años deben ser aspectos de la biología de los virus y patogenia de las enfermedades que producen, nuevos métodos de diagnóstico, mejora de los métodos de control de los mosquitos, al igual que el diseño y desarrollo de vacunas y/o tratamientos antivirales.

4.3.2 Virus Gastrointestinales

Antecedentes

Uno de los principales problemas de salud pública asociados a agentes virales a nivel mundial son las gastroenteritis virales, las cuales se caracterizan por inflamación del estómago e intestinos. Los síntomas más comunes son diarrea, dolor abdominal, fiebre y vómito. Generalmente estas infecciones revierten solas, pero la pérdida de líquidos por la diarrea y el vómito puede generar una rápida deshidratación y, si el individuo, especialmente niños menores de un año, no es hidratado de manera adecuada, puede ser causa de muerte.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2014a; OMS, 2014b) reporta que en 2014 las gastroenteritis son una de las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial, representando un 2.7% de las defunciones anuales. Estas infecciones se pueden presentar a cualquier edad, pero los niños menores de cinco años son los más afectados, siendo la segunda causa de muerte en este grupo poblacional, con 760,000 muertes al año y 1,700 millones de casos (OMS, 2013; Walker et al., 2013). Los adultos mayores y personas con inmunosupresión también presentan infecciones gastrointestinales severas, que pueden ser causa de muerte.

En México, las infecciones gastrointestinales son la segunda causa de atención médica en niños de 1 a 4 años y en adultos de 25 a 44 años de edad, pero afortunadamente estas enfermedades han dejado de figurar dentro de las 10 primeras causas de mortalidad. Para el año 2015 se reportaron 4,899,424 casos de infecciones intestinales, con una tasa de 1.8 fallecimientos por cada 100 mil habitantes (SSA, 2015a).

Los virus como causa de gastroenteritis

El tracto gastrointestinal resulta ser una vía fácil para la entrada de patógenos al organismo; así, la ingesta de alimentos y bebidas contaminadas suele ser la forma más común por la que se adquieren estas infecciones. Existen diversos agentes causales de gastroenteritis: bacterias, parásitos y virus. Se han realizado estudios epidemiológicos en diversas partes del mundo y en diferentes temporadas del año con el objetivo de conocer los agentes causales. Un meta-análisis muestra que los patógenos que se asocian a infecciones gastrointestinales varían entre países desarrollados y países en vía de desarrollo, siendo las bacterias las que predominan en estos últimos, mientras que los virus son predominantes en los países desarrollados (Fletcher et al., 2013).

El término “virus entérico” se refiere a aquellos virus que generan gastroenteritis. Sin embargo, es importante aclarar que existen virus, como el virus de la hepatitis A o E, poliovirus o coxsackievirus que, aunque ingresan al organismo por vía oral y se replican inicialmente en el tracto entérico, la patología más importante

que pueden causar es resultado de su replicación en, y daño a, órganos extra-intestinales, no en el tracto gastrointestinal, por lo que no se consideran como virus entéricos.

Los virus responsables de gastroenteritis se caracterizan por ser muy estables, ya que requieren transitar a través del estómago, en donde se encuentra un bajo pH y enzimas digestivas, hasta llegar a sus células blanco en el intestino. Esta estabilidad es un problema para su control, ya que generalmente permanecen en superficies contaminadas y fómites, o son contaminantes de algún alimento o agua durante largos periodos de tiempo. Otro problema para el control de estos virus es el gran número de reservorios que tienen en la naturaleza.

Norovirus

Los norovirus pertenecen a la familia *Caliciviridae*; son uno de los agentes etiológicos más comunes de gastroenteritis en todo el mundo y en todas las edades, estimándose que causan alrededor del 62% de las diarreas que ocurren en la comunidad (Payne et al., 2013).

Las infecciones por norovirus son generalmente autolimitadas y de corta duración; sin embargo, en algunos pacientes mayores de 60 años, y en pacientes inmunodeprimidos, pueden ser causa de infecciones prolongadas, hospitalización y muerte (Kambhampati et al., 2015).

Los norovirus tienen un genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva. Existen 6 grupos denominados GI a GVI, que se definen con base en la proteína viral estructural VP1; los grupos I, II y IV infectan a humanos (Ramani et al., 2014). Estos virus presentan cambios antigénicos frecuentes, de tal manera que surgen cepas nuevas constantemente que hacen poco efectiva la respuesta inmune y ocasionan brotes continuos en la población. Actualmente, el genotipo GII.4, de circulación universal, ha sido asociado a una mayor patogenicidad y mayor número de muertes (Kambhampati et al., 2015).

En México los norovirus representan una carga de morbilidad importante. Estudios realizados con muestras de heces recolectadas de niños con diarrea que acuden a los servicios de emergencia, muestran una prevalencia de alrededor del 30%, y análisis filogenéticos indican la circulación del genotipo GII.4 de manera predominante (Gomez-Santiago et al., 2012). Existen grupos de investigadores mexicanos interesados en establecer una metodología rápida y económica para la detección de norovirus en muestras de heces y en el estudio del ciclo de replicación viral (Cancio-Lonches et al., 2011; Lopez-Manriquez et al., 2013).

Rotavirus

Los rotavirus pertenecen a la familia *Reoviridae*. Son virus no envueltos que poseen 3 capas de proteína que rodean a un genoma de RNA segmentado de doble cadena. Existen varios serotipos que se clasifican tomando como base a las proteínas virales de superficie VP4 (tipos P) y VP7 (tipos G). En la actualidad se han descrito 37 tipos P y 27 tipos G entre rotavirus humanos y animales; sin embargo, sólo los tipos G1, 2, 3, 4 y 9 y los tipo P[4] y P[8] son frecuentes en humanos.

Los rotavirus son causantes de gastroenteritis a cualquier edad, aunque son más frecuentes en población pediátrica, en la cual son causa de una alta mortalidad. Información reciente estima que la mortalidad por rotavirus en niños menores de 5 años de edad pasó de 296 mil defunciones en 2008 a 215,000 en 2013, con una ligera reducción de las muertes por diarrea debidas a rotavirus de 39% a 37% en este mismo periodo (Tate et al., 2016). Un reciente estudio multicéntrico de enfermedades entéricas realizado con 20 mil niños en siete ciudades de Asia y África, mostró que los rotavirus siguen siendo la principal causa de diarrea en infantes, a pesar del hecho de que en 2006 se licenciaron dos vacunas atenuadas en más de 100 países (Kotloff et al., 2013).

En México, la vacuna contra rotavirus está incluida en la cartilla nacional de inmunizaciones, lo cual ha llevado a una disminución de la mortalidad por este agente de entre 35 y 50% (Gastanaduy et al., 2013; Paternina-Cacedo et al., 2015), y a una disminución de hospitalizaciones de alrededor del 40%. Existen grupos mexicanos de investigación interesados en emplear tecnología de punta para desarrollar una vacuna alternativa que brinde una mayor protección contra la infección y contra formas graves de la enfermedad (Badillo-Godinez et al., 2015; Lappalainen et al., 2014; Pastor et al., 2014; Rodriguez-Limas et al., 2014). Estos virus son ampliamente estudiados en el país, lo cual ha generado información relevante sobre su biología y estructura, incluyendo la función de las proteínas virales, los diversos pasos del ciclo de replicación del virus y la respuesta celular a la infección (Arias et al., 2015; Lopez y Arias, 2006, 2012).

Astrovirus

Los astrovirus pertenecen a la familia *Astroviridae*. Son virus con genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva. Estos virus se han asociado al 2-9% de las gastroenteritis infantiles en todo el mundo (Vu et al., 2017). Se han descrito 8 genotipos en humanos basados en la secuencia del marco de lectura abierta 2 (ORF2) que codifica para la proteína de la cápside. Sin embargo, últimamente se han identificado nuevos serotipos en humanos, con alta divergencia filogenética, y más relacionados a los astrovirus de animales, que se han asociado a casos de meningitis y encefalitis, especialmente en individuos inmunocomprometidos (Vu et al., 2017).

En México existen pocos estudios epidemiológicos que permitan evaluar la prevalencia de este virus como agente causal de gastroenteritis. En un estudio que incluye cinco regiones del país, se encontró que este patógeno se encuentra en un 4.6% de los niños con diarrea y en un 2.6% en niños asintomáticos, porcentajes que coinciden con la prevalencia promedio reportada en otros países. Los tipos 1 y 3 fueron reportados como los más frecuentes (Mendez-Toss et al., 2004).

Los astrovirus son estudiados por investigadores mexicanos para entender sobre su ciclo de replicación, las funciones de las proteínas virales, su estructura antigénica y el receptor viral, así como para identificar y caracterizar las proteínas celulares que participan en la morfogénesis y replicación viral (Méndez y Arias, 2013).

Adenovirus

Los adenovirus, pertenecientes a la familia *Adenoviridae*, son virus con genoma de DNA de doble cadena. Existen 7 especies virales, dentro de las cuales hay 63 serotipos, definidos por ensayos de neutralización y más recientemente por genotipificación. Los adenovirus son causa importante de infecciones respiratorias, oculares y gastrointestinales a cualquier edad, pero afectan principalmente a personas inmunocomprometidas. La mayor parte de los serotipos se asocian a problemas respiratorios (ver sección 4.3.3) mientras que los que se han asociado a gastroenteritis son el 40, 41 y 52 (Smith et al., 2010). En México existen pocos estudios sobre la prevalencia o la biología de estos virus. Un estudio reciente encontró que están presentes en alrededor del 10% de los niños hospitalizados con gastroenteritis (Martina et al., 2013).

Nuevos virus asociados a infecciones gastrointestinales

Recientemente, las técnicas de secuenciación masiva han permitido la identificación de nuevos virus asociados a casos esporádicos o brotes de gastroenteritis; entre estos nuevos agentes están los virus Aichi, cosavirus, picobirnavirus, Saffold virus, Salivirus, bufavirus, tusavirus, poliornavirus y recovirus (Munnink y van der Hoek, 2016). A pesar de que estos virus se encuentran en heces de personas con gastroenteritis, su papel como agentes etiológicos de la enfermedad aún no es claro. En la actualidad no existen grupos mexicanos dedicados al estudio de los nuevos agentes virales asociados a gastroenteritis.

Tendencias internacionales en el área

Los países en desarrollo son los más afectados por las enfermedades gastrointestinales. Históricamente, los rotavirus han sido la causa más común de gastroenteritis, y a pesar del uso de vacunas que han provocado una reducción importante de casos, cientos de miles de personas siguen siendo infectadas. El estudio de los

norovirus han tomado auge recientemente, ante las evidencias de que causan infecciones de manera frecuente en la población general. Además, los astrovirus y adenovirus, para los cuales aún no existen vacunas, provocan diarreas que requieren de atención médica y hospitalización.

A pesar del conocimiento generado sobre los virus gastrointestinales en el ámbito en la biología básica, falta mucho por lograr. Recientemente hubieron dos avances importantes que sin duda darán un brío renovado a la investigación en virus gastrointestinales: el primero es el desarrollo de un eficiente sistema de genética reversa para rotavirus (Kanai et al., 2017), y el segundo es el desarrollo de enteroides intestinales humanos que han mostrado ser permisivos a la replicación de norovirus (Ettayebi et al., 2016). Ambos acontecimientos tendrán un alto impacto en la comprensión en el ciclo de replicación del virus y su patogénesis, información que será fundamental para el desarrollo de métodos innovadores de prevención, tratamiento y control de enfermedades virales gastrointestinales. Igualmente, en el área de vacunas se sigue avanzando, obteniendo vacunas cada vez más económicas y estables (Santosham y Steele, 2017).

Por otra parte, estudios iniciales que han caracterizado el viroma intestinal utilizando técnicas de secuenciación masiva, han mostrado que tanto virus bacterianos como de eucariontes pueden estar presentes en el organismo en ausencia de enfermedad y pueden condicionar algunos estados de salud y enfermedad. Sin duda que éste es un campo de gran interés internacional que se desarrollará rápidamente en los próximos años.

Los métodos de diagnóstico de los virus en general y de virus gastrointestinales en particular, siguen teniendo altos costos y son de difícil acceso para la mayoría de la población, concentrándose en laboratorios especializados y en hospitales; sin embargo, es importante contribuir a asegurar un tratamiento adecuado y oportuno, así como poder detectar las variantes que circulan en la población.

Si bien hay interés en avanzar en la implementación de políticas de salud en diversos países sobre las buenas prácticas de higiene y el saneamiento del agua, lo que ha favorecido la disminución de la morbilidad y mortalidad por diarrea, es necesario desarrollar nuevos programas de intervención para continuar disminuyendo el impacto de las infecciones gastrointestinales y sus complicaciones.

Estado de desarrollo del área en el país

La investigación en México sobre virus gastrointestinales, se orienta principalmente a la generación de conocimiento básico sobre el ciclo de replicación de los virus, la generación de vacunas, el diagnóstico y la epidemiología. La contribución de investigadores mexicanos al estudio de rotavirus, calicivirus, astrovirus y

adenovirus ha sido relevante y en algunos casos los grupos de investigación han alcanzado un reconocimiento internacional importante, convirtiéndose en líderes en su campo.

Existe el interés de desarrollar vacunas mejoradas contra rotavirus así como una vacuna contra la infección por astrovirus, la cual no existe en la actualidad. La vigilancia y detección de variantes virales que pudieran tener una virulencia modificada es una tarea del InDRE, en donde realiza vigilancia epidemiológica sobre norovirus, rotavirus, sapovirus, adenovirus y astrovirus; hay también diversos grupos en el país interesados en el estudio de la epidemiología molecular y filogenia de estos virus. Es importante resaltar que el desarrollo de tratamientos antivirales y el desarrollo de vacunas son áreas con poca atención en el país.

Necesidades particulares y prioridades para México

- Generar conocimiento epidemiológico-molecular que permita identificar los virus más frecuentes y cómo éstos evolucionan en el tiempo, para llevar a cabo una vigilancia epidemiológica efectiva.
- Conocer los factores de riesgo de adquirir o agravar las infecciones para establecer estrategias adecuadas de intervención, incluyendo implementación de vacunas; esto permitiría conocer la prevalencia y los grupos de riesgo en cada población.
- Llevar a cabo investigación básica que permita, con base en la biología y estructura del virus y su interacción con la célula, encontrar blancos para el desarrollo de fármacos y estrategias antivirales para controlar la replicación del virus, y puedan ser usados como agentes terapéuticos.
- Generar métodos de diagnóstico optimizados para cepas de circulación nacional que logren detectar eficientemente al patógeno de manera rápida y económica.
- Identificar los determinantes de protección contra la infección viral que permitan generar vacunas de uso local para abaratar los costos de prevención.
- Llevar a cabo estudios multicéntricos de casos y controles de niños hospitalizados por gastroenteritis y de niños con infecciones gastrointestinales comunitarias, para reevaluar la frecuencia y diversidad de cepas de diferentes virus gastrointestinales que circulan en el país, a 10 años de la introducción de la vacuna de rotavirus. En particular, es importante determinar si los genotipos de rotavirus que circulan actualmente se han modificado por las campañas de vacunación contra este agente; determinar la frecuencia de diferentes serotipos de astrovirus, con especial atención a los nuevos serotipos que se han asociado a problemas neurológicos en humanos; y determinar la frecuencia de los genotipos más frecuentes de norovirus. En general este tipo de estudios permitiría redefinir la prevalencia de los diferentes virus y

explorar la existencia de virus no descritos hasta ahora, utilizando la secuenciación de nueva generación.

- Iniciar proyectos dirigidos a caracterizar la diversidad y dinámica del viroma gastrointestinal en condiciones de salud y enfermedad, tanto en niños como adultos, para determinar su posible influencia en la composición del bacterioma y en el estado fisiológico del hospedero.

4.3.3 Virus Respiratorios

Antecedentes

Las enfermedades del tracto respiratorio continúan siendo la causa más frecuente de visitas médicas y hospitalizaciones en el mundo, y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, particularmente en niños menores de 5 años y en personas de la tercera edad, aunque la mortalidad está en su mayor parte asociada a países con baja economía.

La OMS reportó que en 2010 murieron 7.6 millones de niños en este rango de edad. Las infecciones respiratorias agudas fueron las que reclamaron la mayor cuota, con 1.1 millón (14.1%) de fallecimientos por neumonía. En México, de acuerdo a la SSA, la primera causa de morbilidad en niños menores de 5 años en 2015 fueron las infecciones respiratorias agudas, con cerca de 7 millones de casos en ese año (>23 millones de casos para la población en general), mientras que en 2011 se registraron 2,245 muertes en menores de 5 años y 15,500 en mayores de 65 años debido a este tipo de padecimientos (SSA, 2015b).

Los virus respiratorios son responsables de una gran proporción de enfermedades en adultos y niños, que van desde el resfriado común hasta neumonías severas. Estudios en diversas partes del mundo han mostrado que hasta el 70- 80% de los casos de infecciones respiratorias agudas en niños pueden ser de etiología viral (Feigin, 2005; Taboada et al., 2014), y desde hace muchos años se conocen como patógenos importantes diversos virus, incluyendo el de la influenza, virus sincicial respiratorio, parainfluenza, adenovirus, rinovirus y coronavirus. Sin embargo, en la última década se ha reportado la presencia de varios virus nuevos en el tracto respiratorio de infantes, tales como metaneumovirus, las especies NL63 y OC43 de coronavirus, bocavirus, enterovirus 68 y parechovirus, entre otros.

Las infecciones respiratorias pueden clasificarse por su capacidad de afectar: i) vías respiratorias altas, que involucran nasofaringe, orofaringe, laringe, tráquea, oído y senos paranasales y ii) vías respiratorias bajas que se asocian a tráquea, bronquios y pulmones. A continuación se describen los principales virus asociados a enfermedades respiratorias.

Virus de la influenza

Los virus de la influenza, de la familia *Orthomyxoviridae*, son virus envueltos que contienen como material genético 8 segmentos de RNA de cadena sencilla de polaridad negativa. Se clasifican en 3 diferentes tipos: A, B y C, aunque recientemente se ha descrito el tipo D, que infecta principalmente animales.

El virus de influenza A infecta a una amplia variedad de especies de aves y mamíferos, incluyendo humanos. El virus de influenza B infecta primariamente a humanos, por lo que su potencial pandémico es muy bajo, aunque puede ser causa de enfermedad respiratoria severa. El virus de influenza C causa enfermedades leves en humanos y algunos animales (CDC, 2017).

Se estima que el virus de influenza infecta cada año alrededor de 500 millones de personas, siendo responsables de entre 250 mil y 500 mil muertes en todo el mundo, principalmente en los meses más fríos del año. Los virus de influenza A pueden dividirse en diferentes subtipos con base en las dos proteínas de superficie del virus, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) (Arias et al., 2009).

Aunque el virus de la influenza ha sido uno de los más estudiados en México, su estudio se incrementó significativamente debido al brote de influenza H1N1 en abril de 2009. Este virus, del subtipo H1N1 (llamado con frecuencia A/H1N1pdm09), fue un virus triple reasortante de genes de cerdo, ave y humano. Este virus surgió en los Estados Unidos y en México, y se propagó de persona a persona alrededor del mundo, generando la primera pandemia del siglo XXI (Pappaioanou y Gramer, 2010). Actualmente circulan de manera estacional dos subtipos del virus: H1N1pdm09, el cual sustituyó al virus H1N1 que circulaba estacionalmente hasta antes de 2009, y H3N2 y dos linajes de influenza B: B/Yamagata y B/Victoria CDC 2017.

Haciendo una búsqueda en Pubmed de las publicaciones de grupos mexicanos usando las palabras “influenza y México”, resultó evidente que antes de 2009 los estudios se centraban principalmente en aspectos clínicos y epidemiológicos, y que las publicaciones por grupos mexicanos eran escasas. Desde 1968 y hasta julio de 2016 hay un poco más de 200 artículos relacionados con influenza publicados por grupos mexicanos, pero más del 80% de estos artículos fueron publicados después de 2009, la mayoría de ellos están relacionados con el brote de influenza de ese año.

Debido a la emergencia que se presentó en 2009 y con la necesidad de tener diagnósticos rápidos y eficientes, el gobierno federal y el de la Ciudad de México suministraron termocicladores y reactivos a diversos hospitales, centros de diagnóstico regionales y hospitales, y se adiestró al personal médico y de laboratorios en la detección de la infección por influenza. De la misma forma, se capacitó al personal de los laboratorios regionales, lo que aumentó el número de personas familiarizadas con el manejo del virus.

Todo esto ha llevado a que los estudios epidemiológicos y clínicos en México aumenten en cantidad y calidad. Esta situación también ha promovido el interés de diversos grupos mexicanos para estudiar el mecanismo de entrada del virus, la susceptibilidad poblacional y la seroprevalencia, al igual que otros aspectos relacionados con la respuesta inmune y formas graves o crónicas de enfermedades respiratorias en pacientes mexicanos. Al mismo tiempo se han realizado estudios de factores virales relacionados con virulencia y patogenia de la enfermedad, y desarrollado métodos diagnósticos para determinar el origen filogenético de los 8 segmentos de RNA del virus (Paulin et al., 2014).

La mayor parte de los estudios con influenza se han realizados en centros hospitalarios y universidades, entre ellas, la UNAM, la UADY, el IPN y el InDRE, entre otros.

Virus sincicial respiratorio, metaneumovirus y virus de parainfluenza

Estos tres tipos de virus son la causa más importante de las infecciones respiratorias del tracto inferior en infantes y niños. El virus sincicial respiratorio (RSV, del inglés *respiratory syncytial virus*) es causa importante de bronquiolitis y neumonía en infantes. Los metaneumovirus son también causa importante de infecciones del tracto respiratorio inferior, mientras que los virus de parainfluenza (tipos 1-4) se han asociado principalmente a laringotraqueobronquitis (crup) infantiles, aunque el subtipo 4 se presenta más en enfermedades de vías aéreas superiores. En niños mayores y adultos estos tres virus causan reinfecciones frecuentes, que en personas sanas son relativamente leves pero pueden causar enfermedades serias en las personas mayores o en pacientes inmunocomprometidos, así como en personas con enfermedades cardiopulmonares subyacentes (Williams, 2012).

El RSV es un virus que pertenece a la familia *Paramyxoviridae* dentro del género *Pneumovirus*, cuyo material genético es una molécula de RNA de polaridad negativa. A pesar de que la infección con este virus es frecuentemente benévola, en ocasiones y sobre todo en individuos con problemas inmunitarios o bebés con sistema inmune inmaduro puede causar infecciones respiratorias severas (Vizcarra-Ugalde et al., 2016). Por otro lado, se ha sugerido que la infección con RSV puede estar asociada con asma (Szeffler et al., 2014).

Varios estudios en México han confirmado de manera consistente que el RSV es el agente más común en niños hospitalizados por problemas respiratorios agudos y con frecuencia también en infecciones del tracto superior (Montejano-Elias et al., 2009; Noyola et al., 2007; Wong-Chew et al., 2015), y se ha descrito que dentro de los niños hospitalizados por infecciones por RSV, aproximadamente 5% ingresan a cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad de 1% (Vizcarra-Ugalde et al., 2016).

A pesar de la importancia de RSV en la salud, la producción científica en revistas científicas indizadas sobre este virus en México (búsqueda en Pubmed con las palabras RSV y México) alcanza sólo una treintena de artículos, de los cuales el 60% corresponde a estudios epidemiológicos que evalúan la prevalencia del virus en población mexicana. El resto de los artículos se enfocan a diversos aspectos, incluyendo la caracterización de aspectos moleculares del virus, la persistencia de la infección en macrófagos, la respuesta inmune ante infecciones y la búsqueda de marcadores de severidad. El InDRE y la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) principalmente, además de la UNAM, son las instituciones mexicanas en donde se ha centrado el estudio de este agente.

Rinovirus

Los rinovirus pertenecen a la familia *Picornaviridae* dentro del género *Rhinovirus*, y tienen como material genético RNA de cadena sencilla y polaridad positiva.

Estos virus son la causa más frecuente de infecciones del tracto respiratorio. Aunque típicamente se les ha asociado con infecciones de vías áreas superiores, el empleo de métodos diagnósticos moleculares ha mostrado que también se asocian de manera frecuente con infecciones del tracto respiratorio inferior, y ahora se les reconocen como agentes etiológicos de una amplia variedad de enfermedades respiratorias, que van desde el catarro común y exacerbación de asma hasta enfermedades serias del tracto respiratorio bajo (referencias en Aponte et al., 2015).

Los rinovirus humanos se clasifican en tres especies genéticas: los tipos A que incluyen 76 serotipos, los tipo B que incluyen 25 serotipos y el más recientemente descrito rinovirus tipo C. Desde su descripción inicial en 2006, se sugirió que los rinovirus de tipo C se asociaban a enfermedades respiratorias más severas, sin embargo, una gran cantidad de estudios más recientes indican que no hay diferencia en la severidad de la infección entre los tres tipos de rinovirus (referencias en Aponte et al., 2015).

Debido a que se han descrito cerca de 100 diferentes serotipos de rinovirus, es posible infectarse con virus distintos durante toda la vida sin que se genere una inmunidad protectora contra serotipos a los cuales no se ha estado previamente expuesto, haciendo difícil el diseño de vacunas. Las infecciones por rinovirus son más frecuentes en la época de frío, de septiembre a marzo.

Es de llamar la atención que haciendo la búsqueda en Pubmed (con las palabra claves rinovirus y México), únicamente aparecen 12 artículos publicados en el país; de estos, casi todos corresponden a aspectos epidemiológicos y clínicos y sólo uno de ellos aborda aspectos moleculares de la interacción del RNA viral con proteínas celulares.

Adenovirus

En México los estudios sobre adenovirus son limitados. La prevalencia y, en muy pocos casos, la tipificación de adenovirus en pacientes con enfermedades respiratorias se ha hecho por investigadores de la UANL, el INER, el INDRE, el IPN, el CINVESTAV, el IMSS, el IBT-UNAM, el IIB-UNAM y la UV (Díaz et al., 2015; Uribe-Gutiérrez G et al., 2014; Wong-Chew et al., 2015). Estos estudios, aunque escasos y esporádicos, en general han mostrado que la prevalencia de adenovirus en pacientes con enfermedades respiratorias es similar a la que se ha encontrado en otros países (7%), siendo el cuarto virus más frecuentemente detectado después de RSV (18.3%), rinovirus (17.5%) e influenza A (9.1%).

Además de estos estudios epidemiológicos, en México se estudia también el papel de los oncogenes de adenovirus en el ciclo de replicación del virus y la transformación oncogénica de la célula (Garcés et al., 2016; Flint y Gonzalez, 2003; Gonzalez et al., 2006; Hidalgo et al., 2016) y existen grupos mexicanos que los han usado como vectores para la expresión de antígenos celulares y virales con fines vacunales (Francisco-Cruz et al., 2013; Rangel-Colmenero et al., 2014) o para terapia génica (Ramos Espinoza et al., 2016).

Coronavirus humano

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, cuyo genoma es una molécula de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva.

Estos virus se relacionan con infecciones respiratorias bajas y altas. En humanos causan en general enfermedades respiratorias moderadas, sin embargo, el coronavirus SARS (SARS-CoV, síndrome respiratorio agudo severo) y el recién descrito coronavirus MERS (MERS-CoV), responsable del síndrome respiratorio del Medio Oriente, se asocian a enfermedades graves, las que en este último caso han mostrado tener una mortalidad de alrededor del 50%.

Aunque el coronavirus del SARS fue responsable de epidemias en varios países en 2002, éste, y el MERS-CoV, son de origen zoonótico y su distribución geográfica, en particular para este último, ha estado limitada al Medio oriente (principalmente en la península Arábiga). Sin embargo el MERS-CoV se ha extendido recientemente a Asia, donde se han descrito brotes muy importantes de la enfermedad, particularmente en Corea del Sur, en donde se ha registrado la transmisión de humano a humano (Peck et al., 2015).

A pesar de la seriedad de la enfermedad, pocos grupos en México han realizado trabajos de investigación con estos virus. En el PubMed, usando las palabras clave coronavirus y México, solo se reportan 10 publicaciones por grupos mexicanos y la mayoría de ellas (60%) son estudios epidemiológicos en los que se analizó la frecuencia de diferentes virus respiratorios; el 40% restante

describen hallazgos de coronavirus en murciélagos y en aves, los cuales son portadores de esta clase de virus.

Hasta ahora se sabe que tres coronavirus humanos (229E, SARS-CoV, y MERS-CoV) tienen reservorios animales, por lo tanto la búsqueda de secuencias virales en murciélagos y aves es relevante en la vigilancia epidemiológica (Annan et al., 2013).

Tendencias internacionales en el área

La atención internacional en esta área está puesta en la amenaza permanente de virus que puedan provocar una pandemia. Dentro de estos sobresalen los posibles nuevos virus de influenza que pudieran generarse por rearrreglos genéticos entre diferentes cepas, o de variantes de virus ya existentes que sean más virulentos o que tengan una capacidad aumentada para transmitirse entre humanos. Entre éstos se encuentran los virus de influenza de aves que recientemente, y con relativa alta frecuencia, han sido responsables de eventos zoonóticos con una elevada mortalidad, como los virus H5N1 y H7N9. También existe interés en la vigilancia y estudio de cepas de coronavirus identificadas recientemente, como NL63, y especial el MERS-CoV.

La identificación de nuevos virus respiratorios por secuenciación masiva de DNA y la caracterización del viroma respiratorio asociado a diferentes tipos de padecimientos son también objetivos importantes de búsqueda internacional.

Estado de desarrollo del área en el país

A pesar de la importancia de los virus respiratorios, los grupos en México que se dedican a su estudio son limitados, como reflejo general del bajo número de investigadores en virología. Pocos de los grupos existentes hacen ciencia básica y la investigación clínica es también limitada. La mayor parte de los estudios son de naturaleza descriptiva sobre la prevalencia de los diferentes agentes virales. Esta disminuida capacidad de investigación se evidenció durante la reciente pandemia de influenza en 2009, durante la cual la contribución y actividad de los investigadores mexicanos fue menor. Sin embargo, existen grupos de investigación en el país que tienen la capacidad de hacer investigación de alta calidad en diferentes áreas (básica, clínica, epidemiológica, biotecnológica), pero en general están desvinculados entre ellos y, de manera sobresaliente, con las autoridades de salud federal y estatales.

Es necesario mejorar la vinculación entre la academia y las autoridades de salud, así como entre los investigadores que trabajan en diferentes orientaciones de los problemas generados por virus respiratorios.

Necesidades particulares y prioridades para México

De manera específica, para avanzar en esta área se requiere:

- Caracterizar sistemática y epidemiológicamente a los virus humanos y su contraparte en reservorios animales, en particular para virus como influenza y coronavirus por su potencial pandémico.
- Reevaluar la circulación y prevalencia de los virus respiratorios clásicos y de los descritos más recientemente, como enterovirus E69 y bocavirus, entre otros, utilizando métodos de diagnóstico modernos, en estudios de casos y controles en la comunidad abierta y en pacientes hospitalizados.
- Desarrollar vacunas para influenza de preparación rápida en el país con tecnología propia que disminuya la dependencia del exterior en situaciones de emergencia para la salud pública.
- Monitorear cepas virales resistentes a fármacos, en particular para influenza.
- Diseñar y desarrollar antivirales.
- Diseñar sistemas de vigilancia epidemiológica más eficientes que permitan tener seguimiento cercano de infecciones respiratorias para evitar complicaciones y cuadros clínicos más severos.
- Definir biomarcadores de severidad del hospedero y diseño de métodos diagnósticos que los evalúen apropiadamente.

4.3.4 Virus del Papiloma Humano

Antecedentes

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia *Papillomaviridae*, del cual se han descrito más de 100 serotipos distintos.

El VPH es un virus no envuelto cuya cápside está formada por 72 capsómeros de la proteína L1 que envuelve el material genético que es una molécula de DNA de cadena doble, asociada a nucleosomas que contienen histonas celulares.

Los virus de esta familia son capaces de infectar piel y mucosas tanto en humanos como en una gran variedad de animales. Las células basales no diferenciadas del epitelio son las principales células blanco de la infección; por tanto, el contagio del virus normalmente ocurre por contacto piel a piel.

Algunos de los VPH causan condilomas o verrugas benignas; sin embargo, otros son capaces de causar cáncer cervicouterino, cáncer de ano y cáncer de pene. Debido a la relación entre la infección con VPH y el cáncer, los serotipos virales se han clasificado en serotipos de “alto riesgo”, es decir aquellos que pueden evolucionar a lesiones precancerosas y cáncer invasivo, entre los que se encuentran los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66, y serotipos de “bajo riesgo” oncológico, como los serotipos 6 y 11 (Ilahi et al., 2016).

Cáncer de cuello uterino en México

El VPH es considerado el principal factor etiológico del cáncer del cuello uterino (CC). Al igual que en el resto del mundo, en México más del 95% de los CC se asocian a algún tipo de VPH.

El VPH16 es el virus más frecuente en el CC, ya que se encuentra en cerca de la mitad de los casos, seguido por los VPHs 18, 45 y 31. En contraste, la prevalencia del VPH en las mujeres sanas en México varía entre el 15% y el 20%, siendo el VPH16 también el virus más frecuente. En estudios de casos y controles se ha demostrado que las mujeres infectadas con un VPH de alto riesgo, esencialmente por los tipos 16 y 18, tienen un riesgo 100 veces mayor de padecer CC que mujeres no infectadas.

Los tipos de VPHs no son entidades virales únicas, sino que existen muchas variedades genéticas de cada uno de ellos, las cuales pueden diferir desde un simple nucleótido hasta el 2% de su genoma. En México están bien caracterizadas las variantes del VPH16 y VPH18 y, a diferencia de lo que sucede en el resto del mundo, las variedades Asiático-Americanas (AA) se encuentran en el 40% de los CC. En estudios de casos y controles se ha demostrado que algunos virus VPH16 AA, especialmente el AA-c o D2, confieren un riesgo para padecer CC al menos 3 veces mayor que las variantes VPH16 Europeas (E), las cuales predominan en todo mundo.

En México el VPH ha sido ampliamente estudiado desde hace ya varias décadas. Las áreas abordadas por los grupos mexicanos son diversas e incluyen epidemiología y prevención, estudios de biología molecular, interacción virus-célula, mecanismos de oncogenicidad, métodos de diagnóstico y estudios de prevención (vacunas). Igualmente, son varias las instituciones del país dedicadas a la investigación del VPH, entre las cuales destacan el INSP, el IMSS, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), la UNAM y el CINVESTAV.

Mecanismos virales de oncogénesis

Cuando los VPH infectan el cérvix, el gen E2 mantiene reprimidos los oncogenes virales y el proceso de transformación se lleva a cabo lentamente. En la mayoría de las lesiones pre-invasoras positivas para el VPH16 E, el genoma viral se integra al genoma celular en algún momento del desarrollo tumoral, y habitualmente se rompe el gen E2, lo que permite la expresión de los oncogenes virales y la progresión tumoral. En contraste, la integración del genoma viral y el rompimiento del gen E2 es poco frecuente en los CC positivos para el VPH16 en México; esto se debe esencialmente a que casi la mitad de esos tumores tienen variantes AA, las cuales retienen casi siempre el gen E2 completo, ya sea porque el virus permanece episomal o se integra completo en copias repetidas en tándem. Esto pudiera explicar porqué las mujeres con CC positivos para el VPH16 AA-c tienen en promedio 8 años menos que las positivas para los VPH16 E.

La frecuencia de los VPHs en el CC en México varía con la edad de las enfermas. En las mujeres jóvenes predominan los VPHs 16/18/45 (82%); el pico máximo se encuentra en las mujeres ≤ 35 años y después la frecuencia disminuye con la edad de las pacientes hasta menos de 50%. En contraste, la frecuencia grupal de los otros 11 VPHs de alto riesgo aumenta con la edad, desde 13% en las mujeres menores de 40 años, hasta 45% en las mujeres mayores de 55 años. Aunque los otros VPHs son considerados de alto riesgo, tienen bajo potencial oncogénico. Esto sugiere que en las pacientes mayores de 55 años la frecuencia de mutaciones en oncogenes y genes supresores tumorales debe ser mayor que en el grupo de mujeres jóvenes. En estudios de casos y controles se ha demostrado que tanto el HPV16, como los otros VPHs, y las mutaciones en PIK3CA, confieren un riesgo de padecer CC mucho mayor en las mujeres mayores de 50 años que en las mujeres menores de esta edad.

Aunque el VPH es indispensable para el desarrollo del CC, la gran mayoría de las infecciones por VPH no terminan en CC. Al igual que en otros tumores, el CC se desarrolla lentamente con la generación de nuevas mutaciones que van sucediendo en pasos sucesivos durante el desarrollo tumoral. Además de PIK3CA, otros genes, como c-myc, se han encontrado alterados en los CC en México. También se ha establecido que los linfocitos T-citotóxicos, encargados de combatir las células infectadas por virus, y la respuesta inmune en general, se encuentra normal en forma sistémica en las pacientes con cáncer; sin embargo, se ha demostrado que la respuesta inmune se encuentra desregulada en el sitio del tumor, especialmente por la secreción de citoquinas inmunosupresoras como IL-10 y TGFB.

La generación de conocimiento en relación a la frecuencia de los VPHs y su asociación con el CC en México ha propiciado cambios en las estrategias de prevención del CC por parte de la SSA del país, primero por la incorporación de la prueba de VPH como un método de pesquisa en conjunto con el Papanicolaou como un método de prevención secundaria, y segundo, con la incorporación de las vacunas preventivas contra el VPH16/18 en el Programa de Vacunación Universal, como una medida de prevención primaria (Joura y Pils, 2016). Dada la existencia de métodos de diagnóstico efectivos y de una vacuna, que aunque costosa, es eficiente para el papiloma humano, el mayor reto que se presenta en este campo para el país es ampliar la cobertura y lograr que tanto el diagnóstico como la prevención alcancen el mayor número de mujeres mexicanas posible.

Tendencias internacionales

La investigación científica relacionada con los VPH, medida en número de publicaciones, ha crecido exponencialmente en todo el mundo desde principios de los años 80. Mientras que en 1980 se publicaron 64 artículos, en el 2016 fueron 2,556.

El interés por los VPHs inició con la hipótesis que planteó Harold zur Hausen a mediados de los años 70, la cual consistía en que “el VPH podría ser el factor etiológico del cáncer del cuello uterino” y no el virus del herpes, como se había postulado anteriormente. Esta hipótesis la confirmaron zur Hausen y su grupo en 1983, cuando descubrieron los VPHs 16 y 18 asociados al CC (Gissmann et al., 1983).

Estos descubrimientos marcaron el inicio del gran interés internacional por el estudio de los VPHs y el CC. En todos estos años de investigación científica, además del descubrimiento de más de 100 tipos de VPH y la identificación de los mecanismos patogénicos básicos de los VPHs, se han hecho descubrimientos y aportaciones científicas muy relevantes en tres áreas de estudio: la epidemiología, la medicina clínica y las ciencias básicas, esencialmente la genética molecular y la biología celular.

Por un lado, la genética molecular ha permitido identificar los diferentes tipos de VPH, identificar su estructura genética, clasificarlos y cuantificar la relación filogenética entre ellos y con otras familias de virus y entes biológicos; además, junto con la biología celular, ha permitido identificar los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la transformación maligna y los mecanismos para evadir la respuesta inmunológica durante los eventos carcinogénicos ligados a estos virus.

Por otra parte, los estudios clínico-epidemiológicos, especialmente de casos y controles y de seguimiento clínico, han demostrado contundentemente que los VPHs oncogénicos son el factor etiológico más importante en la génesis del CC y de las lesiones precursoras, las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de alto grado (AG).

Se considera que el VPH16, el virus más frecuente en todo el mundo ligado al CC, es el agente carcinogénico más potente [razón de momios (RM) >100], por arriba del humo del cigarro, asociado al cáncer de pulmón (RM ~ 30).

Las aplicaciones clínicas más importantes que se han generado con enfoques multidisciplinarios, tienen que ver con la prevención primaria (vacunación) y secundaria (detección oportuna) del CC y el manejo clínico de las mujeres enfermas. El desarrollo y aplicación de tecnologías de DNA para la detección de los VPHs oncogénicos, desde hace más de 20 años, ha mejorado los programas de detección oportuna, ya que tienen una sensibilidad mucho mayor que el Papanicolau, y el manejo clínico de las enfermas con NICs, ya que la identificación de los diferentes tipos de VPH permite tomar mejores decisiones terapéuticas.

La aplicación más sobresaliente es, sin duda, el desarrollo de vacunas preventivas contra los VPHs; dos de ellas, de uso rutinario, son la bivalente, la cual protege contra los dos virus más frecuentes asociados al CC, los VPHs 16 y 18, y la cuadrivalente, que protege además contra los VPHs 6 y 11, los virus más frecuentes asociados al condiloma acuminado y la condilomatosis laríngea.

Más recientemente se autorizó el uso de la vacuna nonavalente, la cual incluye además los VPHs oncogénicos 31, 33, 45, 52 y 58. Estas vacunas se basan esencialmente en viriones virales vacíos, sin DNA viral, contruidos en forma recombinante con el gen L1 de los VPHs. Después de una larga fase pre-clínica y el desarrollo de los estudios de fase clínica I/II, la vacuna cuadrivalente fue liberada al mercado en el 2006, para su utilización rutinaria. Los estudios de fase clínica II y III han demostrado que estas vacunas son muy eficaces para prevenir la infección y el desarrollo de las NIC-AG (Zur Hausen, 2011).

Una proporción de los estudios científicos que se realizan actualmente en todo el mundo están relacionados con las vacunas preventivas que actualmente están en el mercado, especialmente para el estudio de la eficacia, el tiempo de duración de la respuesta inmune, el requerimiento de dosis de refuerzo y el tiempo en que deben ser suministradas; también, sobre el grado de aceptación de la vacunación, los efectos colaterales, la eficacia con el uso de dos en lugar de tres dosis, y la respuesta protectora contra otros tipos virales para los que no fue diseñada la vacuna.

El efecto en la reducción de la incidencia de lesiones benignas, especialmente del condiloma acuminado, pre-invasoras y el CC, después del uso rutinario de la vacunación (a partir de los 11 años en algunos países), es también motivo de estudio. Dado que estas vacunas preventivas no protegen contra todos los tipos de VPH y son muy costosas, ya que son producidas en células eucariotas, hay interés en el desarrollo de nuevas vacunas preventivas polivalentes de bajo costo, producidas en bacterias, y basadas en regiones de la proteína L2, muy conservadas entre los diferentes VPHs.

Por otro lado, hay grupos que estudian la respuesta inmune anti-tumoral y la generación de vacunas terapéuticas, especialmente para estimular una respuesta de células T citotóxicas contra las células tumorales infectadas, basados en las proteínas oncogénicas E6 y E7.

Aunque los métodos de pesquisa basados en las pruebas de VPH tienen una sensibilidad alta, tienen una baja especificidad, por lo que actualmente hay mucho interés en definir marcadores tumorales nuevos o ya descubiertos previamente, como marcadores de pesquisa, especialmente para aumentar la especificidad de las pruebas de VPH. Asimismo, se están investigando nuevos algoritmos para la detección oportuna del CC con el uso combinado de las pruebas de VPH, marcadores tumorales y el Papanicolau.

Al igual que en muchos tumores humanos, para el desarrollo del cáncer invasor del cérvix, además de la infección por un VPH de alto grado, se requiere la generación de varios eventos mutacionales sucesivos. Estos eventos pueden ser muy variables y no se conocen con precisión, por lo que actualmente hay una gran cantidad de trabajos dedicados al descubrimiento de las mutaciones o los genes humanos involucrados en el desarrollo de la invasión

y metástasis en el CC, especialmente con el uso de tecnologías genómicas. Muchos otros cánceres están relacionados con los VPHs, especialmente los tumores originados en los epitelios de las mucosas ano-genital y oral. Una buena parte de los trabajos que se publican están relacionados con el estudio de los VPHs en esos tumores.

Estado de desarrollo del área en el país

En México, al igual que en el resto del mundo, la investigación en el área del VPH ha crecido exponencialmente en los últimos 30 años; sin embargo, la productividad científica generada en el país constituye actualmente únicamente el 3% de la productividad mundial. Una buena parte de las publicaciones en México están relacionadas con los mismos temas de interés mundial, sin embargo, otra parte está relacionada con problemas regionales; por ejemplo, el 35% de las publicaciones se centran en la caracterización de la frecuencia de los diferentes tipos de VPHs en diferentes ciudades o estados de la República.

El CC, al igual que muchas otras enfermedades, no es exactamente igual en México y en el resto del mundo, esto, principalmente, porque existe una gran diversidad genética en la población nacional y en los genomas virales identificados localmente, y porque los sistemas de detección oportuna han estado rezagados por años. Todo esto hace que la historia natural de la enfermedad sea diferente en nuestro país en comparación, por ejemplo, con los países en los que predomina una población europea.

Parte importante de la investigación en México está relacionada con la caracterización de las variantes virales y su relación con las variaciones clínicas del CC.

Necesidades particulares y prioridades para México

En México, las prioridades científicas en esta materia deberían estar encaminadas por tres grandes rumbos:

1. Fortalecer las estrategias de salud pública enfocadas a promover las medidas de prevención primaria
2. Reforzar las acciones para mejorar la prevención secundaria, mediante el uso combinado de tecnologías para la detección de los VPHs de alto riesgo, marcadores tumorales y el Papanicolau, y el desarrollo de sistemas informáticos para integrar la información en forma práctica y rápida que permita tomar decisiones diagnósticas y mejorar la detección oportuna.
3. Continuar la caracterización de las variantes moleculares del CC y los VPHs, especialmente las relacionadas con la historia natural de la enfermedad, desde su presentación inicial hasta su evolución clínica final.

4.3.5 Virus Hepatotrópicos

Antecedentes

El término hepatitis virales se refiere al proceso inflamatorio del hígado debido a infecciones virales. Los cinco agentes virales, no filogenéticamente relacionados, más comunes causantes de infección en el hígado, son el virus de la hepatitis A, la hepatitis B, la hepatitis C, la hepatitis D y la hepatitis E; sin embargo, otros agentes virales tales como el citomegalovirus, Epstein-Barr, la fiebre amarilla y en algunos casos los herpes virus, pueden también ocasionar procesos infecciosos e inflamatorios en el hígado.

Las hepatitis virales pueden clasificarse como agudas o crónicas. Las hepatitis agudas primordialmente incluyen aquellas infecciones por virus de la hepatitis A y E, en tanto que las hepatitis crónicas son básicamente causadas por infecciones debidas a los virus de las hepatitis B, C y D (Cunha et al., 2015; Krain et al., 2014; Nainan et al., 2006; Nannini y Sokal, 2016; Preciado et al., 2014; Rossi et al., 2015; Vaughan et al., 2014; Vaughan y Purdy, 2016).

Aunque estos virus no se encuentran relacionados genéticamente, todos ellos cuentan con mecanismos específicos que les permiten evadir la respuesta inmune del hospedero para garantizar su persistencia. Estos virus se replican principalmente en el hígado, aunque en algunos casos pueden replicarse en otras células blanco, lo cual resulta en un cuadro sintomatológico similar; por lo anterior, el diagnóstico específico requiere de pruebas de laboratorio que permitan la identificación confiable de cada agente etiológico.

A pesar de las similitudes en sintomatología que causan estos agentes, existen diferencias importantes en su forma de transmisión y su capacidad para causar cronicidad, lo que influye directamente en su epidemiología y perfil de distribución geográfica.

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) pertenece a la familia *Picornaviridae* y es el agente causal más frecuentemente relacionado con casos de hepatitis virales agudas.

Este virus se transmite por la vía oral-fecal y es comúnmente asociado con la ingestión de alimentos y agua contaminados, así como con contacto de persona a persona, uso de drogas inyectables y contacto sexual entre hombres del mismo sexo. El VHA no resulta en cuadros crónicos y el paciente comúnmente se recupera sin secuela posteriores a la infección. La disponibilidad de una vacuna eficaz ha, sin duda, contribuido al control de la transmisión del virus en países donde se aplica rutinariamente.

El VHA posee un genoma relativamente pequeño (~7500 nucleótidos) de RNA de cadena sencilla de polaridad positiva, y ha

desarrollado una serie de mecanismos moleculares y celulares que le permiten persistir en el hospedero, como el hecho de que la partícula viral es capaz de recubrirse con membranas de la célula hospedera como un mecanismo de enmascaramiento. De igual forma, y similar a otros virus hepatotrópicos, el VHA posee la habilidad de interrumpir la cascada de señalización de los interferones tipo I.

El diagnóstico del VHA se realiza primordialmente por la detección de anticuerpos específicos del tipo IgM para la identificación de infecciones recientes, y del tipo IgG para infecciones pasadas. La prueba confirmatoria es comúnmente la detección del genoma viral por medio de la amplificación de regiones conservadas mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

La información en México con respecto al VHA es ciertamente limitada. La mayor parte de los trabajos reportados se encuentran relacionados con estudios de seroprevalencia (la cual se ha reportado sobre el 90% en personas de más de 20 años), epidemiología y filogenia. De estos trabajos, la mayoría se encontraron enfocados a la identificación del virus en muestras clínicas de pacientes infectados, y únicamente unos pocos reportes en muestras ambientales; sin embargo, se desconocen los genotipos circulantes así como los medios que usa el virus para mantenerse en circulación en la población mexicana.

En la actualidad, la implementación de métodos diagnósticos en puntos de atención (*point-of-care testing*) resulta ser atractivo para el médico tratante; de igual forma, el uso de muestras clínicas que no requieren métodos invasivos ha tomado auge. Es así que el uso de saliva para la detección de anticuerpos específicos ha sido empleado con éxito en la detección de una infección por este virus. En cuanto a los métodos moleculares, el método de elección es la detección de regiones conservadas del genoma viral por técnicas basadas en ensayos tipo TaqMan.

Los estudios de caracterización molecular de brotes y vigilancia molecular históricamente se basaban en la detección de regiones pequeñas del genoma viral; sin embargo, más recientemente, y con el advenimiento de métodos de secuenciación de siguiente generación, la caracterización del genoma completo parece ser el método de elección para el futuro inmediato.

Es así que en México una de las áreas que debería de ser fortalecida es el área de diagnóstico epidemiológico tanto serológico como molecular; ambas áreas se requieren para el mejor entendimiento de las vías de transmisión explotadas por el virus, lo cual a su vez permitirá la implementación de medidas de prevención enfocadas al control del virus. Otra área de importancia para México es el análisis costo-beneficio de la implementación de regímenes de vacunación en el país, la cual solo se utiliza en el país en la práctica privada, incluidos estudios de impacto en diferentes poblaciones de riesgo que permitan la implementación de programas de inmunización adecuados.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia de los *Hepadnavirus* y es responsable tanto de cuadros agudos como crónicos. El virión del VHB consiste de una capa lipídica y una nucleocápside de ~ 30-42 nm. El genoma viral de DNA de doble cadena es circular (~3200 nucleótidos). El VHB es transmitido por exposición a fluidos corporales por medio de uso de drogas inyectables, contacto sexual e inyecciones no seguras (tatuajes, transmisión nosocomial, transfusión sanguínea, diálisis).

A pesar de la disponibilidad de una vacuna eficiente, la infección por el VHB continúa representando un problema de importancia a nivel de salud pública, ya que es la causa más importante de casos crónicos de hepatitis y carcinoma hepato-celular en el mundo (Lin y Kao, 2016). Aunque una proporción importante de pacientes presentan un pronóstico favorable, 20% de los individuos desarrollan eventualmente enfermedad hepática severa incluyendo cirrosis, falla hepática y cáncer de hígado. Es importante mencionar que el tratamiento específico para el VHB ha contribuido a la reducción significativa de casos con enfermedad severa del hígado; sin embargo, la terapia en contra del VHB aún presenta diversos desafíos que hacen difícil la erradicación del virus.

El diagnóstico del VHB se lleva a cabo mediante la identificación de anticuerpos y antígenos específicos en contra del virus. Los anticuerpos generados en respuesta a los antígenos virales (superficie, E y core) son de gran utilidad para el diagnóstico específico del virus; de igual forma la detección de los antígenos de superficie y core circulantes en sangre son de importancia para el manejo del paciente. La detección del genoma viral es una prueba confirmatoria que típicamente se basa en la amplificación de pequeñas subregiones genómicas altamente conservadas del gen que codifica para la proteína de superficie. La epidemiología molecular y caracterización de aislados se basa típicamente en la secuenciación del gen que codifica al antígeno de superficie. Más recientemente, y debido a la relativamente alta conservación del genoma viral, la secuenciación del genoma completo ha cobrado una mayor importancia en estudios más profundos (Forbi et al., 2010; Thai et al., 2012).

En México, la información respecto al estado actual del VHB se enfoca básicamente a estudios de seroprevalencia. La seroprevalencia general de VHB para el país se considera baja (~0.3%) y los genotipos predominantes son el G y el H; sin embargo, se han detectado áreas de alta endemicidad entre poblaciones indígenas (Roman y Panduro, 2013). Es de llamar la atención que diferentes grupos también se han enfocado a la evaluación del tratamiento de la infección en diferentes poblaciones de riesgo.

La vacuna contra el VHB está incluida dentro del esquema nacional de inmunizaciones, pero en el país existe una necesidad de evaluar el impacto de las mutantes capaces de escapar a la protección por

vacunación. La amplitud del problema causado por infecciones por el VHB debe ser analizado a nivel nacional mediante el estudio de muestras colectadas de las encuestas nacionales de salud. De igual forma, la identificación de los linajes virales circulantes y el monitoreo de la introducción de nuevos virus, debe ser llevada a cabo mediante la implementación de un método de vigilancia epidemiológica molecular activa. La implementación de métodos de nueva generación para la caracterización de los aislados virales debe ser adoptada por los centros de referencia para la correcta vigilancia a nivel estatal y nacional.

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*; es un virus envuelto, con un genoma de RNA de cadena sencilla de polaridad positiva (~9500 nucleótidos) (Preciado et al., 2014).

Una de las características más notorias del virus en su alta diversidad genética debido a la falta de un mecanismo de corrección en la polimerasa viral; como resultado, el proceso de replicación es altamente erróneo, llevando a un incremento substancial en variabilidad nucleotídica a lo largo del genoma. Por tanto, hasta la fecha se han identificado siete genotipos virales y una diversidad de subgenotipos.

El VHC se transmite principalmente por contacto con fluidos corporales contaminados. Los factores de riesgo más importantes asociados con la transmisión del virus están íntimamente ligados a la aplicación de inyecciones inseguras incluyendo transfusiones, anestesia y uso de drogas inyectables (Rossi et al., 2015). En los últimos años ha habido una explosión en la disponibilidad de nuevos medicamentos antivirales con eficacias de casi el 100%, lo cual ha contribuido al control de la epidemia en diferentes regiones del mundo. Desafortunadamente, el tratamiento es costoso lo que ha limitado su uso en países en vías de desarrollo y en la actualidad no existen vacunas contra la VHC.

Los métodos de diagnóstico son básicamente serológicos basados en la identificación de anticuerpos IgM en el caso de infecciones agudas. La detección de anticuerpos IgG es de gran utilidad para estudios epidemiológicos pero proveen información limitada en la clínica. La confirmación de la infección se lleva a cabo por métodos moleculares basados en la identificación de regiones conservadas, típicamente las regiones no traducibles en los extremos del genoma viral.

Los estudios relacionados con la epidemiología molecular, se realizan mediante el análisis de secuencias de las regiones más variables del virus localizadas en los genes que codifican para las proteínas de envoltura viral. El análisis de las llamadas "quasiespecies" virales es el estándar de oro para las investigaciones de brotes y la vigilancia molecular. Con el advenimiento de métodos

más modernos de secuenciación incluyendo la tecnología SMRT (*single-molecule, real-time*), se ha logrado secuenciar regiones genómicas más largas dando mayor información referente a la relación genética entre aislados.

En México circulan los genotipos 1a, 1b, 2b y 3a que son los más prevalentes en Norteamérica. Existe poca información respecto a los linajes circulantes y se desconoce la introducción de nuevos linajes virales, esto debido principalmente a la falta de mecanismos capaces de identificar la circulación de dichas poblaciones virales en la población.

Se estima que cerca de 2 millones de personas viven en México positivas al VHC; sin embargo, el problema más importante que enfrenta el país es detectar de forma masiva y precisa la infección por el virus en poblaciones de alto riesgo. Adicionalmente, México tiene un desafío mayor relacionado con la administración de las drogas antivirales de tercera generación para el tratamiento y manejo adecuado de los pacientes. El alto costo de estos tratamientos ha imposibilitado a las autoridades de salud para incluirlos en el sistema de salud nacional. Como resultado, el manejo de los pacientes en México es de monitoreo, enfocado básicamente a controlar el desarrollo de casos graves de enfermedad hepática.

Virus de la hepatitis D

El virus de la hepatitis D pertenece al género *Deltavirus*. Es un virus de RNA cuya replicación depende de la presencia del VHB y por lo tanto es considerado una unidad satélite subviral. El genoma viral está compuesto por únicamente ~1600 nucleótidos.

Debido a su dependencia por el VHB, el VHD comparte las vías de transmisión previamente descritas. La infección por el VHD es particularmente rara en países desarrollados. Debido a la dependencia hacia el VHB, la vacunación en contra del VHB resulta ser protectora para el VHD.

En México la información referente al VHD es extremadamente limitada con solo unos pocos artículos reportados en la literatura. La prevalencia en el país se desconoce (aunque se presume baja dada la baja prevalencia de VHB) debido a la falta de programas y métodos de laboratorio disponibles en centros de referencia para la detección adecuada del virus. En el caso particular del VHD, la adecuada evaluación del estado actual de la infección en el país requiere la implementación de métodos modernos serológicos para su identificación así como técnicas moleculares para su caracterización, en conjunto con programas de vigilancia epidemiológica.

Virus de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus no envuelto de RNA de cadena sencilla de polaridad positiva con un genoma de aproximadamente 7200 nucleótidos. EL VHE es un miembro de la familia *Hepeviridae* en el género *Orthohepevirus*, potencialmente zoonótico.

Se ha estimado que el VHE infecta aproximadamente 20 millones de individuos anualmente en todo el mundo (Krawczynski et al., 1999). Clínicamente la infección por el VHE es indistinguible de la infección de otros virus hepatotrópicos; así, se requiere el diagnóstico de laboratorio para la correcta identificación del agente causal. La infección por el VHE es típicamente auto-limitada en individuos inmunocompetentes, resultando en un cuadro benigno y en muchas ocasiones asintomático.

EL VHE es endémico en diferentes regiones de África, Asia y América. Así, sujetos originarios de regiones no endémicas típicamente reportan viaje a regiones endémicas como el factor de riesgo más importante asociado con la transmisión del virus.

La detección del virus se realiza primordialmente por detección de anticuerpos específicos; sin embargo, la detección de anticuerpos es frecuentemente poco informativa para el caso de infecciones agudas, de tal forma que la detección del genoma viral como método confirmatorio juega un papel crítico en la clínica. Se han reportado una multitud de ensayos para la identificación del genoma viral. Los estudios moleculares se basan primordialmente en la secuenciación de regiones localizadas en los marcos de lectura 2 y 3 del genoma del virus.

En México se reportó originalmente la circulación del genotipo 2 (endémico en el país); sin embargo, estudios posteriores han sido más elusivos, aunque en la actualidad se reporta también la circulación de los genotipos 1 y 3, en común con otros países de Latinoamérica (Fierro et al., 2016). De tal forma que la situación epidemiológica actual de las hepatitis E en México no es bien conocida, pero dependiendo de las poblaciones estudiadas se han reportado prevalencias que oscilan entre el 6 y el 10% (Fierro et al., 2016). La falta de un sistema que permita el reporte activo por parte de las autoridades de salud a nivel estatal ha limitado significativamente la identificación de casos. Al igual que para la mayoría del resto de los virus hepatotrópicos, los desafíos más inmediatos que enfrenta México es la implementación de metodologías modernas para la identificación por métodos serológicos de los anticuerpos específicos. La falta de métodos moleculares en centros de referencias enfocados a la adecuada detección del virus limita aún más la capacidad de respuesta en el país.

Tendencias internacionales

En los últimos años, con la implementación de medidas para el control del virus de la inmunodeficiencia humana, aunada a la implementación de programas de vacunación para el control del VHA y el VHB, el número de casos de infecciones por virus hepatotrópicos ha disminuido sustancialmente. Sin embargo, la continua aparición de brotes en poblaciones de alto riesgo sigue representando un desafío de salud pública en diversas partes del mundo. Es así que la implementación de programas universales de vacunación para el VHA y VHB ha sido una de las medidas más importantes para el control de estos dos virus en diversos países, incluyendo Estados Unidos e Israel. La aprobación de la vacuna en contra del VHA en varios países y su implementación en programas nacionales, como en Brasil, es también la tendencia en otros países.

En el caso del VHC, la aprobación e inclusión de los medicamentos de tercera generación para la erradicación del virus en el paciente es probablemente el reto más importante debido al alto costo de dichos medicamentos. La colaboración internacional entre las compañías manufactureras y las autoridades de salud a nivel federal ha demostrado ser exitosa en diversos países incluyendo a Egipto, Georgia y Brasil.

El otro aspecto que ha sido atendido en los últimos años es la mejora del diagnóstico para la identificación de casos. La característica intrínseca de la infección por el VHC es el tiempo de incubación, que resulta en manifestaciones clínicas cuando ya se encuentra el daño hepático avanzado. De tal forma que el diagnóstico temprano de la infección juega un papel muy importante en el manejo adecuado del paciente, y trae como resultado un pronóstico más favorable. La identificación de los grupos de riesgo en los Estados Unidos ha dado resultado exitoso. La implementación de campañas enfocadas a incrementar el diagnóstico en poblaciones de alto riesgo, como los llamados “*baby bummers*” y usuarios de drogas en zonas suburbanas, es un ejemplo de cómo la identificación temprana es una de las acciones con mayor impacto en el control de la infección por el VHC.

Estado de desarrollo del área en el país

En México el consenso para las hepatitis virales es la limitada información disponible en la literatura respecto a los aspectos epidemiológicos básicos. La escasa información disponible referente a las hepatitis virales se enfoca primordialmente hacia estudios de seroprevalencia que, aunque útiles, resultan en información limitada respecto del estado actual de la epidemiología de las hepatitis virales en el país.

Necesidades particulares y prioridades para México

La cooperación entre grupos multidisciplinarios es de capital importancia para llevar a cabo los estudios más indispensables requeridos para tener una mejor comprensión del estado actual de las hepatitis virales en el país.

Los estudios epidemiológicos y moleculares requeridos para obtener un panorama universal de la situación actual de las hepatitis virales requieren un esfuerzo conjunto a nivel estatal y federal. La implementación de un mecanismo de vigilancia epidemiológica requiere de la incorporación de métodos diagnósticos confiables y estandarizados para el adecuado intercambio de información. Dicho sistema de vigilancia debe ser lo suficientemente sensible para la identificación de grupos de alto riesgo, así como la detección de las redes de transmisión utilizadas por el virus para garantizar persistencia en la población. Estudios de costo-beneficio enfocados a la introducción de programas de vacunación en contra del VHA son también de gran importancia. Estudios de modelaje con capacidad predictiva son necesarios para la evaluación del posible impacto de la introducción de la vacuna al programa nacional de inmunización en el país.

También se requiere detectar la circulación en la población de cepas de VHB con mutaciones capaces de escapar a la respuesta vacunal. La incorporación de métodos moleculares modernos para la caracterización fina de dichos aislados y la identificación de las mutaciones que confieren la capacidad de escapar a la respuesta inmune derivada de la vacunación es un reto importante para las autoridades de salud en México.

El desarrollo de colaboraciones a nivel internacional con las compañías productoras de los nuevos fármacos antivirales para el control del VHC son de gran relevancia. El explorar los mecanismos que resulten en la incorporación de dichos fármacos a los planes de salud es indispensable para el control del virus en el país. Es también importante entender la biología de estos virus, por lo que debieran abrirse líneas de investigación para su estudio.

4.3.6 Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Antecedentes

El Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que contiene dos moléculas de RNA de polaridad positiva como genoma y es miembro de la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*. Existen dos tipos de VIH: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el más frecuente y se encuentra distribuido alrededor de todo el mundo, mientras que el VIH-2 se localiza principalmente en África subsahariana y en la India.

El VIH-1 comprende tres grupos: el M, O y N. El grupo M es el más frecuente y el causante de la pandemia global de VIH. En este grupo se encuentran los subtipos A, B, C, D, F, G, H, J y K. Los subtipos E e I son recombinantes. El subtipo B predomina en regiones donde las vías de transmisión son principalmente el contacto entre hombres que tienen sexo con hombres (MSM) y el uso de drogas intravenosas; es el más frecuente en América del Norte, América del Sur, Europa y Australia, mientras que subtipos no B se encuentra en áreas donde prevalece la transmisión heterosexual. La epidemia en la región de África subsahariana es debida principalmente a subtipos no B, (C, A, D y variantes recombinantes).

De acuerdo con datos proporcionados por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), desde el comienzo de la epidemia del SIDA se han infectado por VIH más de 78 millones de personas y alrededor de 39 millones han muerto en todo el mundo.

Se estima que actualmente la población mundial de personas viviendo con el VIH es de 37 millones, de los cuales alrededor de 19 millones viven en África subsahariana y 3.2 millones son niños. Las mujeres representan el 50% de los adultos y el 20% de estas mujeres tienen de 15 a 24 años. Setenta por ciento de estas personas se encuentra en el África subsahariana. En 2015 contrajeron la infección 2,1 millones de personas (5,700 diarias, 4 cada minuto (www.unaids.org)).

México ocupa el segundo lugar en América Latina, después de Brasil, en cuanto a número de infecciones. Al segundo trimestre del 2015 se han notificado un total de 176,730 casos con 10,536 casos nuevos reportados en el 2013, 9,573 en el 2014 y 3,805 hasta el segundo trimestre del 2015; del total, 81% son hombres y 19% mujeres, con una relación aproximada 4:1 y el porcentaje en jóvenes de 15 a 29 años es de 33.5%. (Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA), 2015). Se estima que en la actualidad, en México más de 225,000 personas están infectadas.

En los últimos datos reportados por ONUSIDA (2016), actualmente 17 millones de personas reciben tratamiento, principalmente en los países desarrollados. La cobertura del tratamiento llega al 55% de las personas que viven con el VIH en América Latina, y en México prácticamente toda la población infectada tiene acceso a éste. Como consecuencia, el número de infecciones en casi todo el mundo ha disminuido alrededor de 38% desde 2001.

Las rutas de transmisión son la sexual (la más frecuente), el contacto con sangre o líquidos corporales contaminados (transfusiones sanguíneas, uso de drogas endovenosas, accidentes con agujas o material médico quirúrgico) y de las madres infectadas embarazadas o amamantando a sus hijo. Otras menos frecuentes son los trasplantes de órganos y tejidos e inseminación con semen contaminado.

Una vez transmitido el virus, se produce una rápida replicación que se eleva en forma importante y que correlaciona con la disminución transitoria de células T CD4+ durante varias semanas, seguida por una recuperación progresiva mientras la carga viral disminuye hasta llegar al “setpoint” o “punto de equilibrio” entre la cantidad de virus producida y el nivel de células T CD4+, que suele permanecer estable durante varios años. A este estado se le conoce como “steady state”, etapa de homeostasis entre la infección y el estado inmunológico durante la cual el paciente no muestra datos de enfermedad (“portador” o “seropositivo”), y está determinada en forma relevante por la respuesta inmune tanto innata como adquirida; cuando se pierde este equilibrio, la enfermedad progresa y aparecen los síntomas de inmunodeficiencia (SIDA) (Maartens et al., 2014).

El paciente infectado por VIH suele no mostrar síntoma alguno durante un periodo de entre 7 a 10 años en promedio. Conforme la infección avanza y las células CD4+ disminuyen, empiezan a presentarse síntomas de anomalías en la inmunidad (fiebre, pérdida de peso, fatiga, diarrea, erupciones cutáneas, aparición de ganglios, herpes zóster, neumonía bacteriana recurrente); mientras las células CD4+ siguen descendiendo, aparecen infecciones oportunistas que son más graves o diseminadas y que definen a la enfermedad como SIDA (Definición de enfermedades oportunistas en la infección por VIH; CDC, 1981).

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos anti-VIH por un ensayo inmunoenzimático (ELISA), método más ampliamente utilizado. Su sensibilidad y especificidad son de 95% a 99%. La prueba confirmatoria más utilizada es el Western blot. Antes de la aparición de anticuerpos se puede realizar detección de virus en sangre por PCR. Actualmente, la mayor parte de las guías recomiendan el inicio temprano de la terapia antirretroviral (ARV) a todas las personas al ser diagnosticadas, debido a que el tratamiento retarda la destrucción del sistema inmunológico y preserva la función inmune, previniendo la progresión clínica (Collaboration, 2011).

La atención del SIDA en México

Uno de los aspectos más importantes en México relacionado con el SIDA es brindar la atención médica y el tratamiento a todos los pacientes, lo que está a cargo de hospitales de segundo y tercer nivel del IMSS y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Por otra parte, la SSA está encargada de proporcionar la normatividad y atención de los pacientes a través de instancias como el Consejo Nacional para Prevención y Control del SIDA (CONASIDA) y CENSIDA. A nivel estatal, cada entidad federativa posee una entidad homóloga (Consejo Estatal para la Prevención y el Control del SIDA COESIDA), que atiende las cuestiones relativas a la epidemia en el territorio de su competencia.

Otras instituciones involucradas en los programas de atención a pacientes con SIDA son las siguientes: Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG), INCAN, INCMNSZ, INER, INPer y el INSP. Cada una de estas instituciones atiende a pacientes con SIDA dentro de sus áreas de acción.

Finalmente, también existen unidades de salud gubernamentales como el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITS), dependiente de la SSA, o la Clínica Especializada Condesa-Iztapalapa, dependientes del gobierno de la Ciudad de México, donde de manera gratuita y ambulatoria se proporciona información sobre prevención, consejería, pruebas de detección, consulta médica y tratamientos. Como se mencionó anteriormente, prácticamente el 100% de la población de pacientes infectados con VIH en México puede ser atendida y recibir tratamiento antiviral.

Otro de los aspectos importantes derivados del tratamiento a los pacientes con SIDA, es el relativo a la resistencia a los fármacos. Uno de los problemas del tratamiento es la adherencia al mismo ya que una vez iniciado, éste no debe interrumpirse, es permanente (de por vida) y requiere de una gran disciplina y un cumplimiento muy alto y constante de la toma de las pastillas (95% o más) para mantener completamente inhibida la replicación viral, que es el propósito de la terapia ARV. Las resistencias afectan no sólo a los fármacos individuales sino a grupos completos de ellos, lo que disminuye las opciones de tratamiento. Por otra parte, existe evidencia creciente de la transmisión de virus resistentes (resistencia primaria a fármacos), lo que limita las oportunidades terapéuticas de las personas infectadas con el virus. La aparición de cepas resistente conlleva un replanteamiento en las opciones de selección de los fármacos en los pacientes que comienzan la terapia y/o de la realización de estudios genotípicos en pacientes vírgenes al tratamiento.

Nuevas metas para reducir la epidemia del VIH en Latinoamérica y el Caribe para 2020

Los países de Latinoamérica y el Caribe, en respuesta a las nuevas metas mundiales propuestas por ONUSIDA y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través del “llamado a la acción” (del inglés, *call to action*), se han marcado nuevos objetivos para ampliar los servicios de pruebas y tratamientos del VIH para 2020.

Estas nuevas acciones están orientadas a reducir el número de nuevas infecciones por VIH, el diagnóstico tardío y las muertes relacionadas con SIDA, así como también a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con el VIH.

Las metas para el año 2020, conocidas como “90-90-90”, incluyen aumentar al 90% la proporción de personas que viven con el VIH y conocen su diagnóstico, aumentar al 90% la proporción de personas que conocen su diagnóstico y reciben tratamiento

antirretroviral, y aumentar al 90% la proporción de personas en tratamiento contra el VIH que poseen un nivel de carga viral indetectable.

Tendencias internacionales en el área

En 2015 el mundo cumplió la meta establecida por la ONU en 2011 para frenar y comenzar a reducir la epidemia de SIDA. Esta es, además, la primera vez que se cumple y se supera un objetivo mundial de salud. A mediados de 2015, el número de personas recibiendo tratamiento ARV era casi de 16 millones, el doble que cinco años antes.

Con base en esa gran respuesta global y en las pruebas científicas contundentes sobre la eficacia de un enfoque basado en los derechos humanos para los programas de VIH, con reformas legales y sociales que garanticen un acceso equitativo a los servicios relacionados con el VIH, en junio de 2016 se llevó a cabo la Reunión de Alto Nivel para Poner Fin al SIDA, una estrategia de Acción Acelerada durante los próximos cinco años que requiere contar con inversiones en derechos humanos, promoción, servicios basados en la comunidad y la participación de la sociedad civil.

La estrategia de ONUSIDA tiene por objeto alcanzar algunas metas ambiciosas hasta 2020, entre las que destacan la 90-90-90 antes mencionada, disminuir considerablemente el número de infecciones anuales, y alcanzar una transmisión materno-fetal de 0. Al aumentar la inversión, alcanzar una cobertura óptima de servicios y usar los recursos de manera más eficiente, las necesidades anuales de requerimientos para el VIH empezarán a disminuir a partir de 2020. Entonces, el mundo irá camino de poner fin a la epidemia de SIDA como amenaza para la salud pública para el 2030: CERO nuevas infecciones por VIH, CERO discriminación y CERO muertes relacionadas con el SIDA. Estas metas constituyen un gran reto, considerando las precarias condiciones y la gran dificultad de acceso al tratamiento, las enormes brechas socioculturales, la discriminación, las violaciones a los derechos humanos y muchos otros retos en muchas partes del mundo.

En el año 2015, seis países prioritarios (Botsuana, Mozambique, Namibia, Sudáfrica, Suazilandia y Uganda) alcanzaron el objetivo del Plan Mundial de Reducción de la Transmisión de Madre a Hijo en un 90%. Al margen de los países prioritarios, a mediados de 2015 Cuba se convirtió en el primer país en eliminar la transmisión de madre a hijo del VIH. En 2016, Bielorrusia y Armenia lograron la misma hazaña mientras que Tailandia se convirtió en el primer país de la región de Asia y Pacífico en lograr eliminar la transmisión materno-infantil. En Septiembre 2016, Suecia se convirtió en el primer país en alcanzar los objetivos planteados para el año 2020.

Estado de desarrollo del área en el país

La información en México está disponible en la página del CENSIDA. En el último informe, disponible en abril de 2016, se incluyen datos de algunos de los puntos solicitados por ONUSIDA. La información presentada corresponde, en la mayoría de los casos, a la obtenida para el año 2015, a excepción de las cifras de mortalidad, cuya información corresponde a 2013, las últimas disponibles. Con los datos disponibles hasta 2014, se estima que en el país podría haber entre 140 mil y 270 mil personas infectadas por VIH.

En 2015, se encontraban en tratamiento 117,691 personas en el país, por lo que, de acuerdo con esas cifras, el porcentaje estimado de tratados podría ser de 61,9% (34.1 a 84 % dependiendo de la cifra de infectados) de todas las edades y las nuevas infecciones que se habrían producido en el año alcanzarían entre 4,400 y 11,000.

Durante el periodo 2010-2013, los casos nuevos de VIH y SIDA se han incrementado, lo cual parece ser resultado tanto del aumento en esfuerzos de detección como en la reducción del retraso en la notificación de casos.

En México, según las cifras oficiales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y la SSA, al cierre de 2013, se reportaron 4,971 defunciones por VIH, lo que representa una tasa de 4.2 por 100 mil habitantes, cifra 10% menor al punto máximo alcanzado en mortalidad en el país, que fue en el 2008.

El riesgo de la transmisión materno-infantil o vertical puede reducirse significativamente con enfoques complementarios de acceso a tratamiento ARV para la madre y profilaxis al lactante, junto a la aplicación de prácticas seguras en el parto y lactancia. La SSA tiene actualmente registradas a 782 mujeres embarazadas en tratamiento ARV. La proporción de detección del VIH en mujeres gestantes es de 62.3%. Por otra parte, en México se cuenta con 2 guías de tratamiento ARV para adultos (una de CENSIDA y otra del IMSS) y de mujeres y niños (Binomio), con el fin de unificar los criterios de diagnóstico y tratamiento.

De las más de 850 publicaciones relacionadas con VIH publicadas a la fecha con participación de investigadores mexicanos, cerca del 75% son artículos de epidemiología de la enfermedad y de aspectos relacionados a modificaciones del virus y resistencia al tratamiento; el resto tiene relación con aspectos intrínsecos de los mecanismos de infección y patogenia viral.

Los grupos más fuertes en el estudio de VIH están asociados a los hospitales del sector salud, que son las instituciones que reclutan, diagnostican y tratan a los pacientes infectados. Por otro lado, las aportaciones en cuanto a aspectos moleculares del virus se relacionan con instituciones como el INCMNSZ y el INER, y el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

Necesidades particulares y prioridades para México

Los países prioritarios en América Latina responsables de una gran proporción de la epidemia regional por VIH son Argentina, Brasil, Colombia, México y Venezuela, que representan el 75% de las personas que adquieren el VIH en la región. Aunque estas poblaciones clave representan la mayor parte de las personas que adquieren el VIH, sólo el 2% de la inversión en programas de prevención está dirigida a ellas. Más de dos tercios de estos programas dependen de la financiación externa.

En México no se conoce con exactitud la epidemiología de la infección. Se desconoce el número de personas infectadas, y la ironía es que existe cobertura de tratamiento para toda la población, pero no se realiza el diagnóstico en forma oportuna. Por otra parte, la Ciudad de México es el hogar de 19% de todas las personas que viven con el VIH en México, con una prevalencia tres veces más alta que la media nacional, debido a lo cual podrían existir dificultades en la equidad de la distribución de los recursos.

Algunas de las prioridades, incluyen:

- Definir una fuente de recolección de información que permita incluir los datos de todas las instituciones de salud del país para poder determinar con exactitud el estado de la infección y su comportamiento en México.
- Canalizar recursos para mejorar la prevención dentro y fuera de las instituciones de salud, incluyendo escuelas y reclusorios.
- Difundir información, incluyendo las relativas a medidas de prevención pre-exposición, como el uso de condón, a todas las poblaciones vulnerables.
- Generar infraestructura para ofertar las pruebas de diagnóstico a toda la población y muy especialmente a las mujeres embarazadas, con el fin de que aquéllas que estén infectadas puedan recibir tratamiento y evitar así la transmisión del virus a sus hijos.
- Brindar mayor educación para los trabajadores de la salud que atienden a estos pacientes.
- Reformar las leyes y políticas punitivas que criminalizan la transmisión y exposición al VIH.
- Aprobar las leyes de protección, incluidas las relacionadas con la identidad de género y la lucha contra la discriminación y derechos humanos, incluyendo el de la salud, medidas recomendadas a nivel global.
- Disponer recursos para continuar con la disposición de los fármacos para el tratamiento, que tienen un costo muy elevado, y para asegurar estrategias que hagan de estos tratamientos un éxito, como programas de adherencia y contar con laboratorios

para la realización de los estudios que requiere el seguimiento de estos pacientes.

- Llevar a cabo investigación sobre la biología del virus, la respuesta inmune que induce en pacientes y los mecanismos a través de los cuales los virus escapan a esta respuesta permaneciendo latentes en el organismo.

4.4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La revisión del trabajo hecho en México por los distintos grupos de investigación relacionados a la virología y la salud humana, sugiere claramente que la atención e interés que cada agente viral genera, refleja de alguna manera su importancia en la salud pública del país. Así, virus como el papiloma, la influenza, virus asociados a gastroenteritis o transmitidos por mosquitos, reciben la mayor atención por parte de los virólogos mexicanos. Además, aquellos virus que mayor atención reciben, son estudiados de manera diversa ya que se cubren aspectos de biología básica, epidemiología, patogénesis, diagnóstico y prevención. La aparición de epidemias dentro del territorio nacional es un estímulo claro para que los investigadores se aboquen al estudio del agente causal, como queda claramente ilustrado por el virus de la influenza AH1N1 y la pandemia del año 2009. En este sentido, cabría entonces esperar en relativo corto plazo, la expansión de las investigaciones en norovirus, virus del chikungunya y virus del Zika en el país.

Sin embargo, también deja evidencia la presente revisión de que existen enfermedades virales que, no obstante su claro impacto en salud pública, permanecen “desatendidas” desde el punto de vista de la investigación realizada en México. Por ejemplo, se observan escasos grupos de investigación dedicados al estudio de agentes virales tan comunes como los rinovirus o de tanto impacto como el VIH o algunos de los virus asociados a las hepatitis virales. Las razones para la ausencia o poca presencia de grupos de investigación dedicados al estudio de estos virus de clara importancia en salud pública son diversas, pero la falta de capital humano suficiente, es sin duda una de las razones principales. También queda claro que la mayoría de las colaboraciones de los investigadores de México son con pares norteamericanos, aunque el número de colaboraciones con países de Europa y Sudamérica y entre pares mexicanos es también considerable.

La virología es un área dinámica con el reto permanente de la aparición de enfermedades emergentes o re-emergentes, el surgimiento de variantes genéticas con resistencia a fármacos o con presentaciones clínicas desconocidas y aumentos en los costos que su control representa; todos estos factores reclaman estudios de mayor complejidad, sagacidad y pertinencia. Las afecciones virales conocidas reclaman siempre mejores o más económicos métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención. Por su parte,

aquellas infecciones virales emergentes o re-emergentes dejan ver las lagunas de conocimiento que se tienen respecto a la biología básica de estos agentes, y en especial de la ecología o comportamiento de estas infecciones virales en sus “reservorios naturales”, y nuestra poca capacidad para predecir la aparición de tales emergencias.

A continuación se presentan algunas recomendaciones orientadas a fortalecer la virología en México y con ello mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades virales que afectan de manera significativa al país:

- Fomentar la creación de grupos de investigación dedicados al estudio de virus causantes de enfermedades respiratorias diferentes a la influenza, a fin de disminuir las áreas “desatendidas” dentro de la virología nacional.
- Promover la creación de grupos interdisciplinarios y redes de investigación que permitan hacer frente y resolver problemas de gran complejidad, como la emergencia y aparición de nuevos agentes virales transmitidos por mosquitos o por otros artrópodos, como garrapatas.
- Mantener la vigilancia epidemiológica sobre los principales agentes virales asociados a gastroenteritis y enfermedades respiratorias, a fin de detectar variantes clínicas, aparición de cepas resistentes a antivirales en uso y adecuar los métodos de diagnóstico.
- Ampliar la cobertura del diagnóstico y la prevención del virus del papiloma humano a fin de alcanzar al mayor número de mujeres en el país.
- Promover el desarrollo de biológicos (antivirales, vacunas) de bajo costo a fin de ampliar las coberturas y los planes de seguridad social, especialmente para las enfermedades crónicas como la hepatitis causada por el VHC, y como el SIDA. En este sentido, sigue siendo necesario fortalecer lazos entre entes gubernamentales, centros de investigación y la industria farmacéutica privada.

4.5 BIBLIOGRAFÍA

- Alpuche-Aranda, C.M., Lopez-Gatell, H., 2015. Chikungunya, the 2014, emerging infectious diseases in the Americas. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery* 10, 6-7.
- Annan, A., Baldwin, H.J., Corman, V.M., Klose, S.M., Owusu, M., Nkrumah, E.E., Badu, E.K., Anti, P., Agbenyega, O., Meyer, B., Oppong, S., Sarkodie, Y.A., Kalko, E.K., Lina, P.H., Godlevska, E.V., Reusken, C., Seebens, A., Gloza-Rausch, F., Vallo, P., Tschapka, M., Drosten, C., Drexler, J.F., 2013. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerging Infectious Diseases* 19, 456-459.
- Aponte, F.E., Taboada, B., Espinoza, M.A., Arias-Ortiz, M.A., Monge-Martinez, J., Rodriguez-Vazquez, R., Diaz-Hernandez, F., Zarate-Vidal, F., Wong-Chew, R.M., Firo-Reyes, V., del Rio-Almendarez, C.N., Gaitan-Meza, J., Villaseñor-Sierra,

- A., Martínez-Aguilar, G., García-Borjas, M., Noyola, D.E., Pérez-González, L.F., López, S., Santos-Preciado, J.I., Arias, C.F., 2015. Rhinovirus is an important pathogen in upper and lower respiratory tract infections in Mexican children. *Virology Journal* 12, 31.
- Arias, C.F., Escalera-Zamudio, M., Soto-Del Río M. de, L., Cobian-Guemes, A.G., Isa, P., López, S., 2009. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A (H1N1). *Archives of Medical Research* 40, 643-654.
- Arias, C.F., Silva-Ayala, D., López, S., 2015. Rotavirus entry: a deep journey into the cell with several exits. *J Virol* 89, 890-893.
- Badillo-Godínez, O., Gutiérrez-Xicotencatl, L., Plett-Torres, T., Pedroza-Saavedra, A., González-Jaimes, A., Chihu-Ampan, L., Maldonado-Gama, M., Espino-Solis, G., Bonifaz, L.C., Esquivel-Guadarrama, F., 2015. Targeting of rotavirus VP6 to DEC-205 induces protection against the infection in mice. *Vaccine* 33, 4228-4237.
- Barrera-Cruz, A., Díaz-Ramos, R.D., López-Morales, A.B., Grajales-Muniz, C., Viniegra-Osorio, A., Zaldivar-Cervera, J.A., Arriaga-Davila, J.J., 2016. [Technical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Zika virus infection]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 54, 211-224.
- Barrera-Cruz, A., Díaz-Ramos, R.D., Viniegra-Osorio, A., Grajales-Muniz, C., Davila-Torres, J., 2015. [Technical guidelines for the prevention and treatment of chikungunya fever]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 53, 102-119.
- Cancio-Lonches, C., Yocupicio-Monroy, M., Sandoval-Jaime, C., Galvan-Mendoza, L., Urena, L., Vashist, S., Goodfellow, I., Salas-Benito, J., Gutierrez-Escolano, A.L., 2011. Nucleolin interacts with the feline calicivirus 3' untranslated region and the protease-polymerase NS6 and NS7 proteins, playing a role in virus replication. *J Virol* 85, 8056-8068.
- CDC, 1981. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 30, 250-252.
- CENSIDA, 2015. www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_al_13noviembre_2015.pdf
- Cime-Castillo, J., Delannoy, P., Mendoza-Hernandez, G., Monroy-Martínez, V., Harduin-Lepers, A., Lanz-Mendoza, H., Hernández-Hernández Fde, L., Zenteno, E., Cabello-Gutiérrez, C., Ruiz-Ordaz, B.H., 2015. Sialic acid expression in the mosquito *Aedes aegypti* and its possible role in dengue virus-vector interactions. *BioMed Research International* 2015, 504187.
- Collaboration, W.C.C., 2011. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Archives of Internal Medicine* 171, 1560-1569.
- Cruz-Pacheco, G., Esteva, L., Vargas, C., 2009. Seasonality and outbreaks in West Nile virus infection. *Bulletin of Mathematical Biology* 71, 1378-1393.
- Cunha, C., Tavanez, J.P., Gudima, S., 2015. Hepatitis delta virus: A fascinating and neglected pathogen. *World Journal of Virology* 4, 313-322.
- Del Carpio-Orantes, L., 2016. [Zika, a neurotropic virus?]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 54, 540-543.
- Díaz, J., Morales-Romero, J., Pérez-Gil, G., Bedolla-Barajas, M., Delgado-Figueroa, N., García-Roman, R., López-López, O., Banuelos, E., Rizada-Antel, C., Zenteno-Cuevas, R., Ramos-Ligonio, A., Sampieri, C.L., Orozco-Alatorre, L.G., Mora, S.I., Montero, H., 2015. Viral coinfection in acute respiratory infection in Mexican children treated by the emergency service: A cross-sectional study. *Ital J Pediatr* 41, 33.
- Ettayebi, K., Crawford, S.E., Murakami, K., Broughman, J.R., Karandikar, U., Tenge, V.R., Neill, F.H., Blutt, S.E., Zeng, X.L., Qu, L., Kou, B., Opekun, A.R., Burrin, D., Graham, D.Y., Ramani, S., Atmar, R.L., Estes, M.K., 2016. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science* 353, 1387-1393.
- Feigin, R.D., 2005. Prospects for the future of child health through research. *JAMA* 294, 1373-1379.
- Fierro, N.A., Realpe, M., Meraz-Medina, T., Roman, S., Panduro, A., 2016. Hepatitis E virus: An ancient hidden enemy in Latin America. *World Journal of Gastroenterology* 22, 2271-2283.
- Fletcher, S.M., McLaws, M.L., Ellis, J.T., 2013. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res* 2, 42-53.
- Flint, S.J., Gonzalez, R.A., 2003. Regulation of mRNA production by the adenoviral E1B 55-kDa and E4 Orf6 proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 272, 287-330.
- Forbi, J.C., Vaughan, G., Purdy, M.A., Campo, D.S., Xia, G.L., Ganova-Raeva, L.M., Ramachandran, S., Thai, H., Khudyakov, Y.E., 2010. Epidemic history and evolutionary dynamics of hepatitis B virus infection in two remote communities in rural Nigeria. *PLoS ONE* 5, e11615.
- Francisco-Cruz, A., Mata-Espinosa, D., Estrada-Parra, S., Xing, Z., Hernandez-Pando, R., 2013. Immunotherapeutic effects of recombinant adenovirus encoding granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in experimental pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 171, 283-297.
- Garcés, Y., Guerrero, A., Hidalgo, P., Lopez, R.E., Wood, C.D., Gonzalez, R.A., and Rendón-Mancha, J.M. 2016. Automatic detection and measurement of viral replication compartments by ellipse adjustment. *Scientific Reports* 6. doi:10.1038/srep36505
- Gastanaduy, P.A., Sanchez-Urbe, E., Esparza-Aguilar, M., Desai, R., Parashar, U.D., Patel, M., Richardson, V., Effect of rotavirus vaccine on diarrheal mortality in different socioeconomic regions of Mexico. *Pediatrics* 131, e1115-1120.
- Gissmann, L., Wolnik, L., Ikenberg, H., Koldovsky, U., Schnurch, H.G., zur Hausen, H., 1983. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 80, 560-563.
- Gomez-Dantes, H., Willoquet, J.R., 2009. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. *Cadernos de Saude Publica* 25 Suppl 1, S19-31.
- Gomez-Santiago, F., Ribas-Aparicio, R.M., Garcia-Lozano, H., 2012. Molecular characterization of human calicivirus associated with acute diarrheal disease in Mexican children. *Viol J* 9, 54.
- Gonzalez, R., Huang, W., Finnen, R., Bragg, C., Flint, S.J., 2006. Adenovirus E1B 55-kilodalton protein is required for both regulation of mRNA export and efficient entry into the late phase of infection in normal human fibroblasts. *J Virol* 80, 964-974.
- Hadinegoro, S.R., Arredondo-Garcia, J.L., Capeding, M.R., Deseda, C., Chotpitaya-sunondh, T., Dietze, R., Muhammad Ismail, H.I., Reynales, H., Limkittikul, K., Rivera-Medina, D.M., Tran, H.N., Bouckenoghe, A., Chansinghakul, D., Cortes, M., Fanouillere, K., Forrat, R., Frago, C., Gailhardou, S., Jackson, N., Noriega, F., Plennevaux, E., Wartel, T.A., Zambrano, B., Saville, M., Group, C.-T.D.V.W., 2015. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *The New England Journal of Medicine* 373, 1195-1206.
- Hidalgo, P.R., Anzures, L., Hernández-Mendoza, A., Guerrero, A., Wood, C., Valdes, M., Dobner, T., and Gonzalez, R.A. . 2016. Morphological, biochemical and functional study of viral replication compartments isolated from adenovirus-infected cells. *J. Virol.* 90:3411-3427.
- Ibanez-Bernal, S., Briseno, B., Mutebi, J.P., Argot, E., Rodriguez, G., Martinez-Campos, C., Paz, R., de la Fuente-San Roman, P., Tapia-Conyer, R., Flisser, A., 1997. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. *Medical and Veterinary Entomology* 11, 305-309.
- Ilahi, N.E., Hashmi, S.N., Anwar, S., Murad, S., 2016. Retrospective analysis of HPV 16/18-related disease burden using archival clinical samples. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 142, 2367-2373.
- Joura, E.A., Pils, S., 2016. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22 Suppl 5, S125-S127.
- Kambhampati, A., Koopmans, M., Lopman, B.A., 2015. Burden of norovirus in healthcare facilities and strategies for outbreak control. *J Hosp Infect* 89, 296-301.
- Kanai, Y., Komoto, S., Kawagishi, T., Nouda, R., Nagasawa, N., Onishi, M., Matsuura, Y., Taniguchi, K., Kobayashi, T., 2017. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, 2349-2354.
- Kopp, A., Gillespie, T.R., Hobelsberger, D., Estrada, A., Harper, J.M., Miller, R.A., Eckerle, I., Muller, M.A., Podsiadlowski, L., Leendertz, F.H., Drosten, C., Junglen, S., 2013. Provenance and geographic spread of St. Louis encephalitis virus. *mBio* 4, e00322-00313.
- Kotloff, K.L., Nataro, J.P., Blackwelder, W.C., Nasrin, D., Farag, T.H., Panchalingam, S., Wu, Y., Sow, S.O., Sur, D., Breiman, R.F., Faruque, A.S., Zaidi, A.K., Saha, D., Alonso, P.L., Tamboura, B., Sanogo, D., Onwuchekwa, U., Manna, B., Ramamurthy, T., Kanungo, S., Ochieng, J.B., Omore, R., Oundo, J.O., Hossain,

- A., Das, S.K., Ahmed, S., Qureshi, S., Quadri, F., Adegbola, R.A., Antonio, M., Hossain, M.J., Akinsola, A., Mandomando, I., Nhampossa, T., Acacio, S., Biswas, K., O'Reilly, C.E., Mintz, E.D., Berkeley, L.Y., Muhsen, K., Sommerfelt, H., Robins-Browne, R.M., Levine, M.M., 2013. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* 382, 209-222.
- Krain, L.J., Nelson, K.E., Labrique, A.B., 2014. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clinical Microbiology Reviews* 27, 139-165.
- Krawczynski, K., Mast, E.E., Purdy, M.A., 1999. Hepatitis E: an overview. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 45, 119-130.
- L'Azou, M., Moureau, A., Sarti, E., Nealon, J., Zambrano, B., Wartel, T.A., Villar, L., Capeding, M.R., Ochiai, R.L., Group, C.Y.D.P.S., Group, C.Y.D.P.S., 2016. Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. *The New England Journal of Medicine* 374, 1155-1166.
- Lappalainen, S., Pastor, A.R., Tamminen, K., Lopez-Guerrero, V., Esquivel-Guadarrama, F., Palomares, L.A., Vesikari, T., Blazevic, V., 2014. Immune responses elicited against rotavirus middle layer protein VP6 inhibit viral replication in vitro and in vivo. *Hum Vaccin Immunother* 10, 2039-2047.
- Lin, C.L., Kao, J.H., 2016. New perspectives of biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology* 22, 423-431.
- Lopez, S., Arias, C.F., 2006. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 309, 39-66.
- Lopez, S., Arias, C.F., 2012. Rotavirus-host cell interactions: an arms race. *Curr Opin Virol* 2, 389-398.
- Lopez-Manriquez, E., Vashist, S., Urena, L., Goodfellow, I., Chavez, P., Mora-Heredia, J.E., Cancio-Lonches, C., Garrido, E., Gutierrez-Escolano, A.L., 2013. Norovirus genome circularization and efficient replication are facilitated by binding of PCBP2 and hnRNP A1. *J Virol* 87, 11371-11387.
- Maartens, G., Celum, C., Lewin, S.R., 2014. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 384, 258-271.
- Martina, M., Iglesias, J., Rendón-Macías, M.E. 2013. Los adenovirus como causa de gastroenteritis aguda en los niños. *Revista Mexicana de Pediatría* 80, 98-104.
- Martinez-Briseno, D., Torre-Bouscoulet, L., Herrera-Zamora Jde, J., Diaz-Rico, J., Sandoval-Macias, G., Perez-Padilla, R., Hernandez-Cardenas, C., Regalado-Pineda, J., Salas-Hernandez, J., Santillan-Doherty, P., 2016. Clinical Characteristics and Mortality of Influenza A H1N1 and Influenza-Like Illness in Mexico City in the 2013-2014 Winter Season. *Revista de Investigación Clínica*. 68, 147-153.
- Méndez, E., Arias, C.F., 2013. *Astroviruses In: Fields Virology, 6th Edition ed.* Lippincott Williams & Wilkins.
- Mendez-Toss, M., Griffin, D.D., Calva, J., Contreras, J.F., Puerto, F.I., Mota, F., Guiscafre, H., Cedillo, R., Munoz, O., Herrera, I., Lopez, S., Arias, C.F., 2004. Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections. *J Clin Microbiol* 42, 151-157.
- Mercado-Curiel, R.F., Esquinca-Aviles, H.A., Tovar, R., Diaz-Badillo, A., Camacho-Nuez, M., Munoz Mde, L., 2006. The four serotypes of dengue recognize the same putative receptors in *Aedes aegypti* midgut and *Ae. albopictus* cells. *BMC Microbiology* 6, 85.
- Moncayo, A.C., Lanzaro, G., Kang, W., Orozco, A., Ulloa, A., Arredondo-Jimenez, J., Weaver, S.C., 2008. Vector competence of eastern and western forms of *Psorophora columbiae* (Diptera: Culicidae) mosquitoes for zoonotic and epizootic Venezuelan equine encephalitis virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 78, 413-421.
- Montejano-Elias, L., Alpuche-Solis, A.G., Zarate-Chavez, V., Sanchez-Alvarado, J., Hernandez-Salinas, A.E., Noyola, D.E., 2009. Human metapneumovirus and other respiratory viral infections in children attending a day care center. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 28, 1024-1026.
- Nainan, O.V., Xia, G., Vaughan, G., Margolis, H.S., 2006. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical Microbiology Reviews* 19, 63-79.
- Nannini, P., Sokal, E.M., 2016. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. *Archives of Disease in Childhood*.
- Noyola, D.E., Zuviri-Gonzalez, A., Castro-García, J.A., Ochoa-Zavala, J.R., 2007. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. *The Journal of Infection* 54, 180-184.
- Organización Mundial de la Salud, 2014a. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
- Organización Mundial de la Salud, 2014b. World Health Statistics 2014 part III. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/
- Organización Mundial de la Salud, 2013. Enfermedades diarreicas. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/>
- Oude Munnink, B.B., van der Hoek, L., 2016. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses* 8.
- Pastor, A.R., Rodríguez-Limas, W.A., Contreras, M.A., Esquivel, E., Esquivel-Guadarrama, F., Ramirez, O.T., Palomares, L.A., 2014. The assembly conformation of rotavirus VP6 determines its protective efficacy against rotavirus challenge in mice. *Vaccine* 32, 2874-2877.
- Paternina-Cacedo, A., Parashar, U.D., Alvis-Guzman, N., De Oliveira, L.H., Castano-Zuluaga, A., Cotes-Cantillo, K., Gamboa-Garay, O., Coronell-Rodríguez, W., De la Hoz-Restrepo, F., 2015. Effect of rotavirus vaccine on childhood diarrhea mortality in five Latin American countries. *Vaccine* 33, 3923-3928.
- Payne, D.C., Vinje, J., Szilagyi, P.G., Edwards, K.M., Staat, M.A., Weinberg, G.A., Hall, C.B., Chappell, J., Bernstein, D.I., Curns, A.T., Wikswo, M., Shirley, S.H., Hall, A.J., Lopman, B., Parashar, U.D., 2013. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *The New England Journal of Medicine* 368, 1121-1130.
- Paulin LF, Soto-Del Río MD, Sánchez I, Hernández J, Gutiérrez-Ríos RM, López-Martínez I, Wong-Chew RM, Parissi-Crivelli A, Isa P, López S, Arias CF, 2014. PhyloFlu, a DNA microarray for determining the phylogenetic origin of influenza A virus gene segments and the genomic fingerprint of viral strains. *J Clin Microbiol* 52,803-813
- Peck, K.M., Burch, C.L., Heise, M.T., Baric, R.S., 2015. Coronavirus Host Range Expansion and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence: Biochemical Mechanisms and Evolutionary Perspectives. *Annual Review of Virology* 2, 95-117.
- Preciado, M.V., Valva, P., Escobar-Gutierrez, A., Rahal, P., Ruiz-Tovar, K., Yamasaki, L., Vazquez-Chacon, C., Martinez-Guarneros, A., Carpio-Pedroza, J.C., Fonseca-Coronado, S., Cruz-Rivera, M., 2014. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World Journal of Gastroenterology* 20, 15992-16013.
- Ramani, S., Atmar, R.L., Estes, M.K., 2014. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. *Curr Opin Gastroenterol* 30, 25-33.
- Ramos-Espinosa, O., Hernández-Bazán, S., Francisco-Cruz, A., Mata-Espinosa, D., Barrios-Payán, J., Marquina-Castillo, B., López-Casillas, F., Carretero, M., Del Río, M., Hernández-Pando, R. 2016. Gene therapy based in antimicrobial peptides and proinflammatory cytokine prevents reactivation of experimental latent tuberculosis. *Pathog Dis* 74. doi: 10.1093/femspd/ftw075
- Rangel-Colmenero, B.R., Gomez-Gutierrez, J.G., Villatoro-Hernandez, J., Zavala-Flores, L.M., Quistian-Martinez, D., Rojas-Martinez, A., Arce-Mendoza, A.Y., Guzman-Lopez, S., Montes-de-Oca-Luna, R., Saucedo-Cardenas, O., 2014. Enhancement of Ad-CRT/E7-mediated antitumor effect by preimmunization with L. lactis expressing HPV-16 E7. *Viral Immunol* 27, 463-467.
- Rodríguez-Limas, W.A., Pastor, A.R., Esquivel-Soto, E., Esquivel-Guadarrama, F., Ramirez, O.T., Palomares, L.A., 2014. Immunogenicity and protective efficacy of yeast extracts containing rotavirus-like particles: a potential veterinary vaccine. *Vaccine* 32, 2794-2798.
- Roman, S., Panduro, A., 2013. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World Journal of Gastroenterology* 19, 5446-5453.
- Rossi, L.M., Escobar-Gutierrez, A., Rahal, P., 2015. Advanced molecular surveillance of hepatitis C virus. *Viruses* 7, 1153-1188.
- Santosham, M., Steele, D., 2017. Rotavirus Vaccines - A New Hope. *The New England Journal of Medicine* 376, 1170-1172.
- Scherer, W.F., Campillo-Sainz, C., Dickerman, R.W., Diaz-Najera, A., Madalengoitia, J., 1967. Isolation of Tlacotalpan virus, a new Bunyamwera-group virus from Mexican mosquitoes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 16, 79-91.
- SSA, 2015a. Distribución de casos nuevos de enfermedad. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2015/morbilidad/nacional/distribucion_casos_nuevos_enfermedad_fuente_notificacion.pdf.
- SSA, 2015b. Anuario de Morbilidad 1984 -2015. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- Smith, J.G., Wiethoff, C.M., Stewart, P.L., Nemerow, G.R., 2010. Adenovirus. *Current*

- Topics in Microbiology and Immunology 343, 195-224.
- Sudia, W.D., Fernandez, L., Newhouse, V.F., Sanz, R., Calisher, C.H., 1975. Arbovirus vector ecology studies in Mexico during the 1972 Venezuelan equine encephalitis outbreak. *American Journal of Epidemiology* 101, 51-58.
- Szeffler, S.J., Chmiel, J.F., Fitzpatrick, A.M., Giacoia, G., Green, T.P., Jackson, D.J., Nielsen, H.C., Phipatanakul, W., Raissy, H.H., 2014. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133, 3-13; quiz 14.
- Taboada, B., Espinoza, M.A., Isa, P., Aponte, F.E., Arias-Ortiz, M.A., Monge-Martinez, J., Rodriguez-Vazquez, R., Diaz-Hernandez, F., Zarate-Vidal, F., Wong-Chew, R.M., Firo-Reyes, V., del Rio-Almendarez, C.N., Gaitan-Meza, J., Villasenor-Sierra, A., Martinez-Aguilar, G., Salas-Mier Mdel, C., Noyola, D.E., Perez-Gonzalez, L.F., Lopez, S., Santos-Preciado, J.I., Arias, C.F., 2014. Is there still room for novel viral pathogens in pediatric respiratory tract infections? *PLoS ONE* 9, e113570.
- Tate, J.E., Burton, A.H., Boschi-Pinto, C., Parashar, U.D., World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance, N., 2016. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 62 Suppl 2, S96-S105.
- Tellez, I., Calderon, O., Franco-Paredes, C., del Rio, C., 2006. [West Nile virus: a reality in Mexico]. *Gaceta Medica de Mexico* 142, 493-499.
- Thai, H., Campo, D.S., Lara, J., Dimitrova, Z., Ramachandran, S., Xia, G., Ganova-Raeva, L., Teo, C.G., Lok, A., Khudyakov, Y., 2012. Convergence and coevolution of hepatitis B virus drug resistance. *Nature Communications* 3, 789.
- Turell, M.J., Mores, C.N., Dohm, D.J., Lee, W.J., Kim, H.C., Klein, T.A., 2006. Laboratory transmission of Japanese encephalitis, West Nile, and Getah viruses by mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected near Camp Greaves, Gyeonggi Province, Republic of Korea 2003. *Journal of Medical Entomology* 43, 1076-1081.
- Ulloa, A., Langevin, S.A., Mendez-Sanchez, J.D., Arredondo-Jimenez, J.I., Raetz, J.L., Powers, A.M., Villarreal-Trevino, C., Gubler, D.J., Komar, N., 2003. Serologic survey of domestic animals for zoonotic arbovirus infections in the Lacandon Forest region of Chiapas, Mexico. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 3, 3-9.
- Uribe-Gutiérrez, G., Hernández-Santos, H., Manjarrez-Zavala, M.E., Rosete-Olvera, D.P., Nava-Frías, M., Moreno-Espinosa, S., Velázquez-Guadarrama, N., Gómez, R., González-Márquez, H., Fierro, R., Mejía-Arangure, J.M., Zavala-Vega, S., Hernández-Fernández, M., Arellano-Galindo, J., 2014. Prevalence and Genotypes of the Adenovirus Infection as well Detection of Co-Infection with Bocavirus in Mexican Immunosuppressed and Non-Immunosuppressed Children with Pneumonia. *Clin Lab*. 60:1277-85.
- Vaughan, G., Goncalves Rossi, L.M., Forbi, J.C., de Paula, V.S., Purdy, M.A., Xia, G., Khudyakov, Y.E., 2014. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, Genetics and Evolution* 21, 227-243.
- Vaughan, G., Purdy, M.A., 2016. Hepatitis A and E viruses, in: Loeffelholz, M.J., Hodinka, R.L., Young, S.A., Pinsky, B.A. (Eds.), *Clinical Virology Manual*. ASM Press, Washington, DC, pp. 329-339.
- Vizcarra-Ugalde, S., Rico-Hernandez, M., Monjaras-Avila, C., Bernal-Silva, S., Garrocho-Rangel, M.E., Ochoa-Perez, U.R., Noyola, D.E., 2016. Intensive Care Unit Admission and Death Rates of Infants Admitted with Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection in Mexico. *The Pediatric Infectious Disease Journal*.
- Vu, D.L., Bosch, A., Pinto, R.M., Guix, S., 2017. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond. *Viruses* 9.
- Walker, C.L., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z.A., O'Brien, K.L., Campbell, H., Black, R.E., 2013. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 381, 1405-1416.
- Williams, C., 2012. Viral bronchiolitis for the clinician. *Journal of Paediatrics and Child Health* 48, 453.
- Wong-Chew, R.M., Espinoza, M.A., Taboada, B., Aponte, F.E., Arias-Ortiz, M.A., Monge-Martinez, J., Rodriguez-Vazquez, R., Diaz-Hernandez, F., Zarate-Vidal, F., Santos-Preciado, J.I., Lopez, S., Arias, C.F., 2015. Prevalence of respiratory virus in symptomatic children in private physician office settings in five communities of the state of Veracruz, Mexico. *BMC Research Notes* 8, 261.
- Zubieta-Zavala, A., Salinas-Escudero, G., Ramirez-Chavez, A., Garcia-Valladares, L., Lopez-Cervantes, M., Lopez Yescas, J.G., Duran-Arenas, L., 2016. Calculation of the Average Cost per Case of Dengue Fever in Mexico Using a Micro-Costing Approach. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10, e0004897.
- Zur Hausen, H., 2011. HPV vaccines: what remains to be done? Interview by Lauren Constable. *Expert Review of Vaccines* 10, 1505-1507.

The image features a close-up, macro view of several overlapping feathers. The feathers are a rich, warm golden-brown color and exhibit a fine, intricate texture of barbs. A white rectangular box is centered horizontally across the middle of the image, containing the chapter title in black, bold, uppercase letters.

CAPÍTULO 5
VIRUS Y EL SECTOR PECUARIO

Contenido

5.1 Resumen

5.2 Introducción

5.3 Área estratégicas

5.3.1 La virología en la avicultura

5.3.2 La virología en bovinos

5.3.3 La virología en cerdos

5.3.4 La virología en abejas, ovinos y caprinos

5.4 Conclusiones y recomendaciones

5.5 Bibliografía

**Rolando Beltrán Figueroa
Gary García Espinosa
Fernando Chávez Maya
Miguel Ángel Blanco Ochoa
Rosa Elena Sarmiento Silva
Dan Jafhet Bolaños López
María Elena Trujillo Ortega***

***Coordinadora del capítulo**

5. 1 RESUMEN

El sector pecuario en los diferentes países conlleva la responsabilidad de la inocuidad alimentaria, no sólo para los humanos sino entre sus mismos integrantes. La intensificación en la producción de animales ha llevado a retos importantes relacionados con el aumento en la frecuencia de enfermedades de origen viral y bacteriano. En este capítulo se describen las principales enfermedades virales que impactan al sector y se hace un análisis de su repercusión económica, así como de los retos que imponen al desarrollo de sistemas de manejo, infraestructura, desarrollo de biológicos y tecnología para su control y erradicación.

La cría y producción de aves, bovinos y cerdos representan áreas estratégicas en el sector pecuario. En el caso de las aves, las principales enfermedades de etiología viral que afectan su producción en México son la influenza aviar, la bronquitis infecciosa, la infección de la bolsa de Fabricio y la enfermedad de Marek. Hasta muy recientemente, antes de su erradicación en 2015, la enfermedad de Newcastle representaba también un problema importante. En los bovinos las enfermedades más importantes son la diarrea viral bovina, la enfermedad respiratoria por el virus sincitial respiratorio, la papilomatosis cutánea y el herpes viral bovino. Para el caso de los cerdos, recientemente se erradicaron del país dos enfermedades importantes, la fiebre porcina clásica y la enfermedad de Aujeszky o pseudorrabia. Actualmente, la influenza porcina, y el síndrome respiratorio y reproductivo del cerdo, son los que generan mayor preocupación.

El análisis de las publicaciones referidas en la base de datos de Scopus, en relación a las principales enfermedades virales que afectan las tres especies más importantes en la producción pecuaria, muestra que México contribuye con el 0.3% de las publicaciones internacionales. El número de publicaciones sobre investigación en enfermedades virales y en particular sobre vacunas, es mayor en aves, seguido de cerdos y por último en bovinos. Por tanto es necesario invertir más en ciencia y tecnología en esta área de estudio ya que repercute en una sociedad con más desarrollo y mejor nutrición y calidad de vida.

Es importante desarrollar proyectos que fomenten la formación de personal especializado en virología, así como el desarrollo de nuevas tecnologías, lo que será de gran utilidad en el diagnóstico y desarrollo de productos biológicos para el control de las enfermedades prioritarias. Estos proyectos deben contar con la interrelación del sector oficial, privado, centros educativos y centros de investigación.

5.2 INTRODUCCIÓN

La industria pecuaria en México se conforma de diferentes especies, entre ellas aves, bovinos, cerdos, borregos, cabras y abejas

o colmenas, para lo cual se tienen ocupadas 109.8 millones de hectáreas. Es importante tener esto en cuenta ya que la producción de animales está prácticamente en todo el país, lo cual indica que los programas sanitarios se deben de considerar de forma nacional (SAGARPA, 2016a).

La población de estas especies animales en el 2015 fue de 538.6 millones de aves, 33.5 millones de bovinos, 17.4 millones de ovinos y caprinos, 16.4 millones de porcinos y 2 millones de colmenas, lo cual representó una producción de 268 millones de toneladas de alimento de origen animal y un ingreso de 858 mil millones de pesos; en esta industria del campo pecuario se calcula que laboran 819 mil personas (SAGARPA, 2016a).

Entre las especies animales antes mencionadas, las aves, los cerdos y los bovinos son las más importantes en relación a la producción de productos y subproductos de origen animal, así como las de mayor consumo per cápita y en la generación de empleos directos e indirectos.

El consumo per cápita en el 2015 fue de 28.5, 16.3 y 14.9 kg de carne de pollo, puerco y res, respectivamente; la producción nacional de cada una de estas especies es considerada como la quinta, décimo quinta y sexta a nivel internacional. La producción nacional de carne de pollo y puerco no es suficiente, por lo cual se importan; en el caso de pollo 481,384 toneladas al año, mientras que de puerco 750,467 toneladas anuales, siendo que esta importación representa en 14.6 y 24.7% del volumen total de oferta para el consumo interno. Este no es el caso para la carne de res, la cual tiene una balanza positiva al exterior de 37,191 toneladas (SAGARPA, 2016a).

En el caso de los ovinos, caprinos y miel de abeja, el consumo per cápita se ha incrementado, sin embargo está muy lejos de las especies antes mencionadas, aunque es importante mencionarlas debido a que interactúan con las otras especies y fortalecen la oferta de alimentos de origen animal.

Tanto la importación como la exportación de carne, animales o subproductos conlleva riesgos sanitarios inherentes por la movilización de animales, para lo cual la Organización Mundial de Sanidad (OIE) estableció lineamientos sanitarios y clasificó a su vez a las enfermedades en exóticas o endémicas, para lo cual establece los siguientes tres grupos (SAGARPA, 2016b).

GRUPO 1 (G1)

Enfermedades exóticas: Enfermedades no presentes en el territorio nacional, o que han sido erradicadas del país, y que por su rápida diseminación y afectación al sector y riesgo para la salud pública son consideradas de notificación inmediata obligatoria (cuadro 5.1).

Cuadro 5.1. Enfermedades exóticas de reporte obligatorio de aves, bovinos y cerdos

Aves	Bovinos	Cerdos	Varias especies
Gumboro/Bursitis infecciosa (cepas patógenas)	Dermatitis nodular contagiosa	Encefalomiocarditis	Encefalitis japonesa
Newcastle	Chuzan	Aujeszky	Aino
Influenza	Jembrana	Encefalomielitis/ poliomielitis	Akabane
	Fiebre efimera	Exantema vesicular	Borna
	Ibaraki/ Hemorrágica epizootica	Fiebre porcina clásica	Frontera
		Influenza	Schmallenberg
		Peste porcina africana	Wesselsbron
		Rinitis con cuerpos de inclusión	Valle del Rift
		PRRS	Fiebre aftosa
		Infección por el virus de Nipah	Fiebre catarral maligna
		Infección por el virus de Séneca	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
			Infección por el virus Nipah
			Infección por virus Getah
			Lengua azul
			Peste bovina / plaga bovina
			Viruela

GRUPO 2 (G2)

Enfermedades y plagas endémicas transmisibles que se encuentran en el territorio nacional y que son de notificación obligatoria (cuadro 5.2).

Cuadro 5.2. Enfermedades endémicas de aves, bovinos y cerdos, de reporte obligatorio

Aves	Cerdos	Varias especies
Influenza baja patogenicidad	Síndrome de emaciación multisistémico posdestete (Circovirus)	Ectima contagioso/ Estomatitis papular bovino
	PRRS (cepa americana)	Estomatitis vesicular
		Fiebre del Nilo
		Fiebre occidental

GRUPO 3 (G3)

Enfermedades endémicas en el territorio nacional que por representar un riesgo menor se requiere de su notificación obligatoria pero en este caso en forma mensual (cuadro 5.3).

Estos lineamientos se adicionan a los desarrollados en cada país; ambos son normados y supervisados en el caso de México por la Dirección General de Salud Animal (DGSA) y por su rama operativa, el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA). Los lineamientos nacionales operan

a través de dos actividades principales: La estrategia sanitaria y el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVE). En apoyo al SIVE se cuenta con una Red de Laboratorios Oficiales que está compuesta por los tres laboratorios centrales de referencia: el Centro Nacional de Servicios de Diagnóstico en Salud Animal (CENASA), el Centro Nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal (CENAPA) y un Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3, localizado en Palo Alto (Cuajimalpa, Cd. de México), además de siete laboratorios regionales y 13 laboratorios de biología molecular. El apoyo de la Red de Laboratorios Oficiales al SIVE aumentó notablemente entre 2011 y 2015; el número de investigaciones, muestras analizadas y análisis de laboratorio realizados, pasó de 27,800, 424,101 y 248,693 en 2011, respectivamente, a 45,028, 1,853,383 y 859,596 en 2015, incrementándose en un 38.3%, 77.2% y 71% en tan solo cuatro años (SAGARPA, 2016a).

El diagnóstico de enfermedades de reporte obligatorio (G1 y G2) notificadas al SIVE durante el 2015 fueron, en el caso de aves 3,795,648, en bovinos 4,887,052, y en cerdos 276,010. En general estas cifras dependen del inventario de animales así como del número de enfermedades de reporte obligatorio o en campaña, como también de la disponibilidad de técnicas de diagnóstico en el país. En el caso del diagnóstico en cerdos las dos enfermedades de campaña fueron exitosas, reduciéndose el número de pruebas realizadas, sumado a que no se pudo realizar el diagnóstico contra diarrea epidémica porcina por no contar con los kits de ELISA, situación que cambió para inicios del 2017, cuando se autorizó la importación.

Cuando un país cumple con los lineamientos y establece que no hay reportes de casos de alguna enfermedad, es cuando presenta la solicitud a la OIE para lograr el reconocimiento internacional de país "libre", lo que impacta positivamente en el fomento de la producción de la especie, ya que hace su producción más competitiva y rentable, y fortalece la actividad comercial a nivel nacional e internacional. Como ejemplo de ello, SAGARPA declaró a los Estados Unidos Mexicanos como país libre de la fiebre aftosa desde la década de los sesentas, y la fiebre porcina clásica el 28 de agosto del 2015 (OIE, 2016).

En la prevención de las enfermedades virales a nivel mundial, se ha impulsado el desarrollo de vacunas convencionales y recombinantes, principalmente de aquellos virus de mayor impacto económico como el virus de influenza aviar, fiebre porcina clásica, Aujeszky y fiebre aftosa. En México, son pocas las empresas que desarrollan vacunas, y ninguna de ellas lo hace utilizando tecnologías recombinantes. Tampoco se cuenta en la academia con instalaciones adecuadas para el desarrollo de vacunas convencionales o recombinantes, por lo que la investigación en esta área es incipiente.

Entre las instituciones mexicanas que realizan investigación en las tres principales especies, se pueden mencionar, la UNAM, la UADY la Universidad Autónoma del Estado de México (UAMex), el

Cuadro 5.3. Enfermedades endémicas de riesgo menor, de notificación mensual obligatoria

Aves	Bovinos	Cerdos
Anemia infecciosa	Diarrea viral bovina	Infección por coronavirus respiratorio
Artritis viral	Leucosis enzoótica	Diarrea epidémica porcina
Bronquitis infecciosa	Neumonía por el virus de parainfluenza-3	Diarrea viral bovina
Encefalomielitis	Neumonía por el virus sincitial respiratorio	Encefalomielitis
Gumboro/ Bursitis infecciosa	Rinotraqueítis infecciosa/ Vulvovaginitis pustular	Ojo azul/ Parvovirus
Marek		Viruela
Hepatitis con cuerpos de inclusión/ Síndrome de hidropericardio		
Laringotraqueítis infecciosa		
Leucosis		
Síndrome de mala absorción		
Síndrome de la baja postura		
Viruela		

IMSS, el INIFAP, la Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT), la UdeG, el Instituto Tecnológico de Sonora (ITSON) y el IPN. Entre las empresas de biológicos, se encuentran AVIMEX, Investigación Aplicada (IASA), AVILAB, LAPISA y MERIAL México.

Los esfuerzos realizados en la investigación relacionada con enfermedades de las principales especies pecuarias se puede analizar a través de las publicaciones en índices de referencia, como Scopus. En este sentido, México contribuye con aproximadamente el 0.3% del total de la publicaciones a nivel mundial. El número de publicaciones internacionales sobre investigación en enfermedades virales es mayor en aves (32,570), seguido de cerdos (13,372) y por último bovinos (11,615).

A continuación se identifican cuatro áreas estratégicas (Aves; Bovinos; Cerdos; y Ovinos, caprinos y abejas) a las que hay que poner atención en México. Dentro de cada una de ellas se describen las principales enfermedades que afectan a las especies mencionadas, y su situación en el país, así como el desarrollo y necesidades de cada área en el contexto de las tendencias internacionales.

5.3. ÁREA ESTRATÉGICAS

5.3.1 La Virología en la Avicultura

Producción de aves para consumo en México

La avicultura en México es principalmente de pollos y gallinas, la cual alcanzó en 2014 492 millones de aves, de acuerdo al inventario nacional de la Unión Nacional de Avicultores (UNA). El porcentaje de participación en el sector pecuario del país es de alrededor del 63% y del 0.9% del PIB, con un valor de producción superior a los 133 millones de pesos en el año 2015. La avicultura genera 200 mil empleos directos y un millón de empleos indirectos.

Este tipo de aves se ha desarrollado desde hace décadas como una fuente de proteína de origen animal de bajo costo para alimentar a la población mexicana. Actualmente en México la avicultura es una industria integrada, intensiva, dinámica y de alta tecnología, pero que todavía enfrenta históricamente retos sanitarios asociados a las enfermedades virales. Adicionalmente, se ha incrementado la presión por parte de los consumidores en términos del bienestar animal, ya que hay quienes señalan que las gallinas de postura deben ser confinadas sin jaulas, lo que incrementa el riesgo de padecer enfermedades virales.

Los desafíos tecnológicos para el control y prevención de las enfermedades virales se han concentrado principalmente en: 1) el desarrollo y mejora de vacunas, desde las convencionales, hasta las recombinantes que conllevan el uso de la ingeniería, y 2) la generación de pollos transgénicos menos susceptibles a infecciones como la influenza aviar.

El otro interés en el desarrollo tecnológico se ha concentrado en el diagnóstico molecular, desde la reacción en cadena de la polimerasa hasta la secuenciación del genoma.

Es necesario resaltar que en México también se tiene avicultura de otras especies, como pavos, avestruces, palomas, gallos, anátidos, psitácidos y canarios, entre otras, en las cuáles se lleva a cabo el diagnóstico clínico-patológico, con algunos aislamientos de virus y la caracterización molecular de algunos de ellos, pero la vacunación de estas especies todavía falta por justificarse y desarrollarse. En otros países sí hay vacunas convencionales disponibles para algunas de estas aves.

Las enfermedades virales de la avicultura empresarial

La avicultura en México antes de los años 40 del siglo pasado era de tipo familiar y se caracterizaba principalmente por la cría de gallinas productoras de huevo para plato. A partir de 1946 comienza su transformación a una cría masiva de gallinas repro-

ductoras para dar origen a gallinas productoras de huevo para plato. El crecimiento intensivo de este tipo de avicultura coincide con la aparición de las epizootias de la enfermedad de Newcastle, una enfermedad infecciosa viral que se detectó por primera vez en 1946.

El rápido crecimiento de la avicultura intensiva en los años 60 exigió de igual manera servicios veterinarios para disminuir, prevenir y controlar las altas mortalidades que se presentaban en las granjas avícolas y que ocasionaban pérdidas económicas significativas a los avicultores, con el subsecuente desabasto a la sociedad urbana y rural.

Los servicios de diagnóstico veterinario para las enfermedades de las granjas avícolas comienza formalmente con la fundación del laboratorio de patología avícola en el campo experimental "El Horno", en Texcoco, Estado de México, en el año de 1956, el cual fue trasladado en 1957 al campus Ciudad Universitaria de la UNAM. Al mismo tiempo se fueron formando las primeras empresas de biológicos para generar vacunas contra la enfermedad de Newcastle (Paramyxovirus aviar 1) y otras de origen bacteriano, como tifoidea y cólera aviar, que eran frecuentes en esa época. La difusión del conocimiento sobre las enfermedades de los pollos y gallinas comienza a documentarse a través de la Asociación de Patólogos y Zootecnistas Avícolas del Noreste en 1963 y por la Asociación Nacional de Especialistas en Ciencias Avícolas, A.C. en 1970 (Márquez, 1998).

En la década de los 70, además de la presencia de la enfermedad de Newcastle, se comenzó a documentar la presencia de otras enfermedades virales: la hepatitis con cuerpos de inclusión (Aviadenovirus de gallina), el síndrome de baja de postura (Atadenovirus de pato A), la infección de la bolsa de Fabricio (Avibirnavirus), la enfermedad de Marek (Gallid alphaherpesvirus 2), la leucosis aviar (Alpharetrovirus), la bronquitis infecciosa (Coronavirus aviar), la laringotraqueitis infecciosa (Gallid alphaherpesvirus 1), el síndrome de cabeza hinchada (Metapneumovirus aviar), el síndrome de mala absorción (Orthoreovirus aviar), la artritis viral (Orthoreovirus aviar), la encefalomiелitis aviar (Picornavirus) y la viruela aviar (Avipoxvirus de gallina) (Antillán y Lucio, 1975; Márquez, 1998). En los años 90 aparece el primer brote de anemia infecciosa aviar (Gyrovirus) e influenza aviar (virus de influenza A) (Ledesma y col. 2007; Villareal-Chávez y Rivera-Cruz, 2003). El total de enfermedades virales reportadas en las granjas avícolas son catorce. A la fecha, se considera que trece de ellas están presentes en la avicultura intensiva mexicana con la posible excepción de la leucosis aviar. Actualmente, todas estas enfermedades son de reporte obligatorio para la Dirección de Epidemiología y Análisis de SENASICA al igual que para el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) (SAGARPA, 2016b).

Es importante resaltar que la actividad agropecuaria en las granjas avícolas es actualmente la más importante, pero todavía existe la avicultura de pollos y gallinas a nivel familiar, que se estima

representa hasta el 10% de la producción avícola nacional (Las-tra y col., 1998) y se distribuye principalmente en zonas rurales (Cuca-García y col., 2015). Estas dos actividades avícolas son de gran importancia para la seguridad alimentaria, y ambos sistemas de producción comparten algunas de las enfermedades virales (Camacho-Escobar y col., 2008).

En los años previos a los 90, el diagnóstico etiológico de las enfermedades virales en las granjas avícolas era principalmente el aislamiento viral, seroneutralización de virus (VSN), inhibición de la hemaglutinación (IH), precipitación en gel de agar y el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). A partir de la década de los 90 se comenzaron a utilizar pruebas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), transcripción reversa acoplada a PCR (RT-PCR), polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y secuenciación de DNA. Actualmente, debido a los millones de pollos y gallinas que se tienen que vigilar epidemiológicamente y vacunar, las principales pruebas que se utilizan son ELISA y PCR/RT-PCR. Estas técnicas de diagnóstico se aplican rutinariamente a enfermedades virales endémicas que causan morbilidad del 100% y mortalidad. El diagnóstico es un elemento importante para el control y prevención de las enfermedades virales en una granja avícola porque permite determinar la presencia y cantidad del virus en las aves, instalaciones, equipo y ambiente.

Las enfermedades virales en las granjas avícolas se previenen principalmente por diferentes procedimientos de bioseguridad y vacunación. La bioseguridad depende completamente de la granja avícola, y su principal reto es la limpieza y desinfección de las instalaciones, disposición de las aves muertas, aguas residuales y el tratamiento de las excretas (cama, pollinaza o gallinaza), pero este procedimiento es escaso en la avicultura familiar.

La vacunación es una estrategia complementaria que se utiliza en las granjas avícolas en todo el mundo. En el caso de México, la mayoría de las vacunas contra enfermedades virales incluyen cepas provenientes de Estados Unidos, que pueden ser diferentes a las que circulan en las granjas nacionales, lo que disminuye la protección de las parvadas, particularmente con virus con mayor tasa de mutación, como el virus de influenza aviar, enfermedad de Newcastle, bronquitis infecciosa e infección de la bolsa de Fabricio. En la avicultura familiar la vacunación se limita principalmente a la enfermedad de Newcastle y viruela aviar.

La aplicación de vacunas en pollos y gallinas se realiza de manera individual o grupal. La administración individual de la vacuna sin inyección se realiza a través del depósito del fluido por la vía ocular o cloacal, siendo estas últimas las que estimulan la inmunidad de las mucosas y son más efectivas para proteger a las aves de la enfermedad. Existe otro tipo de vacunación individual cada vez más utilizada, que se administra por inyección conocida como in ovo, que se aplica tres días antes de la eclosión del pollito. La vacunación grupal también se utiliza constantemente para reducir

tiempo en su aplicación y se administra a través de aerosol y agua para beber.

En los últimos años, la tendencia en la elaboración de las vacunas es usar dos o tres virus inactivados de diferentes familias. Comercialmente están disponibles vacunas de virus activos monovalentes o bivalentes, así como vacunas que utilizan virus cultivado en fibroblastos de embrión de pollo, e.g., para la enfermedad de Marek. También se utilizan vacunas recombinantes basadas en virus aviares como vectores de un gen de otra familia de virus, como el virus de influenza aviar; estas vacunas son ya una realidad; los virus utilizados como vectores incluyen Atadenovirus, Avipoxvirus, Alfaherpesvirus y Paramyxovirus aviar, siendo los últimos dos los más utilizados en la práctica. Otras vacunas disponibles son aquellas elaboradas con virus activos que están cubiertos con anticuerpos, lo que facilita su fagocitosis mediada por anticuerpos, por ejemplo el virus de la infección de la bolsa de Fabricio. Sin embargo, las vacunas que incorporan nueva tecnología en su elaboración son hasta cinco veces más caras que una convencional, y requieren aplicarse más de una vez.

Las enfermedades virales más difíciles de prevenir y controlar en las granjas avícolas han sido aquellas que se caracterizan por su rápida diseminación con alta morbilidad y mortalidad, como son la enfermedad de Newcastle e influenza aviar de alta patogenicidad, pero también es importante vigilar a los virus de influenza aviar de baja patogenicidad aunque no causen mortalidad en un principio, debido a que pueden aumentar su patogenicidad.

Para tener una idea del impacto económico de estas enfermedades de alta mortalidad, se tiene como ejemplo el brote de influenza aviar de alta patogenicidad por el subtipo H7N3 en 2012-2013, que causó una pérdida inicial por muerte o sacrificio humanitario de 22.4 millones de aves en las granjas avícolas y una pérdida estimada por la una de 12 mil millones de pesos, además de la necesidad de importar alrededor de 52 mil toneladas de huevo para cubrir la demanda del mercado.

Debido a la importancia de estas dos enfermedades, se estableció la campaña contra la enfermedad de Newcastle presentación velogénica (NOM-013-ZOO-1994) desde 1995 hasta 2015, cuando se declaró al país libre de esta enfermedad en la industria avícola (SAGARPA, 2015a). También se estableció la campaña nacional contra la enfermedad de influenza aviar subtipo H5N2 de baja patogenicidad (NOM-044-ZOO-1995), que fue derogada en junio de 2011 y se estableció un acuerdo que permitiera la movilización de aves y sus productos en zonas libres (SAGARPA, 2011).

Actualmente se tienen presente en granjas de México, desde 2012, los subtipos H5N2 y H7N3 (Kapezynski y col., 2012). Con base en la información sanitaria que reporta México a la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE, 2016) sobre los brotes de influenza aviar de ambos subtipos, en el último lustro se observa que el mayor número de brotes ha ocurrido principalmente entre

el invierno y la primavera en 2012 y 2013, con una prolongación de los brotes en los años subsecuentes (fig. 5.1). Históricamente los brotes se han controlado en un lapso de 1 a 120 días, dependiendo del número de aves infectadas; mientras que el tiempo entre dos brotes en el mismo lugar ha oscilado entre 1 y 10 meses (OIE, 2016).

El resto de las enfermedades virales pueden causar morbilidad y mortalidad de baja a moderada en las granjas avícolas, pero se previenen y controlan a través de bioseguridad y vacunación convencional (SAGARPA, 2016b). Sin embargo, es necesario resaltar que dentro de estas enfermedades, hay algunas, como la bronquitis infecciosa (cepas Connecticut, Massachusetts y Arkansas), que es difícil de controlar a través de la vacunación, debido a la variación antigénica que ocurre en el coronavirus aviar durante su replicación en las parvadas; otro ejemplo es el virus que provoca la infección de la bolsa de Fabricio (Avibirnavirus), que se replica en linfocitos B presentes en la bolsa de Fabricio y causa una inmunosupresión severa en pollos. A pesar de existir otras enfermedades virales, la investigación científica básica y aplicada se ha concentrado en las mencionadas, ya que tienen un mayor impacto económico o son de difícil control por vacunación.

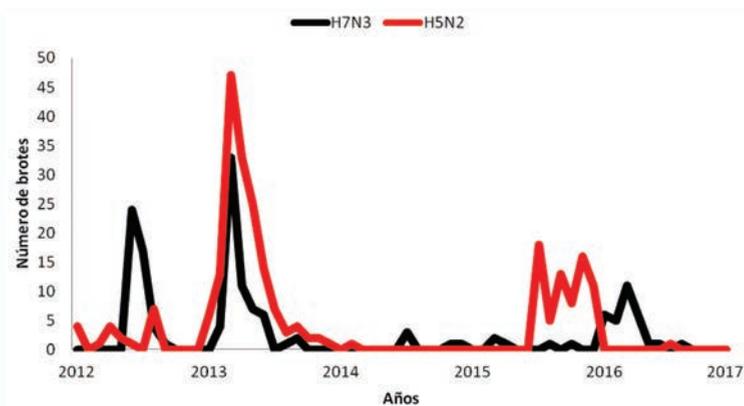


Figura 5.1. Brotes de influenza aviar subtipos H5N2 de baja patogenicidad y H7N3 de alta patogenicidad en aves en México.

Las enfermedades virales de la avicultura familiar o de pequeña empresa

Este sector está olvidado por falta de apoyo económico para el diagnóstico, y son escasas las vacunas desarrolladas específicamente para estas aves en México, aunque sí ocurre en algunos países industrializados, donde se usan vacunas convencionales. En este pequeño sector avícola se tienen aves de producción alternativa, como gallinas, pavos, codornices, patos y avestruces, en los cuales se realiza vigilancia epidemiológica para influenza aviar y enfermedad de Newcastle, aunque aun así la viruela aviar está presente en pavos, y debe también considerarse la rinotraqueitis infecciosa (Metapneumovirus aviar).

Existe otro tipo de avicultura en México que incluye a las aves de compañía, ornato, deportivas y silvestres, que también requiere el desarrollo de métodos de diagnóstico de enfermedades virales y posiblemente vacunas. A nivel internacional hay algunas vacunas para prevenir contra la enfermedad del emplume del periquito (Poliomavirus), la enfermedad de Pacheco (Alphaherpesvirus), la enfermedad del pico y la pluma (Circovirus) en psitácidos y viruela para los canarios (AAV, 2006).

Hay enfermedades que todavía no tienen vacuna comercial pero sí están en proceso de investigación, como la viruela en palomas (Dubovi y Maclachlan, 2011) y papilomatosis (Papillomavirus) en psitácidos (Romero y Sánchez; Sánchez, 2012), además contra un virus de influenza aviar aislado de patos silvestres (Cuevas-Domínguez y col., 2009; Dortmans y col., 2009; Ornelas y col., 2015).

Es importante resaltar que la enfermedad de Pacheco es la única que está hasta el momento en la lista vigente de enfermedades exóticas y endémicas (SAGARPA, 2016b).

Investigación en las diferentes enfermedades

La prevención de las enfermedades virales en las aves de producción a nivel mundial, incluido México, está enfocada principalmente a la aplicación de las buenas prácticas sanitarias por parte de los productores o propietarios de las aves, como son la bioseguridad, que incluye varios aspectos, siendo el más crítico la descontaminación de las excretas, aguas residuales y disposición de los animales enfermos, así como el desarrollo de vacunas. La investigación se ha enfocado a la elaboración de vacunas recombinantes, dejando rezagada la investigación para descontaminar eficientemente las toneladas de excretas y su deposición después de este proceso.

Actualmente se realiza investigación en las catorce enfermedades virales de las aves de producción a nivel mundial, pero se enfoca principalmente a cinco de ellas: influenza aviar, enfermedad de Newcastle, bronquitis infecciosa, enfermedad de Marek e infección de la bolsa de Fabricio; y en menor proporción en la anemia infecciosa del pollo, síndrome de baja de postura, laringotraqueitis infecciosa, síndrome de mala absorción/artritis viral, encefalomiелitis aviar, síndrome de cabeza hinchada, leucosis aviar, hepatitis con cuerpos de inclusión y viruela aviar.

Con base en el análisis de la base de datos de Scopus, el número de publicaciones en revistas científicas internacionales sobre enfermedades virales de aves de producción, entre 1945 y 2017, es de 32,570, de las cuales 14,985 están relacionadas con vacunas y 74 corresponden a publicaciones de instituciones o empresas de México. Esto significa que México ha generado el 0.49% de las publicaciones en revistas científicas relacionadas con vacunas para el control de las enfermedades virales a nivel mundial.

La investigación respecto a las vacunas en México se concentra en influenza aviar y enfermedad de Newcastle con 41 y 20 publicaciones respectivamente, mientras que para la enfermedad de Marek, bronquitis infecciosa e infección de la bolsa de Fabricio, hay 4, 3 y 2 reportadas hasta ahora, respectivamente. Por otra parte, viruela aviar, anemia infecciosa, hepatitis con cuerpos de inclusión y síndrome de la cabeza hinchada tienen una publicación cada una, mientras que no hay publicaciones hasta el momento sobre el síndrome de mala absorción/artritis viral, encefalomiелitis aviar, síndrome de baja de postura, leucosis aviar y laringotraqueitis aviar (fig. 5.2).

Las 74 publicaciones relacionadas con vacunas están concentradas en grupos de investigación de la UNAM, INIFAP, IPN, INSP y la UADY, así como en las empresas de biológicos AVIMEX, IASA, AVILAB, LAPISA y MERAL.

Tendencias internacionales

El control de las enfermedades virales está centrado principalmente en la enfermedad de Newcastle e influenza aviar por

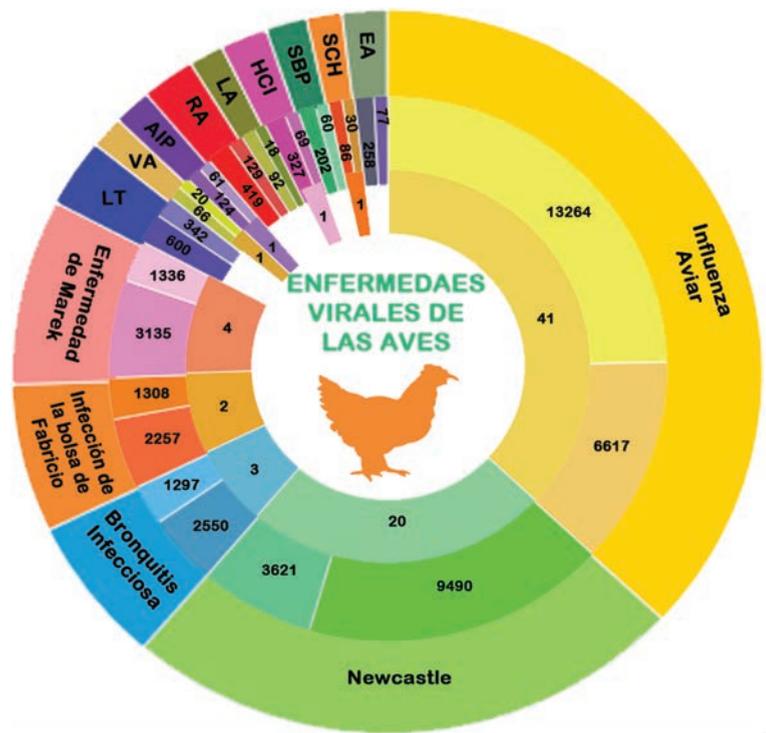


Figura 5.2. Publicaciones relacionadas con las principales enfermedades virales de las aves desde el año 1945 hasta febrero de 2017. El círculo exterior representa los nombres de las enfermedades (cada color representa una enfermedad). LT: laringotraqueitis infecciosa, VA: viruela aviar, AIP: anemia infecciosa del pollo, RA: reovirus aviar (artritis viral/síndrome de mala absorción), LA: leucosis aviar, HCI: hepatitis con cuerpos de inclusión, SBP: síndrome de baja de postura, SCH: síndrome de cabeza hinchada, y EA: encefalomiелitis aviar. El círculo intermedio muestra el número de publicaciones internacionales. El tono más fuerte (número mayor) indica el total de publicaciones, el segundo tono (número menor) las publicaciones referentes al desarrollo de vacunas. En el círculo interno se indica el número de publicaciones por autores mexicanos

parte de la OIE. La investigación de las enfermedades virales se concentra en la avicultura intensiva empresarial, donde se han elaborado vacunas recombinantes que utilizan *Poxvirus*, *Herpesvirus* y *Paramyxovirus* aviáres como vectores del gen de la hemaglutinina del virus de influenza aviar con el objetivo de proteger a los pollos, al mismo tiempo, de dos enfermedades de alto impacto económico y productivo. En el caso de influenza aviar, se busca que la vacuna disminuya la excreción viral; la cepa vacunal se cambia cuando se detecta un cambio mayor al 3% en la secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina del virus.

La tendencia en el uso de vacunas recombinantes es también eliminar genes de virulencia y la inclusión de genes de otras familias virales, así como la expresión de interleucinas (e.g., interleucina-18, interleucina-2 e interferón) (Cárdenas-Gracia y col., 2016; Ge y col., 2016; Wang y col., 2015), para prevenir la infección, disminuir la excreción viral, diferenciar animales vacunados de los infectados (Meunier y col., 2016) y disminuir lo menos posible los indicadores productivos de las parvadas de pollos y gallinas.

Existen otras estrategias que no se consideran una tendencia internacional, como son la utilización de nanopartículas para aumentar la respuesta inmune hacia vacunas de DNA que expresan antígenos de la enfermedad de Newcastle, con resultados prometedores en pollos, gallinas y embriones (Firouzmandi y col., 2016; Zhao y col., 2015; Zhao y col., 2016). El uso de adyuvantes para mejorar la respuesta de las vacunas incluye productos como el ginseng y saponinas, que incrementan la respuesta de anticuerpos (Zhai y col., 2011). También se ha propuesto explorar el uso de receptores tipo Toll (TLR) como adyuvantes para las vacunas recombinantes (Gupta y col., 2014).

Otras estrategias que se han desarrollado con poco éxito incluyen el uso de maíz transgénico que expresa la proteína de fusión del virus de la enfermedad de Newcastle para vacunar a los pollos a través de la alimentación (Guerrero-Andrade y col., 2006). En algunos lugares rurales se han vacunado pollos a través de la alimentación usando el virus completo de Newcastle adherido a granos quebrados de maíz y arroz, con resultados prometedores en países pobres del África. (Abdi y col., 2016)

El uso experimental de Oseltamivir en Galliformes y en Anseriformes infectados por virus de influenza aviar de baja patogenicidad, redujo significativamente la replicación viral (Acosta y Flexner, 2011; Lee y col., 2011). Sin embargo, la utilización de antivirales en la industria avícola no ha sido considerada por los altos costos para medicar a las aves y la ausencia de regulación sanitaria para evaluar su impacto al ambiente y salud pública. Actualmente, los procedimientos de control y erradicación indican el sacrificio humanitario de las parvadas infectadas.

Otra estrategia para ayudar al control de las enfermedades virales es la identificación de genes y mutaciones que permitan generar aves resistentes a ciertas enfermedades (Smith y col., 2016). Por ejemplo, se sabe que existen alelos en pollos y gallinas que

confieren resistencia al virus de leucosis aviar o a la enfermedad de Marek (Bishop y col., 2010). La selección genética puede ser una herramienta importante en la disminución del impacto de las enfermedades virales que afectan a las aves. Otro enfoque es la edición del genoma del pollo con fines de mejorar su resistencia a las infecciones virales utilizando, por ejemplo, el sistema CRISPR/Cas9 (Lyll y col., 2014; Oishi y col., 2016).

También se han investigado estrategias que incluyen la generación de vacunas a base de partículas sintéticas libres de ácidos nucleicos (viromasas) (Abdoli y col., 2014) y el uso de RNA de interferencia, donde resultados preliminares sugieren que esta tecnología pudiera ser una estrategia antiviral escalable en su aplicación clínica contra la infección de influenza aviar y otros virus (Abdelwhab y Hafez, 2012; Linke y col., 2016).

Estado de desarrollo en el país

La mayoría de las vacunas distribuidas comercialmente en la avicultura mexicana son elaboradas con cepas virales extranjeras por empresas transnacionales, sin embargo, hay algunas vacunas para el control del virus de la enfermedad de Newcastle o influenza aviar que son elaboradas con cepas aisladas en México por parte de los laboratorios privados de la industria avícola autorizados por el SENASICA.

La constatación de esas vacunas es realizada principalmente en el Centro Nacional de Servicios de Diagnóstico en Salud Animal (CENASA) del SENASICA. En este sentido, la industria de biológicos y los laboratorios oficiales del SENASICA tienen lo que se requiere para la elaboración de las vacunas convencionales para virus de influenza aviar, pero requieren de las empresas de biológicos para cubrir la demanda nacional; sin embargo, falta infraestructura complementaria para la elaboración de vacunas recombinantes que requieren certificación y personal más especializado en biología molecular, que existen en la UNAM, CINVESTAV y otras instituciones.

Es importante resaltar que los laboratorios de diagnóstico privados en el área avícola tienen infraestructura para aislar y caracterizar virus que obtienen de casos clínicos de campo, y que algunos de estos laboratorios pueden elaborar las vacunas convencionales. Desde el punto de vista de la academia, el Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Enfermedades de las Aves del Departamento de Medicina y Zootecnia de Aves de la FMVZ-UNAM tiene infraestructura para aislar algunos virus y caracterizarlos molecularmente, pero no cuenta con instalaciones para elaborar y probar vacunas en aves convencionales o recombinantes.

Necesidades particulares y prioridades para México

En términos generales, se requiere mejorar la infraestructura de instalaciones y equipamiento para trabajar con virus de RNA y DNA en diversos aspectos, que incluyen la biología molecular e ingeniería genética, preparación de antígenos, desarrollo de biológicos, realización de pruebas de patogenicidad e inmunidad en unidades de aislamiento con filtros HEPA.

5.3.2 La Virología en Bovinos

Producción de bovinos en México

En México, el Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP) de SAGARPA registró en 2015 una población de bovinos para carne de 31,044,940, y de bovinos para leche de 2,457,683, para un total de 33,502,623 animales a nivel nacional (SAGARPA, 2016c). Esta especie es la segunda más importante para el sector pecuario (la primera es la avícola), con una producción anual reportada hasta el 2015 de 3,417,740 toneladas de ganado en pie (peso promedio de 401 kilogramos) y 1,879,318 toneladas en canal (205 kilogramos por animal); el ganado bovino lechero reportó una producción anual de 11,607,491 toneladas de leche.

Estos datos destacan la importancia del sector pecuario para el país, por lo que es muy importante que las unidades de producción bovinas mantengan medidas adecuadas de medicina preventiva, nutricionales, bioseguridad y sanitarias, enfocadas a evitar o disminuir pérdidas económicas por presencia de enfermedades, aunado a un diagnóstico específico de las mismas; el diagnóstico del agente etiológico contribuye en la toma de decisiones para poder implementar medidas adecuadas de prevención y/o control (SAGARPA, 2016c; SAGARPA, 2017).

Enfermedades virales de los bovinos

En los bovinos, las enfermedades virales más importantes son: rabia parálitica bovina, rinotraqueitis infecciosa bovina, diarrea viral bovina, enfermedad respiratoria por los virus sincitial y parainfluenza 3, leucosis bovina y papilomatosis cutánea.

En el caso de la rabia parálitica bovina (virus de RNA de la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*), el diagnóstico se realiza en la actualidad con base en la historia clínica, en pruebas de inmunofluorescencia de tejidos del encéfalo y en la histopatología y pruebas biológicas, como la inoculación intracerebral de ratones.

Para el control de la enfermedad existen vacunas basadas en virus atenuados o inactivados obtenidos de diferentes cepas, como Acatlán (virus aislado en México), Flury o ERA. Esta enfermedad se encuentra dentro de la campaña de estrategias y acciones que contempla la Norma Oficial Mexicana NOM-067-ZOO-2007 y

la Campaña nacional para la prevención y control de la rabia en bovinos y especies ganaderas (SAGARPA, 2007).

La leucosis bovina es una enfermedad de curso crónico en la que se encuentran linfocitos neoplásicos en casi todos los órganos del cuerpo. En México los primeros reportes de la presencia de la enfermedad datan de 1967; entre los años 1969 a 1974 la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Salud Animal de la SARH indicó la presencia de la misma en 17 entidades, principalmente en el centro del país (Monroy y col., 1993; OIE, 2004).

La vacunación del ganado con células vivas de la línea celular BL3.1, establecida a partir de un animal con leucosis bovina, induce protección de corta duración, por lo que aún no se cuenta con vacunas adecuadas. Lo mismo sucede con vacunas que utilizan BLV inactivado o antígenos purificados, por lo que la identificación de animales positivos y su segregación, además de contar con un hato cerrado, es la mejor estrategia hasta ahora para mantener animales de alta producción o genéticamente superiores, al mismo tiempo que se reduce la incidencia de la infección.

Aunque las infecciones causadas por papilomavirus que provoca la papilomatosis cutánea en el ganado bovino suelen originar poco daño, los problemas derivados de las lesiones, como son dificultad en el ordeño cuando los papilomas aparecen en las ubres, pueden ocasionar serias complicaciones. Estos virus son agentes causantes de infecciones en diferentes órganos del ganado bovino, dando lugar a papilomas y fibropapilomas, también conocidos como “verrugas”. Los papilomavirus bovinos, pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*, se caracterizan por una alta diversidad viral; hasta la fecha, se reconocen 13 tipos (BPV-1 a BPV-13). El diagnóstico se realiza por serología mediante pruebas de neutralización y fijación de complemento y el control por medio de vacunas atenuadas (OIE, 2017).

Entre las enfermedades virales que afectan a los bovinos se encuentran las enfermedades asociadas al Complejo Respiratorio Bovino (CRB), el cual ocasiona grandes pérdidas económicas a la industria ganadera, a través de la reducción en la producción de leche y carne. De las enfermedades que padece el bovino, entre el 40 y 80% son de tipo respiratorio. Los virus de la diarrea viral bovina (BVDV), herpesvirus tipo1 (HVB1), virus respiratorio sincitial bovino (BRSV) y el virus de la parainfluenza tipo 3 (BPIV3), producen daño al aparato respiratorio, lo que predispone a los animales para contraer infecciones secundarias. Los virus pertenecientes al complejo respiratorio bovino producen infecciones muy variadas que van desde una infección asintomática hasta infecciones respiratorias severas y muerte, las infecciones con BRSV se asocian con una alta morbilidad (60 a 80%) y la mortalidad puede llegar hasta 20% en algunos brotes, mientras que en condiciones de estrés, la infección con BPIV-3 puede contribuir al daño de tejidos e inmunosupresión, dando lugar a la bronconeumonía grave, en asociación con infecciones bacterianas secundarias. Un rasgo característico de la

infección por los virus BRSV, HVB1 y BVDV es la generación de infecciones virales persistentes, lo que representa un serio problema en la transmisión y el mantenimiento del virus en poblaciones de ganado, dado que se han presentado brotes en ausencia de infección aguda aún en hatos cerrados (Alvarado y col., 2015).

Los abortos en vacas lecheras son un problema de importancia que impacta significativamente en las unidades de producción bovina al disminuir su desempeño productivo, debido a la reducción en el número potencial de animales de reemplazo y la producción de leche, además de incrementar los costos asociados con la alimentación, tratamientos, inseminación y descarte prematuro de animales. Los virus que se encuentran asociados al complejo abortivo bovino son BVDV y HVB1.

Otro caso es el virus sincitial respiratorio bovino, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, género *Pneumovirus*, el cual está ampliamente distribuido en todo el mundo, y se ha aislado del ganado en Europa, América y Asia. En Europa se ha reportado una seroprevalencia estimada de entre 30 y 70%. La frecuencia de las infecciones es muy alta y se ha considerado como responsable de más del 60% de las enfermedades respiratorias detectadas en los rebaños lecheros y de hasta un 70% en los hatos en general. En México se ha reportado una prevalencia general de 52% con un 93% de los hatos con al menos un animal seropositivo. El aislamiento del BRSV no es comúnmente recomendado para el diagnóstico debido a que la muestra ideal es el aspirado transtraqueal en etapas tempranas de la enfermedad. La prueba estándar para detectar anticuerpos contra el BRSV es la neutralización. El genoma del virus puede ser detectado por RT-PCR (Larsen, 2000).

El virus de la diarrea viral bovina (BVDV) pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Pestivirus*. Este virus causa diversos cuadros clínicos, afectando al aparato respiratorio, digestivo y reproductivo de los bovinos; también afecta a otras especies del orden artiodactyla. En estudios realizados en ganado bovino de diferentes zonas de México, se encontró una seroprevalencia del 4% al 82.6%, lo cual varía dependiendo de la zona o del estado de producción, la edad del animal, el grado de tecnificación así como la actividad zootécnica del mismo. El diagnóstico del BVDV es el aislamiento viral a partir de muestras de tejidos, leucocitos, suero o semen, y es considerado el estándar de oro. La detección del antígeno viral es mucho más rápida y de menor costo; las técnicas más usadas son inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa en tejido fresco o fijado. Por otro lado, la detección de anticuerpos es el método diagnóstico más común, aunque de menor utilidad en hatos o en zonas donde se usa la vacunación o en animales persistentemente infectados. La identificación se puede hacer también por pruebas moleculares como PCR (Givens y Newcomer, 2015; Stahl y Alenius, 2011).

El herpesvirus bovino tipo 1 (HVB1), de la familia *Herpesviridae*, género *Varicellovirus*, es otro agente involucrado en el complejo respiratorio y abortivo bovino; causa vulvovaginitis pustular infecciosa y muerte embrionaria, y se pueden presentar abortos a los

5-15 días después de la enfermedad clínica de tipo respiratorio. Un animal infectado se convierte en reservorio del virus, debido a que el HVB1 permanece latente en tejido nervioso y células linfoides. El diagnóstico se realiza por aislamiento viral y detección del antígeno por inmunofluorescencia. La detección de anticuerpos mediante ensayos de neutralización y ELISA es una de las formas más comunes de diagnóstico (Freed y Martin, 2013).

El virus de parainfluenza 3 (BPIV-3) pertenece al género *Paramyxovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. De acuerdo con lo observado en países de Europa y América, la seroprevalencia estimada está entre el 60 y 90%; en México se ha reportado una prevalencia de un 53%. El diagnóstico del virus BPIV-3 se realiza inoculando cultivos celulares y tipificación del virus mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación.

Las infecciones virales en bovinos son poco estudiadas y actualmente el diagnóstico se centra en estudios serológicos para determinar el estado del hato. Este diagnóstico se realiza principalmente con estuches de diagnóstico elaborados en Estados Unidos y otros países. Las pruebas rápidas y para trabajo en campo son importantes para coadyuvar en la toma de decisiones e implementar medidas adecuadas de prevención y/o control. Existen restricciones para la importación de estos estuches a México, sobre todo en las enfermedades consideradas como exóticas lo cual, aunado a la idiosincrasia de los dueños de las unidades de producción, provoca que para la mayoría de las enfermedades en bovinos no se realice el diagnóstico.

Actualmente, se dispone de vacunas tanto atenuadas como inactivadas contra los virus descritos; sin embargo, se han asociado diversos problemas con los terneros vacunados, como protección de corto plazo, ineficiencia en terneros jóvenes bajo protección por el calostro y una exacerbación de la enfermedad después de la infección. Por esta razón es indispensable el estudio del virus, su incidencia, variabilidad antigénica y sus mecanismos de patogenicidad para el desarrollo de nuevas vacunas.

Las vacunas con que se cuenta actualmente están elaboradas a partir de aislados de virus de otros países. Si bien es cierto que hay cruce antigénico entre los virus, esta protección no es suficiente para prevenir las infecciones. Existe una gran diversidad de vacunas atenuadas comerciales, las cuales generalmente son elaboradas para prevenir la infección de los principales agentes virales, como rabia, BLV, BPV, HSV1, BVDV, BPIV-3 y BRSV (Larsen y col., 2001). También se cuenta con vacunas inactivadas recomendándose para su uso en animales gestantes, evitando así el aborto después de la vacunación, aunque inducen en general inmunidad de corta duración.

En México existe una práctica muy común que es la aplicación de vacunas autógenas (autovacunas); en algunos casos su uso es eficaz, sin embargo, esta práctica lleva el riesgo de diseminar otros agentes que se encuentren circulando.

Tendencias internacionales

Como se mencionó en la introducción, las enfermedades virales de los bovinos que se encuentran en la lista de la enfermedades de la OIE de declaración obligatoria en bovinos son la fiebre aftosa, peste bovina, rabia, diarrea viral bovina, leucosis bovina enzoótica, rinotraquitis infecciosa bovina, encefalitis japonesa, lengua azul, infección por el virus del valle del Rift, fiebre del Nilo Occidental y fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. En la página de la OIE se encuentran fichas técnicas para el diagnóstico de algunas de estas enfermedades, en donde se describen los métodos de diagnóstico recomendados, así como estrategias de control y prevención.

De 1955 a febrero de 2017 se reportaron 8,231 publicaciones en el área de enfermedades virales en bovinos a nivel internacional (base de datos de Scopus). Los cinco países que mayor número de publicaciones tienen, son Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, Canadá y Japón; México ocupa el lugar número 33, con 40 publicaciones (0.48%). Entre las instituciones mexicanas que participan en estas publicaciones están las siguientes: UADY, INIFAP, UNAM, CINVESTAV, Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA), UAS, UAT, UAM-Xochimilco, Universidad Autónoma de Campeche (UAC), UDL, UANL, Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), Universidad Autónoma de Colima (UCOL), Laboratorios BROVEL y SENASICA.

La figura 5.3 muestra la tendencia internacional y nacional en investigación de las principales enfermedades que afectan a los bovinos, en función de las publicaciones identificadas en la base de datos de revistas de Scopus. Se puede observar, por ejemplo, que el virus de la diarrea viral bovina es el más estudiado a nivel internacional y nacional con un total de 4,685 publicaciones, de las cuales sólo 17 corresponden a México. De las publicaciones internacionales para BVDV, 841 están relacionadas con diferentes aspectos de vacunación y no hay ninguna en esta área en el país. En concordancia con el interés internacional, los otros virus que más se estudian en el país son el herpesvirus bovino, el virus sincitial respiratorio y el virus de la papilomatosis bovina.

Estado del desarrollo del área en el país

En México, SAGARPA es la institución reguladora que se encarga de promover el desarrollo integral del campo, estableciendo las medidas necesarias para la obtención de alimentos de calidad, sanos y accesibles. Dentro de su regulación establece el acuerdo mediante el cual se dan a conocer en el país las enfermedades así como las plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos.

Las enfermedades virales de notificación obligatoria en los bovinos en México son: dermatosis nodular postular (Poxvirus), enfermedad de Chuzan (Orbivirus), enfermedad de Jembrana (Lentivirus), exantema nodular bovino (Capripoxvirus), fiebre efímera bovina (Ephemerovirus), enfermedad hemorrágica epizootica (Orbivirus)

y mamilitis ulcerativa bovina (Herpesvirus bovino tipo 2). Es importante hacer notar que en esta lista no se encuentran los mismos virus incluidos en la lista de la OIE; esta discrepancia se debe al hecho de que algunos de los virus de la lista de la OIE son considerados endémicos en México.

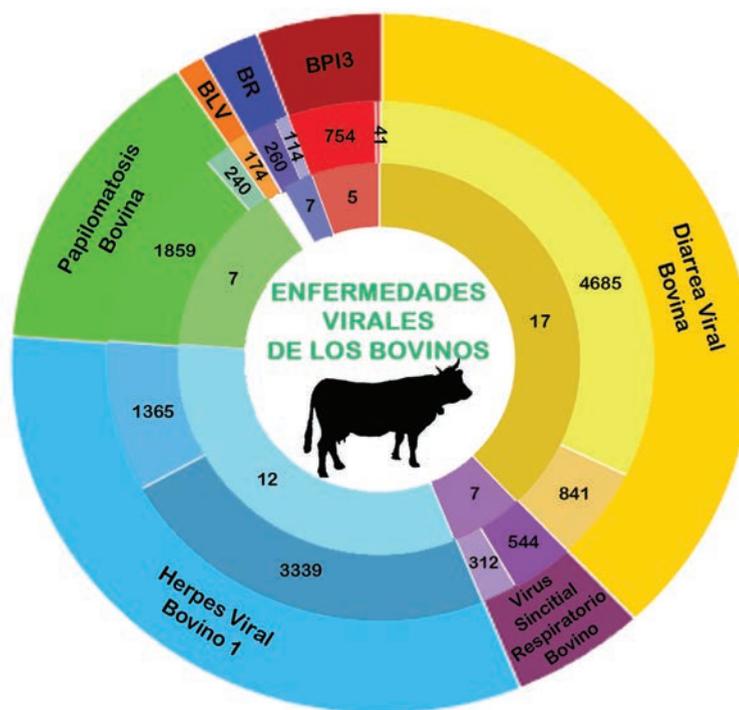


Figura 5.3. Publicaciones relacionadas con los principales virus que afectan al ganado bovino. Se muestra el número total de publicaciones, el número de poblaciones relacionadas con vacunación y la aportación de México relacionada con el tema de vacunación. El círculo exterior representa los nombres de las enfermedades (cada color representa una enfermedad). BLP: Papilomatosis bovina, BR: Rabia bovina y BPI3: Parainfluenza 3. El círculo intermedio muestra el número de publicaciones internacionales. El tono más fuerte (número mayor) indica el total de publicaciones, el segundo tono (número menor) las publicaciones referentes al desarrollo de vacunas. En el círculo interno se indica el número de publicaciones por autores mexicanos.

Al comparar las publicaciones nacionales relacionadas con enfermedad viral de los bovinos con las internacionales, se observa que no existe un grupo sólido de investigadores en las áreas de diagnóstico ni control de las enfermedades virales bovinas, ya que las publicaciones por investigadores mexicanos representan el 0.37 % de las publicaciones en el área a nivel internacional.

Necesidades particulares y prioridades para México

Los datos anteriores muestran la necesidad urgente de impulsar la investigación en este campo, lo que se podría lograr mediante la formación de grupos de investigación multidisciplinarios a través de vincular las redes temáticas de virología y de bovinos. Las tendencias internacionales en producción en bovinos, así

como el avance en el conocimiento de los agentes virales que afectan su producción, demuestran la imperiosa necesidad de que en México se impulse el estudio de los virus, su incidencia, variabilidad antigénica y sus mecanismos de patogenicidad, para el desarrollo racional de nuevas vacunas. Es también importante contar con métodos de diagnóstico sensibles y específicos, que coadyuven en la toma de decisiones tanto a nivel gubernamental como de la incitativa privada para la mejora en la producción de bovinos en México.

Las vacunas con que se cuenta actualmente están elaboradas a partir de aislados de virus de otros países, lo cual, a pesar de existir reactividad cruzada entre los virus, no es lo ideal para prevenir las infecciones que ocurren en nuestro medio. Como prioridad se debe considerar la vacunación contra el virus de la diarrea viral bovina ya que es la que tiene mayor impacto en la producción a nivel mundial.

5.3.3 La Virología en Cerdos

Producción de cerdos en México

La porcicultura en México prácticamente se establece en los años 60, y de esa fecha a la actualidad se han tenido cambios importantes que van desde los sistemas de producción hasta las zonas productoras de cerdos. En los años 60 las granjas eran pequeñas de ciclo completo, o como se conoce actualmente, de un solo Sitio (todas las etapas o edades de los cerdos están en una sola granja o ubicación); los años 80 se consideran la época de oro de la producción de cerdos, llegando a tener más de 20 millones y ser la carne más consumida (consumo per cápita); es en los 90 que las granjas cambian los sistemas de producción con el objetivo de disminuir los problemas sanitarios e incrementar la eficiencia productiva, para lo cual se establecen las granjas o explotaciones o unidades de producción porcina (UPP) en sistemas de producción en Sitios o Multisitios (los cerdos se alojan en diferentes granjas dependiendo de su edad). Cada una de las granjas tiene sus características particulares en bioseguridad, manejo, medicina preventiva, diagnóstico de enfermedades virales, tratamientos y vacunación, por lo que el estado sanitario de los cerdos es variable.

El inventario nacional en el 2016 se calcula entre 16 y 17 millones; la participación nacional en la producción pecuaria es del 6.6% y se clasifica como producción comercial intensiva y de traspatio. Los estados de mayor producción son Jalisco, Sonora y Puebla, los cuales contribuyeron al crecimiento anual de 2.5% de carne en canal; el estado de Jalisco es actualmente el mayor productor de carne de cerdo ya que una de cada cinco toneladas es generada en este estado. Más de dos millones de familias viven de la producción porcícola nacional, la cual genera 350 mil empleos directos y más de 1.7 millones indirectos (SAGARPA, 2016b).

La globalización y las prácticas agropecuarias modernas favorecen el mercado internacional, incrementando el movimiento de los cerdos vivos y partes de ellos. La transmisión de virus a otros cerdos es frecuente y ocasionalmente infectan al humano a través del contacto directo con animales infectados o productos de origen porcino contaminados, por lo que el movimiento de los animales representa un riesgo potencial en la transmisión de virus.

Las principales enfermedades que afectan a los cerdos, de acuerdo a las principales vías de transmisión de los virus, se pueden clasificar en 5 categorías: movimiento de cerdos vivos, semen, embriones, productos-subproductos y tejidos para xenotransplantes (cuadro 5.4). Estudios recientes demuestran una relación entre el movimiento de animales y la diseminación de enfermedades ocasionada por las rutas de movimiento de los animales desde que salen de las granjas al rastro. La inseminación artificial es una práctica de rutina dentro de los programas reproductivos porcinos por lo que el uso de semen fresco es fundamental y prácticamente se usa en un 99%. La transferencia de embriones porcinos es una práctica en desarrollo y su aplicación es limitada, sin embargo existe una lista de virus cuya transmisión por el uso de embriones no ha sido estudiada, como los virus de la encefalomiocarditis, de la encefalitis japonesa, circovirus porcino, coronavirus respiratorio porcino, influenza porcina y Nipah.

Cuadro 5.4. Clasificación de las principales enfermedades virales de cerdos que representan un riesgo potencial.

Movimiento de cerdos	Semen	Embriones	Productos y subproductos	Xenotransplantes
Aujeszky	Aujeszky	Aujeszky	Aujeszky	virus Nipah
Fiebre aftosa	Fiebre aftosa	Fiebre aftosa	Fiebre aftosa	
Fiebre porcina clásica	Fiebre porcina clásica	Fiebre porcina clásica	Peste porcina clásica	Virus de inmunodeficiencia humana
Fiebre porcina africana	Fiebre porcina africana	Fiebre porcina africana	Peste porcina africana	
PRRS	PRRS		PRRS	
Influenza porcina	Influenza porcina	Enfermedad vesicular del cerdo	Encefalitis japonesa	Influenza pandémica
Enfermedad vesicular del cerdo	Enfermedad vesicular del cerdo	Virus de la estomatitis vesicular	Encefalomielitis por virus Nipah	
Gastroenteritis transmisible	Virus de encefalitis japonesa		Gastroenteritis transmisible	
Parvovirus porcino	Parvovirus porcino	Parvovirus porcino		
	Citomegalovirus porcino			
	Reovirus			
	Enterovirus			
Circovirus porcino tipo 2	Adenovirus			
Diarrea epidémica porcina	Virus transmisible del papiloma genital			

Para los productos y subproductos es importante considerar la lista de enfermedades de declaración obligatoria para animales terrestres y acuáticos de la OIE, que clasifica a las enfermedades en función del riesgo específico para el comercio internacional (cuadro 5. 4) (Morilla y col., 2002).

Es importante analizar el contexto nacional e internacional, ya que México importa y exporta animales, productos y subproductos (carne, embutidos, embriones y semen), principalmente de Estados Unidos, Canadá y diferentes países de Europa, por lo cual el riesgo de introducir enfermedades es considerable.

Enfermedades virales en cerdos

Las enfermedades virales que afectan la producción de cerdos presentan características muy importantes que deben de considerarse, como la edad de los cerdos, tipo de producción, duración de los signos clínicos, porcentajes de morbilidad, porcentajes de mortalidad, tratamientos administrados, vacunación y el diagnóstico.

Los virus actúan como agentes primarios y ocasionan disminución en los niveles de inmunidad, lo que aprovechan los agentes secundarios para desarrollar síndromes o complejos. Las características de producción de una granja y los protocolos de bioseguridad son un indicador importante de las enfermedades que pueden prevalecer en un hato porcino. La presentación de las enfermedades virales en México, en función de las publicaciones de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos A.C en las últimas cinco décadas, muestran un patrón bien definido. En la década de los 70 afectaban a los cerdos principalmente 3 enfermedades virales: Fiebre porcina clásica (FPC), Aujeszky y gastroenteritis transmisible del cerdo (GET); en los 80 continúa la circulación de FPC, Aujeszky y aparece ojo azul (OA), una enfermedad exclusiva y reportada únicamente en México.

En la década de los 90 las publicaciones de OA aumentan, continúa Aujeszky, GET y aparece el Síndrome Reproductivo y Respiratorio porcino (PRRS); del 2000 al 2010 continúa PRRS como el agente viral de mayor relevancia, continúa Aujeszky y OA, aparecen los primeros trabajos de circovirus porcino tipo II (PCV II) e influenza porcina y desaparecen las publicaciones de FPC. Del 2010 a la fecha las publicaciones sobre el virus de influenza porcina son las más abundantes debido a su importancia como zoonosis, PCV II, OA Y PRRS continúan siendo los agentes virales de mayor importancia, las publicaciones de Aujeszky desaparecen (fig. 5.4) (CNAMVEC, 2017).

El comportamiento de las enfermedades en México a través de las décadas pasadas en relación a las publicaciones realizadas, permite evaluar cuál ha sido su importancia clínica y zootécnica; además se observa la marcada presentación por décadas de cuadros diarreicos y respiratorios, así como también la aparición de enfermedades endémicas como la enfermedad de OA, y recientemente influenza con una gran importancia en la salud pública (fig. 5.4).

México implementó una Campaña Nacional Contra la Fiebre Porcina Clásica (NOM-037-ZOO-1995 zoosanitaria) para la erradicación de la enfermedad, que estuvo vigente de 1973 hasta 2009, cuando se logró su erradicación. Las acciones estratégicas adoptadas para la erradicación fueron el diagnóstico, la vacu-

nación, el control de la movilización de cerdos, sus productos, subproductos y desechos, así como la desinfección, la inspección, el control, la vigilancia epidemiológica y erradicación de brotes. El beneficio de erradicar la enfermedad fue de un millón de UPP, con una piara de más de 16.2 millones de cabezas y un valor de la producción estimado en 35 mil millones de pesos. La erradicación de la enfermedad del territorio nacional mejora la perspectiva de producción de 1.3 millones de toneladas de carne de cerdo anual y da valor agregado a la exportación de 92 mil toneladas de carne, con una captación anual de alrededor de 450 millones de dólares de granjas porcinas de diferentes estados (SAGARPA, 2015b). Además, México fue recientemente (2015) declarado país libre de la enfermedad de Aujeszky, conocida como pseudorrabia, la cual es causada por un herpesvirus (SAGARPA, 2015b).

Durante el 2009 se reportó la primer pandemia de influenza del siglo, causada por el virus pH1N1, y los cerdos se relacionaron directamente con su inicio. Si bien es cierto que los cerdos son susceptibles al subtipo de influenza pandémico, éste fue identificado en una baja prevalencia y los cerdos no presentaban signología; por otro lado, existen subtipos endémicos que circulan frecuentemente en la población porcina (H1N1, H3N2 y H1N1). Durante la pandemia el consumo de la carne de cerdo disminuyó por la psicosis generada de que la enfermedad provenía de los cerdos, si bien la enfermedad no se transmite por ingerir carne de cerdos. No obstante, sí hubo un impacto negativo con la contracción del 4% del PIB, ocasionando pérdidas económicas significativas. En Estados Unidos las exportaciones en el 2008 por carne de cerdo fueron valuadas en \$4.9 billones de dólares y el costo estimado por la pandemia del 2009 fue estimado en \$5 millones de dólares

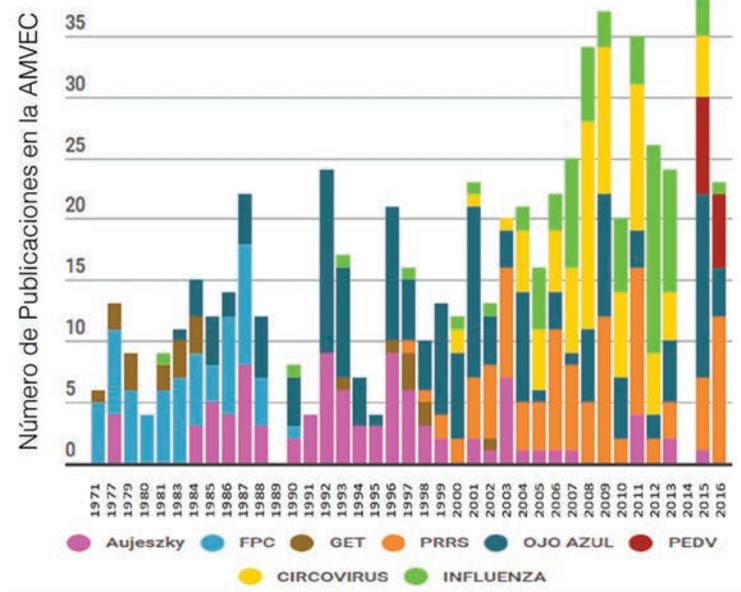


Figura. 5.4 Análisis retrospectivo de publicaciones de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos AC en los últimos 50 años.

menos por día. El costo del estimado de pérdidas económicas por cerdo es de \$3.23 a \$10.31 dólares, es decir si se producen 100 millones de cerdos anuales la pérdida económica para los productores de cerdo fue de alrededor de 1 billón de dólares anuales por el virus de influenza porcina (Tompkins, 2015).

Las vacunas comerciales disponibles para el virus de influenza porcino son inactivadas, producidas en embrión de pollo o cultivos celulares, administradas con diferentes tipos de adyuvantes. Existen diferencias antigénicas y genéticas en los virus de influenza que circulan en Europa y en Norteamérica, por lo que las vacunas de cada región son elaboradas localmente y contienen diferentes cepas. No existe una estandarización de vacunas, y los antígenos y los adyuvantes son diferentes entre productos comerciales. Se estima que se vacuna al 70% del pie de cría. Actualmente existen vacunas en estudios experimentales basadas en proteínas recombinantes, vectorizadas, de DNA y atenuadas por genética reversa. Las vacunas de influenza se encuentran disponibles con otros agentes patógenos como parvovirus porcino y *Mycoplasma hyopneumoniae*, y en algunos países con Aujeszky.

La vacuna en Europa para los subtipos H1N1 y H3N2 fue actualizada hasta mediados de los 90 con la aparición de la vacuna trivalente y la adición del subtipo H1N2. La vacuna en Norteamérica también se actualizó para los subtipos H1N1 en 1994, H3N2 en 1998 y para el virus pH1N1 en el 2009. La ventaja de la vacunación es que reducen las lesiones pulmonares y la excreción nasal (Ritch y Webby, 2013).

La enfermedad del OA aparece en la década de los 80 en el centro de México; los cerdos más susceptibles son los 2 a 15 días de edad y de 15 a 45 kg, los que pueden presentar una mortalidad del 30% presentando signología nerviosa y opacidad corneal, además de afectar los parámetros productivos, como número de lechones nacidos vivos, momias, abortos, y en los sementales, baja calidad de semen, orquitis, epididimitis y atrofia testicular. Las pruebas diagnósticas empleadas son: inhibición de la hemaglutinación, inmunodetección, seroneutralización, ELISA, PCR y PCR en tiempo real. Existen vacunas comerciales para el control de la enfermedad, sin embargo en los últimos años la presentación de la enfermedad ha cambiado de presentación a signología respiratoria y reproductiva, y existen estudios en donde se ha demostrado que el 70% de las granjas son seropositivas sin reporte de signología clínica, lo que indica que la infección es subclínica (Marínez y col., 2006).

Tendencias internacionales

En el contexto internacional, se tienen como referencia las diferentes normativas de bioseguridad o de comercio internacional que están a cargo de diferentes agencias internacionales para el control de enfermedades contagiosas de los animales, por ejemplo, la OIE, la Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas (FAO), la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA), la Organización Panamericana para la Salud de la OMS (OMS-OPS), el Organismo Internacional Regio-

nal de Sanidad Agropecuaria (OIRSA), el Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA) y las normativas de los requisitos de la Secretaría de Agricultura de los Estados Unidos de Norteamérica (USDA). A continuación se identifican las enfermedades virales en cerdos de reporte obligatorio por las agencias nacionales e internacionales (cuadro 5.5) (Morilla y col., 2002).

Al analizar las publicaciones en la base de datos de Scopus de las enfermedades de mayor impacto en el sector porcícola, de acuerdo al número de artículos científicos internacionales relacionados con el desarrollo de vacunas y artículos indizados publicados por mexicanos, se encontró un total de 13,372 publicaciones internacionales de 1945 a febrero de 2017.

La enfermedad viral con el mayor número de publicaciones internacionales es PRRS (Arterivirus), con un total de 2,947, de las cuales 1,680 se encuentran relacionadas con vacunas y 24 han sido las publicaciones en donde autores de nacionalidad mexicana han participado. Por otro lado, se han publicado a nivel internacional un total de 9,289 artículos relacionados con FPC (Pestivirus), influenza porcina (Orthomyxovirus), circovirus (Circovirus porcino), Aujeszky (Herpesvirus), OA (Paramyxovirus) y PEDV (Coronavirus), en 35 de las cuales han participado investigadores mexicanos. En el caso de OA se tienen 10 publicaciones en México y para el PEDV un artículo (Trujillo y col., 2016). Las publicaciones internacionales para parvovirus (Parvovirus porcino), viruela, GET (Coronavirus), virus del Valle de Séneca y deltacoronavirus son en total 1,135; no existe ningún trabajo publicado en México sobre estos virus, probablemente porque para estas enfermedades aún no se desarrollan métodos de diagnóstico, y en México no se ha reportado su prevalencia.

La participación global por autores mexicanos en relación a las enfermedades virales en los cerdos apenas representa el 0.4% del total de las publicaciones antes mencionadas (fig. 5.5).

Frecuentemente se utilizan para controlar ciertas enfermedades las “autovacunas” o inóculos, también llamados “feed-back”, que consisten en la maceración de órganos de sitios de replicación viral, placentas o secreciones de aquellos cerdos que presentaron sinología clínica para administrarlos en los cerdos que se quieren inmunizar de cierta enfermedad. El feed-back se ha convertido en rutina frecuente desde al año 2014 cuando aparecieron los primeros brotes de DEP, en donde la falta de diagnóstico y de vacunas comerciales obligaron a implementar esta práctica de manera obligatoria. Desde su aplicación, existe un incremento de cuadros de Salmonella, E. coli, circovirus y parvovirus porcino entre otros, y el número de zoonosis por erisipela apareció en ese mismo año con 10,720 casos y para el 2015 con 10,640 casos en humanos (OIE, 2016; OIE, 2017).

Existen enfermedades virales en los cerdos que su presencia, frecuencia y virulencia dependen del sistema de producción, del número de cerdos, tipo de explotación, región geográfica y

niveles de bioseguridad. Para PRRS se tienen vacunas de virus atenuado o inactivos. En el caso de circovirus porcino existen vacunas recombinantes de subunidades e inactivadas. Para control de la enfermedad de OA, endémica en el Bajío mexicano, existen vacunas inactivadas y la vacunación contra parvovirus se hace utilizando la vacuna triple porcina, la cual se aplica de manera rutinaria y contiene, además de parvovirus, leptospira y erisipela. Actualmente es una enfermedad cuyo diagnóstico poco se realiza.

Estado de desarrollo en el país

La evolución del diagnóstico en la clínica de los porcinos en México comienzan con trabajos de técnica de necropsia para la obtención de muestras clínicas representativas de la enfermedad, buscando lesiones macroscópicas y microscópicas (fig. 5.6). En los inicios de los años 80 aparecen las primeras pruebas serológicas, aislamiento virales, inmunofluorescencia y microscopía electrónica; para la década de los 90 se utiliza la inhibición de la hemaglutinación, y en la primera década del siglo XXI aparecen los primeros trabajos que utilizan pruebas moleculares, como PCR.

En los últimos años la secuenciación y filogenia se han implementado como herramientas complementarias para el diagnóstico molecular, sin embargo existe la necesidad de obtener genomas completos virales y que la tecnología de vanguardia se aplique a necesidades reales del campo (fig. 5.6)

Necesidades particulares y prioridades para México

- Desarrollar métodos diagnósticos, e incrementar la investigación en genética e inmunología como aspectos fundamentales para crear vacunas y tratamientos viables y específicos.
- Generar grupos de investigación multidisciplinaria para la enfermedad endémica del OA, para elaborar programas de control y erradicación.
- Desarrollar líneas de investigación de enfermedades virales emergentes para generar pruebas diagnósticas, como puede ser para diarrea epidémica en este momento, y las enfermedades exóticas.
- Implementar cursos dirigidos a poricultores acerca de la importancia de hacer diagnóstico y las ventajas del control de enfermedades.

Cuadro 5.5. Enfermedades virales de cerdos monitoreadas y que se encuentran en los listados de la OIE, USDA y SENASICA.

OIE	USDA	SENASICA
Rabia	Rabia	Rabia
Fiebre aftosa	Fiebre aftosa	Fiebre aftosa (G1)
Encefalitis japonesa	Encefalitis japonesa	Encefalitis japonesa (G1)
Encefalomielitis por virus Nipah	Encefalitis por virus Nipah	Infección por virus Nipah (G1)
Gastroenteritis transmisible	Gastroenteritis transmisible	Gastroenteritis transmisible
Virus de la peste porcina clásica	Fiebre porcina clásica	Fiebre porcina clásica (G1) Peste porcina africana (G1)
Aujeszky	Aujeszky	Aujeszky (G1)
PRRS	PRRS	PRRS (Arterivirus tipo 1, cepa europea) (G1) PRRS (Arterivirus tipo 2, cepa americana) (G2)
Peste porcina africana	Peste porcina africana	Peste porcina africana (G1)
	Estomatitis vesicular	Enfermedad vesicular (Enterovirus) (G1) Exantema vesicular (Vesivirus) (G1)
	Enfermedad vesicular del cerdo (Picornavirus)	Influenza porcina (Excepto H1N1 y H3N2) (G1)
	Rinderpest	Virus del Valle de Seneca (G1)
	Exantema vesicular (calicivirus)	Encefalomielitis porcina (Enterovirus, Picornavirus) (G3)
	Diarrea epidémica porcina	Diarrea epidémica porcina (G3)
	Diarrea por delta coronavirus	Síndrome diarreico asociado a coronavirus (Alphacoronavirus, Deltacoronavirus/ PorCor HKV15) (G3)
		Síndrome de emaciación multisistémico postdestete (Circovirus porcino tipo 2)
		Encefalomielitis por tesovirus (G1)
		Rinitis por cuerpos de inclusión (G1)
		Síndrome respiratorio y encefalitis porcina/Síndrome respiratorios y neurológico porcino (G1)
		Infección por coronavirus respiratorio porcino (Gammacoronavirus) (G3)
		Diarrea viral bovina (G3)
		Ojo azul (G3)
		Parvovirus porcino (Protoparvovirus) (G3)
		Viruela porcina (G3)

diversidad vegetal se ha reducido considerablemente en muchas zonas, lo que ha dado lugar a limitaciones temporales de los recursos alimentarios. Todos estos factores pueden coincidir en debilitar la defensa de las colonias de abejas y mejorar el desarrollo y la propagación de infecciones oportunistas.

Las relaciones entre los microorganismos dentro de la colonia de abejas están estrechamente equilibradas por su medio ambiente, y algunos de ellos pueden llegar a ser patógenos para las abejas melíferas bajo condiciones de estrés o cuando los factores desencadenantes están presentes, lo que conduce a la producción de signos clínicos en la colonia. Esto se ha demostrado para algunos virus de la abeja de miel que normalmente producen infecciones encubiertas, pero pueden convertirse en infecciones agudas cuando las colonias están muy infestadas por el ácaro *V. destructor*.

Virus de las abejas melíferas

A la fecha se tiene registro de 19 virus que afectan a *Apis mellifera* L., de los cuales todos, excepto los virus iridiscente y filamentoso, comparten características propias del orden de los *Picornavirales*. Con base en la organización de su genoma, los virus de las abejas son clasificados en dos familias dentro de este Orden: la familia *Dicistroviridae*, donde se encuentran los virus de las celdas reales negras, de la parálisis aguda, de la parálisis crónica, de Cachemira y de la parálisis aguda israelí; y la familia *Iflaviridae*, donde se encuentran los virus de la cría ensacada, de la parálisis lenta y de las alas deformes (Chen y col., 2007).

En cuanto a la patogenia, poco se conocen los mecanismos mediante los cuales los virus ingresan a la célula y los daños que causa su replicación. La vía principal de transmisión de las infecciones virales de las abejas es horizontal y la gravedad varía desde una infección inaparente hasta, en algunos casos, la muerte del individuo. La infección encubierta se caracteriza por no presentar signos claros de enfermedad, aun cuando es posible encontrar partículas virales o genoma viral en el individuo. En algunos casos se ha demostrado la transmisión de forma vertical y puede ser capaz de ocasionar una infección evidente si se presenta la situación propicia en función de factores ambientales, coinfecciones con ácaros (ej. *Varroa*), hongos (ej. *Nosema*) e individuales del huésped.

Virus de las alas deformes (VAD)

El VAD, género *Iflavirus*, familia *Iflaviridae*, del orden de los *Picornavirales*, fue identificado por primera vez en 1983 en una muestra de abejas melíferas adultas provenientes de Japón e infestadas con *Varroa destructor*, y se decidió nombrarlo con base en el signo característico de la enfermedad: la presencia de malformaciones o falta de desarrollo de las alas en abejas adultas recién emergidas. Este signo, junto con algunos otros como la reducción en el tamaño del abdomen y la decoloración de la cutícula, eran ante-

riormente considerados como signos de la patología causada por *Varroa destructor*, por lo cual se comenzó a asociar la presencia del ácaro con la infección viral.

Se ha detectado la presencia de este virus en todos los continentes, excepto Oceanía, y es el virus de las abejas con mayor prevalencia en los últimos años; así, se tiene entre el 55 y 100% de prevalencia en diferentes estudios realizados en países como Francia, Austria, Dinamarca, Estados Unidos y Uruguay; incluso se ha podido determinar su presencia en diferentes especies de abejas como *Apis cerana* y *Apis florea*, en otros himenópteros como abejorros, así como en otros insectos como el parásito *Tropilaelaps mercedease* y el escarabajo *Aethina tumida* (Genersch y Aubert, 2010).

Virus filamentoso de la abeja melífera (AmFV)

El AmFV tiene un genoma DNA. Es frecuente en las colonias de abejas melíferas y es presumiblemente transmitido tanto horizontalmente mediante intercambios de alimentos, como verticalmente, desde la reina hasta la progenie de los trabajadores. El virus también se ha detectado en las especies de abejas solitarias sugiriendo que AmFV tiene un amplio espectro de acogida. Los síntomas relacionados con las infecciones agudas de AmFV son raros y apenas se han asociado con las pérdidas de colonias en el pasado. Todavía es cuestionable si AmFV es patogénico, especialmente en el contexto de multi-infecciones con otros parásitos como las microsporidias *Nosema apis* y *Nosema ceranae*, los tripanosomas *Crithidia mellifica* y *Lotmaria passim* o virus RNA.

En México, el “acuerdo mediante el cual se dan a conocer en los Estados Unidos Mexicanos las enfermedades y plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos” (SAGARPA, 2016b) incluye en la lista de enfermedades de las abejas de notificación obligatoria, a las siguientes enfermedades virales:

- Enfermedad del virus de Arkansas
- Enfermedad del virus de Egipto
- Enfermedad del virus de Kashmir
- Enfermedad del virus de las alas nubladas
- Enfermedad del virus de las celdas reales
- Enfermedad del virus filamentoso
- Enfermedad del virus X
- Enfermedad del virus Y
- Virus de la parálisis aguda
- Virus satélite de la parálisis crónica de las abejas (virus satélite de ssRNA)

El análisis de publicaciones en Scopus relacionadas con los virus que infectan a las abejas, arrojó 984 publicaciones, participando en 12 de ellas instituciones mexicanas, entre las que se encuentran la FMVZ de la UNAM, el COLPOS, INIFAP, y el Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional (CIIDIR), en colaboración con instituciones extranjeras.

Estudios detallados de la dinámica de la abeja-patógeno de la miel ayudará a los esfuerzos para mantener este polinizador importante saludable y dará una visión general de los microbios beneficiosos y perjudiciales que enfrentan las colonias de insectos.

Ovinos y caprinos

La caprinocultura en México es una actividad que ha crecido de manera inusitada en los últimos 10 años. México se encuentra en el lugar 21 en el contexto caprino mundial. Se estima que su producción de leche alcanza los 150 millones de litros anuales y 50 mil toneladas de carne, y que en todo el país existen alrededor de un millón 200 mil productores. De esta actividad dependen casi 2.5 millones de personas, principalmente en el semi-desierto, terrenos áridos y altas montañas de los estados de Baja California Sur, Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí, Zacatecas, Sinaloa, Coahuila, Durango, Jalisco, Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, Hidalgo, Veracruz, Puebla y Oaxaca. La parte norte del país concentra más del 90 por ciento del hato caprino, estimado en casi 9 millones de cabezas. Entre las zonas con mayor desarrollo en la producción de leche de cabra se encuentra la región Lagunera, ubicada en los estados de Coahuila y Durango, y en cuanto a carne, los principales productores son Zacatecas, Coahuila y la región Mixteca, que incluye Puebla, Oaxaca y Guerrero (SAGARPA, 2013).

México ha ido avanzando en mejorar su productividad en ovinos, sin embargo, sólo genera el 70% de la carne ovina que se consume, y tiene un mercado interno potencial de unas 30 mil toneladas anuales. En el país se tienen registradas alrededor de 53 mil unidades de producción ovina, que están distribuidas aproximadamente de la siguiente forma: 53% en el centro, 24% en el sur-sureste y 23% en el norte.

En el acuerdo mencionado en la sección anterior, las enfermedades exóticas y endémicas de notificación obligatoria para ovinos y caprinos incluyen a las siguientes enfermedades virales:

Ovinos

Encefalomiелitis infecciosa de los ovinos
Enfermedad del temblor (Flavivirus)
Enfermedad de Nairobi (Nairovirus)
Hipomiелogénesis congénita / Enfermedad de la frontera (Pestivirus)
Peste de los pequeños rumiantes (Morbillivirus)
Adenomatosis pulmonar ovina / Adenocarcinoma pulmonar ovino (Betaretrovirus)

Caprinos

Dermatosis nodular contagiosa (Capripoxvirus)
Enfermedad ovina de Nairobi (Nairovirus)
Hipomiелogénesis congénita / Enfermedad de la frontera (Pestivirus)
Peste de los pequeños rumiantes (Morbillivirus)

Tumor intranasal enzoótico caprino (Retrovirus)
Virus del valle de Cache (Bunyavirus)

Al analizar la información referente a las publicaciones en Scopus relacionadas con los virus que infectan a las cabras, se encontraron 1,023 publicaciones del periodo 1963 - 2017, y en 12 de ellas participan instituciones mexicanas, entre las que se encuentran la FMVZ-UNAM, UDL, IMSS y el INCMNSZ. Mientras que Scopus muestra 1,769 publicaciones de virus que infectan ovinos, de las cuales 4 corresponden a autores mexicanos; la institución mexicana que publica en ese tema es el INIFAP, en colaboración con nueve instituciones extranjeras.

5.4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Como se describe a lo largo del capítulo, el desarrollo tecnológico en las tres principales áreas estratégicas es diferente, ya que en el caso de las aves y cerdos se tiene una mayor aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico y de control de las enfermedades a través de vacunas. Es por tanto importante poner especial atención al desarrollo de métodos de diagnóstico, prevención y control de las enfermedades virales de bovinos.

Para avanzar en el control de las enfermedades virales en el sector pecuario en México, es importante:

- Contar con laboratorios especializados con tecnologías de vanguardia para la elaboración de vacunas recombinantes con fines de experimentación, para estudios *in vitro*, y unidades de aislamiento biológico para la evaluación *in vivo* de las vacunas.
- Promover la vinculación entre las autoridades sanitarias para establecer programas y campañas nacionales del control y erradicación de las diferentes enfermedades y, junto con los laboratorios de diagnóstico, la Productora Nacional de Biológicos Veterinarios (PRONABIVE), las asociaciones de especialistas, la industria farmacéutica y las asociaciones de productores, delinear las técnicas de diagnóstico apropiadas para el país y de ser posible el uso o desarrollo de vacunas (fig.7).
- Desarrollar macroproyectos en el que participen grupos de científicos de diferentes disciplinas que favorezcan el desarrollo de productos biológicos para la prevención y control de las enfermedades virales que se presentan en las diferentes especies productivas.
- Fomentar la generación de conocimiento científico y promoción de su aplicación a la solución de problemas nacionales.
- Promover la formación de recursos humanos de alta especialización.
- Promover la creación de centros de capacitación con infraestructura de vanguardia a nivel nacional en técnicas virológicas

convencionales y moleculares que sirvan también para homologar técnicas y procedimientos diagnósticos.

- Generar bases de datos epidemiológicos oficiales, de acceso público, de las enfermedades virales de las especies productivas.
- Fomentar la vinculación entre la academia y los sectores público y privado (industria farmacéutica).
- Incrementar los estudios genómicos de las cepas virales aisladas en México como base para el desarrollo e implementación de técnicas de diagnóstico de vanguardia.
- Promover la difusión y la divulgación de la ciencia para hacer que los jóvenes encuentren en la virología en el área veterinaria un espacio de desarrollo profesional atractivo.
- Generar espacios de vinculación (incubadoras, reuniones entre redes temáticas del CONACYT, grupos de investigación pecuaria, empresas productoras de biológicos, etc.) que permitan la interacción, comunicación y desarrollo de objetivos comunes a mediano y corto plazo entre las autoridades sanitarias y los centros de investigación en México (UNAM, IPN, Centros de Investigación del CONACYT, universidades estatales, etc.). Actualmente, el Instituto Nacional del Emprendedor (INADEM, el cual depende de la Secretaría de Economía) cuenta con la Agroincubadora de Vanguardia de Sinaloa, sin embargo, entre sus objetivos sólo se encuentra la asesoría legal y administrativa, por lo que es prioritario enfocar esta vinculación con salud animal.
- Contar con convocatorias para el apoyo de proyectos de investigación a nivel nacional sobre problemas en el sector pecuario, que tenga como requisito la colaboración entre todos los participantes (sector académico, gubernamental, productores y empresas productoras de biológicos).
- Promover el apoyo a los programas de posgrado nacionales, desarrollando proyectos destinados a resolver necesidades reales, con la finalidad que éstos puedan acceder a los recursos públicos, y recursos mixtos gobierno-industria privada, para generar recursos humanos altamente calificados en virología y en el desarrollo de tecnologías de vanguardia.
- Contar con mayor número de laboratorios de referencia donde se forme personal altamente capacitado en técnicas de diagnóstico para las enfermedades prioritarias.
- Enfocar el presupuesto de la Dirección Nacional de Epidemiología para realizar análisis del estatus de las diferentes enfermedades a nivel nacional, y que permita el diagnóstico integral de los riesgos sanitarios.
- Impulsar la investigación en el desarrollo de vacunas seguras y eficaces para el control de enfermedades virales.

Es de todos conocido que cuando los países deciden invertir en ciencia y tecnología eso repercute en una sociedad con más desarrollo y calidad de vida.

5.5 BIBLIOGRAFÍA

- Abdelwhab, E.M., Hafez, H.M., 2012. Insight into Alternative Approaches for Control of Avian Influenza in Poultry, with Emphasis on Highly Pathogenic H5N1. *Viruses* 4, 3179-3208.
- Abdi, R.D., Amsalu, K., Merera, O., Asfaw, Y., Gelaye, E., Yami, M., Sori, T., 2016. Serological response and protection level evaluation in chickens exposed to grains coated with I2 Newcastle disease virus for effective oral vaccination of village chickens. *BMC Vet Res.* 12, 150.
- Abdoli, A., Soleimanjahi, H., Tavassoti Kheiri, M., Jamali, A., Mazaheri, V., Abdollahpour Alitappeh, M., 2014. An H1-H3 chimeric influenza virosome confers complete protection against lethal challenge with PR8 (H1N1) and X47 (H3N2) viruses in mice. *Pathog Dis.* 72, 197-207.
- Acosta EP and Flexner C. 2011. Antiviral agents. In Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. Editors Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. 12th edition. McGraw-Hill Companies, China.
- Alvarado IA, Millán SF, Hernández AL, Mejía EF, García CL, Barradas PF, 2015. Situación epidemiológica de la ganadería lechera en México. Ciudad de México. México. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, agrícolas y pecuarias. Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Microbiología Animal 2015.
- Antillon, A., Lucio, B., 1975. Inclusion body hepatitis in Mexico. *Avian Diseases* 19, 195-197.
- Association of avian veterinarians. Exhibits. 27TH Annual conference and expo. San Antonio Tx, 6-10 August 2006
- Bishop SC, Axíprnd RFE, Nicholas FW, Owen JB. 2010. Breeding for Disease Resistance in Farm Animals, 3rd edition. CAB International.
- Camacho- Escobar MA, Hernández-Sánchez V, Ramiro-Cancino I, Sánchez-Bernal El, Arroyo-Ledesma J. 2008. Characterization of backyaRd quajolotes (Meleagris gallopavo) in tropical zones of Mexico. *livestock Research for Rural Development*, <http://www.cipav.org.co/lrrd/lrrd20/4/cama20050.htm>
- Cardenas-Gracia, S., Dunwoody, R.P., Marcano, V., Diel, D.G., Williams, R.J., Gogal Jr., R.M., Brown, C.C., Miller, P.J., Afonso, C.L., 2016. Effects of Chicken Interferon Gamma on Newcastle Disease Virus Vaccine Immunogenicity. *Plos ONE* 11, e0159153.
- Chen, Y.P., and R. Siede., 2007. Honey bee viruses. *Advances in Virus Research* 70:33-80
- Cuca-García JM, Gutiérrez-Arenas DA, López-Pérez E. 2015. La avicultura de traspatio en México: Historia y caracterización. *Agro Productividad* ISSN-018-7394. Colegio de Posgraduados.
- Cuevas-Domínguez Edgar, González Guzmán Sofía, Quintana-Lopez JA, Loza-Rubio E, González-Rebeles C, Garcia-Espinosa Gary. 2009. Detección de orthomyxovirus H7N3 en anátidos del Estado de México. *REDVET*, 10, no. 4
- Dortmans, J.C.F.M., Rottier, P.J.M., Koch, G., Peeters, B.P.H., 2011. Passaging of a Newcastle disease virus pigeon variant in chickens results in selection of viruses with mutations in the polymerase complex enhancing virus replication and virulence. *Journal of General Virology* 92, 336-345.
- Dubovi, E. J., & Maclachlan, J. N. 2011. *Fenner's Veterinary Virology*. Fenner's Veterinary Virology.
- Dufour-Zavala, L., Swayne, D.E., Glisson, J.R., Pearson, J.E., Reed, W.M., Jackwood, M.W., Woolcock, P.R. (eds.), 2008. *A Laboratory Manual for the Isolation, Identification and Characterization of Avian Pathogens*. American Association of Avian Pathologists, 5th ed, 1-249.
- Firouzmandi, M., Moeini, H., Hosseini, S.D., Bejo, M.H., Omar, A.R., Mehrbod, P.E., Zowalaty, M.E., Webster, T.J., Ideris, A., 2016. Preparation, characterization, and in ovo vaccination of dextran-spermine nanoparticle DNA vaccine coexpressing the fusion and hemagglutinin genes against Newcastle disease. *Int J Nanomedicine* 11, 259-267.



Figura 5.7. Vinculación necesaria para fortalecer la virología pecuaria. CONACYT: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. INFARVET: Sección de la Industria Farmacéutica Veterinaria de Canifarma. PRONABI VE: Productora Nacional de Biológicos Veterinarios.

Freed, E., & Martin, M. (2013). *Fields Virology*. *Fields Virology*. <http://doi.org/97814511105636>

Ge, J., Liu, Y., Jin, L., Gao, D., Bai, C., Ping, W. 2016. Construction of recombinant baculovirus vaccines for Newcastle disease virus and an assessment of their immunogenicity. *J Biotechnol*. 231, 201-11.

Genersch E, Aubert M., 2010. Emerging and re-emerging viruses of the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Vet Res*. Nov-Dec;41(6):54.

Givens, M. D., & Newcomer, B. W. (2015). Perspective on BVDV control programs. *Animal Health Research Reviews*, 16(1), 78–82.

Guerrero-Andrade, O., Loza-Rubio, E., Olivera-Flores, T., Fehérvári-Bone, T., Gómez-Lim, M.A., 2006. Expression of the Newcastle disease virus fusion protein in transgenic maize and immunological studies. *Transgenic Res*. 15, 455-63.

Gupta, S.K., Deb, R., Dey, S., Chellappa, M.M., 2014. Toll-like receptor-based adjuvants: enhancing the immune response to vaccines against infectious diseases of chicken. *Expert Review of Vaccines* 13, 909-925

Kapezynski Kapczynski DR, Pantin-Jackwood M, Guzman SG, Ricardez Y, Spackman E, Bertran K, Suarez DL, Swayne DE. Characterization of the 2012 Highly Pathogenic Avian Influenza H7N3 Virus Isolated from Poultry in an Outbreak in Mexico: Pathobiology and Vaccine Protection. *J. Virol* 87:9086-9096 2013.

Larsen, L. E. 2000. Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): a review. *Acta Vet Scand*, 41, 1–24.

Larsen, L. E., Tegmeier, C., & Pedersen, E. 2001. Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) pneumonia in beef calf herds despite vaccination. *Acta Vet. Scand.*, 42, 113–121.

Lastra IJ, Muciño L, Villamar L, Barrera MA, Guzmán H, Flores JL, Maldonado C, Gómez M. 1998. Situación actual y perspectiva de la producción de carne de pollo en México 1990-1997. Secretaría de agricultura, ganadería y desarrollo social. México.

Ledesma, N., Fehervari, T., Alonso, R., 2007. Caracterización molecular de aislamientos mexicanos del virus de la anemia infecciosa del pollo, a través del polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción. *Vet. Mex*. 38, 31-39.

Lee, D.H., Lee, Y.N., Park, J.K., Yuk, S.S., Lee, J.W., Kim, J.I., Han, J.S., Lee, J.B., Park, S.Y., Choi, I.S., Song, C.S., 2011. Antiviral Efficacy of Oseltamivir Against Avian

Influenza Virus in Avian Species. *Avian Diseases* 55, 677–679.

Linke, L.M., Wilusz, J., Pabilonia, K.L., Freuhauf, J., Magnuson, R., Olea-Popelka, F., Triantis, J., Landolt, G., Salman, M., 2016. Inhibiting avian influenza virus shedding using a novel RNAi antiviral vector technology: proof of concept in an avian cell model. *AMB Express* 6, 1-10.

Lyall, J., Irvine, R.M., Sherman, A., McKinley, T.J., Núñez, A., Purdie, A., Outtrim, L., Brown, I.H., Rolleston-Smith, G., Sang, H., Tiley, L., 2014. Suppression of Avian Influenza Transmission in Genetically Modified Chickens. *Science* 331, 223-226.

Martínez LA, Correa GP, Zamora GJ. 2006 La enfermedad el ojo azul producida por el Rubulavirus Porcino. INIFAP, Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Microbiología Animal.

Márquez, M.A., 1998. Origen y desarrollo de una especialidad en medicina veterinaria. Asociación Nacional de Especialistas en ciencias Avícolas.

Memorias conmemorativas del I Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos 20-23 julio 2017 Boca del Río, Veracruz.

Meunier, M., Chemaly, M., Dory, D., 2016. DNA vaccination of poultry: The current status in 2015. *Vaccine* 34, 202-211.

Monroy A, Trigo FJ, de Aluja A, García RM.1993 Estudio comparativo entre las pruebas de Elisa e inmunodifusión en el diagnóstico de la Leucosis Enzoótica Bovina *Vet Mex* 24.

Morilla A, Yoon KJ, Zimmerman JJ, Trends in Emerging Viral Infections of Swine. Iowa State Press, 2002, 1st ed.

OIE, 2004. Leucosis bovina. web.oie.int/esp/normes/mmanual/pdf_es/2.3.04_Leucosis_bovina.pdf

OIE, 2016. Base de datos del sistema mundial de información zoonosaria. www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/statusdetail.

OIE, 2017. Fichas técnicas. www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/fichas-tecnicas/

Oishi I, Yoshii K, Miyahara D, Kagami H, Tagami T. Targeted mutagenesis in chicken using CRISPR/Cas9 system. *Scientific Reports*, 6:23980. DOI: 10.1038/srep23980.

Ornelas Ornelas-Eusebio E, Obregon-Ascencio A, Chávez-Maya F, García-Espinosa G. Molecular characterization of an influenza A virus (H4N2) isolated from water-fowl habitats in the state of Mexico. *J. Vet. Med. Sci.* 77:365-369 (2015).

Ritch JA, Webby RJ. 2013 Swine influenza. *Current topics in Microbiology and Immunology*. Springer

Romero DG, Sánchez GF. Viruela en Passeriformes. 9º FORO Medicina, Cirugía y Zootecnia de Aves de Compañía y Silvestres, del 20 al 21 de Septiembre de 2012, Sede Auditorio “Pablo Zierold Reyes” FMVZ-UNAM.

SAGARPA, 2007. Campaña nacional para la prevención y control de la rabia en bovinos y especies ganaderas. www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5190251.

SAGARPA, 2011. Acuerdo por el que se da a conocer la campaña y las medidas zoonositarias que deberán aplicarse para el diagnóstico, prevención, control y erradicación de la Influenza Aviar Notificable, en las zonas del territorio de los Estados Unidos Mexicanos en las que se encuentre presente esa enfermedad. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5197236&fecha=21/06/2011.

SAGARPA, 2013. Producción de carne ovina. www.anetif.org/files/pages/0000000034/20-produccion-de-carne-ovina.pdf.

SAGARPA, 2015a. Acuerdo por el que se declara a los Estados Unidos Mexicanos, como zona libre de la enfermedad de Newcastle en su presentación velogénica.

SAGARPA, 2015b. Certifica la OIE a México como país libre de Fiebre Porcina Clásica. <http://www.sagarpa.gob.mx/saladeprensa/2012/Paginas/2015B357.aspx>

SAGARPA, 2016a. Atlas Agroalimentario 2016. http://nube.siap.gob.mx/gobmx_publicaciones_siap/pag/2016/Atlas-Agroalimentario-2016.

SAGARPA, 2016b. Acuerdo por el que se dan a conocer en los Estados Unidos Mexicanos las enfermedades y plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos. http://www.biodiversidad.gob.mx/especies/Invasoras/pdf/ACUERDO_enfermedades_exoticas_endemicas_DO20sep2007.pdf.

SAGARPA, 2016c. Estadística. www.sagarpa.gob.mx/quienesomos/datosabierto/siap/Paginas/estadistica.aspx

SAGARPA, 2016d. Reafirma México su posición como sexto productor mundial de miel. www.sagarpa.gob.mx/Delegaciones/yucatan/Boletines/Paginas/201601B006.aspx

Sánchez GFD. Poliomyelitis en aves de ornato y compañía. 9º FORO Medicina, Cirugía y Zootecnia de Aves de Compañía y Silvestres, del 20 al 21 de Septiembre de

- 2012, Sede Auditorio "Pablo Zierold Reyes" FMVZ-UNAM.
- Smith, J., Gheyas, A., Burt, D.W., 2016. Animal genomics and infectious disease resistance in poultry. *Rev Sci Tech.* 35, 105-119.
- Stähl, K., & Alenius, S. (2011). BVDV control and eradication in Europe -an update. *Japanese Journal of Veterinary Research.*
- Tompkins M. 2015 Improved vaccines for swine influenza, 39th Annual Report, Veterinary Experiment Station, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.
- Trujillo OME, Beltran FR, Garcia HM, Juarez RM, Sotomayor GA, Hernandez VE, Becerra HJ, Sarmiento SRE., 2016, Isolation and characterization of porcine epidemic diarrhea virus associated with the 2014 disease outbreak in Mexico: case report. *BMC Veterinary Research* 12:132
- Villarreal-Chavez, C., Rivera-Cruz, E., 2003. An update on avian influenza in Mexico. *Avian Diseases* 47, 1002-1005.
- Wang, C., Li, X., Zhang, C., Wu, T., Li, Y., Cheng, Y., 2015. A Eukaryotic Expression Plasmid Carrying Chicken Interleukin-18 Enhances the Response to Newcastle Disease Virus Vaccine. *Clinical Vaccine Immunology* 22, 56-64.
- Zhai, L., Li, Y., Wang, W., Wang, Y., Hu, S., 2011. Effect of oral administration of ginseng stem-and-leaf saponins (GSLs) on the immune responses to Newcastle disease vaccine in chickens. *Vaccine* 29, 5007-5014.
- Zhao, K., Rong, G., Guo, C., Luo, X., Kang, H., Sun, Y., Dai, C., Wang, X., Wang, X., Jin, Z., Cui, S., Sun, Q., 2015. Synthesis, characterization, and immune efficacy of layered double hydroxide SiO₂ nanoparticles with shell-core structure as a delivery carrier for Newcastle disease virus DNA vaccine. *International Journal of Nanomedicine* 10, 2895-2911
- Zhao, K., Rong, G., Hao, Y., Yu, L., Kang, H., Wang, X., Wang, X., Jin, Z., Ren, Z., Li, Z., 2016. IgA response and protection following nasal vaccination of chickens with Newcastle disease virus DNA vaccine nanoencapsulated with AgSiO₂ hollow nanoparticles. *Scientific Reports* 6, 25720.



CAPÍTULO 6 VIRUS Y EL SECTOR AGRÍCOLA



Contenido

6.1 Resumen

6.2 Introducción

6.3 Áreas Estratégicas

6.3.1 Diagnóstico

6.3.2 Métodos y estrategias de control

6.3.3 Investigación básica

6.3.4. Aprovechamiento de la biodiversidad viral

6.4 Necesidades particulares y prioridades para México

6.5 Conclusiones y recomendaciones

6.6 Perspectivas finales

6.7 Bibliografía

6.8 Apéndices

Laura Silva Rosales*
Gerardo Argüello Astorga
Rafael Rivera Bustamante

***Coordinadora del capítulo**

6.1 RESUMEN

En este capítulo se hace un análisis del estado del arte de la virología de plantas (fitovirología) en México y su ubicación dentro del contexto y tendencias internacionales.

En primera instancia se hace un breve recuento histórico de los orígenes de la virología de plantas, de la participación de las instituciones que albergaron a los investigadores pioneros y formadores de las siguientes generaciones de investigadores.

Se describe enseguida la situación actual de esta disciplina y las áreas estratégicas en el contexto de las tendencias de investigación internacional. Se destacan aquellas tendencias de investigación que han sido iniciadas por investigadores mexicanos, o en donde los avances de la investigación nacional son competitivos en el ámbito internacional.

Finalmente, se hace un análisis de las prioridades y necesidades particulares para México, así como de las políticas necesarias para enriquecer esta importante área de la virología mexicana.

6.2 INTRODUCCIÓN

Todos los seres incluidos en los Dominios Primarios de la vida (Bacteria, Archaea y Eukarya) son hospederos de alguna clase de virus. Las angiospermas o plantas con flores, que comprenden ~300 mil especies descritas, no son la excepción. Las plantas son la fuente primaria de alimentos para las sociedades humanas y para los animales que estas sociedades crecen y reproducen para diversos usos; en consecuencia, los factores (abióticos y bióticos) que reducen el potencial productivo de los cultivos agrícolas, tienen un impacto importante y negativo en la economía de los países.

Entre tales factores destacan las enfermedades causadas por virus, bacterias y hongos. Los virus de plantas son extraordinariamente diversos, y comprenden a miembros de 49 familias virales (Roossinck, 2011), casi todos ellos con genomas de RNA, con la excepción de tres grupos que poseen genomas de DNA de cadena sencilla (*Geminiviridae*, *Nanoviridae*) o de cadena doble (*Caulimoviridae*).

La mayoría de los fitovirus son transmitidos por insectos y otros artrópodos (p.ej., ácaros), pero algunos se transmiten por nemátodos, por hongos, a través de las semillas o de manera mecánica (Gray y Banerjee, 1999).

Se estima que las pérdidas económicas causadas a la agricultura por enfermedades virales a nivel mundial oscilan entre los 40-60 mil millones de dólares anuales (Roossinck, 2011), aunque

muchos países en desarrollo, como México, carecen de registros sistemáticos de las pérdidas agrícolas por infecciones virales. No obstante, en algunos casos específicos se ha estimado con cierta precisión las pérdidas provocadas por epifitias virales.

Breve Historia de los Inicios de la Virología Vegetal en México

A nivel internacional, la virología “nace” como disciplina con un virus de plantas: el virus del mosaico del tabaco (TMV, por *mosaico tobacco virus*), que ocasiona la enfermedad de mosaico en esa planta. Este virus se convirtió en un importante modelo de estudio a nivel internacional y un elemento clave para entender procesos y mecanismos básicos de la biología molecular. Por ejemplo, los trabajos con TMV fueron determinantes para que se considerara al RNA como “material genético” de manera similar al DNA (Fraenkel-Conrat y Singer, 1957); para entender el desensamble de la partícula viral al entrar en la célula hospedera (Wilson, 1984); su movimiento intercelular (Citovsky, Knorr, y Schuster, 1990); y para establecer el concepto de resistencia y fuentes de hipersensibilidad y posteriormente de inmunidad (Whitham et al., 1994). Además, TMV fue importante en trabajos pioneros como la cristalización de virus, (Key, 1986), estudios de epifitias (Gooding, 1986) y varios aspectos moleculares (Wilson, 1984). Recientemente las partículas de TMV han servido como templados para la deposición de nanopartículas en arreglos espaciales dados por la arquitectura de la cápside viral (Love et al., 2014).

La virología vegetal en México inició de manera similar. Primero se desarrolló con base en trabajos de aspectos fitopatológicos reportando incidencias y haciendo estudios de epifitias. Esta información inicial fue muy importante para posteriormente establecer modelos de investigación básica, como el estudio de interacciones virus-hospedero, de aspectos evolutivos de familias importantes de virus, la búsqueda de germoplasma resistente a virus importantes, etc.

Las primeras instituciones que tuvieron una injerencia directa en aspectos de fitopatología y fitovirología, fueron: el Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA), antecesor del actual INIFAP, y algunas universidades y centros de investigación enfocadas al área agrícola, entre las que destacan la Universidad Autónoma Chapingo (UACH), la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro (UAAAN), así como el COLPOS. Un poco después se incorporaron el CINVESTAV, la UNAM, el Centro de Investigación Científica de Yucatán (CICY) y el IPICYT. Recientemente ha habido aportaciones importantes de otras instituciones, como el Instituto Tecnológico de Celaya (ITC), la Universidad de Guanajuato (UG), el Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional del IPN (CIIDIR-IPN) en Guasave, Sinaloa, el Instituto de Biotecnología y Ecología Aplicada de la Universidad Veracruzana (INBIOTECA) y la UAQ.

Las dos primeras publicaciones sobre virus de plantas en México fueron sobre la transmisión del virus de la mancha anular del

tabaco (TRV, por *tobacco ringspot virus*) por un escarabajo (*Epitrix hirtipennis*- Melsh) y por nemátodos (*Xiphinema americanum*) (Téliz, 1967; Villanueva y Téliz, 1967). Estas fueron seguidas por un reporte sobre el virus del abanico de la vid (GFLV, por grape fanleaf virus) en 1968 y luego por el reporte pionero, en 1986, del viroide de la "Planta Macho" del jitomate (Orozco-Vargas y Galindo, 1986). Estos trabajos fueron realizados por investigadores del COLPOS, entrenados en California, y a quienes se pueden considerar como pioneros y promotores de la virología vegetal en México. Esta primera generación de virólogos mexicanos formó, a su vez, a la segunda generación de fitovirólogos.

La gran mayoría de las publicaciones en la década de los ochenta sobre fitovirus fueron sobre detección, caracterización y epidemiología de estos patógenos, enfocándose en diferentes cultivos. Algunos ejemplos destacados fueron los trabajos en calabacita (*Cucurbita pepo* L) y sus patógenos: los virus del mosaico del pepino (CMV, por *cucumber mosaic virus*), virus del mosaico de la calabaza (SqMV, por *squash mosaic virus*), virus del mosaico de la sandía (WMV, por *watermelon mosaic virus*) y virus amarillo de la calabaza zucchini (ZYMV, por *zucchini yellow mosaic virus*) en el estado de Sinaloa (Silva-Vara y Delgadillo-Sánchez, 1987). En el Chile se reportó al TMV (Manjarrez-Morales, 1987) y al TRV (Acosta-Leal y Quintero-Montelongo, 1989). En el apéndice 1 se pueden consultar los principales cultivos afectados por enfermedades virales con incidencias por estado. La mayoría de las publicaciones de esa época fueron en revistas de sociedades e instituciones mexicanas como la Revista Mexicana de Fitopatología, órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Fitopatología (SMF), y *Agrociencia*, editada por el COLPOS.

A partir de los años noventa, las publicaciones sobre virus en México (por investigadores mexicanos) son más frecuentes y se publican en revistas internacionales. Aun cuando la plantilla de laboratorios que hacen investigación con fitovirus ha aumentado en el país (ver recopilación Silva-Rosales y González de León, 2008), existen todavía muchos cultivos con problemas de virosis que requieren mayor atención y por ende, más laboratorios que inicien y adopten esos sistemas.

En la misma recopilación, se hace mención de los cultivos y virus que han sido estudiados y cuyos reportes aparecen publicados principalmente en la *Revista Mexicana de Fitopatología*, principal órgano de difusión a nivel nacional en el tema. En un ámbito complementario, la Sociedad Mexicana de Fitopatología editó en 1985 el libro *Temas en Virología* enfocado a los aspectos importantes de las principales virosis en frijol y maíz y la transmisión por nemátodos (Rocha Peña y González Garza, 1985). Los temas abordados en ese libro versan sobre ecología de insectos vectores de virus en plantas cultivadas.

En 1989, el COLPOS edita otro libro de insectos vectores de virus en plantas cultivadas y enfocado a la identificación, biología y ecología de áfidos (Acosta Leal y Delgadillo, 1999). Estos dos

libros, además de un manual sobre virus, reflejan los temas prioritariamente abordados por esa institución.

Recientemente, la UNAM editó un libro actualizando información de virus presentes en plantas ornamentales y otras plantas (De la Torre Almaraz, 2012).

Una parte indispensable en el establecimiento y fortalecimiento de una nueva disciplina, en este caso la fitovirología, depende intrínsecamente de la formación de recursos humanos. En este aspecto se debe mencionar los programas de posgrado en el COLPOS y en la UACH en el área de fitopatología, y los programas en otras instituciones que, aunque con enfoques más generales (por ejemplo biotecnología, bioquímica o biología molecular de plantas, etc.) incluyen líneas de investigación abordando temas de fitovirología.

6.3 AREAS ESTRATÉGICAS

6.3.1 Diagnóstico Detección y distribución de fitovirus

De manera similar a otras áreas, en la biología vegetal la atención principal hacia los virus ha sido promovida por sus características patogénicas, es decir, por los daños ocasionados en los cultivos; no es raro entonces que la mayor parte de los estudios iniciales relacionados con fitovirus estén enfocados en diversos aspectos fitopatológicos.

El primer paso en un estudio fitopatológico es la identificación de los potenciales agentes etiológicos de la enfermedad. Síntomas típicos de virosis y la presencia de potenciales vectores son datos que proporcionan pistas importantes, pero se requiere una identificación muy rigurosa del agente infeccioso.

En algunos países, como en Estados Unidos, hay centros de diagnóstico regionales asociados a universidades estatales como servicios de extensión universitaria, con énfasis y especialización en los cultivos regionales. En México los centros de diagnóstico son en su mayoría privados, y hay pocos asociados a centros de investigación.

Las virosis agrícolas en el país han sido objeto de numerosos estudios, que incluyen la identificación del agente etiológico, la determinación de la incidencia, la distribución de la enfermedad y el control de las poblaciones del vector. Los primeros estudios de este tipo fueron realizados por investigadores del COLPOS, en Montecillo, Estado de México. Esto sentó las bases para la caracterización biológica de un considerable número de fitovirus por métodos virológicos, catalogados hoy en día como "convencionales": el análisis de síntomas en plantas indicadoras, su transmisión por injertos e insectos vectores y microscopía electrónica de transmisión, entre otros.

A la fecha, los investigadores en instituciones nacionales han reportado alrededor de medio centenar de virus en al menos veinticinco especies vegetales de importancia agronómica y ornamental (ver apéndice 2). La detección de fitovirus en centros de investigación representa un área estratégica para la nación pues ha dado lugar a la adopción de ciertos sistemas planta-virus como modelos de interés científico a corto plazo. Con el conocimiento del impacto económico que causan ha surgido la oportunidad de conseguir recursos de las agencias que financian proyectos de investigación con este tipo de sistemas, que terminan por ser modelos de estudio en los laboratorios de investigación.

El surgimiento de epifitias en cultivos de importancia agrícola ha traído, como en otros países, la necesidad de entender su origen y determinar la distribución de los agentes virales que las causan. El conocimiento de esta última es una oportunidad para comprender la dinámica de las poblaciones de fitovirus y sus vectores, su evolución y los cuellos de botellas que determinan el grado de colonización y adaptación a nuevos cultivos. Si bien se ha dado atención especial a las epifitias, su distribución y su predicción a partir de modelos matemáticos, las nuevas tecnologías de secuenciación masiva seguramente ayudarán a entender mejor la dinámica y evolución de poblaciones virales, que es un área estratégica en el manejo de las enfermedades agrícolas.

i. Diagnóstico de fitovirus por métodos inmunoenzimáticos

El diagnóstico de fitovirus se simplificó de manera significativa con el desarrollo de la técnica de inmunoabsorción asociada a enzimas (ELISA, por *enzyme-linked immunosorbent assay*). Esta técnica es utilizada todavía en los laboratorios de fitovirología, aunque con menor frecuencia cada vez, dada la mayor sensibilidad y precisión de los métodos moleculares. Con la técnica de ELISA se han realizado diagnósticos virales extensos en diferentes estados del país; como Guanajuato (Pérez-Moreno et al., 2007), Tamaulipas (Ruíz-García et al., 2009) y Veracruz (Aguilera et al., 2017).

ii. Diagnóstico de fitovirus por técnicas moleculares: PCR, RT-PCR y RCA

Con el desarrollo de técnicas moleculares más sensibles y que hacen factible la detección simultánea (“multiplex”) de varias especies virales, el diagnóstico fitoviroológico se ha tornado más eficiente.

La identificación de virus con genomas de DNA puede realizarse con relativa facilidad por medio de las técnicas de “reacción en cadena de la polimerasa” (PCR, por *polymerase chain reaction*) o de “amplificación por círculo rodante” (RCA, por *rolling-circle amplification*).

En el caso de los geminivirus, el grupo de fitovirus más diversificado, la técnica de RCA ha acelerado la identificación y caracterización de nuevas especies. Esta metodología se basa en la amplificación diferencial de moléculas de DNA circular usando la DNA-polimerasa del fago Phi-29 y hexámeros al azar como iniciadores.

Los genomas virales pueden ser clonados directamente y secuenciados de manera tradicional, o bien por metodologías de secuenciación masiva (NGS por *next generation sequencing*) en caso de requerir el análisis de numerosas muestras de manera simultánea.

Por otra parte, el diagnóstico molecular de fitovirus con genomas de RNA (los más comunes) requiere la producción de una copia de DNA (cDNA) del RNA genómico mediante el uso de una transcriptasa reversa (RT, por *reverse transcriptase*), y la posterior amplificación del DNA generado por PCR. Este procedimiento se denomina RT-PCR, y es el método apropiado para una identificación precisa de los virus de RNA; sin embargo, el uso de esta técnica no se ha generalizado aún en el país por los requerimientos de equipo y enzimas que no están al alcance de muchos laboratorios de diagnóstico. Por esa razón se siguen usando, predominantemente, las pruebas inmunoenzimáticas, más fáciles de realizar, pero cuyos resultados no son tan precisos.

iii. Método de caracterización molecular de virus en infecciones mixtas

Diversos estudios han mostrado que las infecciones múltiples por virus son, por lo general, más virulentas y destructivas que las infecciones únicas (Rentería-Canett et al., 2011), por lo que detectar la presencia de virus co-infectantes es relevante para el pronóstico fitopatológico.

El grupo de virología del IPICYT en colaboración con el CINVESTAV Irapuato, desarrolló un método muy efectivo para detectar infecciones mixtas de geminivirus. El método, denominado LISOP-RFLP (del inglés *Lineage-specific overlapping PCR/Restriction fragment length polymorphism*), consiste en la amplificación del DNA viral por PCR utilizando una combinación de iniciadores “específicos de linaje” y cebadores “universales” (Monreal-Vargas, 2005; Mauricio-Castillo, 2011). Los amplicones son clonados en plásmidos y analizados por RFLP usando enzimas de restricción de corte frecuente (fig. 6.1). De ese modo se determina rápidamente si en una muestra de campo dada existen uno o más tipos de geminivirus. Una clona representativa de cada patrón de digestión distintivo es secuenciada para establecer la identidad de los virus co-infectantes. El método simplifica la caracterización molecular completa de los genomas virales, y hace factible también la generación de clones infecciosas de los virus aislados para su ulterior caracterización biológica (Bañuelos-Hernández et al., en preparación).

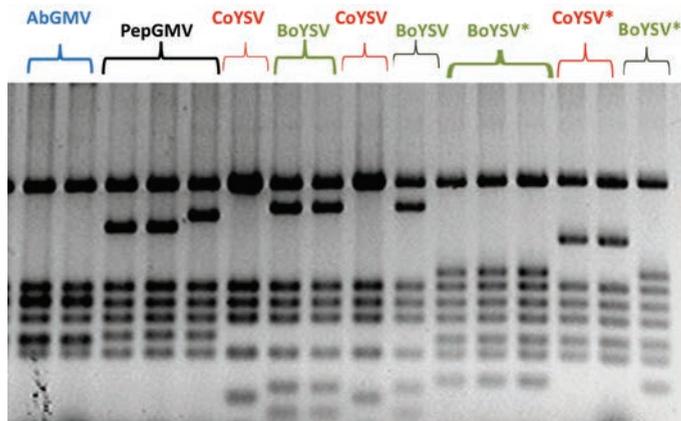


Figura 6.1. Análisis por el método LISOP-RFLPs de amplicones derivados de begomovirus aislados de muestras de diferentes malezas. El virus al que corresponde el patrón de restricción es indicado en la parte superior de los carriles. Un asterisco indica que se trata de la parte complementaria del componente genómico del virus con la misma abreviatura. AbGMV, *Abutilon golden mosaic virus*; PepGMV, *Pepper golden mosaic virus*; CoYSV, *Corchorus yellow spot virus*; BoYSV, *Boerhavia yellow spot virus*. (Foto: Gerardo Argüello).

En el caso de infecciones mixtas por poty y potexvirus, CINEVESTAV desarrolló un sistema multiplex para virus de papaya (en etapa pre-comercial) y fresa (ver anexo 2.3. Patentes)

Tendencias internacionales en el diagnóstico de fitovirus

El diagnóstico de fitovirus con genomas de DNA es un proceso relativamente sencillo, gracias a las técnicas de PCR y RCA. En contraste, la identificación específica de los fitovirus con genomas de RNA ha representado un reto técnico mayor, por la variedad de grupos virales con características genómicas muy diferentes.

En los últimos años laboratorios de diversos países han incrementado la versatilidad de los métodos basados en RT-PCR, como la adaptación de sistemas de microarreglos de DNA para RT-PCR con sondas sintéticas para una gran variedad de fitovirus, o el desarrollo de técnicas para la detección simultánea de múltiples virus que afectan cultivos específicos, como la RT-PCR acoplada a sistemas de macroarreglos en membranas de nylon (Thompson et al., 2014). Más recientemente, se utilizan las tecnologías de secuenciación masiva y RNA-seq para obtener la secuencia completa de genomas virales de RNA (Batty et al., 2013).

En México, el uso de estas tecnologías en el diagnóstico de fitovirus es más bien incipiente, pero conforme los laboratorios de diagnóstico nacionales las vayan utilizando el progreso en esta área se habrá de acelerar.

6.3.2 Métodos y Estrategias de Control

Control biológico de insectos vectores en el agro mexicano y monitoreo de epifitias

Gran parte de los virus de plantas son transmitidos por insectos, como pulgones, chicharritas, trips (tisanópteros) y mosquita blanca, entre otros. Por lo tanto, la prevención y control de las enfermedades virales en los campos agrícolas e invernaderos dependen en gran medida del control de los insectos vectores. El uso de semillas certificadas libres de virus es obligatorio en los casos de virus que se transmiten por la simiente.

Los esfuerzos para incorporar el manejo de plagas en la agricultura nacional fueron iniciados y mejorados progresivamente por el COLPOS (Avila et al., 1995) y los diferentes centros experimentales de campo del INIFAP, distribuidos en diversos puntos estratégicos del país. Estas instituciones han sido fuertes propulsores del Manejo Integrado de Cultivos (MIC).

Las estrategias comprenden, entre otras, el uso de modelos predictivos de pérdidas por enfermedades virales (Ramírez-Rojas et al., 2012), el manejo integrado de plagas y planeación de los cultivos en términos de densidades de siembra e introducción de cultivares resistentes (Rivas-Valencia et al., 2003), barreras de contención de insectos (Hernández-Castro et al., 2010), uso de materiales de protección (Alamilla et al., 1999), erradicación de malezas hospederas de vectores (Ochoa et al., 1999) y control biológico con entomopatógenos y parasitoides (Monreal-Vargas, 2005).

Algunos de estos métodos han sido implementados y son seguidos en la actualidad por diferentes productores en el agro mexicano; por ejemplo, barreras vegetales y el uso de variedades y densidades de plantación en el control de la mancha anular de la papaya (Becerra-Leor, 1989).

Recientemente, el laboratorio GemBio del CICY, ha incursionado en diversos métodos para proporcionar, como servicio institucional, este tipo de manejo a los agricultores que desarrollan el MIC (comunicación personal).

El COLPOS también ha sido un centro pionero en este campo y ha contribuido al conocimiento de las epifitias virales, por ejemplo, monitoreando al virus de la marchitez manchada del jitomate (TSWV por tomato spotted wilt virus), o al de la mancha necrótica del Impatiens (INSV) a temperaturas bajas (18oC) y altas (29oC) en diferentes hospederos (fig. 6.2) (Llamas-Llamas et al., 1998; González-Pacheco y Silva-Rosales, 2013), o bien analizando de qué manera la composición de las malezas y las especies de los vectores tipo trips están implicadas en las infecciones del TSWV en crisantemo.



Figura 6.2. (A) Fruto del pimiento rojo infectado con el virus de la manchada necrótica del Impatiens (INSV, por *Impatiens necrotic spot virus*). (B) Hojas de lechuga infectadas con el TSWV. (Foto: B. E. González Pacheco).

Generación de plantas resistentes a enfermedades virales

Una de las primeras aplicaciones exitosas de la ingeniería genética en la agricultura, fue la generación de plantas transgénicas de papaya, resistentes al virus de la mancha anular (PRSV), que destruyó grandes áreas de plantaciones en Hawái en los 80 y 90 (fig. 6.3). La estrategia utilizada en ese caso fue insertar y expresar el gen de la proteína de la cápside del virus en el genoma de la planta (Gonsalves, 1998).



Figura 6.3. Hoja sana de una planta de papaya (A) y efecto del PRSV en una hoja severamente afectada (B) y en fruto (C). (Foto: L. Silva-Rosales)

En México, el primer estudio en el que se usó la transgénesis para obtener resistencia a un virus se realizó en el CINVESTAV en colaboración con la empresa Monsanto, para obtener plantas resistentes a los virus X y Y de la papa (Rivera-Bustamante y Villalobos, 1996). Tiempo después, en la misma institución se manipularon genéticamente plantas de papaya para obtener resistencia al virus de la mancha anular (Silva-Rosales et al., 2010). Más recientemente, se realizó una colaboración inter-institucional entre la UAA y el COLPOS para transformar explantes de limón mexicano con el gen viral p25 del virus de la tristeza de los cítricos. Aunque los resultados del estudio no fueron concluyentes, los datos sugieren que hubo cierta interferencia de la replicación viral en las plantas transgénicas (Loeza-Kuk et al., 2011).

Nuevas estrategias para conferir resistencia antiviral de amplio espectro a cultivos

En las dos décadas pasadas se han explorado diversas estrategias para conferir resistencia antiviral a cultivos de importancia económica, con éxito limitado. Esas estrategias incluyen la expresión de proteínas virales defectuosas, el uso de péptidos sintéticos interferentes (aptámeros) y una gama de métodos basados en la generación de RNAs pequeños (resistencia basada en el silenciamiento por RNA interferente).

En los últimos 5 años nuevas biotecnologías se han incorporado al arsenal de herramientas moleculares que permiten interferir el ciclo de replicación de los virus. Una de ellas son las nucleasas sitio-dirigidas, como las ZFN (*zinc finger nucleases*) y las TALENs (*Transcription Activator-Like Effector Nucleases*) (Kim y Kim, 2014), ambas utilizadas con éxito para generar plantas transgénicas resistentes a tres diferentes geminivirus (Cheng et al., 2015).

Más recientemente se han desarrollado tecnologías basadas en el sistema CRISPR/Cas (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats* y nucleasas Cas), que es un sistema de inmunidad molecular de bacterias y arqueas contra infecciones virales (Syer y Joung, 2014). El sistema CRISPR/Cas9 de *Streptococcus pyogenes* ha sido utilizado para interferir la replicación de geminivirus tanto en sistemas de expresión transitoria como en plantas transgénicas.

En México, algunos laboratorios empiezan a trabajar con el sistema CRISPR/Cas para editar el genoma de plantas, y existe también interés por desarrollar plantas con resistencia a una amplia gama de geminivirus, usando como blancos de la actividad endonucleolítica de Cas9 a secuencias codificantes y reguladoras altamente conservadas en los miembros de esa familia viral.

Tendencias internacionales en el área estratégica del control de enfermedades virales

El desarrollo de plantas resistentes a virus basadas en RNA interferente, nucleasas dirigidas a sitios específicos y el sistema CRISPR/Cas9, es una tendencia internacional muy clara en la comunidad de los biotecnólogos vegetales. Más aún, los avances realizados en el mejoramiento genético asistido por marcadores moleculares podría también hacer factible la obtención de variedades con genes de resistencia a enfermedades (por ejemplo genes R, que codifican proteínas con regiones NBS-LRR o genes recesivos de proteínas implicadas en la traducción), con resistencia incrementada a infecciones virales. Esto abre un abanico de posibilidades muy amplio para el desarrollo de cultivos transgénicos o genéticamente mejorados, menos susceptibles a las infecciones por fitovirus específicos.

Por otra parte, se avanza en el control de los insectos vectores, entre los cuales se incluye el uso de agentes biológicos de control

(v.gr. hongos entomopatógenos) más eficientes, y con la posibilidad de usar el sistema CRISPR/Cas9 para editar el genoma de insectos vectores que han sido secuenciados, a fin de controlar su reproducción y disminuir sus poblaciones.

La investigación en México puede avanzar sobre esas líneas para progresar en esta importante área estratégica.

6.3.3 Investigación Básica

Los virus de plantas utilizados como modelos en la investigación básica de México son muy pocos aún, lo que refleja el limitado número de investigadores mexicanos que trabajan en el área de la fitovirología. La considerable diversidad de cultivos existentes, y de especies virales asociadas, la variada agricultura nacional, que es un reflejo de la diversidad biológica y las contrastantes regiones geo-climáticas del país, requieren mayor atención por parte de los científicos de la que se le proporciona actualmente.

Las investigaciones con fitovirus modelo se desarrollan principalmente en las instituciones con mayor financiamiento público, que obtienen recursos de manera competitiva a nivel nacional. Dichas instituciones son, además, importantes concentradoras de investigadores pertenecientes al SNI.

Los modelos en los que se han estudiado a nivel celular y molecular las interacciones virus-planta han sido desarrollados en el COLPOS, el CINVESTAV Irapuato, el CICY, la UNAM y el IPICT. En la primera institución el enfoque principal fue la localización intracelular de los virus por microscopía electrónica (Cárdenas, 1999). Aunque estos estudios se realizaron con fines de diagnóstico, se logró determinar la presencia de partículas virales en diferentes organelos celulares; además, se describieron efectos citopáticos por infecciones virales y la presencia de viriones aislados o formando conglomerados en las células hospederas.

En la FES-Iztacala de la UNAM se ha contribuido ampliamente en la caracterización biológica y molecular de virus de plantas de interés agrícola y también de plantas ornamentales (De la Torre Almaraz, 2012).

En el CINVESTAV Irapuato se han usado modelos de estudio tanto de virus de DNA como de RNA, específicamente del género *Begomovirus* (Familia *Geminiviridae*) y de los géneros *Potyvirus* y *Potexvirus* (RNA). En ambos casos la implementación de los modelos de interacción se inició con el estudio de la distribución de virus en el país, mapeando su presencia y correspondencia a las enfermedades en los sitios de producción afectados (Torres-Pacheco et al., 1996; Noa-Carrazana et al., 2006; Flores-Estevez et al., 2003).

Replicación y regulación de la expresión génica

La biología molecular de los geminivirus ha sido ampliamente estudiada en varios laboratorios de México, puesto que una generación de virólogos formados en el CINVESTAV Irapuato usó a estos virus como modelos, y desarrollaron luego sus propias líneas de investigación en las instituciones a las que se incorporaron posteriormente.

Entre las investigaciones pioneras de los geminivirólogos mexicanos, destaca la delimitación de secuencias críticas para la replicación de los miembros de esta familia viral (Arguello-As-torga et al., 1994), la identificación de elementos de respuesta al transactivador (TrAP) de los genes virales tardíos (Ruiz-Medrano et al., 1996), y la regulación temporal de la expresión de los genes del begomovirus modelo PHYVV (Shimada-Beltrán y Rivera-Bustamante, 2007).

Esas líneas fueron el punto de partida de varias investigaciones relevantes que se han desarrollado a lo largo de los últimos años en varias instituciones nacionales. Las variadas estrategias de replicación de los fitovirus y la regulación de sus genes, continúan siendo temas de interés fundamental en la virología vegetal moderna. En menor escala se ha estudiado la biología molecular de virus de RNA.

Movimiento e interacciones entre virus

En este rubro, los estudios se han centrado en modelos clave que han dado lugar, en el caso de geminivirus, al conocimiento del tropismo tisular en la infecciones mixtas con PHYVV y PepGMV (Rentería-Canett et al., 2011), así como en el conocimiento de regiones virales de donde se derivan RNAs de interferencia (vsiRNAs) involucrados en la recuperación de la enfermedad viral, usando el modelo de PepGMV (fig. 6.4) en plantas de chile *Capsicum annuum* (Rodríguez-Negrete et al., 2009). Con este mismo modelo se ha tenido un conocimiento más profundo sobre la composición de los minicromosomas compuestos con el DNA viral y las histonas de la planta que infectan.



Figura 6.4. Hojas de chile infectadas con el virus texano del chile (TPGV-T), renombrado PepGMV (A) y de una planta sana (B). (Foto: Diana Trejo)

Para el caso de los virus de RNA, ya se mencionó el estudio de su presencia, distribución y el conocimiento de su severidad, así como el efecto en la respuesta inmune de la planta que es disparada por la infección de uno de los virus. Sobre este tema, los estudios se han centrado en plantas de papaya en donde una infección inicial por el virus del mosaico de la papaya (PapMV) antagoniza la subsecuente infección del virus de la mancha anular de la papaya, mientras que el orden de infección inverso o la infección conjunta resulta en sinergismo (Chávez-Calvillo et al., 2016). A partir del descubrimiento de la capacidad que tiene el PapMV de desencadenar respuestas del sistema inmune basal en plantas de papaya, se hacen actualmente estudios adicionales para diseccionar la vía por la cual se enciende esta respuesta y determinar qué componente génico del virus es el responsable de hacerlo (Chávez-Calvillo et al., 2016), además de los miRNAs de la planta implicados en este tipo de respuesta antagónica.

Adicionalmente, con los virus de RNA se ha explorado el movimiento viral de dos maneras: encontrando proteínas del hospedero que, además de tener un papel en la traducción viral, participan en el movimiento a larga distancia de un aislamiento del virus del jaspeado del tabaco (TEV) (Contreras Paredes et al., 2013), y analizando el movimiento de intermediarios de replicación en materiales susceptibles y resistentes al virus de la caña de azúcar (SCMV), que también infecta al maíz (Chaves Bedoya et al., 2011).

Tendencias internacionales en la investigación básica de fitovirus

En la última década, se han estudiado en gran extensión y profundidad las interacciones planta-virus. En particular, las sofisticadas respuestas antivirales de las plantas basadas en una variedad de RNAs pequeños (RNA interferente, microRNAs, etc.), y en la intervención de una elaborada maquinaria molecular (proteínas Dicer, Argonata, RNA polimerasas dependientes de RNA, metilasas, etc.), cuya función es lograr el silenciamiento transcripcional y/o postranscripcional de los genes virales. Por otra parte, se ha estudiado la variedad de estrategias moleculares que los virus han desarrollado para contrarrestar la respuesta antiviral del huésped, que incluye un variado arsenal de supresores del silenciamiento que actúan a diversos niveles.

En estas áreas de estudio, el CINVESTAV Irapuato ha realizado contribuciones valiosas en el caso de los geminivirus y potyvirus como se mencionó anteriormente.

6.3.4 Aprovechamiento de la Biodiversidad Viral

México es un país con una fauna y una flora megadiversas que deben albergar, a su vez, una diversidad extraordinaria de virus, de la que apenas se conoce una fracción diminuta. Si bien estos patógenos causan graves pérdidas a la agricultura, los estudios

científicos han revelado que son también entidades genéticas que pueden utilizarse para múltiples aplicaciones en la biotecnología de plantas. En ese sentido, la biodiversidad de fitovirus en el país representa una rica fuente potencial de elementos genéticos para la biotecnología vegetal.

Vectores virales para la expresión de proteínas recombinantes

Los organismos fotosintéticos son sistemas biológicos con un gran potencial para la expresión masiva, rápida y a bajo costo de proteínas y péptidos sintéticos para aplicaciones médicas e industriales y en la investigación básica.

La primera generación de vectores de expresión virales para plantas eran básicamente virus completos en los que se insertaba el gen heterólogo que se pretendía expresar en las plantas. Estos vectores “completos” pueden diseminarse sistémicamente, pero solo en sus huéspedes naturales, y su expresión suele restringirse a tejidos específicos.

Por otra parte, esos vectores son inestables cuando el gen foráneo supera cierta longitud. Algunos vectores de este tipo se generaron en laboratorios del CINVESTAV y el IPICYT, con éxito limitado a la expresión de proteínas relativamente pequeñas, como GFP. La segunda generación de vectores de expresión para sistemas vegetales se basa en la estrategia de virus “desconstruidos”, que incluyen solo algunos elementos virales indispensables para la replicación y la amplificación de la expresión del gen de interés.

El sistema de “magnificación” es uno de los vectores desconstruidos más exitosos. Esta tecnología se basa en vectores que contienen segmentos genómicos de TMV con elementos adicionales para su recombinación dentro de la célula vegetal, lo que genera replicones que amplifican y expresan el gen de interés. El sistema involucra el uso de *Agrobacterium tumefaciens* para integrar la construcción viral al genoma celular, y la planta entera es “agroinfiltrada” en cámaras de vacío (Gleba et al., 2007). El sistema utiliza plantas de tabaco y se logra la producción de proteínas recombinantes a niveles elevados en tan solo 3-4 semanas posteriores a la agroinfiltración.

En México este sistema se ha utilizado en el IPICYT para la producción de péptidos que protegen contra el virus sincicial respiratorio (RSV) (Márquez-Escobar et al., 2015) y el metaneumovirus humano (Ortega-Berlanda et al., 2016).

Expresión de compuestos vacunales

Los virus del jaspeado del tabaco (TEV) y de mancha anular de la papaya (PRSV) han sido usados para producir partículas tipo virus (VLPs). En el caso del TEV, se modeló *in silico* y *ab initio* la disposición espacial de los grupos amino de las lisinas expuestas

en la proteína de la cubierta, y su capacidad de actuar como acarreadores de antígenos. La administración intraperitoneal de partículas purificadas de TEV de un aislamiento de Tamaulipas indujo la respuesta humoral y celular en ratones BALB/c y por lo tanto se propuso su uso como adyuvante vacunal con antígenos de preferencia (Cabrera et al., 2012).

En el caso del PRSV, la proteína de la cubierta se pudo expresar en *E. coli* y purificar, aun cuando ésta carecía de la etiqueta de histidinas. Adicionalmente, las suspensiones de viriones purificados actuaron como potenciadores del sistema inmune en ratones (Guerrero-Rodríguez et al., 2014).

Vectores virales para el silenciamiento génico (VIGS) en plantas

El silenciamiento génico en un proceso en el que la expresión de un gen determinado es reducida o apagada por la acción de RNAs pequeños de diferentes tipos.

El silenciamiento génico tiene dos variantes: Silenciamiento génico postranscripcional (en inglés, PTGS), en el que la célula degrada específicamente el mRNA blanco, impidiendo la síntesis de la proteína codificada. En la segunda variante, silenciamiento génico transcripcional (TGS), el gen de la proteína blanco es silenciado por procesos epigenéticos para impedir que se transcriba; en este caso no hay producción del mRNA intermediario.

Al estudiar estos procesos de silenciamiento, se observó que los organismos los usaban para defenderse de patógenos como los virus u otros elementos de DNA extraños. Surgió entonces la idea de modificar a un virus para poder dirigir la maquinaria de silenciamiento y afectar a un gen de la planta; esto se obtuvo introduciendo al genoma viral un fragmento relativamente pequeño del gen que se pretende silenciar. A este proceso se le denominó VIGS por silenciamiento génico inducido por virus. Esta metodología es muy útil en aquellos casos en los que la planta de interés es recalcitrante a la transformación génica. Por otro lado, al no tener que regenerar plantas completas, VIGS se ha mostrado como una alternativa rápida, accesible y sencilla para apagar o disminuir la expresión de un gen específico del huésped si se cuenta con un vector diseñado para la especie o familia vegetal de interés.

Uso de PHYVV y otros begomovirus como vectores para VIGS

El virus huasteco de las venas amarillas del chile (PHYVV) es un geminivirus del género *Begomovirus* capaz de infectar a varias especies de solanáceas. Uno de sus hospederos más comunes es el chile, *Capsicum annum*.

La transformación genética del chile ha sido muy elusiva y hasta la fecha no hay un protocolo eficiente. Así, se pensó que un vector de silenciamiento basado en PHYVV podría ser una herramienta muy importante para estudios de ciencia básica en solanáceas y

especialmente en Chile. El vector de PHYVV fue diseñado y evaluado para silenciar y estudiar genes involucrados en la síntesis de capsaicina, el principal componente responsable del picor en Chile (Abraham-Juárez et al., 2007). Adicionalmente, el vector ya ha sido utilizado para silenciar otros genes en varias solanáceas; sin embargo, también se ha visto que no todos los genes son igualmente susceptibles de ser silenciados por este tipo de vectores. Una batería de vectores virales con diferentes rangos de hospederos y una variada localización dentro de la planta sería una herramienta muy valiosa para los estudios de expresión génica, especialmente en aquellas plantas recalcitrantes a la transformación génica como el Chile y el frijol.

Se han desarrollado VIGS en otros laboratorios mexicanos a partir de begomovirus diferentes. En el CICY se generó un vector a partir del virus del mosaico de Euphorbia (EuMV), el cual mostró ser eficiente para silenciar los genes ChII (de la Mg-quelata) y NPRI (que codifica un regulador de genes de respuesta a patógenos), tanto en plantas de Chile como de *N. benthamiana*. (Villanueva-Alonzo et al., 2013).

Un segundo vector VIGS se construyó en el IPICYT, derivado del virus del moteado del tomate (ToMoV), en el que parte del gen CP fue reemplazado por una secuencia del gen SCE1 de tomate (*S. lycopersicum*). Este gen codifica la enzima conjugante SUMO E2, componente crítico del sistema de modificación postraduccional de proteínas por sumoilación. El vector ToMoV-sSCE1 se utilizó para infectar plantas de *Solanum peruvianum*, un pariente silvestre del jitomate resistente a la bacteria patógena *Clavibacter michiganensis* subs. *michiganensis* (Cmm), a la que el jitomate es altamente susceptible. El vector VIGS provocó una disminución del 60% en la transcripción de SCE1 en *S. peruvianum*, lo que resultó en un aumento de la susceptibilidad de la planta a Cmm, confirmando así la importancia del gen para la resistencia a esa bacteria (Esparza-Araiza et al., 2015).

Una limitante para el uso más extenso y versátil de los vectores mencionados ha sido, a la fecha, la baja eficiencia de su infectividad en plantas, la cual podría ser drásticamente incrementada por modificación de los vectores para dotarlos de capacidad de auto-escisión dentro de las células vegetales.

6.4 NECESIDADES PARTICULARES Y PRIORIDADES

PARA MÉXICO

Integración de una Red de Laboratorios para el Diagnóstico Versátil y Económico de Fitovirus de DNA y RNA

Si bien existen poco más de una decena de laboratorios certificados que hacen diagnóstico viral, es sumamente importante

compartir experiencias y armonizar protocolos de uso rutinario, lo mismo que los novedosos como los de metagenómica viral, o aquellos que han sido patentados y no son aún del dominio de los laboratorios que hacen diagnóstico.

El armonizar protocolos favorecerá a los agricultores toda vez que ampliará su gama de opciones, y facilitará el manejo de sus muestras al laboratorio más cercano con la certeza de un servicio de calidad equivalente. Desde el punto de vista de investigación, la armonización de la red de laboratorios facilitará además la integración de datos; por ejemplo, de variantes virales y su evolución, hasta la detección de nuevas especies a nivel regional y nacional. Esto proporcionaría una visión más clara de la situación real de la sanidad vegetal en México.

Desarrollo de Nuevos Métodos Moleculares para el Diagnóstico de Fitovirus de RNA

La mayor parte de los grupos de virus que infectan plantas, poseen genomas de RNA, cuyo diagnóstico molecular por RT-PCR conlleva dificultades técnicas de estandarización a fin de tener repetitividad, sensibilidad uniforme y reproducibilidad. Su costo no suele ser bajo.

Esta área ha comenzado a desarrollarse en CINVESTAV Irapuato (ver anexo Patentes) y debe desarrollarse mucho más en el país. Sería deseable que los virólogos mexicanos llegasen a un consenso acerca de las familias virales cuyo diagnóstico molecular es prioritario, y conjuntar esfuerzos con grupos de biólogos moleculares con experiencia en el desarrollo de métodos diagnósticos más robustos, novedosos y económicamente viables a través de la búsqueda de fondos institucionales como CONACYT y SAGARPA.

Formación de Mayores Recursos Humanos para la Investigación y el Manejo en Campo de Enfermedades Agrícolas de Origen Viral

Si bien la primera generación de virólogos de plantas se estableció en el centro del país, la segunda y tercera generaciones se encuentran en otros estados, de tal manera que hay mejores condiciones para formar o fortalecer redes de fitovirología.

De cualquier modo, resulta imprescindible aumentar en el futuro cercano el reclutamiento de estudiantes de maestría y doctorado para su formación como técnicos e investigadores de alto nivel en el campo de la fitovirología. Esto se puede lograr sólo a través de esfuerzos concertados para organizar cursos de actualización en las universidades y simposios sobre estos temas.

La elaboración de folletos para los agricultores y estudiantes de agronomía debe incentivarse con apoyo de los organismos antes mencionados, y se deben retomar, adicionalmente, las iniciativas de la Sociedad Mexicana de Fitopatología para editar libros o

elaborar documentales que atraigan a jóvenes brillantes hacia la virología de plantas, que como ya se ha argumentado en este capítulo, no se limita a la detección y caracterización de fitopatógenos, sino también al desarrollo de áreas biotecnológicas de frontera.

Uso de la Biodiversidad Viral como Plataforma de Desarrollos Tecnológicos

La diversidad real de los virus de importancia agrícola en nuestro país está lejos de ser conocida. Los trabajos de identificación y caracterización molecular de virus de plantas (tanto cultivadas como silvestres) realizados a la fecha, permiten entrever una diversidad extraordinaria de los mismos, que será factible develar a un ritmo más acelerado a través de las nuevas tecnologías para analizar el viroma de comunidades vegetales específicas.

A pesar de que los estudios metagenómicos recién se empiezan a realizar en nuestro país a partir de la purificación de VLPs (fig. 6.5), el uso de metodologías basadas en técnicas convencionales de amplificación de ácidos nucleicos (PCR, RT-PCR, y RCA) ya ha permitido caracterizar el genoma completo de varias decenas de fitovirus presentes en México. Por ejemplo, tan solo en el caso de los geminivirus transmitidos por *Bemisia tabaci* se han descrito más de 25 especies en el territorio nacional, en su mayor parte endémicos.

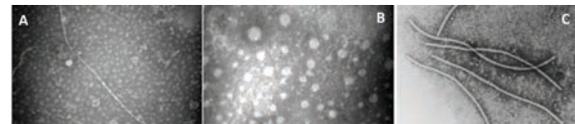


Figura 6.5. VLPs extraídas de hojas malezas de plantas de papaya y de insectos de plantaciones de papaya. (Foto: Lino Sánchez)

6.5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Formación de Recursos Humanos

Conforme surgen nuevas estrategias para detectar virus, estudiar interacciones con los hospederos y sus vectores, así como para controlar enfermedades virales en plantas, aumenta la necesidad de tener recursos humanos que posean una sólida formación académica y entrenamiento en diferentes áreas técnicas; por ejemplo, manipulación de las interacciones planta-virus en el laboratorio, el manejo masivo de datos genómicos (bioinformática), así como conocimiento práctico del manejo integrado de las enfermedades agrícolas de origen viral.

Será conveniente implementar programas de virología interdisciplinarios impulsadas por las instituciones que han sido pioneras en el estudio de la fitovirología, aprovechando recursos de comu-

nicación por la intered; por ejemplo, cursos especializados en línea impartidos por diferentes investigadores.

Detección de Problemas Fitosanitarios con Prevalencia Histórica y Emergentes

Los foros científicos representan una excelente oportunidad para conocer ejemplos de interacciones planta-virus que tienen un alto impacto en la producción agrícola, y pueden ser sujetos de investigaciones interdisciplinarias e interinstitucionales, de tal manera que con la experiencia acumulada de cada institución se puedan ofrecer soluciones expeditas a los productores.

Este tipo de acercamiento, interinstitucional, tendrá como derrama la generación de nuevos modelos de investigación que puedan ser explorados, de manera integral o reduccionista (molecular), a fondo por las nuevas generaciones de virólogos.

Para ello, es necesario hacer mayores esfuerzos por conjuntar y hacer participar en dichos foros a especialistas en todos los ámbitos, desde los que participan en agencias reguladoras de gobierno hasta investigadores y agricultores. Si bien hay agricultores con cierta formación educativa y sensibilidad hacia la investigación científica, hay un gran número de ellos ajenos a este tipo de eventos.

Fortalecimiento de Redes

La recopilación de la información para la escritura de este capítulo es el inicio de la reflexión conjunta de diferentes actores de la fitovirología en México. Si bien han habido acercamientos puntuales entre diferentes instituciones, es necesario mantener y promover más colaboraciones a través de alumnos co-asesorados y publicaciones multi-institucionales.

Los Congresos Nacionales de Fitopatología, Virología, Bioquímica y Biología Molecular de Plantas han conjuntado a diferentes investigadores en este tema. En estos foros se han visto esfuerzos aislados por conformar una red ex profeso de fitovirología; sin embargo, el traslape de algunos de estos congresos y el escaso número de investigadores en el ramo, han hecho el proceso menos rápido de lo que las exigencias del país reclaman.

El reposicionamiento de la *Revista Mexicana de Fitopatología* dentro de las revistas indexadas por el CONACYT y por la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (RedALyC) ha planteado la necesidad de contar con editores asociados que podrían proponer políticas de investigación adecuadas a las necesidades del país.

Las redes disciplinarias como la Red Mexicana de Virología son una oportunidad para conjuntar a diferentes actores en esta

materia, que participen en diferentes instancias de esta disciplina. Fomentar la participación de este tipo de redes debe darse desde los estudiantes de grado y posgrado. Uno de los obstáculos a vencer, y que puede ser bandera de esta red, es fomentar el trabajo en equipo de manera interinstitucional e interdisciplinaria. El ejercicio de la escritura y divulgación de este capítulo es un buen inicio de dicho trabajo en equipo que debe fomentarse fuertemente en el país.

6.6 PERSPECTIVAS FINALES

Como en muchas otras actividades, la virología de plantas en México ha tenido un carácter reactivo; es decir, se reacciona cuando hay algún problema, i.e., un brote que afecta a algún cultivo, se estudia el patógeno, se establecen métodos de detección y en algunos casos se buscan estrategias para controlar la enfermedad o los vectores, materiales resistentes, etc. Conforme se avanza en el conocimiento de estas interesantes entidades biológicas, es evidente que el enfoque es principalmente en aquellos que afectan al hombre o a sus intereses económicos.

Pero los virus son algo más que eso. Estas entidades han sido muy importantes en la evolución de la vida en el planeta, y, quizás, lo más interesante está aún sin ser estudiado.

Probablemente se aprendería más sobre los virus (y la vida) si se estudiaran sus interacciones en la naturaleza, con aquellos hospederos con los que han interactuado por miles de años. En estas interacciones el virus generalmente causa poco o ningún daño al huésped; aún más, a veces el huésped puede beneficiarse de la presencia de virus al contribuir en su defensa contra otras entidades biológicas (hongos, bacterias y otros virus) que podrían causarle daño más severo.

Es importante impulsar el estudio de estas interacciones en la naturaleza, como se describe en el capítulo 8 de este libro "Ecología viral: interacciones bióticas y abióticas", ya que la perturbación de la actividad humana sobre los ecosistemas altera de manera constante las comunidades vegetales y animales, e influyen en la diversificación, en el tiempo y en el espacio, de los virus y sus vectores, lo que a final de cuentas representa una amenaza para los cultivos y las plantas en general.

Es necesario reenfocar la visión sobre los virus, y esto de manera general no sólo en el sector agrícola. Es evidente que aquellas entidades que se vuelven patogénicas necesitan seguir recibiendo atención, sin embargo, hay que reforzar y profundizar en aquellos casos en los que los virus no son necesariamente patogénicos. Información muy relevante podría emerger de esos trabajos.

Va nuestro agradecimiento a todos los investigadores que comunicaron la parte que les correspondió vivir como actores de la

fitovirología mexicana, así como a las instituciones en donde laboran. Una disculpa a aquellos cuyos trabajos no fueron citados en esta ocasión por falta de espacio. A Imelda Beatriz Vilchis por su gran ayuda buscando y adecuando formatos de tablas, referencias y buscando archivos varios. A la Red Mexicana de Virología por la iniciativa de hacer esta primera recopilación de la fitovirología en México. A todos los agricultores, estudiantes y técnicos auxiliares que contribuyen a fortalecer esta disciplina.

6.7 BIBLIOGRAFIA

- Abraham-Juárez, M.D.R., Rocha-Granados, M.C., López, M.G., Rivera-Bustamante, R.F., Ochoa-Alejo, N., 2007. Virus-induced silencing of Comt, pAmt and Kas genes results in a reduction of capsaicinoid accumulation in chili pepper fruits. *Planta* 227, 681–695. doi:10.1007/s00425-007-0651-7
- Acosta-Leal, R., Quintero-Montelongo, S., 1989. Caracterización de una virosis del Chile transmisible por mosquita blanca en la Planicie Huasteca. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 147–149.
- Acosta Leal, R., Delgadillo, F. (Eds.), 1999. Ecología de insectos vectores de virus en plantas cultivadas. Colegio de Postgraduados, Montecillos.
- Aguilera, S., Romero-Sánchez, V., Rodríguez-Escobar, J.G., Silva-Rosales, L., 2017. Identification and relative incidence of seven viruses and a spiroplasma in a single and mixed infections in maize fields in Veracruz. *Rev. Mex. Fitopatol.* (aceptado).
- Alamilla, H.P.T., Ortega, A., Mora-Aguilera, G., Chavez, B.J.M., 1999. Cubiertas flotantes como barreras contra insectos vectores de virus en sandía en Veracruz, México. *Manejo Integrado de Plagas. Manejo Integr. plagas (Costa Rica)* 51, 1–9.
- Alcalá-Briseño, R.I., Casarrubias-Castillo, K., López-Ley, D., Silva-Rosales, L., n.d. Viral agrogenomics of two biogeographic regions in papaya orchards in the South of Mexico: the central depression and the pacific coast of Chiapas. En *Preparación*.
- Argüello-Astorga, G., Herrera-Estrella, L., Rivera-Bustamante, R.F., 1994. Experimental and Theoretical definition of geminivirus origin of replication. *Plant Mol Biol* 26, 553–6.
- Avila, C., García, E., Guillén, D., Mora, A., Téliz, D., 1995. Sostenibilidad de la producción y manejo integrado del virus de la mancha anular del papayo en Veracruz. *Prim. Simp. Int. sobre Frutic. Trop. y Subtrop.* 15–16.
- Bañuelos Hernández, A., Argüello-Astorga, G.R., n.d. A novel method based on lineage-specific primers to enhance detection of geminivirus mixed infections and discovery of new species. En *Preparación*.
- Batty EM, Wong TH, Trebes A, Argoud K, Attar M, Buck D, Ip CL, Golubchik T, Cule M, Bowden R, Manganis C, Klenerman P, Barnes E, Walker AS, Wyllie DH, Wilson DJ, Dingle KE, Peto TE, Crook DW, Piazza P. (2013) A modified RNA Seq approach for whole genome sequencing of RNA viruses from faecal and blood samples. *PLoS One.* 10;8(6):e66129. doi: 10.1371
- Becerra-Leor, E.N., 1989. Preferencia al color de Papayo (*Carica papaya* L.) como medio para reducir la transmisión por áfidos de virosis en Papayo. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 218–222.
- Becerra, L.E.N., 1989. Preferencia al color de papayo (*Carica papaya* L.) y barreras de jamaica (*Hibiscus sabdariffa* L) como medio para reducir la transmisión por áfidos de virosis en papayo. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 218–222.
- Bravo-Luna, L., Frías-Treviño, G.A., Sánchez-Valdez, V., Garzón-Tiznado, J.A., 2000. Fuentes de Inóculo y Vectores del Geminivirus Texano del Chile (*Capsicum annum* L.) en Ramos Arizpe, Coahuila, México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 18, 97–102.
- Cabrera, M., Márquez-Aguirre, C.A., Rodolfo, A., Hernández-Gutiérrez, Ortiz-Lazareno, P.C., Chavez-Calvillo, G., Carrillo-Tripp, M., Silva-Rosales, L., Gutiérrez-Ortega, A., 2012. Immune response to a potyvirus with exposed amino groups available for chemical conjugation. *Virology* 439, 9–15.
- Cadena-Hinojosa, M.A., Díaz-Valasis, M., Rivera-Peña, A., Cárdenas-Soriano, E., 1991. Estudio preliminar sobre las enfermedades víricas de las Papas Silvestres en la Mesa Central de México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 9, 126–128.
- Cárdenas, E., 1999. Diagnóstico de virus mediante inclusiones virales. Colegio de Postgraduados, Instituto de Fitosanidad, Especialidad en Fitopatología, Colegio de Postgraduados. Instituto de Fitosanidad, Especialidad en Fitopatología.
- Carrera-Martínez, H., Losoya-Saldaña, H., Mendoza-Zamora, C., Alvizo-Villasana, H., 1989. Inmunoabsorción Enzimática (ELISA) en la Identificación y Distribución del Virus Moteado Clorótico del Maíz (VMCM) en el Estado de México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 20–25.
- Cervantes Díaz, L., Zavaleta-Mejía, E., Rojas-Martínez, R.I., Alanís-Martínez, I., Ochoa-Martínez, D.L., Valadez-Moctezuma, E., Grimaldo-Juárez, O., 2009. Detección de geminivirus asociados a la alstroemeria (*Alstroemeria* L.) en Villa Guerrero, Estado de México. *Interciencia* 34, 903–908.
- Chaves Bedoya, G., Espejel, F., Alcalá-Briseño, R.I., Hernández Vela, J., Silva Rosales, L., 2011. Short distance movement of genomic negative strands in a host and nonhost for Sugarcane mosaic virus (SCMV). *Virology* 418, 8–15.
- Chávez-Calvillo, G., Contreras-Paredes, C.A., Mora-Macias, J., Noa-Carrazana, J.C., Serrano-Rubio, A.A., Dinkova, T.D., Carrillo-Tripp, M., Silva-Rosales, L., 2016. Antagonism or synergism between papaya ringspot virus and papaya mosaic virus in *Carica papaya* is determined by their order of infection. *Virology* 489, 179–191. doi:10.1016/j.viro.2015.11.026
- Cheng, X., Li, F., Cai, J., Chen, W., Zhao, N., Yuqiang, S., Yushuang, G., Xiuling, Y., Xiaoyun, W., 2015. Artificial TALE as a convenient protein platform for engineering broad-spectrum resistance to begomoviruses. *Viruses* 7, 4772–4782.
- Citovsky, V., Knorr, D., Schuster, G., Zambryski, P., 1990. The P30 movement protein of tobacco mosaic virus is a single-strand nucleic acid binding protein. *Cell* 60, 637–47. doi:10.1016/0092-8674(90)90667-4
- Contreras Paredes, C.A., Silva Rosales, L., Daròs, J.A., Alejandri Ramírez, N.D., Dinkova, T.D., 2013. The absence of eukaryotic initiation factor eIF(iso)4E affects the systemic spread of a Tobacco etch virus isolate in *Arabidopsis thaliana*. *Mol. Plant Microbe Interact.* 26, 461–70. doi:10.1094/MPMI-09-12-0225-R
- De la Torre Almaraz, R., 2012. Enfermedades de origen viral en plantas cultivadas en México, in: Plaza Valdés (Ed.), p. 90.
- Delgadillo-Sánchez, F., Gaytán-Beltrán, R., 1985. Identificación de la Enfermedad de la “Necrosis Letal” del Maíz en el Estado de Guanajuato. *Rev. Mex. Fitopatol.* 5, 21–26.
- Delgadillo-Sánchez, F., Pons-Hernández, J.L., Terrón Ibarra, A.D., 1994. Transmisión por semilla del Virus Moteado Clorótico del Maíz. *Rev. Mex. Fitopatol.* 12, 7–10.
- Delgadillo-Sánchez, F., Vega-Piña, A., Garzón-Tiznado, J.A., 1985. Identificación y Distribución de los Virus del Melón en el Valle de Apatzingán, Michoacán. *Rev. Mex. Fitopatol.* 5, 17–20.
- Esparza-Araiza, M.J., Bañuelos-Hernández, B., Argüello-Astorga, G.R., Lara-Ávila, J.P., Goodwin, P.H., Isordia-Jasso, M.I., Castillo-Collazo, R., Rougon-Cardoso, A., Alpuche-Solís, A.G., 2015. Evaluation of a SUMO E2 conjugating enzyme involved in resistance to *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* in *Solanum peruvianum*, through a tomato mottle virus VIGS assay. *Front. Plant Sci.* 6, 1019.
- Espejel, F., Jeffers, D., Noa Carrazana, J.C., Ruiz-Castro, S., Silva-Rosales, L., 2006. Coat Protein Gene Sequence of a Mexican Isolate of Sugarcane mosaic virus and its infectivity in maize and sugarcane Plants. *Arch. Virology* 151, 409–412.
- Flores-Estévez, N., Acosta, J.A., Silva-Rosales, L., 1998. Secuenciación del virus del Mosaico común del frijol (VMCF), dos aislados mexicanos. *Rev. Mex. Fitopatol.* 16, 1998.
- Flores-Estevez, N., Acosta-Gallegos, J. a., Silva-Rosales, L., Flores-Estévez, N., 2003. Bean common mosaic virus and Bean common mosaic necrosis virus in Mexico. *Plant Dis.* 87, 21–25. doi:10.1094/PDIS.2003.87.1.21
- Fraenkel-Conrat, H.A., Singer, B., 1957. Virus reconstitution. II. Combination of protein and nucleic acid from different strains. *Biochim. Biophys. Acta* 24, 540–548.
- Garzón-Tiznado, J.A., Acosta-García, G., Torres-Pacheco, I., González-Chavira, M., Rivera-Bustamante, R.F., V.M.-H, Guevara-González, R.G., 2002. Presencia de los Geminivirus, Huasteco del Chile (PHV), Texano del Chile variante Tamaulipas (TPV-T), y Chino del Tomate (VCdT), en los Estados de Guanajuato, Jalisco y San Luis Potosí, México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 20, 45–52.
- Gleba, Y., Klimyuk, V., Marillonnet, S., 2007. Viral vectors for the expression of proteins in plants. *Curr Opin Biotechnol.* 18, 134–141.
- Gooding, G. V., 1986. Tobacco Mosaic Virus Epidemiology and Control, in: Van Regenmortel, M.H. V., Fraenkel-Conrat, H. (Eds.), *The Plant Viruses: The Rod-Shaped*

- Plant Viruses. Springer US, Boston, MA, pp. 133–152. doi:10.1007/978-1-4684-7026-0_6
- González-Pacheco, B. E. and Silva-Rosales, L. 2013. First Report of Impatiens necrotic spot virus in Mexico. *Plant Disease* 97 (8): 1124-1124.
- Gray, S.M., Banerjee, N., 1999. Mechanisms of arthropod transmission of plant and animal viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 63, 128–48.
- Guerrero-Rodríguez, J., Manuel-Cabrera, C., Palomino-Hermosillo, Y. A. Delgado-Guzmán, P.G., Escoto-Delgadillo, M., Silva-Rosales, L., Herrera-Rodríguez, L., Sánchez-Hernández, C. Gutierrez-Ortega, A., 2014. Virus-like particles from *Escherichia coli*-derived untagged papaya ringspot virus capsid protein purified by immobilized metal affinity chromatography enhance the antibody response against a soluble antigen. *Mol. Biotechnol.* 56, 1110–1120.
- Guijón-López, C., González-González, P.A., 1998. Epidemiología de la Virosis del Chile (*Capsicum annuum* L.) en el Sur de Chihuahua. *Rev. Mex. Fitopatol.* 16, 98–102.
- Henríquez, P., Jeffers, D., 1997. El achaparramiento del maíz: patógenos, síntomas y diagnóstico. *Síntesis Result. Exp. del PRM* 1993-1995 5, 283–290.
- Hernández-Castro, E., Villanueva-Jiménez, J.A., Mora-Aguilera, J.A., Nava-Díaz, C., 2010. Barreras de maíz en una estrategia de manejo integral para controlar epidemias del virus mancha anular del papayo (PRSV-P). *Agrociencia* 44, 339–349.
- Holguín-Peña, R.J., Vázquez-Juárez, R., Mejía-Ruiz, H., Garzón-Tiznado, J.A., Rivera-Bustamante, R.F., 2004. Geminivirus en Tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.) y rango de Hospedantes en Baja California Sur, México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 22, 107–116.
- Holguín-Peña, R.J., Vázquez-Juárez, R., Rivera-Bustamante, R.F., 2004. Rango de Hospedantes, Incidencia y Filogenia del Virus del Mosaico Dorado del Chile (PepGMV) en Baja California Sur, México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 22, 206–215.
- Jiménez-Díaz, F., 1996. Maleza Hospedera de Virus, Fluctuación poblacional de Vectores y su Relación con Enfermedades virales del Melón (*cucumis melo* L.) en la Comarca Lagunera, México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 14, 31–37.
- Jiménez-Díaz, F., 1986. Virus de las cucurbitáceas en México. *Prim. taller sobre Enfermedades Hortalizas México-Estados Unidos* 62–69.
- Jiménez-García, E., 1986. Enfermedades Virales del Frijol. *Prim. taller sobre Enfermedades Hortalizas México-Estados Unidos* 69–80.
- Jiménez-García, E., Nelson, M.R., 1989. Effect of Viruses on common bean Yield. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 41–50.
- Key, L.E., 1986. W. M. Stanley's Crystallization of the Tobacco Mosaic Virus, 1930-1940. *Isis* 77, 450–472.
- Kim, H., Kim, J.S., 2014. A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nat. Rev. Genet.* 15, 321–34.
- Llamas-Llamas, M.E., Zavaleta-Mejía, E., González, H.V., Cervantes, D.L., Santizo, R.J.A., Ochoa-Martínez, D.L., 1998. Effect of temperature on symptom expression and accumulation of tomato spotted with virus in different host species. *Plant Pathol.* 47, 341–347.
- Loeza-Kuk, E., Gutiérrez-Espinosa, A., Ochoa-Martínez, D., Villegas-Monter, A., Mora-Aguilera, G., Palacios-Torres, E.C., Perez-Molphe-Balch, E., 2011. Análisis de la resistencia en pomelo y limón mexicano transformados con el gen p25 del Citrus tristeza virus. *Agrociencia* 45, 55–65.
- López, S.E., Becerra, L.E.N., Cano, R.O., Fraire, V.G., 1994. Reacción al Virus del Mosaico Dorado, adaptación y rendimiento de la línea de Frijol DOR-390, en el Sureste de México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 12, 139–145.
- Love, A.J., Makarov, V., Yaminsky, I., Kalinina, N.O., Taliensky, M.E., 2014. The use of tobacco mosaic virus and cowpea mosaic virus for the production of novel metal nanomaterials. *Virology* 449, 133–139. doi:10.1016/j.virol.2013.11.002
- Maldonado-Cruz, E., Ochoa-Martínez, D.L., Tlapal-Bolaños, B., 2008. Efecto del ácido acetil salicílico y *Bacillus subtilis* en la infección causada por Cucumber mosaic virus en calabacita. *Rev. Chapingo Ser. Hortic.* 14, 56–60.
- Manjarrez-Morales, P., 1987. Diagnóstico de la enfermedades de hortalizas y otros cultivos en el área de influencia del CEVACU, CEVACU-CIFAP-SINALOA, INIFAP-SARH.
- Manjarrez-Morales, P., 1987. Diagnóstico de las Enfermedades de Hortalizas y otros Cultivos en el Área de Influencia del CEVACU. CEVACU-CIFAP-SINALOA-INIFAP-SARH. Av. *Investig. en Hortalizas en el Estado Sinaloa* 1986–1987, 68–72.
- Márquez-Escobar, V.A., Tirado-Mendoza, R., Noyola, D.E., Gutiérrez-Ortega, A., Alpuche-Solis, A.G., 2015. HRA2p1 peptide: a fusion inhibitor for human metapneumovirus produced in tobacco plants by transient transformation. *Planta* 242, 69–76.
- Martínez-Ramírez, J.L., 1990. Manejo Integrado de Virosis en Jitomate. *Rev. Mex. Fitopatol.* 8, 132–134.
- Mauricio-Castillo, J.A., 2011. Caracterización de nuevas especies y cepas de geminivirus por un método molecular que optimiza la detección de infecciones mixtas. IPI-CYT San Luis Potosí Tesis de d.
- Monreal-Vargas, C.T., 2005. Desarrollo de métodos de diagnóstico molecular de enfermedades virales, bacterianas y fúngicas en hortalizas. IPI-CYT San Luis Potosí Tesis de Doctorado.
- Noa Carrazana, J.C., González de León, D., Ruiz Castro, B.S., Piñero, D., Silva Rosales, L., 2006. Distribution of Papaya ringspot virus and Papaya mosaic virus in Papaya Plants (*Carica papaya*) in Mexico. *Plant Dis.* 90, 1004–1011. doi:10.1094/PD-90-1004
- Noa Carrazana, J.C., Silva-Rosales, L., 2001. First Report of a Mexican Isolate of Papaya Mosaic Virus in Papaya (*carica papaya*) and Pumpkin (*cucurbita pepo*). *Plant Dis.* 85, 558.
- Ochoa, D.L., Zavaleta-Mejía, E., Mora-Aguilera, G., Johansen, N.R.M. 1, 1999. Implications of weed composition and thrips species for the epidemiology of tomato spotted wilt in chrysanthemum (*Dendranthema grandiflora*). *Plant Pathol.* 48, 707–717.
- Orozco-Vargas, G., y Galindo-Alonso, J., 1986. Ecology of tomato planta macho viroid. I: Natural host plants; agroecosystem effect on viroid incidence and influence of temperature on viroid distribution. *Rev. Mex. Fitopatol.* 4, 19–28.
- Ortega-Berlanda, B., Musiyshuk, K., Shoji, Y., Chicester, J.A., Yusibov, V., Patiño-Rodríguez, O., Noyola, D.E., Alpuche-Solis, A.G., 2016. Engineering and expression of a RhoA peptide against respiratory syncytial virus infection in plants. *Planta* 243, 451–458.
- Pérez-Brito, D., Tapia-Tussell, R., Cortés-Velázquez, A., Quijano-Ramayo, A., Nexticapan-Garcés, A., Martín-Mex, R., 2012. First report of Papaya Meleira Virus (PMeV) in Mexico. *African J. Biotechnol.* 11, 13564–13570.
- Pérez-Moreno, L.L., Córdova-Rosales, Z.V., Rico-Jaramillo, E., Ramírez-Malagón, R., Barboza-Corona, E., Zúñiga-Zúñiga, J., Ruiz-Castro, S., Silva-Rosales, L., 2007. Identificación de virus fitopatógenos en ajo (*Allium sativum* L.), en el estado de Guanajuato, México. *Rev. Mex. Fitopatol.* 25, 11–17.
- Ramírez-Arredondo, J.A., 2003. Determinación de áreas con menor riesgo de Virosis para Tomatillo (*Physalis ixocarpa*) en el Valle del Mayo, Sonora, México. *X Congr. Nac. la Soc. Mex. Ciencias Hortícolas, IX Congr. Nac. y II Int. Hortic. Ornám.* 53.
- Ramírez-Rojas, S., F., Osuna-Canizales, F. de J., Canul-Ku, J., García-Pérez, F., Mora-Aguilera, G., 2012. Modelos para predecir pérdidas por virus en jitomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.). *Investig. Agropecu.* 9, 11–22.
- Rangel-González, J.A., Losoya-Saldaña, H., Villareal-González, M.J., 1989. Enfermedades Virales tipo Mosaico del Cultivo de la Papa en el Estado de Puebla. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 1–6.
- Rentería-Canett, I., Xoconostle-Cázares, B., Ruiz-Medrano, R., Rivera-Bustamante, R.F., 2011. Geminivirus mixed infection on pepper plants: synergistic interaction between PHYVV and PepGMV. *Virology* 418, 104. doi:10.1186/1743-422X-8-104
- Rivas-valencia, P., Mora-aguilera, G., Téliz-ortiz, D., Mora-aguilera, A., 2008. Evaluación de barreras vegetales en el manejo integrado de la mancha anular del papayo (PRSV-P) en Michoacán, México. *Summa Phytopathol.* 34, 318–320. doi:10.1590/S0100-54052008000400001
- Rivera-Bustamante, R.F., Villalobos, V.M., 1996. Production of Transgenic Potato in Mexico: Analysis of a Successful Experience. *Biotechnol. Semin. Pap.* ISNAR 134–141.
- Rocha Peña, M.A., González Garza, R., 1985. *Temas en Virología*, 1a. ed. Sociedad Mexicana de Fitopatología, Mexico, DF.
- Rodríguez-Negrete, E. A., Carrillo-Tripp, J., Rivera-Bustamante, R.F., 2009. RNA silencing against geminivirus: complementary action of posttranscriptional gene silencing and transcriptional gene silencing in host recovery. *J. Virol.* 83, 1332–1340. doi:10.1128/JVI.01474-08
- Roossinck, M.J., 2011. The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 99–108.
- Ruiz-García, N., Mora-Aguilera, G., Rivas-Valencia, P., Góngora-Canul, C., Loeza-Kuk, E., Ochoa-Martínez, D., Ramírez-Valverde, G., Gutiérrez-Espinosa, A., Alvarez-Ramos, R., 2009. Sensibilidad de inmunopresión-ELISA y DAS-ELISA en el diagnóstico y muestreo de Citrus tristeza virus en huertos comerciales de

Tamaulipas, México. Rev. Chapingo Ser. Hortícola 15, 41–47.

Ruiz-Medrano, R., Guevara-González, R.G., Argüello-Astorga, G.R., Monsalve-Fonnegra, Z., Herrera-Estrella, L., Rivera-Bustamante, R. 1996. Identification of a sequence element involved in AC2-mediated transactivation of the pepper huasteco virus coat protein gene. *Virology* 253, 162–9.

Saldívar-Ocañas, H., Maldonado-Carrillo, E., Álvarez-Zamorano, R., Aguilar-Trejo, C.M., 2000. Monitoreo del Virus Tristeza de los Cítricos (CTV) en el Estado de Sonora. *Rev. Mex. Fitopatol.* 18, 2000.

Sander, J., Joung, J., 2014. CRISPR-Cas systems for editing, regulatin and targeting genomes. *Nat. Biotechnol.* 32, 347–355.

Shimada-Beltrán, H., Rivera-Bustamante, R.F., 2007. Early and late gene expression in pepper hueasteco yellow vein virus. *JGV* 88, 3145–3153.

Silva-Rosales, L., González-de-León, D., Guzmán-González, S., Chauvet, M., 2010. Why there is no Transgenic Papaya in Mexico. *Transgenic Plant J.* 4, 45–51.

Silva-Rosales, L. y González de León, D., 2008. Los virus, las virosis y su impacto agrícola en México. *Claridades Agropecu.* 180, 39–49.

Silva-Rosales, L., Vázquez-Sánchez, M.N. Gallegos, V., Ortiz-Castellanos, M.L., Rivera-Bustamante, R., Dávalos-González, P.A., Jofre-Garfias, A.E., 2013. First Report of *Fragaria chiloensis* cryptic virus, *Fragaria chiloensis* latent virus, Strawberry mild yellow edge virus, Strawberry necrotic shock virus, and Strawberry pallidosis associated virus in Single and Mixed Infections in Strawberry in Central Mexi. *Plant Dis.* 97, 1002. doi:ISSN: 0191-2917.

Silva-Vara, S. y Delgadillo-Sánchez, F., 1987. Indidencia de virosis en el cultivo de Calabacita (*Cucurbita pep L.*) en el norte de Sinaloa. *Av. en Investig. Hortalizas en el estado Sinaloa* 183–185.

Suaste Dzul, A., Rojas Martínez, R.I., Ochoa Martínez, D.L., Zavaleta Mejía, E., Pérez Brito, D., Hernández Juárez, C., Rodríguez Martínez, D., 2012. Virus associated with thickening of the cladodes of prickly pear (*Opuntia ficus-indica* Mill.). *J. Biotechnol. Biodivers.* 3, 2179–2184.

Susan-Tepetlan, P.V., Noa-Carrazana, J.C., Flores-Estévez, N., Córdova-Nieto, C., 2016. Una Amenaza Dormida: El Virus del Rayado del Plátano. *Rev. Temas Cienc. y Tecnol.* 20, 3–7.

Téliz-Ortiz, D., Trejo-Reyes, A., 1989. Strawberry Virus Diseases in Mexico. *Rev. Mex. Fitopatol.* 7, 38–40.

Teliz, D., 1967. Effect of nematode extraction method, soil mixture, and nematode numbers on the transmission of tobacoringspot virus by *Xiphinema americanum*. *Nematol.* 13, 177–185.

Téliz, D., Goheen, A.C., 1968. Diseases of grapevine in Mexico. *Plant Dis. Report.* 52, 372–373.

Thompson JR, Fuchs M, McLane H, Celebi-Toprak F, Fischer KF, Potter JL, Perry KL (2014) Profiling viral infections in grapevine using a randomly primed reverse transcription-polymerase chain reaction/microarray multiplex platform. *Phytopathology.* 104(2):211-9.

Tun-Suárez, J.M., Zavaleta-Mejía, E., Ochoa-Martínez, D.L., Sánchez-García, P., Soto-Hernández, M., Cristóbal-Alejo, J., 2007. Incidencia del virus mosaico de la alfalfa en semillas y plántulas de chile habanero (*Capsicum chinense* Jacq.) en Yucatán, México. *FITOSANIDAD* 11, 11–14.

Torres-Pacheco, I., Garzón-Tiznado, J. A., Brown, J. K., Becerra-Flora, A. and Rivera-Bustamante, R. F. 1996. Detection and Distribution of Geminiviruses in Mexico and the Southern United States. *Phytopathology* 86, 1186. doi:10.1094/Phyto-86-1186

Valle, P., Téliz, D., 1983. Distribución, incidencia y daños de corteza corchosa en viñedos de Aguascalientes. *Rev. Mex. Fitopatol.* 2, 21–26.

Villanueva-Alonzo, H.J., Us-Camas, R.Y., López-Ochoa, L.A., Robertson, D., Guerra-Peraza, O., Minero-García, Y., Moreno-Valenzuela, O.A., 2013. A new virus-induced gene silencing vector based on *Euphorbia* mosaic virus-Yucatan peninsula for NPR1 silencing in *Nicotiana benthamiana* and *Capsicum annum* var. Anaheim. *Biotechnol. Lett.* 35, 811–23.

Villanueva, B.J., Téliz, D., 1967. Estudios sobre la transmisión del virus de la mancha anular del tabaco por medio de *Epitrix hirtipennis* (Melsh). *Folia Entomol. Mex.* 15, 29–30.

Whitham, S., Dinesh-Kumar, S.P., Choi, D., Hehl, R., Corr, C., Baker, B., 1994. The product of the tobacco mosaic virus resistance gene N: Similarity to toll and the interleukin-1 receptor. *Cell* 78, 1101–1115. doi:10.1016/0092-8674(94)90283-6

Wilson, T.M. a., 1984. Cotranslational disassembly of tobacco mosaic virus in vitro.

Virology 137, 255–265. doi:10.1016/0042-6822(84)90217-4

Xiang, J., Huawei, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Gao, C., 2015. Establishing a CRISPR-Cas-like immune system conferring DNA virus resistance in plants. *Nat. Plants* 1, 15144.

Zavala, T., Cadena, M., 1985. Detección del Virus “Y” de la papa en Brotes de Tubérculos de Papa. *Rev. Mex. Fitopatol.* 5, 32–37.

6.8 APÉNDICES

1. Principales cultivos afectados por enfermedades virales con incidencias por estado.

Pág. 116

2. Nombres y abreviaturas oficiales de los principales virus detectados en cultivos de importancia económica en la República Mexicana.

Pág. 120

Cultivo	Enfermedad	Virus	Incidencia (%)	Estados reportados	Fechas	Referencias
Aguacate	Manchado del sol	Viroide de la mancha de sol del aguacate (avocado sunblotch viroid (ASBVd))	20-62	MICH		(De la Torre Almaraz, et al., 2009) (Saucedo et al., 2014)
Acelga	Mosaico amarillo de la acelga	Virus del mosaico amarillo de la remolacha (BtMV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
Abutilon	Mosaico amarillo del abutilon	Virus del mosaico amarillo del abutilon (AbMV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
Agave	Mosaico del agave	Virus del mosaico del agave		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
		Virus común latente del ajo (GarCLV)			1989	
Ajo	Virosis y enanismos	Virus latente del chalote(SLV) Virus del amarillo del puerro (LYSV) Virus del enanismo amarillo de la cebolla(OYDV)	35 a 70	GTO		(Pérez-Moreno et al., 2007)
Alfalfa	Mosaico de la alfalfa	Virus del mosaico de la alfalfa (AMV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
Cactus	Mosaicos y virosis	Virus Opuntia de Sammos (OSV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
		Virus del mosaico del pepino (CMV) Virus del mosaico de la calabaza (SqMV) Virus del mosaico de la sandía variantes 1 y 2 (WMV-1) Virus amarillo del calabacin (ZYMV)	21.2 a 41.6	SIN	1987	(Silva-Vara, S. y Delgadillo-Sánchez, 1987)
Chayote	Deformación y mosaico del chayote	Virus del mosaico de la sandía (WMV-2)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
	Mosaicos, Necrosis apical	Virus del mosaico del tabaco (TMV) Virus del mosaico del pepino (CMV)		SIN, OAX, HGO CHIH, QRO	1987- 2004	(Manjarréz-Morales, 1987) (Gujón-López and González-González, 1998)
	Mancha anular	Virus de la mancha anular del tabaco(TRSV) Virus del jaspeado del tabaco (TEV)		VER, TAMP, CHIH, QRO, JAL, GTO, SLP,		(Acosta-Leal and Quintero-Montelongo, 1989), (Garzón-Tiznado et al., 2002),
Chile	Rizado amarillo	Virus huasteco del chile (PHV), ahora PHYVV Virus texano del chile (TPGV-T) renombrado PepGMV	20 a 100			(Bravo-Luna et al., 2000), (Holguin-Peña et al., 2004)
	Mosaico dorado	Virus del mosaico dorado del chile (PepGMV-Tam) Virus del mosaico de la alfalfa (AMV)				(Tun-Suárez et al., 2007)
Cítricos	Tristeza	Virus de la tristeza de los cítricos (CTV)	0.2	SON, YUC	2000 1999	(Saldivar-Ocañas et al., 2000)

Durazno	Mancha necrótica anular del durazno	Virus de la mancha anular del durazno (PNRSV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
	Amarillamiento y deformación foliar					
Fresas	Arrugados	Virus del arrugado de la fresa (SCV)			1989	(Téliz-Ortiz and Trejo-Reyes, 1989)
	Necrosis	Virus críptico de <i>Fragaria chiloensis</i> (FCICV)				(Silva-Rosales et al., 2013)
	Amarillamiento marginal	Virus latente de <i>Fragaria chiloensis</i> (FCILV)			2013	
		Virus del choque necrótico de la fresa (SNSV)	15 a 87	GTO, JAL		
		Virus asociado a la palidosis (SPaV)				
		Virus del borde de amarillamiento tenue (SMYEV)				
		Virus del moteado de la fresa (SMoV)				
Frijol	Mosaico	Virus del mosaico común del frijol (BCMV)			1981-2004	(Jiménez-García and Nelson, 1989)
	Necrosis	Virus del mosaico de la necrosis común del frijol (BCMNV)				(Flores-Estévez, N., Acosta and Silva-Rosales, 1998),
		Virus del mosaico dorado del frijol (BGMV)				(Jiménez-García, 1986)
	Mosaico dorado	Virus del mosaico sureño (BSMV)	30 a 95	SON, VER, SLP, HID, QRO, CHIS		(López et al., 1994)
	Mosaico sureño	Virus del moteado clorótico del caupí (CCMV)				
	Mosaico clorótico	Virus del mosaico amarillo del frijol (BYMV)				
	Mosaico amarillo					
Haba	Mosaico de la Haba	Virus del mosaico de la alfalfa (AMV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
		Virus del frijol común (BCV)				
Higo	Mosaico del Higo	Virus del mosaico del higo (FMV)		MEX, MOR, PUE	2012	(De la Torre Almaraz, 2012)
Jitomate	Jaspeado	Virus del jaspeado del tabaco (TEV)			1986-2004	(Manjarréz-Morales, 1987)
	Mosaico	Virus del mosaico del tabaco (TMV)	7 a 100	JAL, SIN, BCS		(Martínez-Ramírez, 1990)
	Mosaico	Virus del mosaico del pepino (CMV)				(Holguín-Peña et al., 2004)
	Anillamiento del fruto	Geminivirus sin especie nueva asignada				
Maíz	Achaparramiento	Achaparramiento es un complejo de: Virus del rayado fino del maíz (MRF), <i>Spiroplasma kunkelii</i> y fitoplasma del enanismo arbustivo del maíz.		VER, GTO, QRO, MICH, JAL, MEX,	1985-2006	(Henríquez and Jeffers, 1997)
		Virus del mosaico del enanismo del maíz (MDMV-B)		VER, GTO		(Espejel et al., 2006)
	Mosaico del enanismo	Virus del mosaico de la caña de azúcar (SCMV)	12 a 70			(Delgadillo-Sánchez et al., 1994), (Carrera-Martínez et al., 1989)
	Mosaico	Virus del moteado clorótico del maíz (MCMV)				(Delgadillo-Sánchez and Gaytán-Beltrán, 1985)
	Moteado clorótico	Virus del moteado clorótico del maíz (MCMV)				
		Necrosis letal				

	Mosaico	Virus del mosaico de la sandía (WMV-2)			1985	(Jiménez-Díaz, 1986)
	Mosaico	Virus del mosaico del pepino (CMV)			1996	(Delgadillo-Sánchez et al., 1985)
Melón	Mosaico	Virus del mosaico de la calabaza (SqMV)	50	MICH, COAH		(Jiménez-Díaz, 1996)
	Mancha anular	Virus de la mancha anular del tabaco (TRSV) Virus de la mancha anular de la papaya-W (PRSV-W)				
	Manchado clorótico del nopal	Virus de las manchas cloróticas del nopal			2015	
Nopal	Anillos amarillos	Virus opuntia de Sammon (OSV) Virus X del cactus (CXV)	45-60%	HGO		(Suaste Dzul et al., 2012)
Ornamental					2009	(Cervantes Díaz et al., 2009)
Alstromeria	Moteado	Virus del mosaico de la alfalfa (AMV)		MEX, PUE, MOR		
Azucena	Mosaico amarillo	Virus del mosaico del pepino (CMV)				
Belén	Mancha necrótica Motado y rayado	Virus del impatiens necrótico (INSV)				
Canna	Mosaico	Virus amarillo del moteado de la Canna (CaYMV)				
Clavel	Marchitez	Virus de la mancha anular del clavel (CrMV)				
Crisantemo	Mosaico	Virus de la marchitez manchada del tomate (TSWV)				
Girasol	Estriado amarillo	Virus del mosaico del girasol (SuMV)				(De la Torre Almaraz, 2012)
Gladiolo	Moteado	Virus del mosaico del pepino (CMV)				
Lirio	Moteado	Virus del mosaico de la alfalfa (AMV)				
Lilis	Mosaico, marchitez	Virus del mosaico de la alfalfa y del pepino (CMV y AMV)				
Miguelito		Virus del mosaico de la Ponsettia (PnMV)				
Noche-buena	Mosaico	Virus del mosaico del pepino (CMV)				
Filodendron	Mosaico	Virus de la mancha anular necrótica prunus (PNRsV)				
Rosa	Mosaico	Virus del mosaico del Odontoglossum (ORSV)				
Orquídea	Mosaico, necrosis	Virus del mosaico del Cymbidium (CyMV)				
	Mosaico	Virus de la papa X (PVX)			1989-1991	(Rangel-González et al., 1989)
Papa	Moteados	Virus de la papa Y (PVY)	20 a 98	PUE, MEX		(Cadena-Hinojosa et al., 1991)
	Moteados	Virus de la papa S (PVS)				(Zavala and Cadena, 1985)

Papaya	Mancha anular o	Virus de la mancha anular de la papaya (PRSV)	44	GRO, JAL MICH, NAY, CHIS,	2001-2006	(Becerra, 1989)
	Mosaico		5	VER, COL	1999	(Noa Carrazana and Silva-Rosales, 2001)
	Necrosis apical	Virus del mosaico de la papaya (PapMV)	5	YUC		(Pérez-Brito et al., 2012)
	Meleira	Virus de la necrosis apical (PDNV)	8			
Virus de la meleira		20				
Pimiento	Mancha necrótica	Virus de la mancha necrótica del Impatiens (INSV)		GTO, QRO	2013	(González-Pacheco and Silva-Rosales, 2013)
Plátano	Rayado del plátano	Virus del rayado del plátano (BSV)			2016	(Susan-Tepetlan et al., 2016)
Sandía	Mosaico	Virus del mosaico de la sandía	30 a 60	SIN		(Manjarréz-Morales, 1987)
					1987	(Téliz-Ortiz and Trejo-Reyes, 1989)
Tomate (tomatillo)	Jaspeado, mosaicos y amarillamiento	Virus del mosaico del pepino (CMV),			1999	(Ramírez-Arredondo, 2003)
		Virus de la mancha anular del tabaco (TRSV) Virus de la mancha necrótica del Impatiens (INSV)	32 a 65	SON		(González-Pacheco and Silva-Rosales, 2013)
Vid	Corteza corchosa	Virus de la hoja de abanico (GLRV) y			1968	(Téliz and Goheen, 1968)
		Enrollamiento de la hoja (GFLV)	20 a 60%	AGS		(Valle and Téliz, 1983)

Apéndice 2.

Nombre Abreviado	Nombre científico del virus	Nombre del virus en español
AMV	Alfalfa mosaic virus	Virus del mosaico de la alfalfa
AbMV	Abutilon mosaic virus	Virus del mosaico amarillo del abutilon
ASBVd	Avocado sunblotch viroid	Viroide de la mancha de sol del aguacate
BCMNv	Bean common mosaic necrosis virus	Virus del mosaico de la necrosis común del frijol
BCMV	Bean common mosaic virus	Virus del mosaico común del frijol
BGMV	Bean golden mosaic virus	Virus del mosaico dorado del frijol
BSMV	Bean southern mosaic virus	Virus del mosaico sureño del frijol
BSV	Banana streak virus	Virus del rayado del plátano
BtMV	Beet mosaic virus	Virus del mosaico amarillo de la remolacha
BYMV	Bean yellow mosaic virus	Virus del mosaico amarillo del frijol
CMV	Cucumber mosaic virus	Virus del mosaico del pepino
CCMV	Cowpea chlorotic mottle virus	Virus del moteado clorótico del caupí
CdTV	Chino del tomate virus	Virus chino del tomate
CMV	Cucumber mosaic virus	Virus del mosaico del pepino
CTV	Citrus tristeza virus	Virus de la tristeza de los cítricos
CXV	Cactus virus X	Virus X del Cactus
FCICV	Fragaria chiloensis cryptic virus	Virus críptico de <i>Fragaria chiloensis</i>
FCILV	Fragaria chiloensis latent virus	Virus latente de <i>Fragaria chiloensis</i>
FMV	Fig mosaic virus	Virus del mosaico del higo
GarCLV	Garlic common latent virus	Virus latente común del ajo
GFLV	Grapevine fanleaf virus	Virus de la hoja de abanico de la vid
GLRaV	Grapevine leafroll-associated virus	Virus asociado al enrollamiento de la hoja de la vid
INSV	Impatiens necrosis spot virus	Virus de la mancha necrótica del <i>Impatiens</i>
LYSV	Leek yellow stripe virus	Virus del rayado amarillo del puerro
MCMV	Maize chlorotic mottle virus	Virus del moteado clorótico del maíz
MDMV	Maize chlorotic dwarf virus	Virus del mosaico del enanismo del maíz
MDMV-B	Maize dwarf mosaic virus-B	Virus del mosaico del enanismo del maíz-B
MRFV	Maize rayado fino virus	Virus del rayado fino del maíz
OSV	Sammons opuntia virus	Virus de opuntia de Sammons
OYDV	Onion yellow dwarf virus	Virus del enanismo amarillo de la cebolla
PapMV	Papaya mosaic virus	Virus del mosaico de la papaya
PepGMV	Pepper golden mosaic virus	Virus del mosaico dorado del chile (Tamaulipas)
PHYVV	Pepper huasteco yellow vein virus	Virus huasteco de las venas amarillas del chile
PMMoV	Pepper mild mosaic virus	Virus del mosaico suave del chile

PNRSV	Prunus necrotic ringspot virus	Virus de la mancha anular necrótica del durazno
PRSV	Papaya ringspot virus	Virus de la mancha anular de la papaya
PDNV	Papaya droopy necrosis virus	Virus de la necrosis apical de papaya
PRSV-W	Papaya ringspot virus-W	Virus de la mancha anular de la papaya-W
PVS	Potato virus S	Virus S de la papa
PVX	Potato virus X	Virus X de la papa
PVY	Potato virus Y	Virus Y de la papa
SBMV	Southern bean Mosaic	Virus del mosaico sureño del frijol
SCMV	Sugarcane mosaic virus	Virus del mosaico de la caña de azúcar
SCV	Strawberry crinkle virus	Virus del arrugamiento de la fresa
SLV	Shallot latent virus	Virus latente del chalote
SNSV	Shock necrotic strawberry virus	Virus del choque necrótico de la fresa
SMoV	Strawberry mottle virus	Virus del moteado de la fresa
SMYEV	Strawberry mild yellow edge virus	Virus del borde de amarillamiento tenue
SPaV	Strawberry pallidosis-associated virus	Virus asociado a la palidosis
SqMV	Squash mosaic virus	Virus del mosaico de la calabaza
TBTv	Tobacco bushy stunt virus	Virus del enanismo arbustivo del tabaco
TEV	Tobacco etch virus	Virus del jaspeado del tabaco
TMV	Tobacco mosaic virus	Virus del mosaico del tabaco
TRSV	Tobacco ringspot virus	Virus de la mancha anular del tabaco
TSWV	Tomato spotted wilt virus	Virus de la marchitez manchada del tomate
VMTv	Tomato mosaic virus	Virus del mosaico del tomate
WMV	Watermelon mosaic virus	Virus del mosaico de la sandía
WMV-2	Watermelon mosaic virus-2	Virus del mosaico de la sandía-2
ZYMV	Zucchini yellow mosaic virus	Mosaico amarillo del zucchini o calabacita



CAPÍTULO 7
VIRUS Y ACUACULTURA



Contenido

7.1 Resumen

7.2 Introduccion

7.3 Áreas estratégicas

7.3.1 Virología de peces

7.3.2 Virología de crustáceos

7.3.3 Virología de moluscos

7.4 Conclusiones y recomendaciones generales

7.5 Bibliografía

César Marcial Escobedo-Bonilla*

Jorge Cáceres-Martínez

César Ortega-Santana

Rebeca Vásquez-Yeomans

***Coordinador del capítulo**

7.1 RESUMEN

La acuicultura es una actividad primaria con gran importancia por su capacidad de producir alimentos con alta calidad nutricional. Desde el punto de vista económico es una industria primordial ya que genera empleo para sectores vulnerables de la población y riqueza para países en desarrollo.

Actualmente se cultivan varias especies de animales, vegetales y microorganismos acuáticos que contribuyen al aporte de alimentos para consumo humano y animal. En 2014, la acuicultura de especies animales a nivel mundial produjo casi 74 millones de toneladas (69% del volumen capturado por pesca ese año) con un valor de 160 mil millones de dólares. No obstante, muchas especies animales cultivadas han sido afectadas por enfermedades infecciosas de origen viral, las cuales han sido las más dañinas a la producción. Los principales grupos animales cultivados son peces, crustáceos (camarones) y moluscos (bivalvos).

En México, la acuicultura tiene gran importancia y mucho potencial de desarrollo, pero también es afectada por problemas sanitarios debido a enfermedades. Este capítulo se refiere a algunas de las enfermedades virales más importantes registradas en el cultivo de peces, crustáceos y moluscos en México y se abordan algunos aspectos de las necesidades particulares de investigación, infraestructura, normatividad y el apoyo que se requiere de las instituciones sanitarias gubernamentales, así como de los sectores académico y productivo para promover estrategias coordinadas para reducir y/o controlar el impacto de las enfermedades virales que afectan a los organismos acuáticos cultivados en el país.

7.2 INTRODUCCIÓN

La acuicultura, o el cultivo de organismos acuáticos, es una actividad milenaria que en sus inicios se centró en el cultivo de la carpa común, ostras y otras especies en Asia y Europa (Cifuentes et al., 1997; Pillay y Kutty 2005). En el siglo XX la acuicultura se desarrolló como una de las actividades de producción de alimentos de origen animal más importantes. En ese siglo se desarrollaron tecnologías de cultivo larvario de varias especies, y surgieron las granjas acuícolas comerciales semi-intensivas e intensivas en Asia y Latinoamérica (Bardach et al., 1986). En las décadas de 1980 y 1990 la acuicultura creció a tasas de 10.8 y 9.5%, respectivamente (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, FAO, 2016a). En el siglo XXI la acuicultura ha ganado gran importancia como una fuente de alimento complementaria a la pesca. Esta actividad genera empleo en sectores vulnerables de la población y riqueza a varios países en desarrollo (FAO, 2012).

En el periodo 2000-2012 la tasa de crecimiento de la acuicultura (6.3% promedio) fue algo menor que en las dos últimas décadas

del siglo XX. En el periodo 2013-2015 la acuicultura mundial produjo por primera vez en la historia un volumen mayor de peces y bivalvos que lo capturado por pesca (FAO 2016a).

Es posible que la pesca haya llegado al límite de su producción. Factores como el cambio climático o el agotamiento de las poblaciones silvestres pueden contribuir a la reducción del volumen actual de producción pesquera (FAO 2016b). Por ello, la acuicultura puede ser la actividad que genere la mayor parte de alimentos de origen animal para consumo humano.

Actualmente se cultivan 580 especies animales y vegetales acuáticas; de éstas, 362 son peces, 104 moluscos, 62 crustáceos, 9 invertebrados acuáticos, 6 anfibios y reptiles y 37 plantas. En 2014 las especies más cultivadas incluyeron 22 tipos de peces, 4 crustáceos, 4 moluscos bivalvos y una especie de tortuga (FAO 2016a). Todas estas especies son susceptibles a diferentes factores externos que pueden causar pérdidas en su producción. Las enfermedades infecciosas posiblemente son el factor más importante que limita el desarrollo de la acuicultura y con frecuencia han causado grandes daños a diferentes cultivos (Walker y Subasinghe 2000).

Las enfermedades infecciosas que afectan a los organismos cultivados son causadas por agentes patógenos que se encuentran en el ambiente acuático; estos incluyen protozoarios y varios metazoarios parásitos, hongos, bacterias y virus (Bondad-Reantaso et al., 2005).

Los virus son los microorganismos más abundantes en el ecosistema marino y contribuyen a la función y regulación de las redes tróficas microbianas (Zemb et al., 2008); en consecuencia, influyen directa o indirectamente en los ciclos biogeoquímicos, en la capacidad del océano de captar carbono y en el intercambio gaseoso entre la superficie marina y la atmósfera (Danovaro et al., 2011).

Muchos virus son patógenos para diversos organismos acuáticos silvestres y cultivados. Las enfermedades infecciosas causadas por virus son las que más daños han provocado a diversas operaciones de acuicultura en varios países (Lightner., 2011). Estos cultivos incluyen peces (salmónidos), crustáceos (camarones, cangrejos) y moluscos (bivalvos y gasterópodos). Debido al impacto negativo que los virus han generado sobre la acuicultura mundial y regional, se han realizado investigaciones sobre algunos aspectos básicos de su patogénesis y también se han desarrollado estrategias para reducir los daños y para su control.

En México, la acuicultura es una actividad que tiene varios años desarrollándose y actualmente se le considera una industria muy importante desde los puntos de vista económico y de producción de alimento para poblaciones humanas y de insumos para consumo animal. Además, la acuicultura tiene gran potencial de desarrollo en varias zonas del país. Por ello, es una prioridad estudiar a los agentes virales que la afectan, con el fin de proponer estrategias y métodos de control que contribuyan a reducir estas pérdidas.

En este capítulo se abordan algunas de las enfermedades virales más importantes registradas en el cultivo de peces, crustáceos y moluscos en México. También se describen, brevemente, algunas de las necesidades particulares de investigación, infraestructura, normatividad y apoyo que se requieren en el área. La colaboración entre las instituciones sanitarias gubernamentales, la academia y los productores es necesaria para que la virología en acuicultura contribuya a la solución de estos problemas.

7.3 ÁREAS ESTRATÉGICAS

7.3.1 Virología de Peces

Introducción

La piscicultura mundial ha logrado un incremento notable no sólo en el volumen total (toneladas/año), sino también en el número de especies cultivadas en sistemas de agua dulce y marinos, así como en el establecimiento de sistemas de cultivo en lugares poco propicios para otro tipo de producciones agropecuarias (Ortega y Valladares, 2015). Sin embargo, el incremento de la acuicultura mundial y la globalización han favorecido la diseminación de microorganismos acuáticos infecciosos y la aparición de enfermedades que limitan la producción y afectan el sostenimiento de la biodiversidad (Murray, 2006). Por ello, las enfermedades infecciosas son una amenaza para el éxito de la acuicultura.

Muchas enfermedades virales provocan alta mortalidad en peces jóvenes y poca o ninguna pérdida en adultos, pero estos últimos generalmente permanecen como portadores (Wolf, 1988); por ello, se recomienda evitar su introducción, ya que son de difícil control (Crane y Hyatt, 2011; OIE, 2016a). Las enfermedades virales de mayor importancia sanitaria en animales tienen regulación internacional y son de declaración obligatoria; por lo general están geográficamente delimitadas; por ello se restringe la movilización o transporte de peces infectados y requieren certificación sanitaria mediante pruebas específicas para su movilización o comercio. El Código Sanitario Internacional para los Animales Acuáticos (Código Acuático) de la OIE, establece cuales son las enfermedades de alto riesgo para peces y dicta recomendaciones para su prevención y control (OIE, 2016a; OIE, 2016c)

Los virus que afectan peces generalmente son específicos para cada especie, se restringen a ese grupo y no presentan riesgos para los manipuladores o consumidores. La capacidad de aislar y multiplicar virus en cultivos celulares ha permitido estudiarlos profundamente, así como las enfermedades que causan (Wolf, 1988; Crane y Hyatt, 2011). Actualmente hay reportes de “nuevos virus” o virus que afectan a “nuevas especies” de peces, incluyendo virus de peces ornamentales, algunos de los cuales son de notificación obligatoria (OIE, 2016a).

Para el diagnóstico de virus, las instancias sanitarias internacionales y locales de países líderes en producción de peces consideran el cultivo de células como la prueba dorada o “golden test”; es así que el aislamiento viral es parte fundamental del diagnóstico sanitario (OIE, 2015) y de la investigación de estos agentes, permitiendo conocer su biología, patogenia y características.

En peces existen pocos tratamientos o vacunas eficaces contra las enfermedades virales, por lo que su control consiste en excluir la entrada del patógeno y la erradicación por sacrificio sanitario ante brotes de enfermedad (Crane y Hyatt, 2011; OIE, 2016a). Los antibióticos no son eficaces contra virus, pero pueden usarse para controlar infecciones bacterianas secundarias, reforzado con medidas de manejo que minimicen el estrés y el hacinamiento. Asimismo, mejorar las medidas de bioseguridad, y en lo posible manipular la temperatura, pueden ayudar a controlar infecciones virales, ya que si bien los virus de peces se replican dentro de intervalos de temperatura amplios, su tolerancia a este factor es más restringida. La variación de la temperatura puede reducir la replicación y promover su control, pero a menudo induce a la latencia (Wolf, 1988).

El aumento de operaciones acuícolas también incrementa las oportunidades de transmitir virus acuáticos (Ortega, 2012). Apparentemente estos agentes infecciosos han estado presentes desde la aparición de las células (Koonin et al., 2006), y considerando que el cultivo de peces data de hace más de 3000 años, es factible suponer que varias de las enfermedades virales descritas durante y después de la década de 1950 pudieron haber sido observadas varios siglos antes (Crane y Hyatt, 2011). En 1904, Bruno Hefer, considerado el padre de la patología de peces, publicó que documentos medievales dejaron constancia de la existencia de la viruela de la carpa (*Cyprinus spp*) desde el año 1563 (Wolf, 1988).

Los antecedentes sanitarios oficiales o científicos sobre la piscicultura de México son escasos (Ortega y Valladares, 2015); el primer reporte de enfermedad viral en peces del país data del año 2001 (Cedillo et al., 2001). Esta sección proporciona información de los patógenos virales que han sido documentados e identificados en peces de México, incluso cuando no ha sido declarado oficialmente por las autoridades correspondientes.

Enfermedades causadas por virus en peces de México

Virus de la Enfermedad de Linfocistis (LCDV)

La enfermedad de linfocistis (LCD) en peces tetra fantasía (*Parambassis baculis*) obtenidos de acuarios comerciales de la Ciudad México fue reportada en el año 2001 (Cedillo et al., 2001), aunque después de este único reporte no se ha informado de la situación de esta enfermedad en el país. Datos no confirmados en el sector productivo mencionan que la LCD también está presente en *Carasius spp*.

La linfocistis es una enfermedad crónica y autolimitante de baja mortalidad y de distribución cosmopolita. Fue una de las primeras enfermedades de peces reportadas en el siglo XIX (Wolf, 1988). Este padecimiento se ha observado en más de 125 especies (Paperna, 1973), siendo más común en algunas especies de cíclidos de acuario, aunque también se ha reportado en peces comerciales de agua dulce y marina, cautivos y de vida libre (Xiuzhen et al., 2007), pero no se ha encontrado en ciprínidos, salmónidos o silúridos (Borrego et al., 2015). Es causada por un virus de DNA de la familia *Iridoviridae* y su etiología viral fue demostrada por microscopía electrónica (Walker, 1962) y aislamiento en 1962 (Wolf, 1988).

La principal característica de peces afectados por LCD es la aparición de nódulos o tumores de color blancuzco o cremoso en piel, aletas u opérculos, los cuales se presentan en forma simple o múltiple, pudiendo aparecer en otras partes del cuerpo, incluso internamente. Estos tumores, usualmente de color blanquecino, pueden tornarse grisáceos u oscuros cuando afectan tejidos con cromatóforos abundantes (Wolf, 1988; Xiuzhen et al., 2007).

Aunque la enfermedad raramente es fatal, los peces que presentan estos signos no pueden ser comercializados. Su prevalencia en sistemas de cultivo suele ser muy alta, asociada a la transmisión horizontal del virus. La incidencia puede alcanzar 70%, afectando significativamente la producción (Borrego et al., 2015). Dependiendo de la especie y de las condiciones ambientales, la enfermedad puede persistir por periodos de tiempo variables (Williams et al., 1996). En peces de agua fría las lesiones asociadas a LCD pueden permanecer evidentes hasta por un año, mientras que en especies de agua templada pueden desaparecer en semanas (Paperna, 1973; Xiuzhen et al., 2007).

Virus de Necrosis Pancreática Infecciosa (IPNV)

El IPNV fue el primer agente viral aislado y confirmado como causa de enfermedad de peces en 1957, cuando se estableció el cultivo *in vitro* de células de peces, que permitieron el aislamiento e identificación de éste y otros virus (Wolf, 1988).

La necrosis pancreática infecciosa (IPN) es una enfermedad sistémica aguda y contagiosa que afecta a varias especies de salmónidos jóvenes. La enfermedad clínica también puede observarse en el salmón del Atlántico (*Salmo salar*) en etapa de post-smolt (juveniles capaces de migrar al mar) (Roberts y Pearson, 2005) y en otras especies de peces (Wolf, 1988). IPN es la enfermedad viral de peces con mayor distribución mundial (Ortega et al., 2016), reconocida como la de mayor impacto en los países líderes en cultivo de salmónidos. Los animales que sobreviven la enfermedad clínica y los que se infectan después de 6 meses de edad, se convierten en portadores asintomáticos, representando un riesgo para la salud de poblaciones de peces y al ambiente (Wolf, 1988; Murray, 2006).

En condiciones experimentales, la enfermedad clínica ocurre a 12°C (Wolf, 1988). El cuadro clínico y el nivel de mortalidad, que puede ir de 10 a 90 %, dependen de factores como nivel de virulencia de la cepa involucrada, la carga viral, edad y el estado inmuno-fisiológico de los peces y las características del entorno (Wolf, 1988; Roberts y Pearson, 2005). Se ha demostrado que la resistencia es inversamente proporcional a la edad de los animales; conforme se incrementa su peso aumenta su resistencia, pero son portadores asintomáticos (Wolf, 1988).

El cuadro clínico más característico de la IPN se presenta en la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), trucha de arroyo (*Salvelinus fontinalis*), trucha café (*Salmo trutta fario*), salmón del Atlántico (*Salmo salar*) y varias especies de salmón del Pacífico (Roberts y Pearson, 2005). En crías que normalmente completan la primera alimentación, el brote suele ser agudo, alcanzando pérdidas del 70% o más en un periodo de dos meses. Las pérdidas en animales más grandes pueden ser del 10 al 20% (Roberts y Pearson, 2005). Los peces afectados manifiestan oscurecimiento corporal, abdomen distendido y prominente (fig. 7.1), natación en espiral, exoftalmia, palidez branquial, y hemorragias en vientre y la base de aletas algunas veces.

El IPNV es el virus prototipo de la familia *Birnaviridae*, que clasifica a un grupo de virus que como característica particular presentan un genoma de RNA de doble hebra (RNAdc) bisegmentado, empaquetado en una cápside icosaédrica de aproximadamente 60 nm de diámetro.



Figura 7.1. Crías de trucha arcoiris (*Oncorhynchus mykiss*) afectadas por IPN; se muestra oscurecimiento corporal, distensión abdominal (fotografía de Ortega-Santana).

La IPN fue identificada en México en el año 2000 en peces importados como huevo oculado (estadio del desarrollo embrionario donde el huevo presenta la formación ocular) de los Estados Unidos (Ortega et al., 2002). Se ha demostrado que actualmente el virus está presente en casi todos los estados productores de trucha del país (Ortega et al., 2016), pero no se conoce la prevalencia y el comportamiento de la infección en las zonas productoras debido a la ausencia de acciones sanitarias para controlar la infección (Ortega et al., 2002; Ortega et al., 2016).

Pese a la alta prevalencia observada en el país, muy pocos casos corresponden a enfermedad clínica, lo que aparentemente se debe a que los aislados mexicanos de IPNV están relacionados con la cepa VR-299 de origen norteamericano inicialmente reportada por Ortega et al. (2002), considerada de baja virulencia (Barrera-Mejía et al., 2011).

Virus de la Enfermedad del Bagre de Canal (CCVD)

El CCVD o *Herpesvirus ictaluri 1* fue aislado en Estados Unidos en 1960 (Camus, 2004), y se reconoce como el más severo entre los herpesvirus que afectan peces. Este virus provoca una enfermedad septicémica en el bagre de canal causando severas pérdidas económicas por mortalidad y costos de manejo. La enfermedad clínica se presenta como una septicemia hemorrágica y principalmente ocurre en peces menores de un año de edad o menores de 15 cm de longitud.

La infección es influenciada por factores de estrés ambiental. La mortalidad es más alta cuando la temperatura del agua supera los 25°C y disminuye cuando ésta se reduce. Las condiciones estresantes, como temperaturas superiores a 25°C, mala calidad de agua, hipoxia o alimentación deficiente, favorecen los brotes, con mortalidades cercanas a 100% entre 3 y 7 días después del inicio del brote (Camus, 2004; Sánchez-Martínez et al., 2007).

El virus se transmite por vía horizontal y también podría hacerlo por vía vertical pasando de los reproductores infectados al huevo. Los peces afectados por CCVD bajan su consumo de alimento o dejan de comer, a lo cual puede seguir alta mortalidad en crías y juveniles; presentan nado errático y episodios de hiperactividad, seguidos por largos períodos de letargo; se ubican en lugares poco turbulentos del estanque, donde permanecen con poco movimiento; presentan abdomen abultado, exoftalmia, hemorragia en base de aletas y áreas ventrales. Los sobrevivientes generalmente tienen aspecto normal pero se convierten en portadores y a largo plazo pueden presentar mala conversión alimenticia (Camus, 2004).



Figura 7.2. Pez ángel (*Pterophilum scalare*) con tumoración en región frontal, el cual histológicamente corresponden a odontoma (fotografía de Ortega-Santana).

Durante el verano de 2005 se reportó un brote de alta mortalidad en crías de bagre de canal en una granja en Tamaulipas (Sánchez-Martínez et al., 2007), donde hubo incremento súbito de mortalidad en crías de bagre con signos de CCVD. El diagnóstico se hizo mediante la interpretación de los signos clínicos, las lesiones histopatológicas y PCR. Hasta ahora no se han reportado casos en otros lugares o en el mismo estado. El cultivo de esta especie es importante en los estados de Nayarit, Nuevo León, Sinaloa, Michoacán, Morelos y Tamaulipas (CONAPESCA, 2013).

Viremia Primavera de la Carpa (SVC)

El virus de la SVC (SVCV) es un miembro del género *Vesiculovirus*, dentro de la familia *Rhabdoviridae*. Ocasiona una enfermedad severa y contagiosa en varias especies de carpas, especialmente carpa común (*Cyprinus carpio carpio*); otras especies no ciprínidas también son susceptibles a la infección. Los peces pueden portar el virus con o sin signos, siendo más susceptibles al desarrollo de signos clínicos los peces de un año de edad (Ahne, 1977; Ahne et al., 2002).

Los peces afectados tienden a nadar y respirar lentamente y reaccionan tardíamente a estímulos. Los signos clínicos corresponden a una enfermedad septicémica que incluyen distensión abdominal, exoftalmia, inflamación o edema del conducto anal y hemorragias petequiales de piel, branquias y ojos. El cuerpo es más oscuro, con branquias pálidas y pérdida de equilibrio (Fijan, 1999). Las infecciones bacterianas secundarias influyen en la signología y en el índice de mortalidad (Negale, 1977; Dikkerboom et al., 2004).

El genoma del SVCV es de RNA de sentido negativo de una sola cadena. Fue aislado por primera vez en la década de 1970 en Yugoslavia y hasta el momento se ha encontrado en la mayoría de los países de Europa, en el Oriente Medio, Estados Unidos, China, Canadá y Brasil; la enfermedad está inscrita en la lista de enfermedades de peces de la OIE (Liu et al, 2004; OIE, 2016b; OIE 2016c) y es considerada exótica para México (SAGARPA, 2016).

En octubre de 2015 se presentó un caso asociado a esta enfermedad en carpa común (*Cyprinus carpio carpio*) de aproximadamente 300 g en una laguna del Altiplano de México. Los peces presentaron signos clínicos y lesiones características de la enfermedad, lo cual fue confirmado por el aislamiento del virus en células epithelioma papulosum cyprini (EPC) y bluegill fry (BF-2) y posteriormente mediante RT-PCR (Cañas et al., 2016).

Odontoma en peces de ornato

En el pez ángel *Pterophilum scalare* del centro de México se ha presentado una manifestación de tumores en la región anterior de la boca, en el maxilar superior (fig. 7.2), que histopatológicamente se ha caracterizado como odontoma. Esta patología ha sido

observada en el país y en la misma especie desde el año 2003, pero no se le había dado la atención que tiene ahora.

A nivel internacional son escasos los antecedentes de esta patología en pez ángel, pero hay otras patologías asociadas con odontomas en otras especies de peces de agua dulce y salada que se relacionan con una infección por *Iridovirus* (Schlumberger y Katz, 1956; Rodger et al., 1997; Coffee et al., 2012). Después de un exhaustivo estudio de diagnóstico sanitario integral en la UAEMex, no se tuvo éxito en el aislamiento viral, quedando como alternativa la evidencia del agente mediante microscopía electrónica, en desarrollo.

Tendencias internacionales

En años recientes la producción y el consumo mundial de peces se ha incrementado, y países en desarrollo como México podrían convertirse en los principales productores acuícolas (Ortega y Valladares, 2015); se estima que para el año 2030 el 65% de los peces consumidos serán obtenidos por piscicultura, pero el incremento de esta actividad favorece la diseminación de microorganismos y la aparición de enfermedades, por lo que se debe contar con servicios de diagnóstico eficientes para evitar la introducción de patógenos importantes, y en su caso una detección oportuna (Murray, 2006).

El estado sanitario de las poblaciones animales se considera tema prioritario para la mayoría de los países, apoyándose para su control en el Código Acuático de la OIE, que establece las normas para mejorar la sanidad y el bienestar de los peces de cultivo, así como el comercio internacional seguro de éstos y de sus productos derivados (OIE, 2016a). El documento de referencia es el Manual de Pruebas de Diagnóstico para los Animales Acuáticos de la OIE (en esta sección, este documento es en adelante llamado Manual Acuático) (OIE, 2015); la adopción de los métodos de diagnóstico recomendados contribuirá a reforzar la eficacia de los laboratorios y a mejorar la situación sanitaria de las poblaciones de animales acuáticos en todo el mundo.

Varios laboratorios de referencia de la OIE para enfermedades de peces pertenecen a universidades o institutos de investigación que cuentan con reconocimiento de las autoridades de sus países y de la propia OIE, ya que realizan diagnósticos de acuerdo a lo establecido en el Manual Acuático. Por recomendación de la OIE, las pruebas moleculares por sí solas no son las más adecuadas para estudios de monitoreo, y no pueden utilizarse como base para regionalizar áreas libres de enfermedades (OIE, 2015).

El uso de vacunas es uno de los principales métodos para el control de enfermedades en animales; en el caso de peces, las vacunas disponibles y más usadas son las dirigidas contra infecciones bacterianas. Existen algunas vacunas contra enfermedades virales en peces, pero en general con una baja relación costo-beneficio; esto, porque varias de ellas usan virus inactivos, y se requieren altas concentraciones por inyección o inmersión para que sean

eficaces, lo cual hace que su costo sea muy alto. Por el contrario, vacunas con virus activos/atenuados han reportado ser muy eficaces para proveer protección contra virus, pero suponen un riesgo ecológico-biológico en sistemas acuáticos, debido al hecho de que estas puedan infectar otros hospederos en el ambiente (Somerset et al., 2005).

Algunos factores que limitan el desarrollo de nuevas vacunas y/o sistemas de administración basadas en estrategias no empíricas, son la gran diversidad de especies de peces y el limitado conocimiento que hay de su sistema inmune (Somerset et al., 2005). Debido a estas limitantes, existen pocos tratamientos o vacunas eficaces contra algunas enfermedades virales, por lo que aún se recurre a medidas de control como la exclusión de patógenos en los sistemas de cultivo y la erradicación por sacrificio sanitario ante brotes de enfermedad (Crane y Hyatt, 2011; OIE, 2016a). El estudio de medidas para el control de enfermedades virales es un tema importante a nivel internacional.

Estado de desarrollo de la virología de peces en México

En el contexto internacional, el diagnóstico de enfermedades causadas por virus está basado principalmente en su aislamiento en cultivo de células e identificación inmunológica o génica (OIE, 2015 y 2016b). En este sentido, si bien la autoridad responsable de la salud animal de México cuenta con laboratorios de referencia para el diagnóstico en salud animal (SAGARPA, 2007; SAGARPA, 2016), en realidad no dispone de laboratorios que realicen un diagnóstico sanitario integral para la identificación de agentes virales de peces que esté de acuerdo con lo requerido por la OIE.

En México, los laboratorios oficiales de salud animal relacionados con enfermedades virales de peces únicamente realizan el diagnóstico mediante pruebas moleculares, con lo que no cumplen las recomendaciones, ya que en cada caso particular, y dependiendo de la situación de las enfermedades (casos clínicos o portadores), se debe proponer el uso de las técnicas de diagnóstico que ofrezcan mejores resultados de acuerdo a la OIE.

Una situación de riesgo latente para la piscicultura del país es la dependencia a la importación de organismos acuáticos para consumo u ornato (Ortega y Valladares, 2015). Por regulación internacional, los organismos importados deben acompañarse de un certificado sanitario que indique que están libres de enfermedades de alto riesgo; además, el país importador debe hacer una cuarentena y estudios de diagnóstico antes de liberar dicha cuarentena.

En caso de huevo embrionado, lo recomendado es esperar a la absorción del saco vitelino y realizar el diagnóstico en crías (organismos en movimiento), de las que se puede obtener una muestra confiable para cultivo celular. Trabajar con huevo embrionado tiene el inconveniente de que la cáscara está contaminada; además, el tamaño del huevo dificulta extraer de su interior una

muestra que garantice que el agente identificado estaba dentro del huevo, e igualmente importante, la muestra no es representativa, ya que el muestreo (n) debe basarse en una probabilidad de población en movimiento. Los huevos son estáticos y generalmente se transportan en canastillas separadas; además, el huevo no es recomendado para diagnóstico en cultivo celular porque el vitelo es citotóxico.

Debido a estas variables, la detección de virus de alto riesgo es informador, pero si la detección es negativa no se puede certificar el resultado. Hasta donde sabemos, en México el diagnóstico en las unidades de cuarentena se realiza en huevo embrionado y está exclusivamente basado en técnicas moleculares, omitiendo pruebas inmunológicas, serológicas y/o de cultivo celular.

En relación a lo anterior, en una convocatoria emitida en mayo del año 2016 por SENASICA, para obtener la "Aprobación como Laboratorio de Pruebas en Materia de Diagnóstico en Sanidad Acuícola" referida principalmente a enfermedades causadas por virus (SAGARPA, 2016), se establece a la PCR como única prueba diagnóstica requerida. Esto dista de la realidad del diagnóstico internacional, en el cual se deben de tomar en cuenta diversos factores propios de cada caso para decidir cuál o cuáles pruebas se deben utilizar.

Es importante aclarar que no se pretende demeritar el trabajo ni la competencia de los profesionales-técnicos de los laboratorios oficiales, los resultados emitidos, ni a las propias técnicas; en realidad la inconsistencia está en que para realizar el diagnóstico no se siguen los lineamientos y recomendaciones descritos en el Manual Acuático de la OIE, tal como incluso se establece en la Ley General de Pesca y Acuicultura Sustentables (SAGARPA, 2007). Por ejemplo, en el Manual Acuático de la OIE, en el caso de herpesvirus de la carpa koi se considera al PCR como la prueba de diagnóstico más sensible (OIE, 2015).

Varios laboratorios de referencia de la OIE pertenecen a universidades e institutos de investigación, y tienen reconocimiento de la propia OIE y de autoridades locales. Ante esta realidad, la autoridad sanitaria de México debería apoyarse en aquellos laboratorios que demuestren competencia en diagnóstico de enfermedades de peces basados en principios veterinarios y recomendaciones de la OIE. A este respecto, el Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal (CIESA) de la UAEMex es un laboratorio que está acreditado por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA) en el diagnóstico de IPNV basado en cultivo de células e identificación inmunológica (Ortega y Valladares, 2015; Ortega et al., 2016). SENASICA debiera respaldar procesos similares para diagnóstico de otras enfermedades virales de peces. El hecho de que la autoridad no brinde este reconocimiento pone en riesgo la continuación o sostenimiento de este proceso, implementado justamente para apoyar a la piscicultura del país.

Por otro lado, la convocatoria ya citada (SAGARPA, 2016) deja de lado a otras enfermedades o agentes infecciosos que están impactando a la piscicultura del país, tales como la Weisselosis, Franciselosis o enfermedades causadas por *Streptococcus spp*, ya que se solicita únicamente el diagnóstico para cinco enfermedades virales de peces, cuatro de ellas incluidas en la lista OIE (2016c), de las cuales sólo existe evidencia de su presencia en el país para el IPNV y el SVCV.

Con relación a lo anterior, no es práctico pedir que todos los laboratorios que realizan diagnóstico en piscicultura deban acreditarse en enfermedades de la lista OIE que no se han documentado en México. Prevenir la entrada de enfermedades de alto riesgo es básicamente una responsabilidad de las autoridades, mientras que los estudios de diagnóstico de rutina deben correr sin contratiempos, en lo posible apoyándose en otros laboratorios de universidades, institutos de investigación o particulares que cuenten con las herramientas de diagnóstico adecuadas.

Oportunidades y prioridades de la virología en la piscicultura de México

En este capítulo se han descrito las enfermedades virales de peces presentes en México, de las cuales únicamente la causada por el SVCV está incluida en la lista de enfermedades de la OIE. Por esta razón, los esfuerzos y estrategias de las autoridades deberían enfocarse a evitar la entrada de otros virus que no existen en el país; esto podría representar una ventaja, que en otro escenario incluso podría convertirlo en exportador de peces o sus productos, una situación que requiere estudios de diagnóstico de situación de éstas y otras enfermedades mediante pruebas recomendadas (OIE, 2016a y 2016b).

Si bien la autoridad sanitaria del país dispone de laboratorios de diagnóstico sanitario veterinario para animales terrestres que inclusive cuentan con reconocimiento internacional, en éstos no se realiza un diagnóstico sanitario integral para detectar enfermedades de peces, y principalmente basa su fortaleza en el diagnóstico molecular. Esto, además de que no cumple la recomendación internacional, no permite realizar un trabajo que fortalezca y proteja a la piscicultura del país; por tanto es necesario que se cuente con especialistas en las diferentes áreas del diagnóstico piscícola. Por ejemplo, enfermedades como la inflamación del músculo esquelético y del corazón (HSMI, por sus siglas en inglés) en el Salmón del Atlántico (*Salmo salar*), han sido diagnosticadas por evidencia histológica (Kongstorp et al., 2004); lo mismo que el síndrome de la marca roja (RMS por sus siglas en inglés) en donde, ante el fracaso en el aislamiento o identificación antigénica y molecular del posible agente etiológico, el diagnóstico se basa en las lesiones histológicas.

A diferencia de países que documentan el comportamiento de las enfermedades de peces en áreas y tiempos determinados

(Murray, 2006), en México no se lleva a cabo un ejercicio similar, por lo que es difícil conocer la condición sanitaria real de la piscicultura. Dentro de las enfermedades listadas por la OIE, hasta ahora únicamente se ha descrito en México la SVC, la cual aún no está reconocida por la autoridad sanitaria del país, por lo que se presenta la oportunidad de declarar la ausencia de otros virus que causan severas pérdidas económicas a la piscicultura mundial. Aparentemente la SVC está limitada a una región, por lo que se deberían enfocar esfuerzos y recursos a determinar que realmente así sea, de lo contrario se corre el riesgo de que suceda lo mismo que con la IPN (Ortega et al., 2016).

Las enfermedades representan uno de los principales obstáculos para el desarrollo de la piscicultura, y aunque pueden ocurrir indistintamente del nivel de desarrollo, producción o tecnificación de la actividad, son de mayor impacto cuando se carece de una estructura sanitaria sólida, que considere sistemas de diagnóstico y manejo eficientes (OIE, 2016a).

Conclusiones y recomendaciones

El incremento de la demanda de productos piscícolas y en consecuencia de la producción, obligará al aumento de actividades comerciales de peces y sus productos, lo que en el caso de México, por ser un país importador, representará amenazas para el sector, aunado a la influencia del cambio climático.

El país debe prepararse para atender emergencias sanitarias y proteger a la piscicultura de las enfermedades de la lista de la OIE (2016c), que principalmente son causadas por virus.

En esta sección se ha hablado del diagnóstico de enfermedades virales de peces y de la infraestructura con que se cuenta en el país para realizarlo; sin embargo, respecto a los virus aquí comentados, únicamente se ha investigado la posible procedencia del IPNV, las características del agente y su distribución en el país (Ortega y Valladares, 2015), por lo que es recomendable y necesario para el bien de la piscicultura nacional llevar a cabo estudios para conocer la distribución e impacto de los agentes infecciosos que se han identificado, así como fortalecer las acciones para evitar la introducción de otras enfermedades que representan riesgo para la piscicultura nacional.

La salud animal es asunto que debe estar bajo vigilancia y acción sostenida de la autoridad sanitaria, que debe tener capacidad de gestión y reacción para atender casos sospechosos, y dar seguimiento y monitoreo a los casos positivos; considerando que la epizootiología en acuicultura enfrenta retos diferentes a la de animales terrestres, es necesario que disponga de expertos en todos los campos de la sanidad acuícola y con laboratorios de diagnóstico homólogos a las exigencias internacionales, tal como establece la Ley General de Acuicultura y Pesca Responsables.

En su defecto, si las instancias oficiales no tienen posibilidad de cubrir los aspectos necesarios, como es montar cultivos celulares (proceso que establece OIE), será recomendable dar entrada y reconocimiento a aquellos laboratorios que tengan esa facilidad y que estén dispuestos a colaborar.

7.3.2 Virología de Crustáceos

Introducción

El cultivo de camarón o camaronicultura es posiblemente la actividad de producción animal más reciente. Nació en 1933 en Japón cuando fue posible producir y mantener los diferentes estadios larvarios del camarón kuruma (*Marsupenaeus japonicus*), completando su ciclo de vida en condiciones de laboratorio (Schafer, 1971).

Actualmente se cultivan alrededor de 62 especies de crustáceos en el mundo, pero los camarones peneidos son los más importantes tanto por volumen como por su valor (Fishstat 2015). En 2014 la producción de crustáceos cultivados fue de 6.9 millones de toneladas (9.3% del volumen total de especies producidas por acuicultura), con un valor de 36 mil millones de dólares. Los camarones peneidos aportaron 4.3 millones de toneladas (62% del total de crustáceos) con un valor mayor a 22 mil millones de dólares (FAO 2016a, 2016b).

No obstante, desde el 2013 grandes productores de camarón, como Tailandia y China, redujeron su producción debido a problemas sanitarios (FAO, 2016b). En ese mismo año, México sufrió una reducción del 50% de su producción por enfermedades infecciosas (Soto-Rodríguez et al., 2015). En la actualidad, éstas son un factor primordial que afecta la producción camaronícola y amenaza su desarrollo en varias partes del mundo (FAO, 2003).

Desde sus inicios la camaronicultura ha sufrido pérdidas por enfermedades infecciosas. Las enfermedades virales a menudo se han manifestado como grandes epizootias y graves pérdidas a los productores (Flegel 1997; Lightner & Redman 1998).

En 1974 se descubrió el primer virus de camarón (*Baculovirus penaei* [BP]) en la especie *Farfantepenaeus duorarum* en las costas del norte del Golfo de México (Couch, 1974). Poco después se reportaron en países de Asia y América más especies de virus que infectan camarones peneidos y otros crustáceos decápodos (Lightner 2011, Escobedo-Bonilla 2013). Algunos de ellos han causado grandes mortalidades a poblaciones en cultivo y silvestres en varios países (Cuadro 7.1). Es posible que los virus se encuentren en baja prevalencia en poblaciones silvestres de crustáceos, pero cuando los hospederos son mantenidos en condiciones de cultivo en grandes densidades y sometidos a estrés (manejo, calidad de agua, alimentación), pueden ocasionar graves epizootias.

Virus	Familia	Tamaño (nm) y/o forma de virion	Año de primer registro	Origen geográfico	Impacto económico global
Baculovirus penaei (BP)	<i>Baculoviridae</i>	312-320 L, 75-87 W, tetraédrico	1974	Golfo de México	desconocido
Monodon baculovirus (MBV)	<i>Baculoviridae</i>	267-326 L, 73-78 W baciliforme	1981	Taiwan	desconocido
Baculovirus de la necrosis de la glándula digestiva (BMNV)	<i>Baculoviridae</i>	260-330 L, 50-70 W, baciliforme	1981	Japón, Korea	desconocido
Virus de la necrosis infecciosa hematopoyética e hipodérmica (IHHNV)	<i>Parvoviridae</i>	18-26, icosaedro	1981	Hawai	0.5-1.0 billones USD
Parvovirus hepatopancreático (HPV)	<i>Parvoviridae</i>	18-26, icosaedro	1984	China, Singapur	desconocido
Virus del síndrome de cabeza amarilla (YHV)	<i>Roniviridae</i>	150-170 L, 40-50 W, baciliforme	1990	Tailandia	0.1-0.5 billones USD
Virus del síndrome de Taura (TSV)	<i>Dicistroviridae</i>	31-32, icosaedro	1992	Ecuador	1.0-2.0 billones USD
Virus del síndrome de mancha blanca (WSSV)	<i>Nimaviridae</i>	210-380 L, 70-167 W, baciliforme	1992	Taiwán	> 7.0 billones USD
Virus de mionecrosis infecciosa (IMNV)	<i>Totiviridae</i>	40 ± 1.3 nm, icosaedro	2002	Brasil	desconocido

En México, la camaronicultura como industria comenzó en la década de 1970 en sistemas de canales en Sonora, con el cultivo del camarón azul *Litopenaeus stylirostris* y el camarón café *F. californiensis*. En 1972 se inició el cultivo de camarón con post-larva silvestre en Sinaloa y en 1982 en Nayarit (Cabrera-Jimenez y García-Calderón, 1982). En esos años la producción de camarón dependía básicamente de hacer un buen manejo de los animales y cuidar la alimentación para obtener buena producción.

Desde mediados de la década de 1980 apareció el virus de la necrosis infecciosa hipodérmica y hematopoyética (IHHNV) en el noroeste de México y causó pérdidas a la acuicultura del camarón azul (Pantoja et al., 1999). Este patógeno contribuyó a que el camarón blanco *L. vannamei* se estableciera en varios cultivos del noroeste de México, ya que es menos susceptible a la infección por este virus (Lightner et al., 1983; Morales-Covarrubias y Chávez-Sánchez 1999). El IHHNV no causó mortalidad en cultivos de camarón blanco; solamente en infecciones agudas deforma el rostro y retarda el crecimiento (fig. 7.3). Por ello fue posible desarrollar cultivos semi-intensivos de camarón blanco y se redujo el cultivo de camarón azul.

En 1995 apareció el virus del síndrome de Taura (TSV), el cual provocó mortalidades de hasta 90% en el camarón blanco cultivado y en poblaciones silvestres (Escobedo-Bonilla 1999; Zarain-Herzberg et al., 2001). En contraste, el camarón azul resultó ser poco susceptible a este virus, por lo que los productores cambiaron la especie de cultivo al camarón azul, e incluso se generaron líneas de camarón resistentes a patógenos específicos (SPR) contra TSV tanto de camarón blanco como azul (Escobedo-Bonilla 1999; 2016). Con esto la camaronicultura en el noroeste de México superó el severo impacto que tuvo el TSV.



Figura 7.3. La infección por IHHNV retrasa el crecimiento y hace que la población de camarones tenga tallas muy diferentes, lo cual causa pérdidas a los productores aún cuando IHHNV no provoque mortalidad (fotografía de Escobedo-Bonilla).

No obstante, en 1999 otra epizootia causada por el virus del síndrome de mancha blanca (WSSV) causó altas mortalidades y grandes pérdidas a los productores del noroeste de México (figs. 7.4 a - c) (Galaviz-Silva et al., 2004), sin importar la especie o línea de camarón que cultivaron. Este virus sigue afectando la camaronicultura en México y en el mundo (Escobedo-Bonilla et al., 2008).

Debido al impacto que tienen las enfermedades causadas por virus en el cultivo de camarón y otros crustáceos, es importante contar con recursos humanos, técnicos e infraestructura especializados en virología, con el fin de estudiar dichas enfermedades y proponer métodos de diagnóstico y control que puedan contribuir

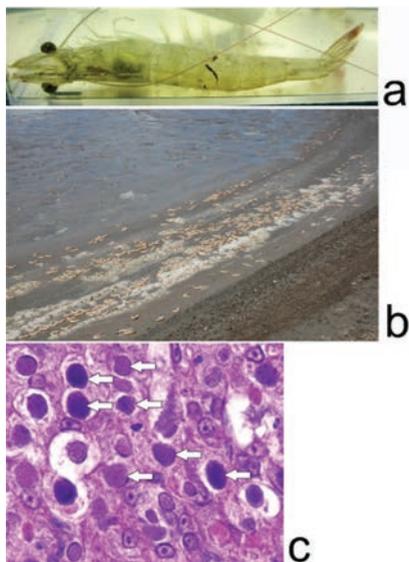


Figura 7.4. a) Signos clínicos (letargia, anorexia y coloración rojiza de urópodos) de un camarón infectado con WSSV. b) Apariencia de un brote infeccioso de WSSV en una granja. Los camarones muertos por la infección son llevados por oleaje a la orilla del estanque. c) cambios celulares (hipertrofia nuclear y cuerpos de inclusión basofílicos [flechas]) provocados por la infección de WSSV en estómago (fotografías de Escobedo-Bonilla).

a reducir el impacto de estos patógenos en la producción. Esta sección abordará algunos aspectos sobre la investigación virológica en el sector camaronícola del noroeste de México.

Tendencias internacionales

A nivel mundial, las investigaciones sobre enfermedades infecciosas causadas por virus en camaronicultura están enfocadas a cinco áreas principales: Líneas celulares de camarón, nuevos métodos de diagnóstico, interacción patógeno-hospedero a nivel molecular y celular, epizootiología molecular y metagenómica viral, y métodos de control. A continuación se describen estas áreas:

Líneas celulares de camarón

En vertebrados (incluyendo peces) e insectos existen líneas celulares continuas. En contraste, en invertebrados acuáticos (crustáceos o moluscos) no ha sido posible obtenerlas (Rinkevich 2005; Jayesh et al., 2012).

Desde hace 30 años se ha intentado producir cultivos primarios de células del camarón tigre negro *Penaeus monodon* con explantes de gónada y corazón (Chen et al., 1986). Desde entonces, diversos órganos y tejidos (linfoide, ovario, hepatopáncreas, hemocitos, etc.) han sido usados para explantes y cultivos celulares primarios (Wenfeng 2015). Con estos cultivos primarios se ha estimado el título infeccioso de virus como WSSV, el virus de cabeza amarilla

(YHV) y otros (Jayesh et al., 2012, Wenfeng 2015). El órgano linfóide de camarón es análogo al bazo de los vertebrados y ha sido usado exitosamente para producir cultivos celulares primarios y secundarios para estudiar el ciclo de replicación de WSSV (Itami et al., 1999; Jose et al., 2012; Wenfeng 2015).

Es seguro que continuarán los esfuerzos para obtener líneas celulares de camarón. Contar con cultivos celulares es muy importante para avanzar en el conocimiento de la patogénesis y otras características biológicas de virus que infectan invertebrados. Estos conocimientos ayudarán a entender los mecanismos de enfermedad, y servirán para proponer medidas de control eficaces contra ellas.

Métodos de diagnóstico

Métodos de diagnóstico rápidos, sencillos y altamente específicos son la alternativa de elección en áreas con poca infraestructura, especialmente en países en desarrollo o en lugares remotos como las granjas de camarón. El diagnóstico temprano de enfermedades virales representa la primera línea del manejo de enfermedades y estrategias de control (Yang et al., 2014).

Los nuevos métodos de diagnóstico incluyen inmunoensayos de flujo lateral (flow-through immunoassay [FTA]), los cuales son rápidos y sensibles para uso en campo (Patil et al., 2013). El FTA permite detectar patógenos virales como WSSV (Sithigorngul et al., 2006; Cheng et al., 2007) en una suspensión de tejidos de camarón, de forma semejante a las pruebas de embarazo caseras (Sajid et al., 2015). El FTA es semejante al formato dot-blot con anticuerpos y puede ser tan sensible como el PCR punto final (Patil et al., 2013). Por otro lado, la amplificación isotérmica de ácidos nucleicos en sus diversas versiones, es una técnica más simple y barata que el PCR y podría reemplazarla en campo (Craw y Balachandran 2012). Estas incluyen la amplificación isotérmica mediada por un lazo (loop-mediated isothermal amplification [LAMP]) (Kono et al., 2004; Jaroenram et al., 2009) y la amplificación de oligos cruzados (crosspriming amplification [CPA]) (Yang et al., 2014).

Ambas técnicas han detectado WSSV en camarón y son una opción de diagnóstico para uso en granjas. La amplificación con polimerasa-recombinasa (recombinase polymerase amplification [RPA]) es una técnica rápida cuantitativa que amplifica exponencialmente copias de DNA a temperaturas de 39 a 42 °C sin necesidad de preparar o tratar el DNA genómico. El RPA puede ser cuantitativo y tan sensible como el qPCR y se ha usado también para detectar WSSV (Xia et al., 2014).

Interacción patógeno-hospedero a nivel molecular y celular

Las nuevas tecnologías como la genómica, proteómica y metabolómica han sido aplicadas en varios aspectos de la acuicultura en los últimos 12 años, en programas de reproducción y selección de características de calidad, marcadores genéticos, aspectos inmunológicos, fisiológicos y de resistencia a enfermedades (Marks 2005; Dhar et al., 2008; Robalino et al., 2009; Rodrigues et al., 2012).

Actualmente se dispone de gran número de secuencias del DNA mitocondrial de varias especies de camarón incluyendo *L. vannamei*, *L. stylirostris* y *P. Monodon*. La caracterización de genes y sus productos se ha usado en los últimos años en el área de la camaronicultura como herramienta de selección reproductiva (Dhar et al., 2008) para conocer mecanismos moleculares en nutrición, sistema de defensa y estado de salud de especies de camarón (Robalino et al., 2009; Flegel y Sritunyalucksana 2011; Rodrigues et al., 2012). También se han generado miles de marcas de secuencias expresadas (expressed sequence tags [ESTs]) de especies de camarón y otros crustáceos que han contribuido a descubrir genes con función de defensa (Aoki y Hirono, 2005; Robalino et al., 2009). En cuanto a patógenos en camaronicultura, se han caracterizado proteínas estructurales y de regulación de la transcripción del virus WSSV (Tsai et al., 2004; Marks et al., 2005). A través de hibridación de supresión subtractiva (suppression subtractive hybridization [SSH]) se han identificado mRNAs que están sobre- o sub-regulados en infecciones virales (Wang et al., 2006; Robalino et al., 2009). Con esta técnica se ha determinado la sobre-regulación de genes del sistema de defensa del camarón y la sub-regulación de otros en camarones infectados con WSSV (Wang et al., 2006).

Estudios en genómica y transcriptómica han permitido determinar la variación genómica de aislados de WSSV y así conocer el patrón de dispersión del virus e identificar genes relacionados con la virulencia de diferentes aislados de este virus (Marks 2005). Por otro lado, a través de estudios proteómicos se han detectado patógenos virales y se han caracterizado las proteínas estructurales de WSSV (Huang et al., 2002; Tsai et al., 2004). Igualmente, se identificaron genes que regulan la replicación viral (Li et al., 2003) y la alteración de proteínas en el órgano linfóide de camarones infectados con YHV (Bourchoukarn et al., 2008).

Epizootiología molecular y metagenómica viral

La epizootiología molecular en camaronicultura comenzó en 2004 cuando se evaluaron seis regiones variables (ORF23/24, ORF14/15, ORF75, ORF94, ORF125, transposasa) y una región parcial de la DNA polimerasa del genoma de WSSV como marcadores genéticos (Marks et al., 2004) para identificar diferentes aislados de WSSV en ocho regiones de Vietnam. Se encontró que las regiones variables ORF75 y ORF125 son adecuadas para estudiar la dispersión del virus a nivel local o regional (Dieu et al., 2004). Además, se encontraron diferencias en la estructura genética de WSSV en diferentes áreas de cultivo de camarón, sobre todo en el número de

repeticiones en tandem de las regiones variables. Hubo correlación entre la estructura de la población de WSSV, el estatus de brotes infecciosos y el sistema de cultivo. El número de repeticiones en la región ORF94 de WSSV se correlacionó estadísticamente con brotes infecciosos. La presencia de genotipos mixtos de WSSV se correlacionó con menos brotes infecciosos en los estanques. El uso de marcadores moleculares como ORF94 y ORF125 puede predecir el resultado de infecciones de WSSV en estanques (Dieu 2010).

En estudios de metagenómica viral utilizando secuenciación masiva se encontró un nuevo circovirus y dos nodavirus en el camarón rosado (*F. duorarum*). La metagenómica viral puede aumentar el conocimiento de virus en la acuicultura/maricultura y mejorar los programas de monitoreo rutinario de patógenos en esta actividad (Alavandi y Poornima 2012).

Métodos de control

Desde los inicios de la camaronicultura han aparecido enfermedades virales que han causado pérdidas a la producción, y casi simultáneamente se han evaluado estrategias y productos con potencial antiviral para controlar epizootias.

Es posible que existan mecanismos antivirales específicos en el camarón, distintos al de vertebrados (Huang y Song, 1999). Observaciones en campo registraron que algunos animales supervivientes a brotes de WSSV son más resistentes a una segunda infección; esto se comprobó en condiciones experimentales, donde camarones supervivientes a una infección natural de WSSV tuvieron menor mortalidad que camarones sin exposición previa al virus cuando fueron inoculados con WSSV. Esto sugiere que el sistema de defensa del camarón puede activarse específicamente contra algún factor viral (Venegas et al., 2000). En esta lógica, se evaluaron distintas proteínas recombinantes virales (Witteveldt et al., 2004) o partículas virales inactivadas (Namikoshi et al., 2004) para activar el sistema de defensa antiviral. Estos trabajos reportaron mayor supervivencia en los camarones tratados.

Otros productos con posible efecto antiviral contra WSSV incluyen inmunoestimulantes (Sritunyalucksana et al., 1999) y probióticos (Ninawe y Selvin 2009). También se han evaluado plásmidos de DNA con genes que codifican proteínas estructurales de WSSV, los que mostraron una protección de 23 - 50% y el efecto antiviral duró hasta 50 días después del tratamiento (Rout et al., 2007).

El sistema de RNA de interferencia (RNAi) puede ser utilizado como una tecnología eficaz contra virus de camarón. En 2004 se demostró su presencia en el camarón y ha sido evaluado contra virus como TSV, YHV y WSSV (Robalino et al., 2004; Yodmuang et al., 2006; Escobedo-Bonilla et al., 2015). Se han propuesto formas de producir masivamente estas moléculas y de administrarlas por vía oral (Sarathi et al., 2010) para activar el sistema RNAi en camarón. Se ha reportado que tanto siRNAs como RNAdc activan este sistema.

En México se han producido moléculas de RNA de interferencia contra genes que codifican por proteínas estructurales (Mejía-Ruíz et al., 2011) y no estructurales (Escobedo-Bonilla et al., 2015) de WSSV. Las moléculas de RNAi fueron las más efectivas contra el virus. El RNAi podría ser un método muy eficaz para reducir el impacto de enfermedades virales en campo, el cual podría ser económicamente viable una vez que se puedan producir a gran escala y administrar de forma masiva en los estanques.

Estado del desarrollo del área en el país. Necesidades particulares y prioridades para México

La zona noroeste de México concentra el 88 % de la producción de camarón por acuicultura y el 95% de la superficie de cultivo en el país. En 2013 la producción de camarón cultivado tuvo un valor de casi cuatro mil millones de pesos (Comisión Nacional de Acuicultura y Pesca, CONAPESCA, 2014).

A pesar de que la camaronicultura es una de las principales actividades de producción primaria, hay muchos rezagos en aspectos de sanidad animal donde incide la virología. Es evidente la falta en las granjas de personal técnico con conocimientos en patología/virología. También hay pocos investigadores expertos en estas áreas y son escasos tanto los laboratorios como los equipos disponibles para llevar a cabo investigación básica en diferentes aspectos de la replicación viral y de la interacción patógeno-hospedero, o bien para desarrollar y evaluar productos biotecnológicos para control viral.

Es necesario resolver estas deficiencias en el corto plazo, las cuales representan algunas de las necesidades más apremiantes en este campo, con el fin de ofrecer alternativas de manejo y control de las enfermedades virales en camaronicultura. Para esto, es necesario contar con apoyos económicos, académicos y de difusión para incentivar que estudiantes de nivel licenciatura y posgrado se interesen por las áreas de patología/virología/epizootiología de enfermedades virales en camarón.

Las técnicas de diagnóstico que se utilizan actualmente están basadas en PCR punto final y únicamente algunos centros de investigación cuentan con equipos y personal entrenado para hacer análisis con PCR tiempo real para cuantificar carga viral o medir la expresión de genes virales o genes de defensa del hospedero.

También es necesario desarrollar e implementar otras técnicas virológicas y moleculares para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades virales en camaronicultura. Estas incluyen inmunoensayos (ELISA, inmunofluorescencia indirecta [IIF], inmunohistoquímica [IHC]), que son técnicas usadas como estándares de oro en virología, y que actualmente ningún centro de investigación relacionado con camaronicultura está aplicando en el noroeste de México.

También podrían desarrollarse métodos rápidos de diagnóstico como el inmunoensayo de flujo lateral. Técnicas moleculares como hibridación *in situ* [ISH] y tinciones dobles (anticuerpo-sonda de DNA), pueden también aplicarse en la investigación de la interacción hospedero-patógeno en camaronicultura. Otras técnicas moleculares para diagnóstico rápido que podrían aplicarse en campo serían el dot-blot con sondas de DNA marcadas con cromóforos.

Los productos para el control de virus en camaronicultura cuyo potencial se está estudiando actualmente son los probióticos y el RNA. Los probióticos pueden secretar una serie de moléculas que estimulen al sistema de defensa y con ello dificultar la entrada de patógenos al organismo, contribuyendo a mantener la salud del animal.

Actualmente, se estudia el efecto de la aplicación de probióticos en estanques como parte de bioflocs en sistemas de cultivo semi-intensivo hasta super-intensivo. Los bioflocs son la comunidad de microorganismos (bacterias, hongos, algas, protozoarios, zooplancton) que existe en sistemas de cultivo con alta densidad de siembra y bajo recambio de agua. Como resultado de estos sistemas, se producen grandes cantidades de nutrientes, y por el bajo recambio de agua, los nutrientes se acumulan en los sistemas, contribuyendo a la proliferación de la comunidad de microorganismos.

En México se han hecho estudios con RNAi como estrategia de control y se han obtenido resultados muy alentadores, pero hace falta apoyo económico del gobierno así como de los productores para avanzar en la producción masiva y de bajo costo de las moléculas efectoras de RNA de doble cadena, y evaluar su eficacia en condiciones de campo. Esta estrategia es muy prometedora como método preventivo contra WSSV y otros patógenos virales en camaronicultura.

Respecto a infraestructura, no existe un laboratorio regional de virología/patología en la zona norte de Sinaloa para hacer investigación y desarrollo tecnológico en virología y control. Esta zona representa la mayor superficie de cultivo de camarón del noroeste y del país (45%) y se produce alrededor del 30% de todo el camarón cultivado en México. Ha habido esfuerzos para establecer un Laboratorio de Virología y Patología Molecular en el CIIDIR-IPN Sinaloa, pero no se ha podido concretar. Se considera prioritario contar con este laboratorio para fortalecer la investigación en enfermedades virales de camarón en áreas de patogénesis, interacción patógeno-hospedero y control, y donde se pueden hacer estudios de virología en camaronicultura, implementar técnicas virológicas para estudiar enfermedades y aplicar métodos de control viral en camarón y otras especies, así como capacitar personal técnico en centros de investigación y en las granjas de producción. El apoyo de la Red Mexicana de Virología para gestionar este proyecto es muy importante.

Actualmente se está formando un Cluster Acuícola que agrupa a distintos actores (productores, proveedores, centros de investigación y órganos del Estado, entre otros) del sistema camarón en Sinaloa para resolver los diferentes problemas que afectan a la camaricultura, incluyendo las enfermedades. En este Cluster, la academia apoyará los proyectos que los miembros definan como prioritarios para el desarrollo e impulso de la actividad. Se espera que aspectos de sanidad y control de enfermedades sean temas prioritarios y que incluyan proyectos como el desarrollo y evaluación de productos antivirales como moléculas de dsRNA, o el uso de probióticos, entre otros.

Conclusiones y recomendaciones

La camaricultura en México es una actividad relevante porque genera empleo en sectores vulnerables y produce alimento de alta calidad proteica. El país tiene la capacidad de aumentar la superficie de cultivo y el volumen de producción, pero antes tiene que resolver varios problemas, incluyendo el de las enfermedades virales.

Con el fin de reducir el impacto de infecciones virales se han desarrollado y evaluado experimentalmente algunas estrategias prometedoras, pero aún falta evaluarlas en campo. La necesidad de la industria de recursos humanos que hagan frente a las enfermedades y propongan métodos profilácticos o de control eficaces, hacen que la investigación en las áreas de patología/virología de camarón sea una herramienta valiosa para el desarrollo de esta actividad. Por ello es necesario motivar a los estudiantes de nivel licenciatura y posgrado para incorporarse a proyectos en las áreas de patología/virología/epizootiología de enfermedades virales en camarón, y contar con la infraestructura adecuada para llevar a cabo las tareas de investigación, formación de recursos humanos y vinculación con el sector productivo.

Se considera imperativo generar un laboratorio regional de virología y patología molecular en la zona norte de Sinaloa para contribuir con dichos objetivos.

7.3.3 Virología de Moluscos

Introducción

Los moluscos bivalvos y gasterópodos son invertebrados que se caracterizan por tener un cuerpo blando cubierto; en el caso de los moluscos bivalvos, por una concha formada por dos valvas unidas por una charnela o bisagra, mientras que los gasterópodos están cubiertos por una concha simple. Los moluscos bivalvos incluyen ostiones, mejillones y almejas mientras que los moluscos gasterópodos incluyen a los abulones. Ambos grupos habitan los litorales de todo el mundo y han sido utilizados como fuente de alimento rico en proteínas, además de ser usados como ornamento.

La enorme demanda de alimentos que actualmente requiere la población humana (> 7.5 mil millones de personas) ha propiciado la sobre-explotación de las poblaciones naturales de estos animales y ha impulsado su cultivo. Los moluscos bivalvos, por ser consumidores primarios filtro-alimentadores, no requieren de alimentación artificial para su engorda y se cultivan exitosamente en todo el mundo. Los abulones, por su parte, son herbívoros, y su cultivo se ha desarrollado con éxito especialmente en Asia.

De acuerdo con las estadísticas de la FAO (2012), en 2010 los moluscos representaron el 23.6% de la producción pesquera mundial, incluyendo pesca y acuicultura. La producción de moluscos bivalvos por pesca y acuicultura se ha incrementado en los últimos 50 años de casi 1 millón de toneladas en 1950 a cerca de 13.1 millones de toneladas en 2010.

Los principales componentes de la producción de moluscos en 2010 fueron las almejas, los ostiones y los mejillones. Entre los principales productores de moluscos cultivados están China, Japón, Estados Unidos, la República de Corea, Tailandia, Francia, España, Chile y México. El cultivo de moluscos bivalvos en América Latina y el Caribe alcanzó en el 2005 128,410 toneladas con un valor estimado en 432 millones de dólares (Lovatelli et al., 2008). Por otra parte, el cultivo de moluscos gasterópodos, representados por los abulones (*Haliotis* spp.), ha cobrado gran importancia a nivel mundial por su elevado precio en el mercado y la generación de divisas. En 2013 su producción por cultivo a nivel mundial alcanzó las 103,464 toneladas (Cook, 2014; Hoshino et al., 2015).

Las enfermedades en el cultivo de los moluscos bivalvos y gasterópodos resultan devastadoras, y es importante comprender esto para que esta actividad continúe con éxito. Estos grupos de moluscos se ven afectados por diversas enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias, hongos, protozoos y metazoos. De éstas, las enfermedades virales son de especial importancia por el efecto negativo que tienen sobre las poblaciones y su muy difícil prevención y control.

Entre las enfermedades que mayores pérdidas causan en la producción de ostreidos y haliótidos cultivados en el mundo, están las causadas por el herpesvirus del ostión HVOs-1 y el herpesvirus de la ganglioneuritis del abulón, ambos de la familia *Malacoherpesviridae* (Davison et al., 2009; Savin et al., 2010). El HVOs-1 y sus variedades han causado pérdidas catastróficas. En Francia, la producción del ostión del Pacífico, *Crassostrea gigas*, cayó de 130,000 toneladas en 2008 a 80,000 toneladas en 2011 después de la aparición de un brote del HVOs-1 μ Var (Richez, 2012).

Por otra parte, el virus de la ganglioneuritis que afecta al sistema nervioso del abulón de labio verde (*Haliotis laevis*), abulón de labio negro (*Haliotis rubra*) y a los híbridos de dichas especies, provocó mortalidades que alcanzaron del 70 al 80% entre los abulones cultivados en Taiwán en 2003 (Chang et al., 2005).

Hoy se sabe que además de *Herpesvirus*, existen miembros de las familias *Iridoviridae*, *Papovaviridae*, *Togaviridae*, *Retroviridae* y *Reoviridae* que afectan a los moluscos bivalvos y gasterópodos (Farley et al., 1972; Comps et al., 1976; Meyers, 1979; Elston, 1997; Elston y Wilkinson, 1985; Kitamura et al., 2002). Si bien los estudios de virología en moluscos se han visto limitados por la carencia de líneas celulares apropiadas, la epizootiología y la virología molecular han permitido tener importantes avances que han servido para implementar estrategias de mitigación de las enfermedades virales.

Por otro lado, se están evaluando nuevos métodos de control de enfermedades en moluscos, como el uso de bacteriófagos, lo que representa otra vertiente prometedora de la virología en este campo. Hay que destacar que en el medio acuático, las condiciones propias del cultivo de moluscos en aguas costeras abiertas hacen particularmente difícil prevenir y/o controlar este tipo de enfermedades. A continuación se describen los principales grupos de virus, su efecto en la producción y su posible control.

Principales virus de moluscos

Herpesvirus del ostión HVOs-1

La primera descripción de un virus tipo herpes en moluscos fue documentada por Farley et al. (1972) en el ostión Americano *Crassostrea virginica* sin que llamara mucho la atención de productores e investigadores. En 1991 un herpesvirus fue considerado el agente causal de altas mortalidades de larvas del ostión del Pacífico *C. gigas* en Francia y en Nueva Zelanda (Hine et al., 1992; Nicolas et al., 1992). En el verano de 1992 y 1993 episodios esporádicos de altas mortalidades (80-100%) de larvas se registraron en varios laboratorios larvarios en Francia, que nuevamente se asociaron con la presencia de herpesvirus (Renault et al., 1994). Otras infecciones por herpesvirus fueron registradas en Francia en semillas y larvas en la ostra plana *Ostrea edulis* (Comps y Cochenec 1993; Renault et al., 2001). Este tipo de virus también se encontró en adultos de la ostra australiana *O. angasi* (Hine y Thorne, 1997), en larvas de la ostra chilena *Tiostrea chilensis* en Nueva Zelanda (Hine, 1997; Hine et al., 1998), en larvas de la almeja Manila *Ruditapes philippinarum* y en larvas de los pectínidos *Pecten maximus* en Francia y *Chlamys farreii* en China (Renault y Lipart, 1998; Arzul et al., 2001a; Arzul et al., 2001b; Renault y Arzul, 2001; Tang et al., 2010). También se ha encontrado en juveniles de la almeja mano de león *Nodipecten subnodosus* (Cáceres-Martínez y Vásquez-Yeomans, 2011) y en semilla del ostión Kumamoto *Crassostrea sikamea* en México (Cáceres-Martínez y Vásquez-Yeomans, 2013).

El herpesvirus del ostión fue clasificado como miembro de la familia *Herpesviridae*, bajo el nombre de Herpesvirus del Ostión 1 (HVOs-1) (Minson et al., 2000). En 2005, Davison et al. caracterizaron morfológica y genéticamente al HVOs-1 utilizando técnicas de crio-microscopía electrónica y de biología molecular. La secuenciación de las proteínas de la cápside mostró que el

HVOs-1 representa un tercer tipo de herpesvirus, comprendido dentro de la familia *Malacoherpesviridae*. En el verano del 2008 se registraron en Francia mortalidades dramáticas (80 al 100%) de *C. gigas* (Cochennec-Laureau et al., 2009). El análisis genético demostró que se trataba de una forma más virulenta del mismo virus, que se denominó como HVOs-1 μ Var (Segarra et al., 2010). Actualmente se sugiere que existen distintas variedades del HVOs-1 en Francia y otras regiones del mundo, pero su completa caracterización y sus posibles diferencias en virulencia no se han establecido con claridad (Friedman et al., 2005; Moss et al., 2007; Chávez-Romero et al., 2011; Martenot et al., 2011).

La patogénesis de este herpesvirus se demostró por transmisión experimental de la enfermedad a larvas axénicas de *C. gigas* (Le Deuff et al., 1994). Le Deuff et al. (1996) encontraron que altas temperaturas (25-26°C) promovieron una producción temprana de partículas virales, asociadas con elevadas mortalidades de larvas del ostión del Pacífico *C. gigas*, con respecto a menores temperaturas (22-23 °C). Este trabajo, y otros (Le Deuff et al., 1996; Sauvage et al., 2009), sugieren que un incremento rápido en la temperatura del agua debe considerarse como un factor crítico en el desarrollo de la enfermedad. Por su parte, Arzul et al. (2001c) demostraron la transmisión viral interespecífica del herpesvirus entre la almeja manila *Ruditapes philippinarum* y *C. gigas*, así como de *C. gigas* a larvas de los ostreidos *Crassostrea angulata*, *Crassostrea rivularis* y *Ostrea edulis*. Se desconoce si esta transmisión se presenta en poblaciones silvestres o sólo en laboratorios de producción larvaria.

Los herpesvirus se han encontrado en larvas y semillas y en muy pocos casos en adultos, lo que sugiere que los adultos son menos susceptibles a la enfermedad, pero podrían actuar como portadores asintomáticos (Arzul et al., 2002; Vásquez-Yeomans et al., 2010). Se ha sugerido que después de la infección primaria, el virus es capaz de permanecer en su hospedero sin inducir la enfermedad o mortalidad (Arzul et al., 2002). Esta capacidad de persistir es común en todos los miembros de la familia *Herpesviridae* (Davison, 2010).

También se sospecha de una posible transmisión vertical ya que Hine et al. (1992) encontraron infecciones de HVOs-1 en larvas de seis días de edad provenientes de padres infectados, pero no así en larvas de otros reproductores de diferente origen. En contraste, Barbosa et al. (2005) reportaron que la detección de DNA viral en progenitores no corresponde sistemáticamente a una infección de la progenie, y también sugieren que las hembras infectadas por el HVOs-1 pueden transmitir algún tipo de protección o resistencia a su progenie contra la infección viral. Se requieren más estudios para confirmar si existe o no transmisión vertical.

Otro factor a destacar en los episodios de mortalidad de ostión asociados a herpesvirus (HVOs-1 y HVOs-1 μ Var) es que se han encontrado infecciones concurrentes con *Vibrio splendidus* y otros vibrios (Dégremont, 2011; Renault, 2011).

Las primeras evidencias de la presencia de virus tipo herpes en *C. gigas* cultivado en Baja California fueron hechas por microscopía electrónica de transmisión (Vásquez-Yeomans et al., 2004a) (fig. 7.5). Posteriormente se confirmó mediante pruebas moleculares (PCR e hibridación *in situ*) que el virus corresponde al herpesvirus del ostión HVOs-1 (Vásquez-Yeomans y Cáceres-Martínez, 2004b; Vásquez-Yeomans, 2006; Vásquez-Yeomans et al., 2010). Más tarde se reportó la posible existencia de diferentes variedades del HVOs-1 en el noroeste de México (Chávez, 2011; Chávez et al., 2011).

El seguimiento de episodios de mortalidad en el noroeste de México mediante análisis moleculares ha permitido observar su asociación directa con el HVOs-1 (Cáceres-Martínez y Vásquez-Yeomans, 2013). Los episodios de mortalidades son recurrentes; en Baja California suceden principalmente en verano-otoño y en Baja California Sur y Sonora en invierno-primavera, coincidentes con cambios abruptos de temperatura, confirmando las observaciones de Le Deuff et al. (1996) y Sauvage et al. (2009) mencionadas anteriormente. Los organismos afectados son fundamentalmente semilla, con rango de talla de 2 a 30 mm. También son afectados los “juveniles” de hasta 60 mm de longitud total de la concha, lo cual también coincide con los reportes con relación a que los ostiones adultos son menos susceptibles a la enfermedad.

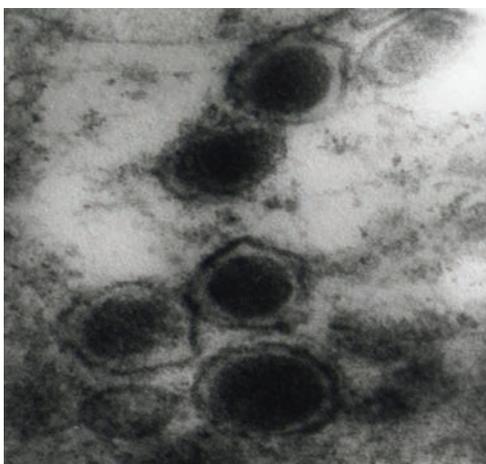


Figura 7.5.- Herpesvirus del ostión Japonés *Crassostrea gigas* cultivado en Baja California, México, observado por microscopía electrónica de transmisión (fotografía de Cáceres-Martínez).

En Francia, Irlanda, Australia y otros países en donde se ha detectado al HVOs-1 y/o sus variedades, se han establecido programas de manejo y control de la enfermedad (Richez, 2012).

En México, Cáceres-Martínez y Vásquez-Yeomans (2013) han sugerido las siguientes medidas de manejo para prevenir y controlar al herpesvirus del ostión:

- Evitar la introducción de moluscos bivalvos provenientes de zonas con antecedentes de presencia de HVOs-1y HVOs-1 μ Var y evitar la exportación de organismos provenientes de zonas con antecedentes de presencia HVOs-1y HVOs-1 μ Var hacia zonas libres de herpesvirus.
- Después de la aparición del HVOs-1 μ Var, nuevas variantes siguen emergiendo (Martenot et al., 2011; Chávez, 2011; Chávez et al., 2011). El número de mutaciones depende del número de ciclos de replicación durante la fase infectiva del virus (Shors, 2008); por lo tanto, es sumamente importante controlar los eventos de mortalidad ya que estos pueden favorecer la aparición de mutantes.
- En la medida de lo posible, después de un brote de herpesvirus del ostión es necesario sanitizar la instalación y/o antes del cultivo. Los ostiones muertos, incluyendo las conchas, deben ser retirados y tratados con cloro.
- Solicitar los certificados sanitarios para la comercialización de moluscos bivalvos.
- Vigilar el cumplimiento de las buenas prácticas de producción acuícola.
- Evitar la introducción de especies exóticas sin un estudio previo de carga parasitaria.

Ganglioneuritis viral del abulón (GVA)

El primer registro de un episodio de mortalidad masiva de abulones cultivados asociados a un herpesvirus ocurrió en Taiwán en enero de 2003 (Chang et al., 2005). La mortalidad del abulón *Haliotis diversicolor supertexta* fue de 70 - 80% y afectó tanto a juveniles como adultos. Análisis por histopatología, microscopía electrónica de transmisión e infectología demostraron la presencia de un herpesvirus que afectaba a los ganglios del sistema nervioso. El análisis genético del virus, mostró un alto grado de similitud de secuencia en tres regiones comunes y parecen compartir ascendencia con el HVOs-1 del ostión (OIE, 2012; Savin et al., 2010). Este virus del abulón se ha incorporado tentativamente, como el segundo miembro de la clase *Malacoherpesviridae*. En este sentido, Savin et al. (2010) sugieren la creación del género *Haliotivirus*.

A esta enfermedad se le denominó ganglioneuritis viral del abulón (GVA) y se trata de una enfermedad aguda altamente contagiosa para diferentes especies de abulón (*Haliotis laevigata*, *Haliotis rubra*, su híbrido y *H. diversicolor supertexta*), como se reportó en Australia y Taiwán (Chang et al., 2005; Crane et al., 2013; Hooper et al., 2007; OIE, 2012). Los signos externos de la enfermedad comprenden retracción del manto y rigidez muscular; a nivel tisular se aprecia que el sistema nervioso es el tejido blanco primario para la infección. También se observan lesiones en el tejido

nervioso y en el tejido muscular del pie así como en el esófago e intestino (Chang et al., 2005).

Los ensayos de infectología, realizados por los mismos autores, utilizando el sobrenadante de un filtrado de tejido infectado de *H. diversicolor supertexta*, indujeron el 100% de mortalidad tres días después de la aparición de signos clínicos. Este mismo cuadro clínico asociado con mortalidades inusuales en el abulón de labio verde *Haliotis laevis*, y de labio negro *Haliotis rubra*, así como sus híbridos, se presentó en el sur de Australia en diciembre de 2005 y enero de 2006.

No se conocen tratamientos antivirales y, si los hubiera, su aplicación en condiciones de cultivo representa todo un reto tecnológico, ya que es prácticamente imposible suministrar el medicamento vía inyección a organismos que viven dentro de su concha o disueltos en el agua en ambientes costeros abiertos en donde es imposible controlar a las corrientes y mareas. En su caso, un tratamiento antiviral solamente podría ser utilizado en condiciones de producción de moluscos en laboratorio. Por ello, la prevención y el extremar medidas de bioseguridad en granja y en las pesquerías representan la mejor opción para controlar esta enfermedad. La OIE recomienda controlar estrictamente el movimiento de lotes y, en caso de que se produzca un brote, se recomienda la destrucción del lote afectado, la desinfección del agua y equipos y extremar las medidas de bioseguridad (OIE, 2012).

Iridovirus

El primer reporte de observaciones ultraestructurales de virus asociados a mortalidades masivas en el ostión portugués, *C. angulata*, se debe a Comps et al. (1976), que mencionan la presencia de zonas con partículas virales en el citoplasma de células hipertrofiadas o células gigantes polimórficas. Las características mostradas, y en particular su modo de desarrollo, lo relacionan con el grupo de los iridovirus. Estos virus causaron mortalidades tan significativas que destruyeron casi totalmente los cultivos del ostión *C. angulata* en Francia. Posteriormente esta enfermedad se reportó en *C. angulata* y *C. gigas* de España y Portugal, aunque no se obtuvo información sobre el modo de transmisión del virus ni se indujo experimentalmente la enfermedad. Mortalidades masivas en larvas de *C. angulata* en Francia entre 1970 y 1973 también fueron atribuidas a un Iridovirus. Esta enfermedad se denominó infección hemocítica viral o HIV. Los organismos mostraron una decoloración en la glándula digestiva, ruptura del tejido conectivo e infiltración hemocítica (Comps et al., 1976).

En 1978, Leibovitz et al. atribuyeron mortalidades de larvas de *C. gigas* a un virus tipo iridovirus. El virus afectó a larvas de 150 µm y causó lesiones en el velo y otros epitelios ciliados, por lo que se conoce como enfermedad del velo del ostión (Oyster Velar Virus Disease, OVVD). La presencia estacional de la OVVD sugiere que existe uno o varios hospederos secundarios que funcionan

como reservorios y que permiten reinfectar a las larvas de ostión. Una posibilidad del hospedero alternativo pudieran ser los ostiones adultos, pero no se han encontrado evidencias de la presencia del virus en los organismos adultos. Actualmente se desconocen los factores ambientales que afectan la susceptibilidad de las larvas a esta enfermedad y no ha habido nuevos reportes de mortalidades inusuales asociadas con este tipo de virus.

Papilomavirus

La presencia de un virus de la familia *Papillomaviridae* se ha asociado con la hipertrofia en células gonádicas en el ostión americano *C. virginica* en Estados Unidos y Canadá (Farley, 1976; McGladdery y Stephenson, 1994). La replicación viral provoca una hipertrofia masiva de los gametos y del epitelio germinal, lo que se conoce como hipertrofia gametocítica viral (HGV). Aunque se aprecia una respuesta celular del hospedero con la agregación de hemocitos, su presencia no se ha asociado a mortalidades masivas (Meyers, 1981; Winstead et al., 1998; McGladdery, 1999). Infecciones similares se reportan en *C. gigas* cultivado en México sin consecuencias en la producción (Cáceres-Martínez y Vásquez- Yeomans 2003).

Otros virus

Virus de la familia *Birnaviridae* han sido aislados de la glándula digestiva de *Tellina tenuis*, *C. gigas*, *C. virginica* y *O. edulis* utilizando líneas celulares de peces. Infecciones experimentales con estos virus en ostión causaron extensas infiltraciones hemocíticas y necrosis en la glándula digestiva, pero no se ha determinado con claridad su efecto en la mortalidad de los hospederos y por tanto su relación con pérdidas económicas.

Las enfermedades virales en moluscos comienzan a emerger, no porque no existiesen anteriormente, sino porque hay nuevas y mejores herramientas que ayudan a detectar y estudiar los virus de invertebrados. Hoy se sabe que virus de las familias *Togaviridae*, *Retroviridae* y *Reoviridae* también afectan a los moluscos (Vásquez- Yeomans, 2006).

Sin duda alguna la importancia de estas enfermedades de invertebrados de gran valor económico, como el camarón, han impulsado su estudio en otras especies.

Tendencias internacionales

A principios del siglo XX se sugirió el uso de bacteriófagos como agentes terapéuticos para bacterias patógenas como una alternativa ante la aparición de resistencias a los antibióticos. Actualmente, la preparación de fagos purificados y el conocimiento molecular de los mismos hacen que esta sea una alternativa terapéutica viable (Ronda et al., 2003).

En la acuicultura se han logrado aislar los fagos de la familia *Siphoviridae* PLgY y PLgW, que infectan a *Lactococcus garviae*, bacteria oportunista que ha causado graves pérdidas del jurel (*Seriola quinqueradiata*), pez marino muy apreciado en Japón. Los resultados han sido promisorios (Nakai et al., 1999; Nakai y Park, 2002). También se han aislado los fagos PPpW-3 (*Myoviridae*) y PPp-W4 (*Siphoviridae*) y se han usado experimentalmente contra *Pseudomonas plecoglossicida*, bacteria altamente patógena para el ayu (*Plecoglossus altivelis*), un pez de agua dulce muy valorado en Japón y los resultados han sido también prometedores (Park et al., 2000). Recientemente se ha descubierto a un bacteriófago del orden *Caudovirales*, provisionalmente considerado dentro de la familia *Siphoviridae* (Cruz-Flores y Cáceres-Martínez, 2016), que infecta a la procariota intracelular del orden *Rickettsiales* (*Candidatus Xenohalotis californiensis*) y que es el agente causal del síndrome de deshidratación del abulón (enfermedad de declaración obligatoria ante la OIE), que podría ser usado en fagoterapia para controlar esta enfermedad (Friedman et al., 2014).

Otra de las líneas de investigación obligadas en materia de virus en moluscos es la obtención de líneas celulares apropiadas que permitan estudiar a los virus. Si bien para el estudio de vertebrados, y en particular de peces, existen diversas líneas celulares (Pandey, 2013), en el caso de moluscos solo existe una línea celular del caracol de agua dulce *Biomphalaria glabrata* y no se ha usado para el estudio de virus (Yoshino et al., 2013).

Existen algunos trabajos para obtener líneas primarias celulares o líneas inmortales de abulón (*Haliotis* spp.) (Van Der Merwe et al., 2010; Kim et al., 2014), pero se requiere mayor investigación para lograr obtener dichas líneas. Las herramientas moleculares disponibles hoy en día, sin duda ayudarán a impulsar el avance de la virología en moluscos bivalvos y gasterópodos. En este sentido, es indispensable la colaboración entre grupos que se dedican al estudio de la virología en toda la escala zoológica (mamíferos, vertebrados e invertebrados).

Finalmente, es importante destacar que en particular los moluscos bivalvos, al ser filtro-alimentadores, pueden retener virus que sin ser patógenos para ellos sí pueden ser zoonóticos; tal es el caso del virus de la hepatitis humana, por lo cual es altamente recomendable consumir moluscos bivalvos únicamente de zonas certificadas por las autoridades sanitarias correspondientes.

Estado del desarrollo de la virología de moluscos en México

El desarrollo de la virología de moluscos en México país es incipiente. Los pocos estudios hechos se deben al herpesvirus de ostión HVOs-1.

Los primeros indicios sobre la presencia de enfermedades virales en ostiones cultivados ocurrió en 1997–1998, cuando se realizaron muestreos de *C. gigas* afectados por mortalidades inusuales

en la Bahía de San Quintín, Baja California (Cáceres-Martínez y Vásquez-Yeomans 2003). La revisión de las muestras indicó una alta prevalencia e intensidad de ejemplares con las branquias erosionadas cuyo análisis histológico reveló la presencia de células gigantes. Estas lesiones mostraron una gran similitud con aquellas asociadas a una infección por iridovirus en el ostión portugués *C. angulata* (Comps et al., 1976). Posteriormente se demostró que se trataba del herpesvirus del ostión HVOs-1 (Vásquez-Yeomans et al., 2004a; Vásquez-Yeomans et al., 2010).

A partir de su descubrimiento, los escasos estudios realizados sobre el HVOs-1 en México se han orientado a estimar su estacionalidad, impacto en la producción y a establecer medidas de manejo, por parte de los productores, para su control (Cáceres-Martínez y Vásquez-Yeomans 2013).

Prioridades de investigación en la virología de moluscos en México

Se considera prioritario hacer estudios sobre la caracterización molecular de herpesvirus de ostión, debido al efecto negativo que tiene en la producción ostrícola del noroeste de México. También es necesario determinar si las variedades encontradas están asociadas con una mayor virulencia. Se requiere entender la dinámica de la infección viral en cultivos y diseñar estrategias para su control.

Se requiere de un programa multidisciplinario de investigación a nivel del noroeste de México, que es la zona en donde se encuentra el HVOs-1, para generar los conocimientos básicos y aplicados para controlar a este virus. Es necesario ampliar el estudio de la virología de moluscos a virus emergentes y a virus que sin ser patógenos para los moluscos, sí puedan ser zoonóticos.

Finalmente, es importante el estudio de los virus con fines terapéuticos, tal como lo podría ser el uso de bacteriófagos para el control de enfermedades bacterianas de moluscos, como el caso del bacteriófago hiperparásito de la rickettsia que afecta al abulón.

Conclusiones y recomendaciones

El aumento en la demanda de moluscos bivalvos y gasterópodos en México y en el mundo para consumo humano, y la necesidad de proteger los bancos naturales de estas especies, ha favorecido el desarrollo de tecnologías de cultivo; sin embargo, inherente a este desarrollo está el conocimiento, prevención y control de las enfermedades que les afectan directamente y de aquellas que pueden ser transmitidas al ser humano por su consumo.

Entre estas enfermedades, las causadas por virus son de muy alto impacto, no sólo por la naturaleza propia de infecciones virales, sino también por la dificultad de implementar medidas de control

en ambientes costeros. La principal enfermedad viral que afecta a la producción de moluscos en México es el herpesvirus del ostión HVOs-1. En este sentido, se requiere de un programa multidisciplinario de investigación que genere las bases científicas para entender con precisión la dinámica de esta enfermedad y lograr su prevención y control. Este programa podría ser apoyado por la Red Mexicana de Virología, mediante la participación de expertos.

Es necesario el reconocimiento y fortalecimiento, por parte de SENASICA, de los laboratorios de diagnóstico virológico especializado que ya operan en el noroeste de México y retomar la figura de laboratorio de referencia de enfermedades de moluscos que existía dentro del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE) antes de que las atribuciones en materia de sanidad acuícola se transfirieran al SENASICA en 2007.

Es urgente actualizar la normatividad vigente que data de principios de los años 90s, ya que han aparecido nuevas enfermedades y existen nuevas técnicas de diagnóstico y control que no se conocían entonces. Asimismo, es indispensable fortalecer la capacitación de productores, técnicos y autoridades pertinentes enfocada a los virus que afectan a los moluscos.

Es necesario que se conforme un sistema de vigilancia sanitaria para la detección temprana de posibles enfermedades virales emergentes; este sistema podría formar parte del programa multidisciplinario de investigación que se mencionó anteriormente. El estudio de los bacteriófagos que se encuentran en moluscos puede orientarse hacia la terapéutica de enfermedades bacterianas de los propios moluscos bajo un enfoque novedoso y prometedor ante el creciente uso de antibióticos. Esta temática de investigación podría apoyarse a través de las líneas prioritarias dentro de los diferentes programas de financiamiento que ofrece el CONACYT. Finalmente, es necesario abordar el tema de posibles enfermedades virales zoonóticas con apoyo de Centros de Investigación-CONACYT, la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y la Red Mexicana de Virología.

7.4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES GENERALES

La acuicultura es una actividad con expansión acelerada en varios países en desarrollo debido a la creciente demanda de alimentos de alta calidad proteica y al mayor comercio de estos productos y subproductos. Varios de estos países aún no cuentan con servicios de sanidad acuícola con los cuales hacer un control de la calidad sanitaria para evitar el riesgo de enviar o introducir patógenos hacia o desde otras regiones.

En el caso de México, la importación de especies acuícolas o sus productos sin certificado sanitario representa una amenaza para la pesca y acuicultura nacional. En este sentido, SENASICA, a

través de los Comités Estatales de Sanidad Acuícola y de laboratorios reconocidos por dicha institución, se encargan de atender dicha certificación; es necesario sin embargo ampliar y fortalecer su capacidad instalada y nivel de especialización hacia enfermedades virales con la participación de universidades y centros de investigación que estudian dichas enfermedades y prestan servicios de diagnóstico a productores.

Derivado de lo anterior, se propone fortalecer la red de laboratorios de diagnóstico de SENASICA mediante la incorporación de centros de investigación y universidades con reconocida experiencia en el estudio de enfermedades virales. Así, la autoridad sanitaria nacional contaría con los mejores elementos científicos para el correcto diagnóstico de las enfermedades de notificación obligatoria ante la OIE, las consideradas por la legislación nacional y otras emergentes o endémicas de la región.

Varios centros de investigación en todo el país cuentan con personal académico experimentado para enfrentar los retos de enfermedades virales en acuicultura tanto de peces, crustáceos y moluscos, así como promover acciones de investigación, servicio al productor y capacitación técnica. No obstante, el CIIDIR-IPN Sinaloa, debido a que se encuentra en el municipio de Guasave (que tiene la mayor superficie de cultivo de camarón en el país), tiene especialmente este gran potencial para incidir directamente en las áreas de investigación en virología, servicios de diagnóstico y capacitación al personal técnico de granjas y laboratorios de producción en la zona norte de Sinaloa. La Red Mexicana de Virología podría apoyar a fortalecer estas acciones a través de una recomendación al SENASICA y para gestionar la instalación de un laboratorio regional de investigación y diagnóstico en el CIIDIR-IPN Sinaloa.

La formación de recursos humanos en virología es una tarea importante para el área acuícola. Los estudiantes en esta área son escasos y podrían tener un amplio campo de estudio en acuicultura. En esta actividad, como hemos visto en los apartados anteriores, existen muchos patógenos virales que afectan a diversas especies de animales cultivados, de los cuales se desconocen muchos aspectos de su biología y ciclo de replicación. Se conoce poco de otros virus emergentes en especies animales cultivadas así como de virus que pueden afectar a especies vegetales acuícolas.

Aunado a esto, se podrían desarrollar estrategias de capacitación, tales como talleres sobre técnicas virológicas y de diagnóstico, dirigido a personal relacionado con la sanidad acuícola tanto de la autoridad sanitaria nacional y sus comités de sanidad acuícola, como a personal de unidades de producción que realizan monitoreos sanitarios.

Desde el punto de vista académico y de investigación, es necesario profundizar los estudios sobre herpesvirus en moluscos y de otros patógenos virales en peces y crustáceos; también es importante

conocer la patogénesis de IHHNV de camarón y de otros virus emergentes que son dañinos para la acuicultura de otras regiones, como el nodavirus de camarón (PvNV) y el totivirus causante de mionecrosis (IMNV), entre otros.

Además, es prioritario hacer estudios para obtener líneas celulares de organismos acuáticos que permitan el estudio de los virus, así como el desarrollo de métodos de control de patógenos virales. A la fecha se han descrito diversas estrategias, cuya eficacia antiviral se ha evaluado a nivel laboratorio o a pequeña escala, como el uso de inmunoestimulantes, vacunas y herramientas biotecnológicas como el RNAi. Se requiere un apoyo mayor para hacer estudios que puedan evaluar en campo éstos y otros métodos antivirales que puedan tener posible aplicación en acuicultura.

Otra área de investigación novedosa es el posible uso de bacteriófagos para el control de enfermedades bacterianas que afectan a los propios organismos acuáticos. Finalmente, también es necesario abordar el tema de posibles zoonosis de enfermedades virales causadas por organismos acuáticos.

7.5 BIBLIOGRAFIA

- Ahne, W., 1977. Evidence for the systemic character of *Rhabdovirus carpio* infection. Bull. Off. Int. Épizoot. 87, 435-436
- Ahne, W., Bjorklund, H.V., Essbauer, S., Fijan, N., Kurath, G., Winton, J.R., 2002. Spring viremia of carp (SVC). Dis. Aquat. Org. 52:261-272
- Alavandi, S.V., Poornima, M., 2012. Viral Metagenomics: A Tool for Virus Discovery and Diversity in Aquaculture. Indian J. Virol. 23, 88-98.
- Arzul, I., Renault, T., Lipart, C., 2001a. Experimental herpes-like viral infections in marine bivalves: demonstration of interspecies transmission. Dis. Aquat. Org. 46, 1-6.
- Arzul, I., Nicolas, J.L., Davison, A.J., Renault, T., 2001b. French Scallops: A new host for ostreid herpesvirus-1. Virology 290, 342-349.
- Arzul, I., Renault, T., Lipart, C., Davison, A.J., 2001c. Evidence for interspecies transmission of oyster herpesvirus in marine bivalves. J. Gen. Virol. 82, 865-870.
- Arzul, I., Renault, T., Thebault, A., Andre, G., 2002. Detection of oyster herpesvirus DNA and proteins in asymptomatic *Crassostrea gigas* adults. Virus Res. 84, 151-160.
- Aoki, T., Hirono, I., 2005. Characterization of Gene Expression of Biodefence-Related Genes of Kuruma Shrimp, *Marsupenaeus japonicus* Using Real-Time PCR Technology, in: Walker, P., Lester, R., Bondad-Reantaso, M.G. Eds., Diseases in Asian Aquaculture V. Fish Health Section, Asian Fisheries Society Manila, Philippines, pp. 437-446.
- Barbosa-Solomieu, V., Dégremont, L., Vazquez-Juarez, R., Ascencio-Valle, F., Boudry, P., Renault, T., 2005. Ostreid herpesvirus 1 detection among three successive generations of Pacific oysters (*Crassostrea gigas*). Virus Res. 107, 47-56.
- Bardach, J.E., Ryther, J.H., McLaren, W.O., 1986. Acuicultura. Crianza y cultivo de organismos marinos y de agua dulce. Ed. AGT editor 741 p.
- Barrera-Mejía, M., Martínez, S., Ortega, C., Ulloa-Arvizu, R., 2011. Genotyping of infectious pancreatic necrosis virus isolates from Mexico State. J. Aquat. Anim. Health 23, 200-206.
- Batista, F.M., Arzul, I., Pepin, J.-F., Ruano, F., Friedman, C.S., Boudry, P., Renault, T., 2007. Detection of ostreid herpesvirus 1 DNA by PCR in bivalve molluscs: A critical review. J. Virol. Methods 139, 1-11.
- Bondad-Reantaso, M.G., Subasinghe, R.P., Arthur, R.J., Ogawa, K., Chinabut, S., Adlard, R., Tan, Z., Shariff, M., 2005. Disease and health management in Asian aquaculture. Vet. Parasitology 132, 249-272
- Borrego, J.J., Valverde, E.J., Labella, A.M., Castro, D., 2015. Lymphocystis disease virus: its importance in aquaculture. Rev. Aqua. 0: 1-15.
- Bourchoukarn, A., Havanapan, P.-O., Thongboonkerd, V., Krittanai, C., 2008. Proteomic analysis of altered proteins in lymphoid organ of yellow head virus infected *Penaeus monodon*. Biochimica et Biophysica Acta 1784, 504-511.
- Cabrera-Jimenez, J.A., García-Calderón, J.L., 1986. Estado de la Acuicultura en México al término de 1982, in: AGT Ed., Acuicultura. Crianza y cultivo de organismos marinos y de agua dulce, México, D.F., pp. 721-741.
- Cáceres-Martínez, J., Vásquez-Yeomans, R., 2003. Presence of giant polymorphic cells in *Crassostrea gigas* cultured in Bahía Falsa, Baja California NW Mexico. J. Shellfish Res. 22, 711-714.
- Cáceres-Martínez, J., Vásquez-Yeomans, R., 2011. Informes de resultados sanitarios en almeja Mano de león *Nodipecten subnodosus* en la Laguna Ojo de Liebre (Reserva del Vizcaíno, B.C.S.). Documento interno. Instituto de Sanidad Acuicola, A. C.
- Cáceres-Martínez, J., Vásquez-Yeomans, R., 2013. Enfermedades, parásitos y episodios de mortalidad de ostiones de importancia comercial en México y sus implicaciones para la producción. Ciencia Pesquera 21, 5-48.
- Camus, A.C., 2004. Channel Catfish Virus Disease. Southern Regional Aquaculture Centre, Publication No. 4702. Aquatic Diagnostic Laboratory, College of Veterinary Medicine, Mississippi State University
- Cañas, L.L., Avendaño-Herrera, R., Fajardo, M.R., Valladares, C.B., Ortega, S.C., 2016. Caracterización de daños patológicos por el Rhabdovirus de la viremia primaveral de la carpa (SVCV) obtenido de carpa común (*Cyprinus carpio carpio*). XXV Congreso Nacional de Patología Veterinaria. Zacatecas, México. Mayo 2016.
- Cedillo, C., Rosalez, L.M., Constantino, F., 2001. Linfocitosis en peces tetra fantasía (*Parambassis baculis*) de la ciudad de México. Vet. Mex. 32, 73-76.
- Chang, P.H., Kuo, S.T., Lai, S.H., Yang, H.S., Ting, Y.Y., Hsu, C.L., Chen, H.C., 2005. Herpes-like virus infection causing mortality of cultured abalone *Haliotis diversicolor supertexta* in Taiwan. Dis. Aquat. Org. 65, 23-27.
- Chávez-Romero, Y.A., Cáceres-Martínez, J., Vásquez-Yeomans, R., García-Ortega, A.M., 2011. Genetic characterization of ostreid herpesvirus associated with mortalities of pacific oyster *Crassostrea gigas* in Northwestern México. 44rd Annual Meeting of the Western Society of Malacologists, La Paz, B.C.S., México, June 27-30.
- Chávez-Romero, Y.A., 2011. Caracterización genética del Herpesvirus del ostión asociado con mortalidades de *Crassostrea gigas* en el Noroeste de México. Tesis de Maestría. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada. Ensenada, B. C., México.
- Chen, S., Chi, S.C., Kou, G.H., Liao, I.C., 1986. Cell culture from tissues of grass prawn, *Penaeus monodon*. Fish Pathol. 21, 161-166.
- Cheng, Q.-Y., Meng, X.-L., Xu, J.-P., Lu, W., Wang, J., 2007. Development of lateral-flow immunoassay for WSSV with polyclonal antibodies raised against recombinant VP (19+28) fusion protein. Virologica Sinica 22, 61-67.
- Cifuentes, L.M., Torres-García, P., Frías, M.M., 1997. El Océano y sus recursos. X. Pesquerías. Ed. Fondo de Cultura Económica, México. 160 p.
- Coffee, L.L., Bogdanovic, L.B., Cushing, T.L., Bowser, P.R., 2012. Pharyngeal Odontoma in an Adult Walleye (*Sander vitreus*). Vet. Pathol. 50, 483-487.
- CONAPESCA, 2013. Anuario estadístico de acuicultura y pesca, edición 2012, SAGARPA, Av. Camarón Sábalo s/n esquina Tiburón. Col. Sábalo Country Club, C.P. 82100. Mazatlán, Sinaloa México. Available from URL: <https://www.gob.mx/conapesca/documentos/anuario-estadistico-de-acuicultura-y-pesca>.
- CONAPESCA, 2014. Anuario Estadístico de Acuicultura y Pesca, edición 2013, Comisión Nacional de Acuicultura y Pesca. SAGARPA, Av. Camarón Sábalo s/n esquina Tiburón Col. Sábalo Country Club, C.P. 82100. Mazatlán, Sinaloa México, p. 295. Available from URL: <https://www.gob.mx/conapesca/documentos/anuario-estadistico-de-acuicultura-y-pesca>.
- Cochennec-Laureau, N., Baud, J.P., Bedier, E., Boudry, P., Huvet, A., Nicolas, J.L., Pepin, J.F., Petton, B., 2009. Review of "Oysters *Crassostrea gigas* mortality days" Program P7 "Sustainable Aquaculture" December 8 - 9, 2009. Journées Sur mortalité des huîtres creuses du Programme P7 2009.
- Comps, M., Cochennec, N., 1993. A herpes-like virus from the European oyster *Ostrea edulis* L. J. Invertebr. Pathol. 62, 1-3.
- Comps, M., Bonami, J.R., Vago, C., Campillo, A., 1976. Une virose de l'huître portugaise (*Crassostrea angulata*). C. R. Acad. Sci. Paris Ser. D 282, 1991-1993.
- Cook, P.A., 2014. The worldwide abalone industry. Modern Economy 5, 1181-1186.
- Couch, J.A., 1974. An enzootic nuclear polyhedrosis virus of pink shrimp: Ultrastructure, prevalence, and enhancement. J. Invertebr. Pathol. 24, 311-331.

- Crane, M.S.J., Corbeil, S., Williams, L.M., McColl, K.A., Gannon, V., 2013. Evaluation of abalone viral ganglioneuritis resistance among wild abalone populations along the Victorian coast of Australia. *J. Shellfish Res.* 32, 67-72.
- Crane, M., Hyatt, A., 2011. Viruses of Fish: An Overview of Significant Pathogens. *Viruses*. 3: 2025-2046. doi:10.3390/v3112025.
- Craw, P., Balachandran, W., 2012. Isothermal nucleic acid amplification technologies for point-of-care diagnostics: a critical review. *Lab Chip* 12, 2469-2486.
- Cruz-Flores, R., Cáceres-Martínez, J., 2016. The hyperparasite of the rickettsiales-like prokaryote, *Candidatus Xenohalotis californiensis* has morphological characteristics of a *Siphoviridae* (Caudovirales). *J. Invertebr. Pathol.* 133, 8-11.
- Danovaro, R., Corinaldesi, C., Dell'Anno, A., Fuhrman, J.A., Middelburg, J.J., Noble, R.T., Suttle, C.A., 2011. Marine viruses and global climate change. *FEMS Microbiol. Review* 35: 993-1034.
- Davison, A.J., Trus, B.L., Cheng, N., Steven, A.C., Watson, M.S., Cunningham, C., Le Deuff, R.M., Renault, T., 2005. A novel class of herpesvirus with bivalve hosts. *J. Gen. Virol.* 86, 41-53.
- Davison, A.J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayard, G.S., McGeoch, D.J., Minson, A.M., Pellett, P.E., Roizman, B., Studdert, M.J., Thiry, E., 2009. The order Herpesvirales. *Arch. Virol.* 154, 171-177.
- Davison, A.J., 2010. Herpesvirus systematics. *Vet. Microbiol.* 143, 52-69.
- Dégremont, L., 2011. Evidence of Herpesvirus (OsHV-1) resistance in juvenile *Crassostrea gigas* selected for high resistance to the summer mortality phenomenon. *Aquaculture* 317, 94-98.
- Dhar, A.K., Read, B., Bullis, R.A., 2008. Shrimp, in: Kocher, T.D., Kole, C. Eds., *Genome mapping and genomics in fishes and aquatic animals*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p. 174.
- Dieu, B.T.M., 2010. On the epidemiology and evolution of white spot syndrome virus of shrimp, Department of Plant Sciences. Wageningen University, Wageningen, The Netherlands, p. 142.
- Dieu, B.T.M., Marks, H., Siebenga, J.J., Goldbach, R.W., Zuidema, D., Duong, T.P., Vlak, J.M., 2004. Molecular epidemiology of white spot syndrome virus within Vietnam. *J. Gen. Virol.* 85, 3607-3618.
- Dikkerboom, A.L., Radic, C., Toohy-Kurth, K., Marcquenski, A., 2004. First report of spring viremia of carp virus (SVCV) in wild common carp in North America. *J. Aquat. Anim. Health* 16: 169-178.
- Elston, R., 1997. Special topic review: bivalve mollusc viruses. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 13, 393-403.
- Elston, R., Wilkinson, M.T., 1985. Pathology, management and diagnosis of oyster velar virus disease (OVVD). *Aquaculture* 48, 189-210.
- Escobedo-Bonilla, C.M., 1999. Susceptibilidad a un inóculo viral del síndrome de Taura en lotes de camarón blanco (*Litopenaeus vannamei* Boone 1931) y de camarón azul (*Litopenaeus stylirostris* Stimpson 1874) y su evaluación por histopatología e hibridación in situ. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Unidad Mazatlan, Sinaloa, p. 96.
- Escobedo-Bonilla, C.M., 2013. Application of RNA Interference (RNAi) against viral infections in shrimp: a review. *J. Antivir. Antiretrovirals* 5, 1-12.
- Escobedo-Bonilla, C.M., 2016. Emerging infectious diseases affecting farmed shrimp in Mexico. *Austin J. Biotechnol. Bioeng.* 3, 1062-1064.
- Escobedo-Bonilla, C.M., Alday-Sanz, V., Wille, M., Sorgeloos, P., Pensaert, M.B., Nauwynck, H.J., 2008. A review on the morphology, molecular characterization, morphogenesis and pathogenesis of white spot syndrome virus. *J. Fish Dis.* 31, 1-18.
- Escobedo-Bonilla, C.M., Vega-Peña, S., Mejía-Ruiz, C.H., 2015. Efficacy of double-stranded RNA against white spot syndrome virus (WSSV) non-structural (orf89, wsv191) and structural (vp28, vp26) genes in the Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei*. *J. King Saud Univ. - Science* 27, 182-188.
- FAO, 2003. Health management and biosecurity maintenance in white shrimp (*Penaeus vannamei*) hatcheries in Latin America, FAO Fisheries Technical Paper. No. 450. FAO Fisheries Department, Rome, Italy.
- FAO, 2012. The State of World Fisheries and Aquaculture 2012. Rome, Italy.
- FAO, 2016a. The State of World Fisheries and Aquaculture 2016. Contributing to food security and nutrition for all. FAO, Rome, Italy.
- FAO, 2016b. FAO yearbook. Fishery and Aquaculture Statistics 2014, in: Statistics and Information Branch (Ed.). Fisheries and Aquaculture Policy and Resources Division, Fisheries and Aquaculture Department, Rome, Italy.
- Farley, C.A., Banfield, W.G., Kasnic, G., Forster, W., 1972. Oyster herpes-type virus. *Science* 178, 759-760.
- Fijan, N., 1999. Spring viremia of carp and other viral diseases and agents of warm water fish. Fish diseases and disorders P.T.K. Woo. London, CAB International. 3: 177-244.
- Fishstat Global Aquaculture Production, 2015. Fishstat, Statistics and Information Service. Fisheries and Aquaculture Department. Rome. Updated 7 April 2015. [Cited 18 July 2016].
- Flegel, T.W., 1997. Special topic review: Major viral diseases of the black tiger prawn (*Penaeus monodon*) in Thailand. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 13, 433-442.
- Flegel, T.W., 2006. Detection of major penaeid shrimp viruses in Asia, a historical perspective with emphasis on Thailand. *Aquaculture* 258, 1-33.
- Flegel, T.W., Sritunyalucksana, K., 2011. Shrimp Molecular Responses to Viral Pathogens. *Mar. Biotechnol.* 13, 587-607.
- Friedman, C.S., Estes, R.M., Stokes, N.A., Burge, C.A., Hargrove, J.S., Barber, B.J., Elston, R.A., Burreson, E.M., Reece, K.S., 2005. Herpesvirus in juvenile Pacific oysters, *Crassostrea gigas* from Tomales Bay, California, coincides with summer mortality episodes. *Dis. Aquat. Org.* 63, 33-41.
- Friedman, C.S., Wight, N., Crosson, L.M., VanBlaricom, G.R., Lafferty, K.D., 2014. Reduced disease in black abalone following mass mortality: phage therapy and natural selection. *Front Microbiol.* 5, 1-10.
- Galaviz-Silva, L., Molina-Garza, Z.J., Alcocer-Gonzalez, J.M., Rosales-Encinas, J.L., Ibarra-Gamez, C., 2004. White spot syndrome virus genetic variants detected in Mexico by a new multiplex PCR method. *Aquaculture* 242, 53-68.
- Hine, P.M., Wesley, B., Hay, B.E., 1992. Herpesvirus associated with mortalities among hatchery-reared larval Pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Dis. Aquat. Org.* 12, 135-142.
- Hine, P.M., 1997. Trends in research on diseases of bivalve molluscs. *Bull. Eur. Assn. Fish P.* 17, 181-183.
- Hine, P.M., Thorne, T., 1997. Replication of herpes-like viruses in hemocytes of adult flat oysters *Ostrea angasi*: an ultrastructural study. *Dis. Aquat. Org.* 29, 189-196.
- Hine, P.M., Wesley, B., Besant, P., 1998. Replication of a herpes-like virus in larvae of the flat oyster *Tiostrea chilensis* at ambient temperatures. *Dis. Aquat. Org.* 32, 161-171.
- Hooper, C., Hardy-Smith, P., Handlinger, J., 2007. Ganglioneuritis causing high mortalities in farmed Australian abalone (*Haliotis laevis* and *Haliotis rubra*). *Aust. Vet. J.* 85, 188-193.
- Hoshino, E., Gardner, C., Jennings, S., Hartmann, K., 2015. Examining the long-run relationship between the prices of imported abalone in Japan. *Mar. Resour. Econ.* 30, 179-192.
- Huang, C., Zhang, X., Lin, Q., Xu, X., Hu, Z., Hew, C.L., 2002. Proteomic analysis of shrimp white spot syndrome viral proteins and characterization of a novel envelope protein VP466. *Mol. Cell. Proteom.* 1, 223-231.
- Huang, C.C., Song, Y.L., 1999. Maternal transmission of immunity to white spot syndrome associated virus (WSSV) in shrimp (*Penaeus monodon*). *Dev. Comp. Immunol.* 23, 545-552.
- Itami, T., Maeda, M., Kondo, M., Takahashi, Y., 1999. Primary culture of lymphoid organ cells and haemocytes of kuruma shrimp, *Penaeus japonicus*. *Methods cell sci.* 21, 237-244.
- Jaroenram, W., Kiatpathomchai, W., Flegel, T.W., 2009. Rapid and sensitive detection of white spot syndrome virus by loop-mediated isothermal amplification combined with a lateral flow dipstick. *Mol. Cell. Probes* 23, 65-70.
- Jayesh, P., Seena, J., Bright-Singh, I.S., 2012. Establishment of Shrimp Cell Lines: Perception and Orientation. *Indian J. Virol.* 23, 244-251.
- Jose, S., Jayesh, P., Sudheer, N.S., Poullose, G., Mohandas, A., Philip, R., Bright-Singh, I.S., 2012. Lymphoid organ cell culture system from *Penaeus monodon* (Fabricius) as a platform for white spot syndrome virus and shrimp immune-related gene expression. *J. Fish Dis.* 35, 321-334.
- Kim, M.S., Nam, Y.K., Kim, D.S., Gong, S.P., 2014. Initial culture conditions for primary cell populations derived from radula tissue in abalone *Haliotis discus hannai*. *Fish Aquat. Sci.* 17, 385-390.
- Kitamura, S.-I., Tomaru, Y., Kawabata, Z., Suzuki, S., 2002. Detection of marine birnavirus in the Japanese pearl oyster *Pinctada fucata* and seawater from different depths. *Dis. Aquat. Org.* 50, 211-217.
- Kongstorp, R.T., Kjerstad, A., Taksdal, T., Guttvik, A., Falk, K., 2004. Heart and skeletal

- muscle inflammation in Atlantic salmon, *Salmo salar* L.: a new infectious disease. J. Fish Dis. 27: 351–358.
- Kono, T., Savan, R., Sakai, M., Itami, T., 2004. Detection of white spot syndrome virus in shrimp by loop-mediated isothermal amplification. J. Virol. Methods 115, 59-65.
- Koonin, E.V., Senkevich, T.G., Dolja, V.V., 2006. The ancient Virus World and evolution of cells. Biol. Direct. 1: 1-27.
- Le Deuff, R.M., Nicolas, J.L., Renault, T., Cochenne, N., 1994. Experimental transmission of a herpes-like virus to axenic larvae of Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. Bull. Eur. Assn. Fish P. 14, 69-72.
- Le Deuff, R.M., Renault, T., Gérard, A., 1996. Effects of temperature on herpes-like virus detection among hatchery-reared larval Pacific oyster *Crassostrea gigas*. Dis. Aquat. Org. 24, 149-157.
- Le Deuff, R.M., Renault, T., 1999. Purification and partial genome characterization of a herpes-like virus infecting the Japanese oyster, *Crassostrea gigas*. J. Gen. Virol. 80(5), 1317-1322.
- Li, Q., Yang, F., Zhang, J., Chen, Y., 2003. Proteomic analysis of proteins that binds specifically to the homologous repeat regions of white spot syndrome virus. Biol. Pharm. Bull. 26, 1517-1522.
- Leibovitz, L., Elston, R., Lipovsky, V.P., Donaldson, J., 1978. A serious disease of larval Pacific oysters (*Crassostrea gigas*). Proc. 9th Annual Meeting World Maricult. Soc. 9, 603-615.
- Lightner, D.V., 2011. Virus diseases of farmed shrimp in the Western Hemisphere (the Americas): A review. J. Invertebr. Pathol. 106, 110-130.
- Lightner, D.V., Redman, R.M., 1998. Shrimp diseases and current diagnostic methods. Aquaculture 164, 201-220.
- Lightner, D.V., Redman, R.M., Bell, T.A., 1983. Infectious Hypodermal and hematopoietic Necrosis, a newly recognized virus disease of penaeid shrimp. J. Invertebr. Pathol. 42, 62-70.
- Liu, H., Gao, L., Shi, X., Gu, T., Jiang, Y., Chen, H., 2004. Isolation of spring viraemia of carp virus (SVCV) from cultured koi (*Cyprinus carpio koi*) and common carp (*C. carpio carpio*) in PR China. Bull. Eur. Assoc. Fish. Pathol. 24, 194–202.
- Lovatelli, A., Fariás, A., Uriarte, I., 2008. Estado actual del cultivo y manejo de moluscos bivalvos y su proyección futura: factores que afectan su sustentabilidad en América Latina. Taller Técnico Regional de la FAO. 20–24 de agosto de 2007, Puerto Montt, Chile. FAO Actas de Pesca y Acuicultura. No. 12. Rome.
- Marks, H., 2005. Genomics and transcriptomics of white spot syndrome virus. PhD Thesis, Department of Plant Sciences. Wageningen University, Wageningen, The Netherlands, p. 152.
- Marks, H., Goldbach, R.W., Vlak, J.M., van Hulten, M.C.W., 2004. Genetic variation among isolates of white spot syndrome virus. Arch. Virol. 149, 673-697.
- Marks, H., Ren, X., Witteveldt, J., Sandbrink, H., Vlak, J.M., van Hulten, M.C.W., 2005. Transcription regulation and genomics of White Spot Syndrome Virus., in: Walker, P., Lester, R., Bondad-Reantaso, M.G. Eds., Diseases in Asian Aquaculture V. Fish Health Section. Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, pp. 363-377.
- Martenot, C., Oden, E., Travaillé, E., Malas, J.P., Houssin, M., 2011. Detection of different variants of Ostreid Herpesvirus 1 in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas* between 2008 and 2010. Virus Res. 160, 25-31.
- McGladdery, S.E., Stephenson, M.F., 1994. A viral infection of the gonads of eastern oyster (*Crassostrea virginica*) from Atlantic Canada. Bull. Aquac. Assoc. Can. 94, 84-86.
- McGladdery, S.E., 1999. Shellfish diseases (viral, bacterial and fungal). In: Woo PTK, Bruno DW (eds.) Fish Diseases and Disorders, Volume 3: Viral, Bacterial and Fungal Infections. CABI Publishing, Wallingford, UK p 723-842.
- Mejía-Ruiz, C.H., Vega-Peña, S., Alvarez-Ruiz, P., Escobedo-Bonilla, C.M., 2011. Double-stranded RNA against white spot syndrome virus (WSSV) vp28 or vp26 reduced susceptibility of *Litopenaeus vannamei* to WSSV, and survivors exhibited decreased susceptibility in subsequent re-infections. J. Invertebr. Pathol. 107, 65-68.
- Meyers, T.R., 1979. A reo-like virus isolated from juvenile American oysters (*Crassostrea virginica*). J. Gen. Virol. 46, 203-212.
- Meyers, T.R., 1981. Endemic diseases of cultured shellfish of Long Island, New York: adult and juveniles American oysters (*Crassostrea virginica*) and hard clams (*Mercenaria mercenaria*). Aquaculture 22, 305-330.
- Minson, A.C., Davison, A., Eberle, R., Desrosiers, R.C., Fleckstein, B., McGeoch, D.J., Pellet, P.E., Roizman, B., Studdert, D.M.J., 2000. Family Herpesviridae. In: von Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B. Eds., Virus Taxonomy, Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, New York p 203-225.
- Morales-Covarrubias, M.S., Chávez-Sánchez, C., 1999. Histopathological Studies on Wild Broodstock of White Shrimp *Penaeus vannamei* in the Platanitos Area, Adjacent to San Blas, Nayarit, Mexico. J. World Aquac. Soc. 30, 192-200.
- Moss, J.A., Burreson, E.M., Cordes, J.F., Dungan, C.F., Brown, G.D., Wang, A., Wu, X., Reece, K.S., 2007. Pathogens in *Crassostrea ariakensis* and other Asian oyster species: implications for non-native oyster introduction to Chesapeake Bay. Dis. Aquat. Org. 77, 207-223.
- Murray, A.G., 2006. Persistence of infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) in Scottish salmon (*Salmo salar* L.) farms. Prev. Vet. Med. 76: 97–108.
- Nakai, T., Park, S.C., 2002. Bacteriophage therapy of infectious diseases in aquaculture. Res. Microbiol. 153, 13-18.
- Nakai, T., Sugimoto, R., Park, K.H., Matsuoka, S., Mori, K., Nishioka, T., Maruyama, K., 1999 Protective effects of bacteriophage on experimental *Lactococcus garviae* infection in yellowtail. Dis. Aquat. Org. 37, 33-41.
- Namikoshi, A., Wu, J.L., Yamashita, T., Nishizawa, T., Nishioka, T., Arimoto, M., Muroga, K., 2004. Vaccination trials with *Penaeus japonicus* to induce resistance to white spot syndrome virus. Aquaculture 229, 25-35.
- Negale, R.D., 1977. Histopathological changes in some organs of experimentally infected carp fingerlings with *Rhabdovirus carpio*. Bull. Off. Int. Épizoot. 87: 449–450.
- Nicolas, J.L., Comps, M., Cochenne, C., 1992. Herpes-like virus infecting Pacific oyster larvae, *Crassostrea gigas*. Bull. Eur. Assn. Fish P. 12, 11-13.
- Ninawe, A.S., Selvin, J., 2009. Probiotics in shrimp aquaculture: Avenues and challenges. Crit. Rev. Microbiol. 35, 43-66.
- OIE, 2012. Manual of diagnostic test for Aquatic Animals 2012. OIE, Paris.
- OIE, 2015. Manual de Pruebas de Diagnóstico para los Animales Acuáticos. OIE, Paris.
- OIE, 2016a. Código Sanitario para los Animales acuáticos, 16a ed. OIE, Paris. Available from URL: <http://www.oie.int/es/normas-internacionales/codigo-acuatico/acceso-en-linea/>
- OIE, 2016b. Manual de Pruebas de Diagnóstico para los Animales Acuáticos. OIE, Paris. Available from URL: <http://www.oie.int/es/normas-internacionales/manual-acuatico/acceso-en-linea/>.
- OIE, 2016c. Código Sanitario para los Animales Acuáticos. http://www.oie.int/index.php?id=171&L=2&httmfile=titre_1.10.htm
- Ortega, C., Montes de Oca, R., Groman, D., Yason, C., Nicholson, B., Blake, S., 2002. Case report: viral infectious pancreatic necrosis in farmed Rainbow Trout from Mexico. J. Aquat. Anim. Health 14: 305–310.
- Ortega, C., 2012. Veterinary medical education and veterinary involvement in aquatic animal health and aquaculture in Mexico. J. Vet. Med. Edu. 39: 195–199.
- Ortega, C., Valladares, B., Arguedas, D., Vega, F., Montes de Oca, R., Murray, A., 2016. Distribution of Infectious Pancreatic Necrosis Virus (IPNV) based on surveillance programs in freshwater trout farms of Mexico. J. Aquat. Anim. Health 28(1): 21-26. DOI: 10.1080/08997659.2015.1131757
- Ortega, C., Valladares, B., 2015. Analysis on the development and current situation of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) farming in Mexico. Rev. Aqua. (online doi:10.1111/raq.12133).
- Pandey, G., 2013. Overview of fish cell lines and their uses. Int. J. Pharm. Res. Sciences 2(3), 580-590.
- Pantoja, C.R., Lightner, D.V., Holtschmit, K.-H., 1999. Prevalence and geographic distribution of Infectious Hypodermal and Hematopoietic Necrosis Virus (IHHNV) in wild blue shrimp *Penaeus stylirostris* from the Gulf of California, Mexico. J. Aquat. Anim. Health 11, 23-34.
- Paperna, I., 1973. Lymphocystis in fish from east African lakes. J. Wildlife Dis. 9: 331-335.
- Park, S.C., Shimamura, I., Fukunaga, M., Mori, K., Nakai, T., 2000. Isolation of bacteriophages specific to a fish pathogen, *Pseudomonas plecoglossida*, as a candidate for disease control. Appl. Environ. Microbiol. 66, 1416-1422.
- Patil, R., Shankar, K.M., Kumar, B.T.N., Kulkarni, A., Patil, P., Moger, N., 2013. Development of a monoclonal antibody-based flow-through immunoassay (FTA) for detection of white spot syndrome virus (WSSV) in black tiger shrimp *Penaeus monodon*. J. Fish Dis. 36, 753–762.
- Pillay, T.V.R., Kutty, M.N., 2005. Aquaculture. Principles and practices, 2nd Ed. Blackwell Publishing Co., Oxford, U.K., p. 624.

- Renault, T., Le Deuff, R.M., Cochenec, N., Maffart, P., 1994. Herpesviruses associated with mortalities among Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, in France-Comparative study. Rev. Med. Vet. 145(10), 735-742.
- Renault, T., Lipart, C., 1998. Diagnosis of herpes-like virus infections in oysters using molecular techniques. Eur. Aquac. Soc. Sp. Publ. 26, 235-236.
- Renault, T., Arzul, I., 2001. Herpes-like virus infections in hatchery-reared bivalve larvae in Europe: specific viral DNA detection by PCR. J. Fish Dis. 24, 161-167.
- Renault, T., 2011. Les virus infectent les mollusques marins: un exemple d'actualité, les herpesvirus. B. Acad. Vet. France 164, 359-364.
- Richez, F., 2012. Report on the impact of recent *Crassostrea gigas* mortality in France and its consequences to oyster farming in Northern Ireland. Report commissioned and financed by DARD the Department of Agriculture and Rural Development, (NI) and European Fisheries Fund.
- Rinkevich, B., 2005. Marine Invertebrate Cell Cultures: New Millennium Trends. Mar. Biotechnol. 7, 429-439.
- Robalino, J., Browdy, C.L., Prior, S., Metz, A., Parnell, P., Gross, P., Warr, G., 2004. Induction of antiviral immunity of double-stranded RNA in a marine invertebrate. J. Virol. 78, 10442-10448.
- Robalino, J., Carnegie, R.B., O'Leary, N., Ouvre-Patat, S.A., de la Vega, E., Prior, S., Gross, P., Browdy, C.L., Chapman, R.W., Schey, K.L., Warr, G., 2009. Contributions of functional genomics and proteomics to the study of immune responses in the Pacific white leg shrimp *Litopenaeus vannamei*. Vet. Immunol. Immunopathol. 128, 110-118.
- Roberts, R.J., Pearson, M.D., 2005. Infectious Pancreatic Necrosis in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. J. Fish Dis. 28: 383-389.
- Rodger, H.D., Kobs, M., Macartney, A., Frerichs, G.N., 1997. Systemic iridovirus infection in freshwater angelfish, *Pterophyllum scalare* (Lichtenstein). J. Fish Dis. 20: 69-72.
- Rodrigues, P.M., Silva, T., Dias, J., Jessen, F., 2012. PROTEOMICS in aquaculture: Applications and trends. J. Proteomics 75, 4325-4345.
- Ronda, C., Vázquez, M., López, R., 2003. Los bacteriófagos como herramienta para combatir infecciones en Acuicultura. Rev. Aquat. 18, 3-10.
- Rout, N., Kumar, S., Jaganmohan, S., Murugan, V., 2007. DNA vaccines encoding viral envelope proteins confer protective immunity against WSSV in black tiger shrimp. Vaccine 25, 2778-2786.
- SAGARPA, 2007. Ley general de pesca y acuicultura sustentable, Mexico (LGPAS) Available from URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGPAS_040615.pdf.
- SAGARPA, 2016. Convocatoria: Aprobación como Laboratorio de Pruebas en Materia de Diagnóstico en Sanidad Acuicola. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/99686/ConvocatoriaparaobtenerlaaprobacioncomoLaboratoriodePruebasenmateriadeDiagnosticoenSanidadAcuicola.pdf>.
- Sajid, M., Kawde, A.-N., Daud, M., 2015. Designs, formats and applications of lateral flow assay: A literature review. J. Saudi Chem Soc. 19, 689-705.
- Sánchez-Martínez, J.G., Aguirre-Guzmán, G., De La Cruz-Hernández, N.I., Martínez-Burnes, J., Pérez-Castañeda, R., Rábago-Castro, J., Vázquez-Sauceda, M., 2007. First detection of channel catfish virus associated with mortality of cultured catfish (*Ictalurus punctatus*, Rafinesque) in Mexico. Aqua. Res. 38, 1428-1431.
- Sangsuriya, P., Senapin, S., Huang, W.-P., Lo, C.F., Flegel, T.W., 2011. Co-interactive DNA-binding between a novel, immunophilin-like shrimp protein and VP15 nucleocapsid protein of white spot syndrome virus. PLoS ONE 6, e25420.
- Sarathi, M., Simon, M.C., Venkatesan, C., Thomas, J., Ravi, M., Madan, N., Thiagarajan, S., Sahul-Hameed, A.S., 2010. Efficacy of bacterially expressed dsRNA specific to different structural genes of white spot syndrome virus (WSSV) in protection of shrimp from WSSV infection. J. Fish Dis. 33, 603-607.
- Sauvage, C., Pépin, J.F., Lapègue, S., Boudry, P., Renault, T., 2009. Ostreid herpes virus 1 infection in families of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, during a summer mortality outbreak: difference in viral DNA detection and quantification using real-time PCR. Virus Res. 142, 181-187.
- Savin, K.W., Cocks, B.G., Wong, F., Sawbridge, T., Cogan, N., Savage, D., Warner, S., 2010. A neurotropic herpesvirus infecting the gastropod, abalone, shares ancestry with oyster herpesvirus and a herpesvirus associated with the amphioxus genome. Virol. J. 7, 308.
- Schafer, H.J., 1971. Advances in Pacific shrimp culture, Proceedings of the Twenty-Third Annual Gulf and Caribbean Fisheries Institute. The Gulf and Caribbean Fisheries Institute, Coral Gables, Florida, USA, pp. 133-138.
- Schlumberger, H.G., Katz, M., 1956. Odontogenic tumors of salmon. Cancer Res. 16, 369-370.
- Segarra, A., Pépin, J.F., Arzul, I., Morga, B., Faury, N., Renault, T., 2010. Detection and description of a particular Ostreid herpesvirus 1 genotype associated with massive mortality outbreaks of Pacific oysters, *Crassostrea gigas*, in France in 2008. Virus Res. 153, 92-99.
- Shors, T., 2008. Understanding viruses. Jones and Bartlett Publishers.
- Sithigorngul, W., Rukpratanporn, S., Pecharaburanin, N., Longyant, S., Chaivisuthangkura, P., Sithigorngul, P., 2006. A simple and rapid immunochromatographic test strip for detection of white spot syndrome virus (WSSV) of shrimp. Dis. Aquat. Org. 72, 101-106.
- Sommerset, I., Krossøy, B., Biering, E., Frost, P., 2005. Vaccines for fish in aquaculture. Expert Review Vaccines 4, 89-101.
- Soto-Rodríguez, S.A., Gomez-Gil, B., Lozano-Olvera, R., Betancourt-Lozano, M., Morales-Covarrubias, M.S., 2015. Field and Experimental Evidence of *Vibrio parahaemolyticus* as the Causative Agent of Acute Hepatopancreatic Necrosis Disease of Cultured Shrimp (*Litopenaeus vannamei*) in Northwestern Mexico. Appl. Environ. Microbiol. 81, 1689-1699.
- Sritunyalucksana, K., Sithisarn, P., Withayachumnarkul, B., Flegel, T.W., 1999. Activation of prophenoloxidase, agglutinin and antibacterial activity in haemolymph of the black tiger prawn, *Penaeus monodon*, by immunostimulants. Fish Shellfish Immunol. 9, 21-30.
- Tan, J., Lancaster, M., Hyatt, A., van Driel, R., Wong, F., Warner, S., 2008. Purification of a herpes-like virus from abalone (*Haliotis* spp.) with ganglioneuritis and detection by transmission electron microscopy. J. Virol. Methods 149, 338-341.
- Tang, B., Liu, B., Wang, X., Yue, X., Xiang, J., 2010. Physiological and immune responses of Zhikong *Chlamydia farrieri* to the acute viral necrobiosis virus infection. Fish Shellfish Immunol. 29, 42-48.
- Tsai, J.M., Wang, H.C., Leu, J.H., Hsiao, H.H., Wang, A.H.J., Kou, G.H., Lo, C.F., 2004. Genomic and proteomic analysis of thirty-nine structural proteins of shrimp white spot syndrome virus. J. Virol. 78, 11360-11370.
- Van der Merwe, M., Auzoux-Bordenave, S., Niesler, C., Roodt-Wilding, R., 2010. Investigating the establishment of primary cell culture from different abalone (*Haliotis midae*) tissues. Cytotechnology 62, 265-277.
- Vásquez-Yeomans, R., Cáceres-Martínez, J., Figueras, A., 2004a. Herpes-like virus associated with eroded gills of the Pacific oyster *Crassostrea gigas* adults in México. J. Shellfish Res. 23, 417-419.
- Vásquez-Yeomans, R., Cáceres-Martínez, J., 2004b. Herpesvirus y mortalidades del ostión *Crassostrea gigas*, en el Noroeste de México. Bol. Prog. Nac. Sanidad Acuic. Red Diag. UAM – SAGARPA Año 7, 1(25), 10-11.
- Vásquez-Yeomans, R., 2006. Agentes patógenos asociados con las mortalidades masivas en el ostión Japonés *Crassostrea gigas*, cultivado en el Noroeste de México. Tesis de Doctorado. Departamento de Acuicultura. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada. Ensenada, B. C., México.
- Vásquez-Yeomans, R., García-Ortega, M.A., Cáceres-Martínez, J., 2010. Gill erosion and herpesvirus in *Crassostrea gigas* cultured in Baja California, México. Dis. Aquat. Org. 89, 137-144.
- Vatanavicharn, T., Prapavorarat, A., Jaree, P., Somboonwivat, K., Tassanakajon, A., 2014. PmVRP15, a Novel Viral Responsive Protein from the Black Tiger Shrimp, *Penaeus monodon*, Promoted White Spot Syndrome Virus Replication. PLoS ONE 9, e91930.
- Venegas, C.A., Nonaka, L., Mushiaki, K., Nishizawa, T., Muroga, K., 2000. Quasi-immune response of *Penaeus japonicus* to penaeid rod-shaped DNA virus (PRDV). Dis. Aquat. Org. 42, 83-89.
- Walker, P., Subasinghe, R., Eds. 2000. DNA-based molecular diagnostic techniques: research needs for standardization and validation of the detection of aquatic animal pathogens and diseases. Report and proceedings of the Joint FAO/NACA/CSIRO/ACIAR/DFID Expert Workshop. Bangkok, Thailand, 7-9 february 1999, Rome, Italy.
- Walker, R., 1962. Fine structure of lymphocystis virus of fish. Virol. 18, 503-505.
- Wang, B., Li, F., Dong, B., Zhang, X., Zhang, C., Xiang, J., 2006. Discovery of the genes in response to white spot syndrome virus (WSSV) infection in *Fenneropenaeus chinensis* through cDNA microarray. Mar. Biotechnol. 8, 491-500.
- Wenfeng, L., 2015. Development of Primary and Secondary Cell Cultures from the Lymphoid Organ of *Penaeus vannamei* to Study the Replication Cycle of White

- Spot Syndrome Virus (WSSV), PhD Thesis. Laboratory of Virology, Faculty of Veterinary Medicine. Ghent University, Ghent, Belgium, p. 154.
- Williams, H.E., Grizzle, J.M., Bunkley-Williams, L., 1996. Lymphocystis in Indian glassfish *Chanda ranga* imported from Thailand to Puerto Rico. *J. Aquat. Anim. Health*. 8, 173-175.
- Winstead, J.T., Overstreet, R.M., Courtney, L.A., 1998. Novel parasites in the eastern oyster *Crassostrea virginica* from two Gulf of Mexico bays. *J. Shellfish Res.* 17, 341-342.
- Witteveldt, J., Cifuentes, C.C., Vlak, J.M., van Hulten, M.C.W., 2004. Protection of *Penaeus monodon* against white spot syndrome virus by oral vaccination. *J. Virol.* 78, 2057-2061.
- Wolf, K., 1988. Infectious Pancreatic Necrosis. In "Fish Viruses and Fish Diseases", Cornell Univ. Press, Ithaca, NY. pp. 115-157.
- Xia, X., Yu, Y., Weidmann, M., Pan, Y., Yan, S., Wang, Y., 2014. Rapid detection of shrimp white spot syndrome virus by real time, isothermal recombinase polymerase amplification assay. *PLoS ONE* 9, e10466.
- Xiuzhen, S., Wenbin, Z., Songjuan, X., Shunfeng, C., 2007. Histopathological observation of Lymphocystis Disease and Lymphocystis Disease Virus (LCDV) detection in cultured diseased *Sebastes schlegeli*. *J. Ocean. Univer. China* 6, 378 -382.
- Yang, H.L., Huang, J., Yang, B., Liu, F., Zhang, Q.L., 2014. The establishment and application of isothermal crosspriming amplification techniques in detecting penaeid shrimp white spot syndrome virus. *Letters Appl. Microbiol.* 59, 200--206.
- Yodmuang, S., Tirasophon, W., Roshorn, Y., Chinnirunvong, W., Panyim, S., 2006. YHV-protease dsRNA inhibits YHV replication in *Penaeus monodon* and prevents mortality. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 341, 351-356.
- Yoshino, T.P., Bickham, U., Bayne, C.J., 2013. Molluscan cells in culture: primary cell cultures and cell lines. *Can. J. Zool.* 91, 391-404.
- Zarain-Herzberg, M., Ascencio-Valle, F., 2001. Taura syndrome in Mexico: Follow-up study in shrimp farms of Sinaloa. *Aquaculture* 193, 1-9.
- Zemb, O., Urios, L., Coetsier, C., P., L., 2008. Efficient method to isolate and purify viruses of bacteria from marine environments. *Letters Appl. Microbiol.* 47, 41-45.



CAPÍTULO 8
LA VIROLOGÍA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



Contenido

8.1 Resumen

8.2 Introducción

8.3 Área estratégicas

8.3.1 Virología y salud humana

8.3.2 Virología y salud veterinaria

8.4 Conclusiones y recomendaciones

8.5 Bibliografía

**Felipa Castro Peralta
Esmeralda Cuevas Juárez
Laura A. Palomares***

***Coordinadora del capítulo**

8.1 RESUMEN

La virología industrial es indispensable para la producción y entrada al mercado de los productos que aprovechan, previenen o contienden con infecciones virales; tiene su principal mercado en la prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones virales en humanos, siendo la farmacéutica veterinaria la segunda en importancia.

Otras aplicaciones de la virología industrial están en el tratamiento y prevención de enfermedades no virales, el uso de agentes de control biológico basados en virus, y el desarrollo de nuevas tecnologías que aún no están en el mercado.

En México, la virología industrial está gobernada por industrias transnacionales, quienes tienen los mayores segmentos de mercado. Existen compañías nacionales dedicadas a contender y manejar enfermedades virales con éxito, pero dependen de tecnologías desarrolladas en el extranjero.

Como en otros campos del sector productivo, es indispensable fortalecer a la industria virológica nacional para que sea capaz de llevar innovación al mercado. Esto será posible si el gobierno fomenta estrategias encaminadas a cerrar la brecha existente entre la academia y la industria.

Dada la importancia de la virología en la salud humana y animal, el país debe considerar la innovación en tecnologías relacionadas con virus como un aspecto de seguridad nacional, fortaleciendo el campo. Esto resultará en el fortalecimiento del país al generar riqueza y empleos con alto valor agregado, el fortalecimiento del sector académico, el incremento de fondos para realizar investigación básica, y una menor dependencia del exterior para dictar las políticas de salud pública que mejor convienen a los mexicanos.

8.2 INTRODUCCIÓN

La industria tiene un papel preponderante en el control y el tratamiento de las enfermedades virales. El sector productivo es el responsable de la manufactura y distribución de medicamentos, vacunas, y demás productos diseñados para el control o el aprovechamiento de los virus.

Es claro que la industria tiene por mandato principal la generación de riqueza, necesaria para obtener un retorno económico de su inversión, la que suele ser alta en los campos en los que la virología es relevante; es por esto que las condiciones económicas rigen de forma importante las decisiones en cuanto al desarrollo de medicamentos y nuevas tecnologías. Así, el tamaño del mercado esperado tiene un efecto importante en la disponibilidad de nuevos medicamentos.

Con el fin de priorizar el interés público sobre el privado, frecuentemente los gobiernos de cada país subsidian el desarrollo de nuevas vacunas o medicamentos, así como el desarrollo de tecnologías con un alto impacto en el beneficio de la población. Los campos de posible interés de la industria en la virología son dos:

Prevención y Tratamiento de Enfermedades Virales

Las intervenciones para prevenir las enfermedades virales incluyen la vacunación y el control de vectores transmisores de enfermedades virales. Las enfermedades virales son relevantes económicamente en la salud humana, la salud animal y la salud vegetal.

Los antivirales, terapias con anticuerpos y otros medicamentos desarrollados para el tratamiento de enfermedades virales han tenido un éxito importante para aquellas que está disponible, aunque no existe tratamiento para la mayoría de ellas.

Aprovechamiento de los Virus

Se han desarrollado tecnologías para el uso de los virus para el control de agentes patógenos o indeseables. Tal es el caso del uso de virus como agentes de control biológico para la salud (fagos anti-bacterianos y virus anti-tumores, entre otros).

Para estas aplicaciones se aprovecha la especificidad de los virus hacia una célula en particular. Así, un tipo de célula indeseable, como es un patógeno bacteriano o una célula cancerosa, puede ser eliminado selectivamente a través del uso de virus líticos específicos. Un ejemplo es el uso de bacteriófagos para el control de *Pseudomonas* resistentes a antibióticos (Shokri et al., 2017) y el uso de adenovirus para el control de cáncer (Chia et al., 2017).

Los bacteriófagos también se utilizan para combatir bacterias indeseables en alimentos (Kazi y Annapure, 2016), como en el control de *Campylobacter* en la carne de aves (Umaraw et al., 2017), y para eliminar biofilms bacterianos resistentes a antibióticos; por ejemplo, biofilms que bloquean membranas de filtración (Bhattacharjee et al., 2015). En nichos ecológicos, los virus se han utilizado, por ejemplo, en el control de la sobrepoblación de conejos en Australia (Di Giallonardo y Holmes, 2015), aunque la selección natural de animales resistentes a los virus empleados ha limitado la efectividad de esta estrategia de control.

Por otro lado, los biopesticidas virales han tenido importancia en el control de plagas en áreas extensas, y el interés principal de su desarrollo es gubernamental. Así, se han utilizado baculovirus, mycovirus, pararetrovirus, muscavirus para controlar plagas en cultivos extensivos, bosques e infecciones en abejas, entre otros (Muñoz-Adalia et al., 2016, Palomares et al., 2015).

También se ha utilizado a los virus para la detección de patógenos, por ejemplo, en alimentos. Para esta aplicación se ha aprovechado la alta selectividad de algunos bacteriófagos hacia la bacteria hospedera para detectar su presencia (Singh et al., 2013). Los virus se han utilizado también como vectores, en el diseño de vacunas contra patógenos no virales, al presentar epítomos de estos patógenos en proteínas del virus con capacidad de autoensamblaje (Andersson et al., 2017; Palomares et al., 2015). Otras áreas en desarrollo son la terapia génica y la nanotecnología.

8.3 ÁREAS ESTRATÉGICAS

8.3.1 Virología y Salud Humana

Tendencias Internacionales

Los logros en la prevención de enfermedades virales en humanos mediante la vacunación han sido importantes a través de la historia. El desarrollo de antivirales ha avanzado en los últimos años, y han servido para contener enfermedades, como el síndrome de inmunodeficiencia humana o la hepatitis C; sin embargo, no existe tratamiento para un número importante de enfermedades virales. Los pacientes que contraen estas enfermedades reciben solo cuidados de soporte, en espera de que la enfermedad se resuelva por sí misma.

Una barrera importante para el acceso al tratamiento o prevención de las enfermedades virales es la económica, en donde individuos en países con bajo poder económico mueren de enfermedades que son prevenibles. El aspecto económico dicta las prioridades de los gobiernos y de la industria para desarrollar un medicamento o una vacuna. Con el fin de aumentar la disponibilidad de los tratamientos a un mayor número de personas, se busca reducir su costo a través de reducir las dosis efectivas, el número de refuerzos que se requieren de una vacuna, incrementar el periodo de inmunidad, evitar la necesidad de mantener la cadena fría, etc.

La relación entre la salud y la riqueza muestra la necesidad de encontrar mecanismos para incrementar la disponibilidad de vacunas para los sectores más desprotegidos (Bloom, 2015). Tratamientos preventivos para mejorar la salud deben verse como una inversión, que a la larga incrementa la riqueza de la población (Bloom, 2015).

En el caso específico de las vacunas, la epidemiología, la percepción de seguridad y otros aspectos culturales determinan su penetración en el mercado. La prevención de enfermedades virales a través de la vacunación es el área más importante de la virología industrial. El mercado de vacunas humanas está dominado por las empresas transnacionales, como Pfizer Inc., MSD Inc, Sanofi y GlaxoSmithKline (TVR staff, 2016). Estas 4 compañías tienen el 86 % del mercado mundial, el cual es de aproximadamente \$ 33,000 millones de USD (Batson, 2016).

El desarrollo de nuevos productos antivirales, tanto profilácticos como terapéuticos, es también encabezado por estas compañías, aunque empresas pequeñas son las que desarrollan nuevas tecnologías, que después son transferidas a las grandes compañías para su evaluación clínica tardía y comercialización. Debe resaltarse el papel de organizaciones no gubernamentales, como la OMS, el Programa para la Tecnología Apropriada en Salud (PATH) y la Fundación Gates en reducir el tiempo en que las nuevas vacunas están disponibles para países con bajo poder adquisitivo, lo cual se ha logrado de forma importante (Batson, 2016).

Las tecnologías que actualmente son utilizadas para la producción de vacunas u otros medicamentos fueron desarrolladas en el siglo XX. La introducción de vacunas virales para humanos basadas en virus rearreglantes (rotavirus), quiméricas (dengue) y recombinantes (hepatitis B, papiloma humano, e influenza) son muy recientes. Ya están en la industria nuevos enfoques, como las vacunas de RNA, entre otras, pero se espera que pasen todavía varios años para que puedan llegar al mercado. Emergencias de salud pública, como el caso de los virus de Ébola y Zika, ofrecen una oportunidad para avanzar en la incorporación de nuevas tecnologías, aunque frecuentemente estos avances quedan sin implementarse en medicamentos con amplia distribución, ya sea porque termina el estado de emergencia o porque es substituido por una nueva emergencia.

Una de las barreras más importantes para la llegada al mercado de nuevas tecnologías para la prevención y tratamiento de enfermedades virales es el creciente costo de su evaluación clínica (Black, 2015). Mientras anteriormente eran necesarios algunos cientos de individuos para demostrar su seguridad y eficacia, ahora se requieren decenas de miles. Esto es especialmente importante en el caso de vacunas que son aplicadas a niños o adultos sanos, para las cuales la tolerancia hacia efectos secundarios indeseables es muy baja. Esto no solo incrementa de forma muy importante el costo de llevar una vacuna al mercado, sino que también retrasa de forma muy importante su llegada. La industria, al considerar la alta inversión que conlleva evaluar clínicamente una vacuna (hasta 200 millones de dólares), difícilmente decidirá desarrollar vacunas con baja tasa de retorno de inversión, como aquellas que son necesarias en los países más pobres del mundo.

La actitud mundial en cuanto a la virología humana industrial es conservadora, resultando en un retraso en la llegada de nuevas tecnologías al mercado y en el desarrollo de estrategias profilácticas y terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades que afectan a la mayor parte de la población, que no vive en economías desarrolladas. A esto se suma la actitud altamente conservadora de las entidades regulatorias de países desarrollados, y la prácticamente nula capacidad técnica de las entidades regulatorias de los países en los que las enfermedades virales causan su mayor impacto.

Estado de Desarrollo del Área en el País

Las estadísticas mundiales muestran que los países y empresas que invierten más en investigación y desarrollo, son más innovadores y su producto interno bruto (PIB) incrementa, aportando un mejor nivel de vida para sus pobladores. Esto es especialmente cierto para el caso de la investigación y desarrollo en salud, la que impacta directamente en la salud de los ciudadanos del país que desarrolla las nuevas tecnologías.

A pesar de la rentabilidad de inversión en salud, del 100% de inversión mundial en innovación, únicamente el 2.5% corresponde a toda Latinoamérica, y de este 2.5%, Brasil aporta el 60%, Argentina el 6% y México solamente 12%, lo cual es un reflejo directo de las bajas inversiones realizadas por el gobierno y las empresas mexicanas (fig. 8.1).

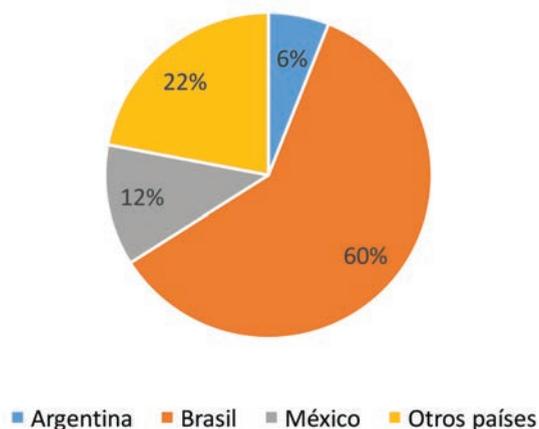


Figura 8.1. Inversión en innovación en salud en Latinoamérica. Latinoamérica invierte solo el 2.5% de la inversión mundial en innovación; de ese 2.5%, a México le corresponde solo el 12%. Fuente: Banco Mundial.

Con estas estadísticas en mente, es fácil explicar por qué las vacunas de nueva generación que se empiezan a usar de manera más amplia en el campo para muchas enfermedades veterinarias no han sido originadas en México, y que solamente en contadas excepciones se han realizado los desarrollos tecnológicos en las empresas nacionales. La COFEPRIS, agencia regulatoria mexicana, está certificada como agencia funcional sanitaria por la OMS, lo que indica que cumple con los estándares internacionales para fabricar, revisar y aprobar vacunas en todo el mundo, lo que debe cimentar el desarrollo de vacunas y otros productos relacionados con virus.

En México existe licencia para comercializar 9 vacunas que proporcionan protección contra 12 infecciones virales diferentes, que incluyen a los virus de la rabia (*Lyssavirus*), papiloma humano (*Papillomaviridae*), rotavirus (*Rotavirus*), el virus de la fiebre amarilla (*Flavivirus*), de la varicela (*Varicellovirus*), de la hepatitis A (*Hepatovirus*), hepatitis B (*Orthohepadnavirus*), sarampión

(*Morbillivirus*), rubeola (*Rubivirus*), parotiditis (*Rubulavirus*), poliomielitis (*Enterovirus*) e influenza (*Influenza virus*).

El esquema de vacunación actual en México para niños de hasta 11 años de edad incluye protección contra 8 de estas enfermedades: hepatitis B, poliomielitis, sarampión, rubeola, parotiditis, rotavirus, influenza estacional y papiloma humano. Si bien México tiene un esquema de vacunación considerado robusto y con buen nivel de protección a nivel internacional, también es verdad que todas estas vacunas son producidas en el extranjero e importadas a México.

En la actualidad, Birmex (Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México), empresa paraestatal mayoritaria creada con el fin de atender las demandas de biológicos del país, sólo produce la vacuna oral contra la polio para las campañas de la Semana Nacional de Salud; así como vacuna TD (contra tétanos y difteria), pero importa todas las demás (Santos, 2014). México ha invertido más de \$20 mil millones de pesos en vacunas en 3.5 años (Higuera, 2016), y cada año nacen alrededor de 2 millones de niños que necesitan ser vacunados, por lo que el desarrollo y producción de vacunas es un área que debe priorizarse en materia de salud en nuestro país. La producción de vacunas en México también resultará en la asimilación de tecnologías que permitirán la respuesta en el país hacia estados de emergencia, como ya sucedió en el 2009 con la pandemia de influenza H1N1 de origen porcino.

Pero, ¿por qué México no es productor de vacunas? En el caso de las vacunas “tradicionales” como las manejadas en el esquema nacional de vacunación (excepto la vacuna contra la hepatitis B y contra el virus del papiloma humano), las patentes no son una barrera para su producción, ya que su elaboración inició hace más de 60 años, cuando las leyes de propiedad intelectual todavía no se desarrollaban hasta como se conocen hoy en día. Las barreras que existen son principalmente de tipo económico, como la inversión en tecnología, el costo de producción y el tener que llevar a cabo los estudios clínicos pertinentes, además de la necesidad de contar con personal altamente calificado en el campo.

Es necesaria una política pública que fomente la producción y desarrollo nacional de vacunas. El poder tener una infraestructura robusta para contender en el país con las enfermedades virales requiere de tiempo, dinero y una visión a largo plazo. El aumento de las importaciones de vacunas se ha visto favorecido por la innovación internacional en los productos farmacéuticos en donde México no puede competir.

Es bien sabido que en México no se invierte lo suficiente en investigación, tanto por parte de las industrias farmacéuticas, como del gobierno (Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública, CESOP, 2010), de tal manera que al no producir investigación tampoco se generan vacunas nuevas, y las firmas transnacionales que sí invierten en investigación y desarrollo son capaces de crear nuevos productos y lanzarlos al mercado, y con ello contribuyen

también a mantener su liderazgo. El 90% de las exportaciones farmacéuticas mexicanas son materias primas, no productos terminados (CESOP, 2010). Estas materias primas son únicamente formuladas, envasadas o etiquetadas en el país, dejando las actividades de alto valor agregado para los productores de principios activos extranjeros.

En la reglamentación mexicana se han presentado importantes cambios en la legislación con el propósito de facilitar y mejorar la producción y comercialización de vacunas, como lo son la Ley Federal de Fomento y Protección a la Propiedad Industrial, la certificación de la COFEPRIS como agencia reguladora funcional en materia de vacunas por la OMS en 2014, el desarrollo de la NOM-257-SSA1-2014 que regula la producción de medicamentos biotecnológicos (dentro de los cuales quedarían circunscritas algunas vacunas), así como la creación de las Oficinas de Transferencia del Conocimiento y el fomento a emprendedores a través del CONACYT. Sin embargo, aún falta crear y fortalecer vínculos entre la academia y la industria.

La mayoría de los investigadores mexicanos en virología están orientados a áreas que ellos mismos consideran básicas y epidemiológicas, quedando rezagadas las líneas clínicas y biotecnológicas (ver fig. 2.11 en el capítulo 2 Diagnóstico del Estado de la Virología en México). Por lo tanto, el desarrollo y producción de nuevas vacunas es un área en la que todavía falta mucho por hacer, tanto del lado de la investigación en virología, como del lado de las empresas farmacéuticas y del gobierno mexicano. Hay vacunas que, si bien no están en el esquema de vacunación, son necesarias debido a virus ya establecidos o emergentes en el país. Un ejemplo de esto son los arbovirus, virus transmitidos por artrópodos, entre los que se encuentran el virus del dengue, Zika y chikungunya.

Cada año se presentan brotes de dengue en México, con un costo de prevención de 1,200 millones de pesos, y el clínico alrededor de 400 millones más al año. Dadas las características climatológicas de nuestro país y la dificultad de controlar el vector de transmisión (mosquito *Aedes aegypti*), es muy probable que las enfermedades causadas por los ahora virus emergentes Zika y chikungunya, se establezcan en México, de allí la importancia de generar estrategias de prevención de estas enfermedades.

Las estrategias de prevención de infecciones por arbovirus en México han estado enfocadas al control del vector de transmisión *Aedes aegypti*. Es entonces cuando industrias ajenas a la farmacéutica ganan un papel importante en el control de enfermedades virales. La fumigación con insecticidas, como permetrina y temefos, es la estrategia a seguir, con repercusiones ecológicas y de salud; estas estrategias no han tenido los resultados esperados, en parte porque cuando se elimina el mosquito se aumenta el número de personas susceptibles y cualquier incremento del vector se traduce en riesgos de mayor trascendencia (SSA, 2001).

Además, los mosquitos han desarrollado resistencia a los insecticidas comúnmente usados (Flores et al., 2013; García et al., 2009), por lo que diferentes grupos de investigación en México han desarrollado y probado bioinsecticidas como alternativas a los insecticidas tradicionales. Algunos ejemplos son el uso de las toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis* (Canton et al., 2015), productos de fermentación de *Saccharopolyspora spinosa* (Pérez et al., 2014) y esporas de hongos como *Gliocladium virens* (Vázquez-Martínez et al., 2013), que inhiben el desarrollo de las larvas, por mencionar algunos. La comercialización de estos agentes de control biológico conlleva otro tipo de retos, siendo el económico el más importante.

Una vez más, el papel del gobierno como agente regulador, es fomentar el interés de la industria manufacturera y de sus canales de distribución en estas tecnologías, con el bienestar de la mayor parte de la población como incentivo principal. Un nuevo tipo de industria puede surgir de otros acercamientos para el control del mosquito, tales como la introducción de mosquitos transgénicos incapaces de propagar las infecciones virales.

El diagnóstico diferencial de la infección por el virus del dengue, del Zika y chikungunya es otro de los retos a superar en cuanto a enfermedades producidas por arbovirus, y constituye también un nicho de negocio. Actualmente, la mayoría de los diagnósticos se hacen por medio de estudios serológicos (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, CENETEC, 2015), pero los anticuerpos para estos virus pueden reaccionar de forma cruzada, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. Otra alternativa es el diagnóstico por PCR en la fase aguda de la infección, que es una técnica más confiable aunque requiere mayor inversión económica. Aun así, es la prueba adoptada por las instituciones gubernamentales encargadas del diagnóstico de enfermedades, por lo que ensayos de PCR u otros alternativos que resulten en resultados definitivos que puedan ser utilizados masivamente y que tengan menor costo, son un nicho de oportunidad económica importante.

El virus de la influenza en particular representa un reto para la elaboración de vacunas, ya que tiene un genoma sumamente variable. Un individuo expuesto a una cepa del virus desarrolla inmunidad específica para esa cepa; sin embargo, la constante generación de mutaciones en el genoma del virus, contribuye a que éste evada las barreras del sistema inmunológico para llevar a cabo una infección exitosa, lo que resulta en brotes estacionales de influenza cada año. Esto redundaría en la necesidad de desarrollar vacunas anuales contra la influenza estacional, que se elaboran con base en los tipos que fueron más comunes la temporada anterior. Actualmente están disponibles varias vacunas contra la influenza estacional en México, y varios grupos de investigación en el país están trabajando a fin de desarrollar mejores vacunas, incluyendo una vacuna universal que proteja contra todas las cepas del virus (Cortina-Ceballos et al., 2015; Tinoco et al., 2014).

México fue el segundo país en comercializar la primera vacuna contra la influenza estacional que utiliza tecnología de DNA recombinante. A diferencia de las vacunas que ya estaban disponibles, las cuales se basan en virus inactivados, esta vacuna está constituida únicamente por proteínas virales (sin el material genético del virus) obtenidas en forma mucho más pura y en menos tiempo (King et al., 2009). Dicha vacuna fue desarrollada en Estados Unidos, y contó con la colaboración de investigadores del IBT-UNAM. Se espera que en unos años esta vacuna pueda ser producida por Laboratorios Liomont en el país, reforzando la capacidad nacional para responder hacia pandemias de influenza en particular y la capacidad de producir vacunas en lo general.

Las pandemias causadas por el virus de la influenza, surgen cuando el virus muta hacia una forma muy diferente de las cepas circulantes en los brotes estacionales, como cuando se genera un virus rearrreglante que, por ejemplo, pueden ser mezclas del genoma de virus de la influenza aviar, influenza humana y/o influenza porcina. Es imposible predecir cuándo puede surgir una nueva cepa patógena, por lo que es necesario para México, así como para cualquier país, contar con una plataforma de producción de vacunas que permita responder de forma rápida en caso de que se presente una pandemia por el virus de influenza, como la ocurrida en el 2009.

El virus del papiloma humano (VPH) es otro virus de importancia médica en nuestro país debido a su asociación con el desarrollo de cáncer cervicouterino (CC). Existen dos vacunas disponibles actualmente contra el VPH: una bivalente que protege contra el VPH tipo 16 y 18, responsables de aproximadamente el 70% de los casos de CC a nivel mundial; y otra cuadrivalente, que protege adicionalmente contra los tipos 11 y 6, que causan el 90% de los casos de verrugas genitales. Éstas son comercializadas por GlaxoSmithKline y Merck Sharp & Dohme (MSD), respectivamente. En 2012 se introdujo la vacuna cuadrivalente en el esquema nacional de vacunación, la cual se aplica a niñas a partir de 11 años de edad. Esta vacuna también tiene que ser aplicada a niños con el fin de prevenir la propagación de la infección. Estas vacunas no necesariamente contienen los tipos de VPH presentes en México; aunque los tipos 16 y 18 son los causantes de la mayoría de los casos de CC en el centro y sur del país, en el occidente el CC se ha asociado más a los tipos 16 y 58. De igual forma, se ha observado que el tipo 31 del VPH es el segundo más común asociado a CC en el estado de Guanajuato y San Luis Potosí (18.6% de los casos) (López-Revilla et al., 2008), mientras que el tipo 58 es el más común en los casos de CC en Yucatán (28.5% de los casos) (González-Losa et al., 2004).

Cabe destacar que a la fecha se han reportado más de 200 tipos diferentes de VPH diferentes. Esto resalta la necesidad de tener en el país estrategias de monitoreo epidemiológico de estos virus y la capacidad de desarrollar y producir vacunas que sean relevantes para la condición en el país. MSD está trabajando actualmente en el desarrollo de una vacuna que provee protección contra 9 tipos

de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58), lo cual aumentaría de 70 a 90% el nivel de protección de las vacunas actuales (Joura et al., 2015).

La detección temprana de una infección por el VPH es un factor muy importante en la prevención de CC. Actualmente, la detección del VPH se realiza por PCR, pero se necesitan métodos más rápidos, sencillos y económicos que puedan ser más accesibles a toda la población, por lo que actualmente diferentes grupos de investigación en México trabajan en el desarrollo de técnicas para detectar el VPH y el tipo implicado en la infección (Guerrero, 2015; Orellana, 2004), las cuales también son nichos importantes para el desarrollo de nuevos productos de parte de la industria nacional.

Existen otros virus respiratorios con alta prevalencia en el país contra los cuales aún no hay vacuna, pero se utilizan otras estrategias, como es el uso de anticuerpos para contender con la infección. Este es el caso de Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se utiliza para la prevención de la infección por el virus sincicial respiratorio (RSV) en infantes con alto riesgo. También el tratamiento con anticuerpos tradicionales, en el que se utilizan anticuerpos policlonales, principalmente de caballo, a los que se les elimina la región Fc, es importante para la prevención pre o post exposición a virus como el de la rabia, hepatitis A y B, MERS o el Ébola. En México, Productos Farmacéuticos SA de CV tiene el registro para algunos de estos biológicos (<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Prórrogas%20Aprobadas%202015.pdf>).

México ha resultado un buen sitio para la realización de pruebas clínicas para diversas vacunas. La vacuna contra rotavirus Rotarix®, papillomavirus y dengue han sido evaluadas en ensayos clínicos en el país (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02382900>; Perez Schael et al., 2012), al igual que otras vacunas experimentales (López-Macías et al., 2011). Como resultado, México fue el primero en el mundo en el que se registraron las vacunas contra rotavirus Rotarix® y contra el dengue Dengvaxia® (Villar et al., 2014).

La certificación de la COFEPRIS como agencia funcional sanitaria para vacunas, también fortalece la posición del país para la realización de estudios clínicos; además de ponerlo en una posición de liderazgo y de dar a la población un rápido acceso a nuevas vacunas, la realización de estos ensayos clínicos abre también una importante oportunidad económica para los empresarios, y demanda mano de obra altamente capacitada, con lo que se espera aumente la demanda de profesionales en virología con posgrado.

Además de las vacunas, los tratamientos antivirales forman parte importante del mercado mexicano, en el que la industria nacional tiene mayor participación. Para finales del 2016 la venta de los principales antivirales en el mercado privado mexicano superó los 1,200 millones de pesos con un crecimiento acumulado anual del 7%. Si bien el valor de las ventas se concentra en los antivirales

para herpes, el crecimiento más importante lo tienen los antivirales para combatir la hepatitis C con un crecimiento del 2012-2016 del 31% (fig. 8.2). Se observa también un crecimiento importante en los antivirales para influenza estacional, aunque el mercado de estos medicamentos depende fuertemente de la manera en que se desarrolla la enfermedad en la temporada invernal.

Necesidades Particulares y Prioridades para México

La virología humana industrial en México tiene como principal protagonista a las vacunas. Es de resaltar una vez más que, aún cuando México es uno de los países con mayor cobertura en vacunación, también es uno de los más dependientes de tecnologías y empresas extranjeras para satisfacer su demanda de vacunas. A pesar de tener un sector académico fuerte, el país no realiza innovación en cuanto al desarrollo de vacunas.

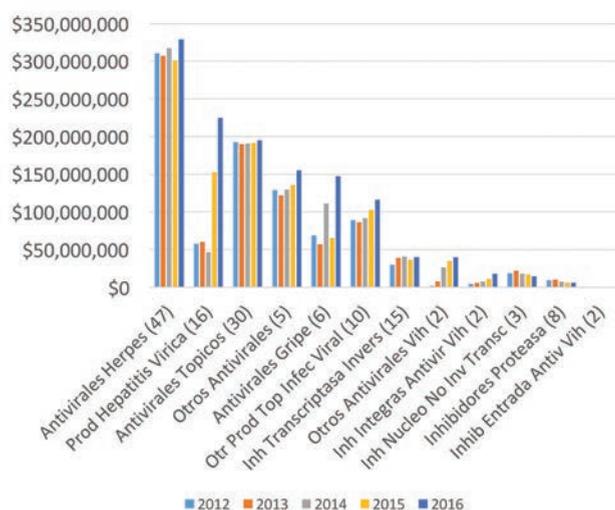


Figura 8.2. Evolución del mercado privado de antivirales en México. Se muestra el valor del mercado en pesos. El número entre paréntesis representa el número de productos en el mercado. Figura proporcionada por Sergio Valentinnotti, Laboratorios Liomont.

En México se requiere de acciones conjuntas de la industria farmacéutica, institutos de investigación y gobierno, a fin de lograr autonomía en la producción de vacunas y poder garantizar el acceso de toda la población a las vacunas básicas incluidas en el esquema nacional de vacunación. De igual forma, existen enfermedades virales en el país para las cuales todavía no se cuenta con una vacuna ni con métodos de diagnóstico accesibles y eficaces, lo cual representa no sólo un área de oportunidad para las industrias farmacéuticas, sino que constituye un eje que debe priorizarse por el gobierno e institutos de investigación, a fin de contribuir a mantener la salud de las personas.

Se necesita también la formación de recursos humanos especializados en temas que abarcan desde virología hasta aspectos legales y de transferencia de tecnología. El fortalecimiento de la industria comprometida con el desarrollo de nuevos tratamientos

ante enfermedades virales, su prevención y el uso de virus para otras aplicaciones, tendrá un efecto importante en la academia, permitiendo la generación de más recursos para el financiamiento de investigación básica en vacunas, indispensable para la innovación y solución de problemas de salud que aquejan al país.

Finalmente, en México hay grupos académicos fuertes desarrollando nuevas tecnologías que pueden ser de interés para el sector productivo, pero la desvinculación y la desconfianza que existen en México entre el sector académico y productivo, impiden que esas nuevas tecnologías alcancen el mercado. En México, el sector industrial es percibido como explotador y egoísta, y no como el sector generador de riqueza, mientras que los industriales no están al tanto o no comprenden la labor de los académicos y su papel en el círculo virtuoso de la innovación. El Banco Mundial considera que la falta de innovación en América Latina es resultado de la falta de capital humano en ciencia y tecnología, un complicado escenario en cuanto a la propiedad intelectual, la aversión al riesgo y la falta de infraestructura logística moderna, como las posibles causas de la baja innovación (<http://www.worldbank.org/en/news/feature/2013/12/05/latin-america-many-entrepreneurs-little-innovation-growth>). Es claro para los científicos en América Latina que mientras científicos en Europa o Estados Unidos reciben sus reactivos o reparan sus equipos de un día para otro, los científicos latinoamericanos deben esperar meses para obtener servicios y/o materiales, y de menor calidad.

8.3.2 Virología y Salud Veterinaria

Tendencias Internacionales

Con la mirada antropocéntrica que caracteriza al ser humano, es fácil olvidar que se comparte el planeta con plantas y animales, y al final, sólo somos una especie más que participa en el ciclo de vida de los virus. La salud animal es importante desde un punto de vista económico, pero lo es también ecológicamente. La salud humana no está aislada de la salud de los animales, quienes son reservorios de una gran cantidad de virus patógenos o potencialmente patógenos.

El mercado de salud animal mundial está controlado por Zoetis (anteriormente propiedad de Pfizer), Merck Animal Health, Elanco (Eli Lilly), Merial (Sanofi, ahora propiedad de Boehringer Ingelheim Vetmedica), Bayer Animal Health y Boehringer Ingelheim Vetmedica (<http://www.fiercepharma.com/special-report/boehringer-ingelheim-vetmedica-top-10-animal-health-companies>).

La regulación de la industria farmacéutica veterinaria ha exigido cada vez más un mayor cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación dictadas por entidades internacionales, acercándose a las exigidas para la producción de medicamentos para humanos; en contraste, la regulación en cuanto a los estándares de seguridad requeridos para vacunas veterinarias es menos estricta

que para humanos. Así, algunas prácticas totalmente aceptadas para animales, como es el uso de emulsiones y vacunas con baja pureza o pobremente caracterizadas, son aún comunes en el campo veterinario. Como resultado, hay más heterogeneidad en la industria farmacéutica veterinaria que en la humana, habiendo plantas de producción con prácticas de muy alta calidad y contenido tecnológico, y otras que trabajan con sistemas artesanales para satisfacer pequeños mercados locales.

La menor regulación también significa un menor costo de producción y de evaluación clínica, resultando en una barrera de entrada más pequeña, en comparación con llevar un producto farmacéutico al mercado humano.

Esto ha resultado en la rápida entrada de avances tecnológicos a la industria farmacéutica veterinaria, como son las vacunas de ácidos nucleicos y las vacunas vectorizadas, aún no aprobadas para su uso en humanos. Las vacunas vectorizadas son aquellas en las que se introduce un gen de un patógeno de interés (por ejemplo, el gen de la hemaglutinina del virus de la influenza o la glicoproteína GP del virus de rabia) en algún virus vector, comúnmente un adenovirus; el virus vector entonces infecta las células de la especie blanco, las cuales producen el antígeno de interés y estimulan la respuesta inmune contra él.

Las vacunas basadas en ácidos nucleicos ya están en el mercado veterinario; hay cuatro vacunas de DNA, dos de ellas contra infecciones virales (Hikke y Pijlman, 2017). Las vacunas basadas en replicones de RNA viral están en pruebas clínicas en humanos y animales.

El campo de diagnóstico viral y la posibilidad de diferenciar animales vacunados de los no vacunados (DIVA, del inglés, *Differentiating Infected from Vaccinated Animals*) son campos de especial interés para la farmacéutica veterinaria. Ambos representan nichos de mercado importantes.

Finalmente, se han utilizado los virus para el control de poblaciones; por ejemplo, el virus del mixoma y el virus de la enfermedad hemorrágica de los conejos fueron utilizados para controlar la población de conejos europeos en Australia (Di Giallonardo y Holmes, 2015), aunque sin demasiado éxito por la resistencia que se generó en los conejos a la infección por estos virus.

Estado de Desarrollo del Área en el País

La virología veterinaria industrial actual se ha basado en la asociación de las empresas que producen fármacos veterinarios y la creación de organismos gubernamentales regulatorios. La INFARVET (Industria Farmacéutica Veterinaria) fue establecida en México en 1963 y es la parte de CANIFARMA (Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica) que agrupa a las empresas farmacéuticas veterinarias mexicanas generadoras de productos comerciales para la industria pecuaria nacional e internacional.

En la historia reciente del siglo XX, la mayor parte de la investigación, control de enfermedades pecuarias y aprobación de vacunas y productos biológicos para uso comercial generadas por las empresas afiliadas a INFARVET, era coordinada por la Secretaría de Recursos Hidráulicos (SARH), creada en 1976, y por una de sus dependencias, el INIFAP, organismo creado en el año de 1946 por el Gobierno de Miguel Alemán Valdez para controlar la entrada de la fiebre aftosa en México, creándose desde entonces la Comisión México-Americana para la Fiebre Aftosa (la actual Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales, CPA).

A mediados de 1985, el Gobierno Federal consolida en México el Centro Nacional de Investigación Disciplinaria Fisiología del INIFAP, otra institución dedicada a la investigación e innovación en el área pecuaria. Actualmente, dentro de la infraestructura del Centro de Estudio e Investigación para el Desarrollo Docente (CENID) sobresalen los Laboratorios de Nutrición y Reproducción Animal y los Laboratorios de Carne, Lácteos y Biotecnología.

En 1995, se crean la SAGARPA y la Secretaría del Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca (SEMARNAP), que atendería los asuntos relacionados con los recursos hidráulicos; ambas continuaron con las tareas de vigilancia, regulación, constatación y registros de productos para la Industria Pecuaria Nacional; todo ello, actualmente regulado por SAGARPA y sus diversas dependencias (Pérez Leyton, 2015).

Dos hechos importantes recientes marcaron el surgimiento de la virología veterinaria moderna en México a principios de las décadas de los años 80 y 90. El primero fue la aparición de un nuevo rubulavirus porcino (síndrome de ojo azul) en la región de La Piedad, Michoacán, para el cual se hizo por primera vez una caracterización a nivel molecular del virus, con la idea de generar una vacuna efectiva para controlar la enfermedad y evitar mayores pérdidas económicas para la porcicultura nacional (Stephan et al., 1988).

El segundo evento fue la entrada de un virus de influenza aviar subtipo H5N2 de alta patogenicidad en 1994 (Horimoto et al., 1995), lo cual desencadenó no solo un programa continuo de investigación sobre la enfermedad, sino también el establecimiento de programas de monitoreo constante de los virus que circulan en el campo, para realizar una adecuada selección y renovación de cepas vacunales. Este evento contribuyó además a poner en alerta al gobierno y a la industria farmacéutica sobre los cambios globales importantes que estaban sucediendo en el entorno, y dio entrada también al registro en México de la primera vacuna recombinante vectorizada contra la influenza aviar, usando poxvirus como vector, por la compañía transnacional Merial.

Estos dos eventos, aunados a la introducción reciente de nuevos patógenos emergentes en aves y cerdos, como resultado de las prácticas de globalización del mercado y al evidente crecimiento

de la industria pecuaria por el aumento en la población mundial, han llevado a lo largo de los últimos 10 años a moldear la industria farmacéutica veterinaria actual. Ello ha dado lugar al surgimiento de algunas compañías nacionales que han cambiado y ajustado su estrategia tecnológica mediante la aplicación de tecnologías del DNA recombinante para generar vacunas de nueva generación para controlar los virus emergentes y tener una estrategia clara de control de los patógenos presentes en una granja o sitio de producción. De esta manera se pueden mantener los mejores estándares de salud animal así como la rentabilidad de los productos pecuarios y en consecuencia los de la industria farmacéutica veterinaria, sobre todo para las tres especies animales que constituyen las fuentes más importantes de consumo de proteína animal a nivel nacional: aves, bovinos y cerdos, en este orden (ver el capítulo 5 Virus y el Sector Pecuario).

Hasta hace 10 años, todos los productos biológicos producidos y registrados por la industria farmacéutica veterinaria nacional (inclusive los ofrecidos por las compañías transnacionales), eran vacunas generadas mediante métodos tradicionales de atenuación de patógenos completos, lo cual para ciertas enfermedades, como el síndrome de ojo azul en cerdos (Cuevas-Romero et al., 2015) y la hepatitis con cuerpos de inclusión en aves (Borrego et al., 1996), y en general para todas las enfermedades generadas por virus antigénicamente estables, la atenuación es suficiente, dado que las vacunas generan una buena inmunidad, confiriendo 100% de protección contra el virus en cuestión. Sin embargo, durante años se había observado que, para ciertas enfermedades causadas por virus genética y antigénicamente variables, como la influenza aviar, la inmunidad humoral generada por una vacuna atenuada protegía contra la mortalidad causada por el virus, pero los animales morían por infecciones bacterianas secundarias.

Con la idea de generar vacunas que produjeran además inmunidad local o “de mucosas” y evitar las infecciones bacterianas y la mortalidad y morbilidad en las aves vacunadas, había que hacer uso de patógenos vivos como cepas vacunales que fueran capaces de replicarse en mucosas y generar la inmunidad local requerida. Sin embargo, en el caso de los virus de influenza, el uso de virus “vivos” puede generar eventos de rearreglo (del inglés, *reassortment*) con cepas de campo, por lo que no se permite su uso como vacuna (Lu et al., 2014).

Es así como surge la necesidad de hacer uso de las nuevas tecnologías de DNA recombinante para generar productos alternativos que posean nuevas características competitivas que no ofrecen las vacunas tradicionales. De esta manera surgieron las primeras vacunas en vector viral contra la influenza aviar. En estas vacunas, el gen de la hemaglutinina, que es la proteína antigénicamente más importante del virus, es clonada en un virus vector no patógeno, tal como el poxvirus o el virus modificado de la enfermedad de Newcastle (Bublot et al., 2006, Sarfati-Mizrahi et al., 2010), obteniéndose un virus que es competente para replicarse, capaz de generar inmunidad local y conferir la protección requerida,

además de ser altamente estable y seguro para ser aplicado a las parvadas. Este tipo de vacunas recombinantes cumplen además con otro requisito importante para la avicultura nacional: sirven como un sistema DIVA (Capua et al., 2003), es decir, permiten diferenciar entre animales infectados con cepas de campo de animales vacunados, dado que solo poseen un antígeno o dos del patógeno de interés, y facilitan el monitoreo de los virus en campo y sitios de producción.

En los últimos años, el diseño de vacunas virales se ha ido diversificando en el tipo de estrategia que se elija para resolver el problema, la cual depende ya no sólo de la selección adecuada del antígeno protector, sino también del tipo de inmunidad que se quiere generar (humoral, celular, etc.), del tipo de formulación (microemulsión, nanoemulsión, etc.) que ayude a ampliar la respuesta inmune protectora, del sistema de liberación (nanopartículas, liposomas, etc.) que prolongue y dosifique el antígeno y, finalmente, del tipo de adyuvante requerido en caso de ser necesario, convirtiendo la generación de vacunas virales no solo en un proceso especie-específico, sino enfermedad-específico.

La estrategia que funciona bien para un virus respiratorio, como la influenza aviar, puede no funcionar para otro virus respiratorio altamente variable, como la bronquitis infecciosa, enfermedad que, junto con el virus de la infección de la bolsa de Fabricio, Newcastle y laringotraqueítis aviar, representan los principales virus que afectan las parvadas nacionales (ver el capítulo 5 Virus y el Sector Pecuario).

Los virus emergentes podrían no replicarse eficientemente en cultivo celular o podrían sufrir mutaciones durante su expansión in vitro que resultaría en vacunas ineficientes (Hikke y Pijlman, 2017). De igual manera, la estrategia que se diseñe para controlar el virus de TGE (del inglés, *transmissible gastroenteritis virus*) en cerdos, puede ser totalmente diferente a otro virus intestinal, como el PED (del inglés, *porcine epidemic diarrhea virus*), virus emergente introducido al país hace un par de años y el cual representa uno de los principales problemas de salud porcina, junto con el virus de PRRS (del inglés, *porcine respiratory and reproductive syndrome*) y la influenza porcina.

Posicionamiento de las Empresas en el Mercado Nacional

El mercado de vacunas para las tres especies pecuarias más importantes en México (aves, bovinos y cerdos) a la fecha sigue estando dominado en su mayoría por empresas transnacionales y hay que destacar que, en este entorno, las empresas nacionales deben ser lo suficientemente competitivas para posicionar sus productos en el mercado, compitiendo con las grandes compañías internacionales.

También es importante remarcar que la mayor parte de las vacunas de nueva generación ofrecidas por las pocas empresas nacionales

que ofrecen productos innovadores competitivos, provienen de la importación de tecnología; es decir, México está en la etapa de asimilación de tecnología en el área de salud veterinaria, no ha llegado a ser un país innovador en cuanto a generar tecnología para resolver los problemas de salud animal nacional, salvo algunos contados desarrollos; aunque vale la pena resaltar que a pesar de ello, sí se ha convertido en un país líder y promotor a nivel mundial en el uso de las mismas.

Necesidades Particulares y Prioridades para México

De acuerdo a cifras de la Unidad Nacional de Avicultores (UNA), los productos avícolas ocupan aproximadamente el 63% de la producción nacional, de los cuales 34.1% corresponde a carne de pollo (ocupando así el séptimo lugar a nivel mundial), 29% huevo (posicionándolo como el número 5 a nivel mundial) y 0.1% a carne de pavo, seguido del 20.6% de carne de res y 14.5% de puerco (figura 8.3).

Uno de los principales retos de la industria pecuaria nacional e internacional para el 2050, es generar el doble de productos para el doble de población, manteniendo los estándares de calidad y manteniendo la rentabilidad del negocio, situación que dicta de forma directa uno de los principales retos de la industria farmacéutica veterinaria nacional: ser internacionalmente competitiva a través de la innovación de productos y procesos.

Ante este panorama, es de gran relevancia que el gobierno mexicano siga promoviendo la inversión en innovación, investigación y desarrollo de nuevos productos a través de implementar mejores políticas públicas que realmente la impulsen en las universidades, institutos y empresas, y que las pocas empresas que están en el área de las vacunas pecuarias se interesen realmente en desarrollar productos innovadores que les den ventajas competitivas a los usuarios, y que sean un polo de atracción de inversiones y de crecimiento para la economía del país, no acaparando las ventas a nivel nacional, sino convirtiendo al país en exportador de productos innovadores que resuelvan problemas a nivel mundial.

8.4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La virología industrial en México sufre de las mismas limitaciones que el sector productivo nacional por lo cual tiene una absoluta dependencia tecnológica del exterior. El crear una industria virológica nacional fuerte requiere de esfuerzos continuos por largos periodos de tiempo. Específicamente, es necesario:

1. Fomentar y apoyar la investigación científica básica en el país hasta lograr un sector académico fuerte y competitivo a nivel mundial. Este es el primer cimiento indispensable para lograr innovación en el país. Para ello se requiere no solo el apoyo económico a la ciencia básica, sino también el apoyo logístico y de

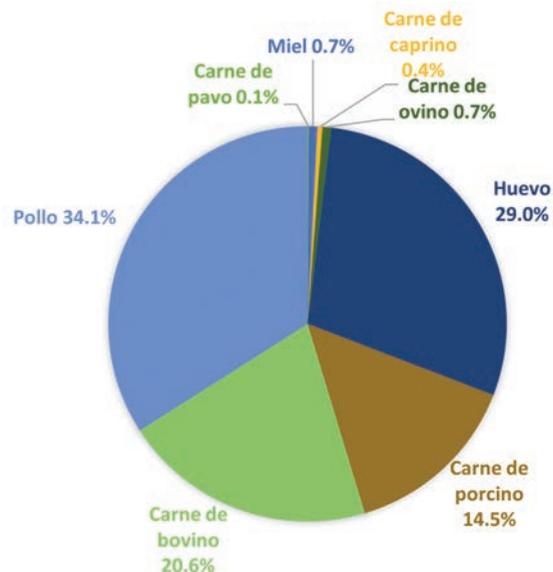


Figura 8.3. Producción pecuaria 2014 (participación porcentual). Fuente: UNA. Unión Nacional de Avicultores Informe 2014.

infraestructura, además de estrategias que fomenten la calidad en lugar de la cantidad de los productos de investigación.

2. Mejorar la calidad de la educación a todos niveles, formar jóvenes con interés en carreras científicas y de base tecnológica.

3. Crear una cultura de confianza entre los sectores académico y productivo con el fin de establecer alianzas. Esto puede lograrse, por ejemplo, a través de acercamientos progresivos que inicien a partir del ofrecimiento de cursos de capacitación y actualización de alto nivel por la academia. Un sector productivo fuerte genera riqueza que puede ser utilizada para la educación, cerrando círculos virtuosos.

4. Una clara y decidida política pública dirigida a independizar al país tecnológicamente. Esta estrategia debe buscar la creación de riqueza e incremento de productividad, siendo el estado un eslabón más en el círculo virtuoso de la innovación.

El fortalecimiento a la virología industrial mexicana es especialmente importante, si se considera que la salud de la población está amenazada por la total dependencia que tenemos del exterior.

Agradecemos a Gerardo Mercado y Sergio Valentinotti por compartir información para la escritura de este texto.

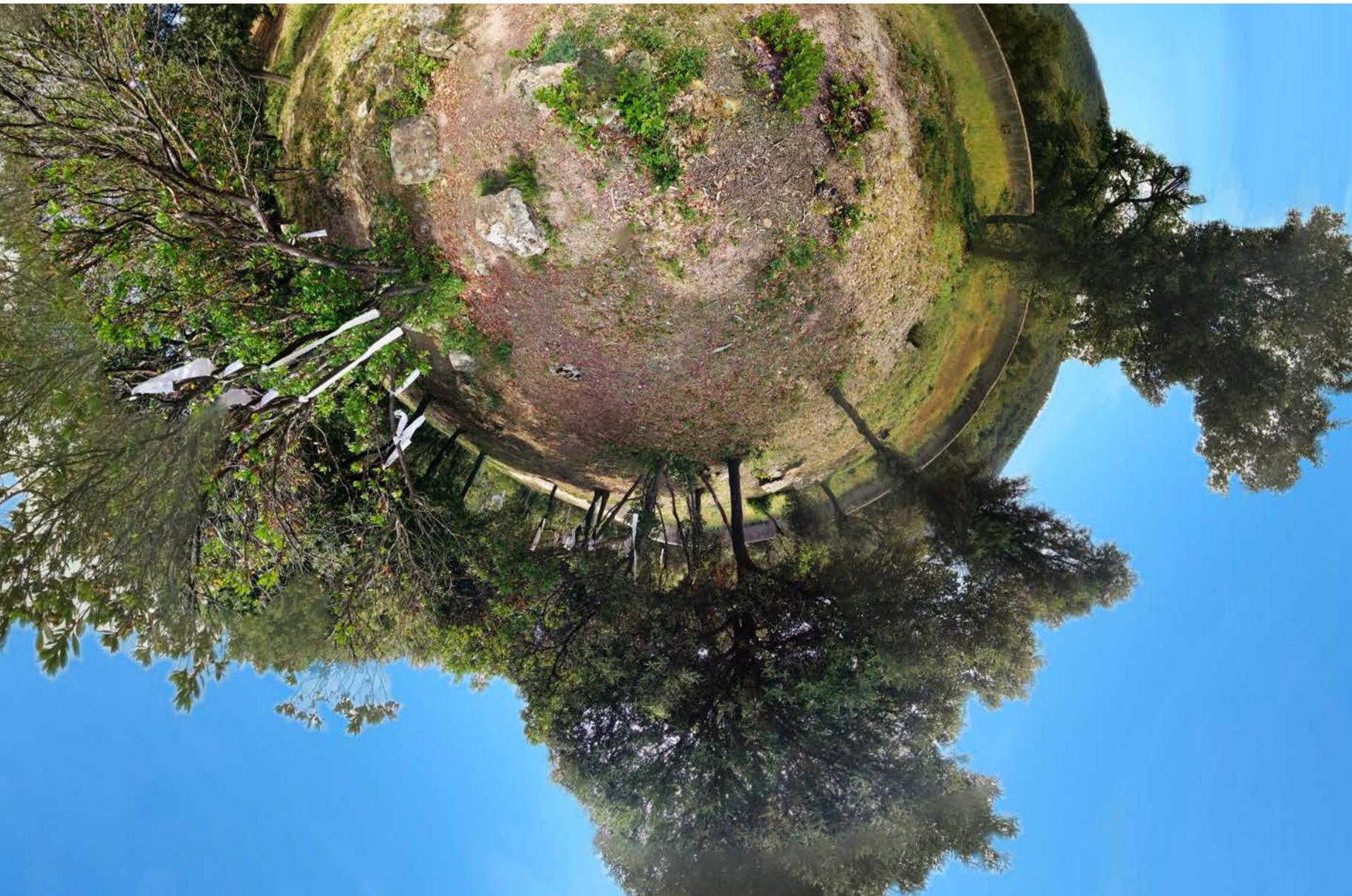
8.5 BIBLIOGRAFÍA

- Andersson, A.M.C., Resende, M., Salanti, A., Nielsen, M.A., Holst, P.J. 2017. Novel adenovirus encoded virus-like particles displaying the placental malaria associated VAR2CSA antigen. *Vaccine* 35, 1140-1147.
- Batson, A., 2016. Global market. Global Vaccine and immunization Research Forum. http://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/1_ABatson_Global_Vaccine_Market_gvirf16.pdf. Consultado el 20 de marzo de 2017.
- Battacharjee, A.S., Choi, J., Motlagh, A.M., Mukherji, S.T., Goel, R., 2015. *Biotechnol. Bioeng.* 112, 1644-1654.
- Black, S., 2015. The costs and effectiveness of large Phase III pre-licensure vaccine clinical trials. *Expert Review of Vaccines* 14, 1543-1548.
- Bloom, D.E., 2015. Valuing vaccines: Deficiencies and remedies. *Vaccine*. 335: B29-B33.
- Borrego, J.L., Soto, E., Gay, M., Vázquez, D., Aranda, M.E., 1996. Uso de una vacuna comercial en el control de hepatitis con cuerpos de inclusión en reproductoras y su progenie. Memorias de la XXI Convención Nacional de la Asociación Nacional de Especialistas en Ciencias Avícolas, A.C. (ANECA) & 45th Western Poultry Disease Conference (WPDC). México.
- Bublot, M., Pritchard, N., Swayne, D.E., Selleck, P., Karaca, K., Suarez, D.L., Audonnet, J.C., Mickle, T.R., 2006. Development and use of fowlpox vectored vaccines for avian influenza. *Ann N Y. Acad Sci.* 1081,193-201.
- Canton, P.E., Cancino-Rodezno, A., Gill, S.S., Soberon, M., Bravo, A., 2015. Transcriptional cellular responses in midgut tissue of *Aedes aegypti* larvae following intoxication with Cry11Aa toxin from *Bacillus thuringiensis*. *BMC genomics* 16, 1042.
- Capua, I., Terregino, C., Cattoli, G., Mutinelli, F., Rodriguez, J.F., 2003. Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathol.* 32, 47-55.
- CENETEC, 2015. Clasificación, diagnóstico y tratamiento integral de dengue, in: CENETEC (Ed.), Guía de Referencia Rápida, México, D.F., p. 13.
- CESOP, 2010. Situación del sector farmacéutico en México, in: CESOP (Ed.), México, D.F., p. 288.
- Chia, S.L., Lei, J., Ferguson, D.J.P., Dyer, A., Fisher, K.D., Seymour, L.W., 2017. Group B adenovirus enadenotucirev infects polarised colorectal cancer cells efficiently from the basolateral surface expected to be encountered during intravenous delivery to treat disseminated cancer. *Virology* 505, 162-171.
- Cortina-Ceballos, B., Godoy-Lozano, E.E., Téllez-Sosa, J., Ovilla-Muñoz, M., Sámano-Sánchez, H., Aguilar-Salgado, A., Gómez-Barreto, R.E., Valdovinos-Torres, H., López-Martínez, I., Aparicio-Antonio, R., Rodríguez, M.H., Martínez-Barnetche, J., 2015. Longitudinal analysis of the peripheral B cell repertoire reveals unique effects of immunization with a new influenza virus strain. *Genome Medicine* 7, 124.
- Cuevas-Romero, J.S., Blomström, A.L., Berg, M., 2015. Molecular and epidemiological studies of Porcine rubulavirus infection - an overview. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 5:29602. doi: 10.3402/iee.v5.29602.
- Di Giallonardo, F., Holmes, E.C., 2015. Viral biocontrol: Grand experiments in disease emergence and evolution. *Trends Microbiol.* 23, 83-90.
- Flores, A.E., Ponce, G., Silva, B.G., Gutierrez, S.M., Bobadilla, C., Lopez, B., Mercado, R., Black, W.C., 2013. Wide spread cross resistance to pyrethroids in *Aedes aegypti* (L.) from Veracruz State Mexico. *Journal of economic entomology* 106, 959-969.
- García, G.P., Flores, A.E., Fernández-Salas, I., Saavedra-Rodríguez, K., Reyes-Solis, G., Lozano-Fuentes, S., Guillermo Bond, J., Casas-Martínez, M., Ramsey, J.M., García-Rejón, J., Domínguez-Galera, M., Ranson, H., Hemingway, J., Eisen, L., Black, W.C.I.V., 2009. Recent Rapid Rise of a Permethrin Knock Down Resistance Allele in *Aedes aegypti* in México. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 3, e531.
- González-Losa, M.D.R., Rosado-Lopez, I., Valdez-González, N., Puerto-Solis, M., 2004. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. *J. Clin. Virol.* 29, 203-206.
- Guerrero, A.L., 2015. Desarrollan en Ipicyt un biosensor para detectar VPH, CONACYT AGENCIA INFORMATIVA.
- Higuera, C., 2016. México invirtió más de \$20 mil millones en vacunas en 3.5 años, Promoción de la Salud. Dirección General de promoción de la Salud, p. <http://www.promocion.salud.gob.mx/cdn/?p=20368>.
- Hikke, M.C., Pijlman, G.P., 2017. Veterinary replicon vaccines. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 5: 89-109.
- Horimoto, T., Rivera, E., Pearson, J., Senne, D., Krauss, S., Kawaoka, Y., Webster, R.G., 1995. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology*. 213, 223-30.
- Joura, E.A., Giuliano, A.R., Iversen, O.-E., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., Moreira, E.D., Ngan, Y., Petersen, L.K., Lazcano-Ponce, E., Pitisuttithum, P., Restrepo, J.A., Stuart, G., Woelber, L., Yang, Y.C., Cuzick, J., Garland, S.M., Huh, W., Kjaer, S.K., Bautista, O.M., Chan, I.S.F., Chen, J., Gesser, R., Moeller, E., Ritter, M., Vuocolo, S., Luxembourg, A., 2015. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine* 372, 711-723.
- Kazi, M., Annapure, U.S., 2016. Bacteriophage control of foodborne pathogens. *J. Food Sci. Technol.* 53, 1355-1362.
- King, J.C., Cox, M.M., Reisinger, K., Hedrick, J., Graham, I., Patriarca, P., 2009. Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok® trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy children aged 6–59 months. *Vaccine* 27, 6589-6594.
- López-Macías, C., Ferat-Osorio, E., Tenorio-Calvo, A., Isibasi, A., Arteaga-Ruiz, O., Arriaga-Pizano, L., Hickman, S.P., Allende, M., Lenhard, K., Pincus, S., Connolly, K., Raghunandan, R., Smith, G., Glenn, G., 2011. Safety and immunogenicity of a virus-like particle pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in a blinded, randomized, placebo-controlled trial of adults in Mexico. *Vaccine* 29, 7826-7834.
- López-Revilla, R., Martínez-Contreras, L.A., Sánchez-Garza, M., 2008. Prevalence of high-risk human papillomavirus types in Mexican women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. *Infectious Agents and Cancer* 3, 3.
- Lu, L., Lycett, S.J., Leigh Brown, A.J., 2014. Reassortment patterns of avian influenza virus internal segments among different subtypes. *BMC Evol Biol.* 14:16. doi: 10.1186/1471-2148-14-16.
- Muñoz-Adalia, E.J., Fernández, M.M., Diez, J.J., 2016. The use of mycoviruses in the control of forest disease. *Biocontrol Sci. Technol.* 26, 577-604.
- Orellana, C., 2004. Biochip to detect human papillomavirus in Mexico. *The Lancet Oncology* 5, 465.
- Palomares, L.A., Realpe, M., Ramírez, O.T., 2015. An overview of cell culture engineering for the insect cell-baculovirus expression vector system (BEVS). *Cell Engineering vol. 9. Animal Cell Culture.* Al-Rubeai, M. (ed.). Springer International. Switzerland. 501-519.
- Pérez, C.M., Marina, C.F., Bond, J.G., Rojas, J.C., Valle, J., Williams, T., 2014. Spinosad, a naturally derived insecticide, for control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Efficacy, persistence, and elicited oviposition response. *Journal of Medical Entomology* 44, 631-638.
- Pérez Leyton, M.E., 2015. Un viaje a través de la Industria Farmacéutica Veterinaria Mexicana I. BM Editores. Primera Edición. Derechos Reservados. La Piedra Michoacán, México. 96 pp.
- Perez Schael, I., O’Ryan, M., Sáez-Llorens, X., Linhares, A.C., Velázquez, F.R., Colindres, R.E., Breuer, T., Ortega-Barria, E., 2012. Clinical development, registration, and introduction of human rotavirus vaccine: The Latin American experience. *Trials Virol* 1, 10-20.
- Santos, J.I., 2014. La vacunación en México en el marco de las “décadas de las vacunas”: logros y desafíos. *Gaceta Médica de México* 150, 180-188.
- Sarfati-Mizrahi, D., Lozano-Dubernard, B., Soto-Priante, E., Castro-Peralta, F., Flores-Castro, R., Loza-Rubio, E., Gay-Gutiérrez, M. 2010. Protective dose of a recombinant Newcastle disease LaSota-avian influenza virus H5 vaccine against H5N2 highly pathogenic avian influenza virus and velogenic viscerotropic Newcastle disease virus in broilers with high maternal antibody levels. *Avian Dis.* 54(1 Suppl), 239-41.
- Shokri, D., Soleimani-Delfan, A., Fatemi, S.M., 2017. Assessment of phage cocktails with extended host range activity against antibiotic resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Com Clin Pathol* 26, 417-422.
- Singh, A., Poshtiban, S., Evoy, S., 2013. Recent advances in bacteriophage based biosensors for food-borne pathogen detection. *Sensors*. 12, 1763-1786.
- S.S.A., 2001. Programa de Acción: Enfermedades Transmitidas por Vector, in: Salud, S.d.

- (Ed.), Primer Edición ed, México, D.F., p. 72.
- Stephan, H.A., Gay, G.M., Ramírez, T.C., 1988. Encephalomyelitis, reproductive failure and corneal opacity (blue eye) in pigs, associated with a paramyxovirus infection. *Vet. Rec.* 122, 6-10.
- Tinoco, J.C., Pavia-Ruz, N., Cruz-Valdez, A., Aranza Doniz, C., Chandrasekaran, V., Dewé, W., Liu, A., Innis, B.L., Jain, V.K., 2014. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: A phase III, randomized trial. *Vaccine* 32, 1480-1487.
- TVR staff. Pfizer, merck, Sanofi, GSK will continue to dominate de vaccine market. <http://www.thevaccinereaction.org/2016/12/pfizer-merck-sanofi-gsk-will-continue-to-dominate-the-vaccine-market/>. Consultado el 20 de marzo del 2017.
- Uamaraw, P., Prajapati, A., Verma, A.K., Pathak, V., Singh, V.P., 2017. Control of campylobacter in poultry industry from farm to poultry processing unit: A review. *Crit Ren Food Sci Nut* 57, 659-665.
- Vázquez-Martínez, M.G., Rodríguez-Meneses, A., Rodríguez, A.D., Rodríguez, M.H., 2013. Lethal effects of *Gliocladium virens*, *Beauveria bassiana* and *Metarhizium anisopliae* on the malaria vector *Anopheles albimanus* (Diptera: Culicidae). *Biocontrol Science and Technology* 23, 1098-1109.
- Villar, L., Dayan, G.H., Arredondo-García, J.L., Rivera, D.M., Cunha, R., Deseda, C., Reynales, H., Costa, M.S., Morales-Ramírez, J.O., Carrasquilla, G., Rey, L.C., Dietze, R., Luz, K., Rivas, E., Miranda Montoya, M.C., Cortés Supelano, M., Zambrano, B., Langevin, E., Boaz, M., Tornieporth, N., Saville, M., Noriega, F., 2014. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *New England Journal of Medicine* 372, 113-123.



CAPÍTULO 9
ECOLOGÍA VIRAL: INTERACCIONES BIÓTICAS Y ABIÓTICAS



Contenido

9.1 Resumen

9.2 Ecología viral como disciplina emergente

9.3 La importancia de las escalas en el estudio de enfermedades virales

9.4 Diversificación y evolución viral

9.5 Importancia de interacciones. Las complejas relaciones íntimas entre los hospederos y los virus

9.6 Interacción virus-virus y la estructura de las

comunidades virales. El paradigma desconocido en la salud

9.7 Conclusiones y recomendaciones

9.8 Bibliografía

Gerardo Suzán*

Gabriel García-Peña

Julián García-Rejón

Carlos Machain-Williams

Rafael Ojeda-Flores

Oscar Rico-Chávez

Jesús Sotomayor-Bonilla

***Coordinador del capítulo**

9.1 RESUMEN

En este capítulo se hace un análisis integral de la ecología viral, resaltando la importancia de las interacciones bióticas y abióticas. Se aborda el estudio de las infecciones virales a diferentes escalas de análisis temporales y espaciales, utilizando a la transdisciplina como eje fundamental en el estudio de la ecología de los virus.

Se describe cómo la integración de las disciplinas de virología, ecología, epidemiología, evolución, biogeografía, genética y las ciencias de la computación, enriquece el conocimiento sobre la ecología viral. En el análisis, se identifican algunos factores que influyen en la infección, replicación, mantenimiento, persistencia, diversificación y extinción de los virus, destacando que las interacciones bióticas y la competencia de reservorios y vectores conducen su distribución en el tiempo y el espacio.

Asimismo, se resalta la necesidad de integrar estudios con un enfoque de multiespecies (multipatógenos, multihospederos, multivectores) para entender los patrones de emergencia y re-emergencia de enfermedades virales que afectan la salud pública, animal y ecosistémica.

Finalmente, se identifican estrategias y áreas de oportunidad para la investigación y desarrollo de la disciplina en México, y para incidir en políticas públicas para el modelado, la prevención y el control de enfermedades virales en el país.

9.2 ECOLOGÍA VIRAL COMO DISCIPLINA EMERGENTE

La ecología viral identifica las variables bióticas y abióticas que determinan la presencia de los virus en el tiempo y en el espacio, describe los mecanismos adaptativos para la resistencia, virulencia y replicación en los organismos susceptibles, y estudia el impacto que tienen los virus en los ecosistemas. Esta disciplina está intrínsecamente ligada a otras que han sido fundamentales para su desarrollo y consolidación como la virología, ecología, evolución, co-evolución, biogeografía, genética molecular y recientemente la incorporación de las ciencias informáticas y computacionales para el análisis e interpretación de datos.

Históricamente, el estudio de los virus se ha centrado en el desarrollo de técnicas para su identificación e investigación a nivel molecular de su ciclo de replicación dentro de la célula hospedera. En este contexto, la virología, en combinación con la genética molecular, han descifrado la estructura y la función de los genes que componen los virus y han aportado información valiosa para el diseño de estrategias de prevención, así como para desarrollar estrategias de respuesta ante brotes epidémicos y epizooticos.

Por otra parte, la ecología, en conjunto con la biogeografía y la biología evolutiva, han permitido identificar los factores históricos (de diversificación y co-evolución) y actuales (ecológicos) que determinan la presencia y diversidad de los virus en un tiempo y lugar específico, ya sea en una célula, tejido, individuo, población, comunidad y ecosistema determinado; de esta manera, se reconoce a la ecología viral como una disciplina adaptativa emergente, que responde a los cambios globales inducidos por las sociedades modernas y a la consecuente emergencia y re-emergencia de infecciones virales, que afectan a las comunidades vegetales y animales y tienen repercusiones en la conservación de los ecosistemas y en la salud pública.

A nivel mundial, la comunidad científica reconoce la importancia de los virus en los ecosistemas. Se sabe que los virus determinan procesos ecológicos fundamentales, tales como la regulación de ciclos biogeoquímicos, el control de poblaciones y la estructuración de las comunidades (Danovaro et al. 2008). También se reconoce su participación en la diversificación de la biodiversidad a través de procesos como la transferencia horizontal de genes y la mutación (Weinbauer y Rassoulzadegan 2004). Por esto, existe una tendencia creciente a estudiar a los virus como organismos en lugar de partículas infectantes. Esta aproximación ecológica requiere de la incorporación de análisis a distintas escalas y niveles de organización biológica, que incluyen enfoques de investigación desde nivel poblacional hasta aproximaciones centradas en las interacciones que las especies tienen con otras especies, y sus impactos en la estructuración y en el funcionamiento de las comunidades y los ecosistemas.

La comprensión de las complejas interacciones que subyacen a la emergencia de enfermedades virales, se ha visto superada por los enfoques epidemiológicos tradicionales implementados en México, que se caracterizan por aproximaciones basadas en un solo hospedero y/o un solo virus, sin estudiar la interacción con otros simbioses (patógenos o no) que pueden facilitar o limitar procesos de infección. De la misma manera, se hace poco énfasis en las interacciones de los reservorios con otras especies alternativas de hospederos o de vectores que pueden determinar la persistencia espacio-temporal de los virus, y de la ocurrencia de enfermedades.

Por lo tanto, la ecología viral debe integrar los avances de diferentes disciplinas de investigación para atender el reto que representan las enfermedades virales emergentes y reemergentes. Este esquema de investigación es de gran utilidad para estudiar, modelar, prevenir y afrontar brotes epidémicos con enfoques diferentes a los tradicionales, y es necesario para la situación actual de enfermedades infecciosas en México y en el mundo.

9.3 LA IMPORTANCIA DE LAS ESCALAS EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES VIRALES

Cualquier patrón y proceso que se observa es relativo a la escala del análisis de estudio (Suzán et al., 2016), por ello es importante examinar las interacciones bióticas y abióticas que determinan la distribución de especies a diferentes escalas de análisis (Ezenwa et al. 2015). El estudio de las interacciones entre virus, hospederos y vectores a través de las escalas espacio-temporales, es indispensable para estudiar los procesos ecológicos, evolutivos y epidemiológicos involucrados en la transmisión viral, los saltos de hospedero y la emergencia de virus que afectan a los humanos, plantas y animales. En estas interacciones participan múltiples factores biológicos y ecogeográficos que representan barreras determinantes en la dinámica viral (Kuno 2005).

Para explicar la utilidad de estudiar a los virus en distintas escalas, se puede tomar como ejemplo los hantavirus y el síndrome cardio-pulmonar (SPH) que provocan. A nivel genético, se pudo identificar mediante muestras de tejidos preservadas en ultracongelación, que los hantavirus ya estaban en el continente americano antes de los primeros brotes del SPH en 1993 en el sur de los Estados Unidos. A nivel individual, se pudo identificar que los humanos infectados residían en ambientes periurbanos donde abundan los roedores reservorios (*Peromyscus maniculatus*; ver definición de reservorio más adelante). A nivel poblacional, se observó el aumento de la abundancia de estos reservorios conforme se incrementaba la disponibilidad de alimentos. A nivel de comunidades bióticas, la proporción de reservorios y la prevalencia de hantavirus aumenta en comunidades poco diversas y dominadas por especies generalistas. Finalmente, a nivel ecosistémico se observó que los brotes de SPH coincidían con variables ambientales (abióticas) como el aumento en la precipitación pluvial, en la producción de semillas y en la abundancia de insectos, todo esto asociado al fenómeno climático de “El Niño” (Ezenwa et al 2015, Suzán et al 2009). La figura 9.1 ilustra diferentes mecanismos de transmisión de infecciones virales y resalta la importancia de estudiar infecciones a diferentes escalas de análisis.

Similar a la organización biológica, es importante considerar diferentes escalas espacio-temporales para una mejor comprensión de la dinámica viral. Por ejemplo, existen algunos virus que tienen menos de mil años de diversificación y están expandiendo su distribución geográfica (p.ej., chikungunya), mientras que otros tienen más de 11 mil años de historia evolutiva y se distribuyen mundialmente (p.ej., rabia, fig. 9.2) (Badrane et al 2001, Carrol et al 2013, Afreen et al 2015, Oliver et al 2015).

En el caso de la escala espacial, una infección puede ser favorecida a nivel local por el microclima y otras variables abióticas (p.ej., aumento en la precipitación pluvial y aumento en la reproducción de mosquitos vectores), a nivel de paisaje (p.ej., los hantavirus patógenos y el SPH son favorecidos por zonas deforestadas con

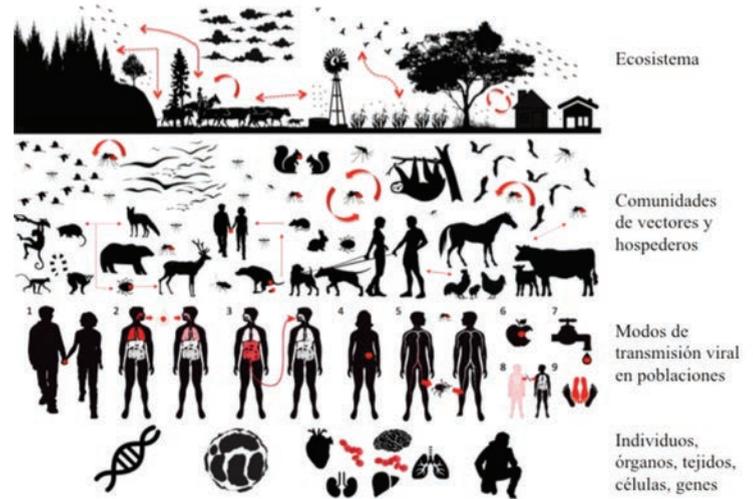


Figura 9.1. Las rutas de transmisión en enfermedades virales son variadas (en rojo) a diferentes niveles de organización de la materia. 1 Contacto directo. 2 Transmisión aérea. 3 Transmisión oro-fecal. 4 Transmisión transplacentaria. 5 Transmisión vectorial. 6 Transmisión por alimentos. 7 Transmisión por agua. 8 Transmisión por transfusión sanguínea o trasplante de órganos. 9 Transmisión sexual.

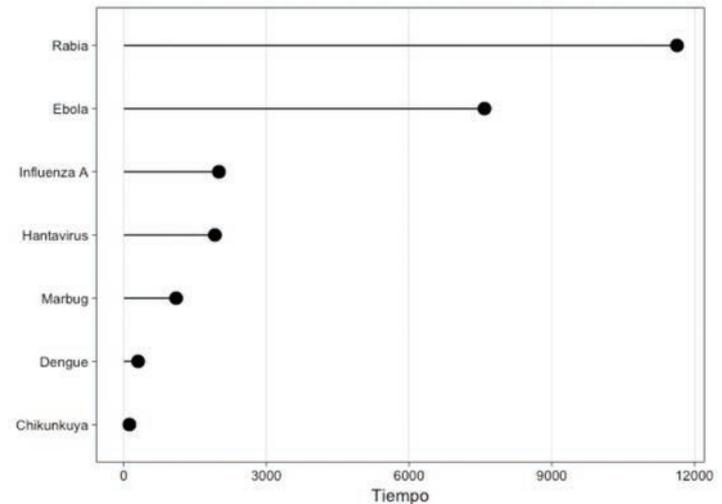


Figura 9.2. Escala temporal. Tiempos de diversificación de diferentes virus zoonóticos.

gran cantidad de fragmentos), a nivel regional (p.ej., aumento de incidencia de fiebre amarilla y dengue en países tropicales por la temperatura y precipitación pluvial) y a nivel global (p.ej., distribución de variantes pandémicas de virus influenza por actividades humanas). El análisis a diferentes escalas espaciales es importante para México, porque sus características biogeográficas y ecológicas albergan gran diversidad de virus, vectores, hospederos y ecosistemas. Desafortunadamente pocos estudios a diferentes escalas de análisis se han reportados en México.

Como una estrategia de salud pública, al estudiar las enfermedades virales a diferentes escalas, se impulsan mecanismos de prevención y control diferentes a las estrategias convencionales en salud pública, medicina veterinaria y fitosanitaria. Estas nuevas

estrategias de prevención y control resultan de los conceptos emergentes e integradores de trabajo como Una Salud y Ecosalud, los cuales están siendo integrados en los planes de estudio de algunas universidades nacionales e implementados por grupos de investigación.

9.4 DIVERSIFICACIÓN Y EVOLUCIÓN VIRAL

Los virus son probablemente los sistemas biológicos más diversos y ubicuos en el mundo, y a la vez su diversidad es poco conocida. Por ejemplo, se ha estimado que existen 320 mil virus circulando únicamente en los mamíferos, bajo el supuesto de que cada virus es específico para un solo hospedero (Anthony et al., 2013). La estimación implica que existen 44 especies de virus en cada especie de mamífero, y a pesar de ello la diversidad viral estimada es un orden de magnitud menor que los 5-30 millones de especies de artrópodos que circulan en el mundo (Erwin, 1982; Ødegaard, 2000). Sin embargo, considerando que los virus también son simbioses de los artrópodos (como de los mosquitos y las garrapatas), entonces la diversidad viral es aún mayor de lo se pueda pensar, y se le conoce aún menos. En la actualidad, el Comité Internacional sobre la Taxonomía de Virus (ICTV) reporta únicamente 122 familias y 3705 especies de virus.

Además de considerar a la diversidad de los hospederos para entender la diversidad viral, también es necesario considerar los procesos de selección natural que han generado la diversidad viral desde sus orígenes. En los claustros académicos el origen de los virus es un debate antiguo y aún sin resolver y probablemente tienen más de un origen. A diferencia de los sistemas celulares en donde se codifica la información genética en moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA), los virus también pueden utilizar moléculas de ácido ribonucleico (RNA). Los virus más pequeños son los parvovirus, cuyos genes son moléculas de DNA. Entre los virus más grandes, los más caracterizados son los mimivirus, constituidos por moléculas gigantes de DNA que infectan protozoarios, como amibas (*Acanthamoeba* spp.) y cuyo genoma es de aproximadamente 1.2 Mbp (millones de pares de bases) y codifica por más de 900 genes. Además de su extraordinario tamaño, los mimivirus codifican proteínas involucradas en la transcripción y traducción de su material genético, lo cual los hace más parecidos fenotípicamente a las bacterias que a los virus. En primera instancia, el origen de los parvovirus es probablemente distinto al de los mimivirus, aunque no se debe excluir a priori la posibilidad de que ambos virus lleguen a intercambiar material genético y puedan tener un descendiente en común.

Estudios del material genético de los mimivirus sugieren que los genes provienen de la transferencia horizontal de su huésped, la amiba, y de bacterias que parasitan a la amiba (Moreira y Brochier-Armanet, 2008), lo cual es un factor determinante en la generación de la diversidad viral.

La transferencia horizontal de genes virales y la aparente excepción a la regla del proceso vertical de diversificación (la descendencia de un ancestro común), no implica que las leyes fundamentales de la ecología y la evolución no se cumplan durante la diversificación de los virus; más bien, implica que la escala a la que se observa este fenómeno es mucho menor que la escala a la cual ocurre la diversificación de sus hospederos (p.ej. mamíferos).

Algunos estudios han señalado que la diversificación no ocurre al azar. En las necesidades e impactos que las especies tienen en los ecosistemas, las especies hermanas se parecen más entre ellas que a las especies que se encuentran distantes en su historia evolutiva. Este patrón se conoce como conservadurismo del nicho ecológico y se ha observado en una gran diversidad de organismos, incluyendo hongos, bacterias, vertebrados y plantas (Wiens et al., 2010). Los virus no son la excepción a esta regla general. Estudios con el virus de la rabia que circula en murciélagos y de virus que infectan moscas, sugieren que los virus se transmiten más fácilmente entre especies de hospederos emparentadas que entre especies que no están emparentadas (Longdon et al., 2011; Streicker et al., 2010). En otras palabras, los virus tienden a conservar el mismo tipo de hospederos que sus ancestros; sin embargo, los virus tienen altas tasas de mutación y sorprenden con su gran capacidad de adaptarse a nuevos ambientes y hospederos.

En la figura 9.3 se representa una red de interconectividad entre los genotipos de *Flavivirus*, dentro de los cuales se encuentran los virus dengue y Zika, que afectan a primates humanos y no humanos, y el virus del Oeste del Nilo (VON), que circula principalmente en aves del Viejo Mundo. En el 2001, algunos científicos descubrieron que podían agrupar a los genotipos de *Flavivirus* de acuerdo a sus vectores, a sus respectivas especies de hospedero y a su distribución geográfica (Gaunt et al., 2001); sin embargo, actualmente se ha descubierto al virus del dengue en roedores de América del Sur (De Thoisy et al., 2009), epidemias de VON se reportan en las aves de América del Norte (Petersen y Roehrig, 2001), y epidemias de Zika han cruzado el Pacífico de Asia al continente americano (Zanlunga et al., 2015).

Una fuerza que acelera o retiene la diversificación viral es el “paisaje adaptativo”, al cual los virus deben adaptarse, por ejemplo, el relacionado con la diversidad de hospederos y vectores (Burmeister et al., 2016). Actualmente, las tasas de colonización e invasión de especies (incluyendo a sus virus) a nuevos lugares, es proporcionalmente mucho mayor a las tasas de invasión antes de las actividades humanas; es decir, los medios de transporte y el desarrollo de las sociedades modernas aceleran el movimiento y la invasión de especies, como sucedió con el virus del Oeste del Nilo en Nueva York en 1999. Los virus actualmente enfrentan microambientes diferentes que favorecen, por un lado, la extinción, y por otro la adaptación y diversificación viral. Otros elementos importantes para la diversificación de virus son la compensación energética (trade-offs), selección estabilizadora, selección positiva y selección disruptiva que todos en conjunto

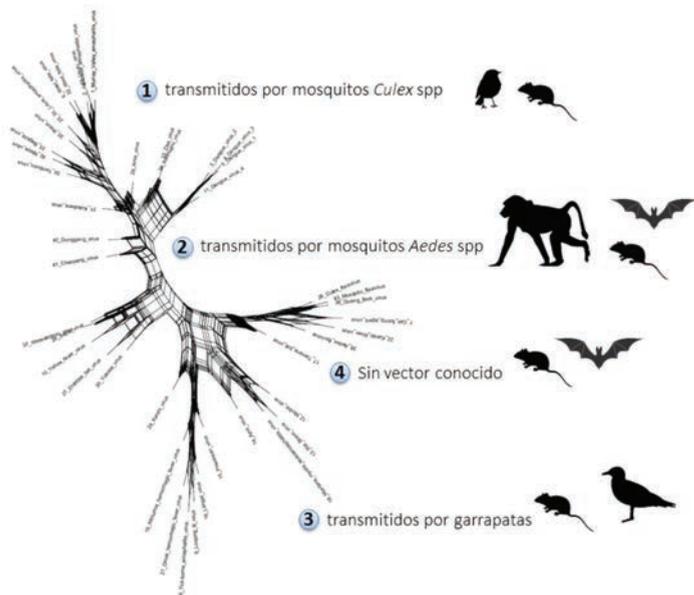


Figura 9.3. Red filogenética de virus pertenecientes al género *Flavivirus*. La red fue inferida del análisis filogenético de los genomas completos de los genotipos de *Flavivirus*, y contempla la posibilidad de intercambio genético entre los diferentes genotipos. Los números representan las agrupaciones de Gaunt y colaboradores (2001) y a sus especies de hospedero. Actualmente se han encontrado secuencias de virus del dengue (serotipo 2) en roedores y murciélagos (De Thoisy et al. 2009).

representan áreas de oportunidad para la investigación básica en México y en el mundo (Frank 2002).

En general, para lograr infectar a un huésped, los virus deben ser capaces de llegar a las células susceptibles, entrar en ellas, reproducirse usando la maquinaria molecular de la célula y salir para infectar a otras más y dispersarse a otros individuos, al mismo tiempo que evade la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero. Este proceso muestra que hay una serie de barreras importantes que impiden a un virus infectar a todas las especies de manera exitosa.

Aunado a esto, la probabilidad de encuentro entre un animal infectado y uno susceptible es también determinante para que un virus se transmita (Woolhouse et al., 2005). Sin embargo, no todas las especies se encuentran con la misma facilidad; por ejemplo, roedores diurnos probablemente se encuentren con menos probabilidad que roedores nocturnos, es decir, el uso del hábitat de los animales los expone en mayor o menor grado a la diversidad viral (Streicker et al., 2010).

Así, la heterogeneidad en la susceptibilidad, exposición, y capacidad de las especies para reproducir y transmitir un virus, generan un proceso de diversificación importante. Cada virus, puede aislarse en una especie de hospedero particular, adaptarse a él y por ello ser distinto a sus congéneres. Así, el paisaje adaptativo que representa la fauna y flora del continente americano, es un escenario propicio para la diversificación viral.

En México, al ser un país megadiverso donde convergen las zonas Neártica y Neotropical que contienen una gran cantidad de microhábitats y albergan gran diversidad de especies de mamíferos, aves, anfibios, reptiles y artrópodos, entre otros, es de esperarse una gran diversidad de virus que se pueden transmitir y mantener con otras especies susceptibles. Los estudios de virodiversidad en otras partes del mundo han ido en aumento y desafortunadamente estos estudios en México son escasos, es por esto que en el país se deben incorporar aproximaciones transdisciplinarias y la generación de nuevos enfoques en virología, para conocer simultáneamente la biodiversidad y la virodiversidad.

9.5 IMPORTANCIA DE INTERACCIONES. LAS COMPLEJAS RELACIONES ÍNTIMAS ENTRE LOS HOSPEDEROS Y LOS VIRUS

Para entender la diversidad de interacciones que existen entre los virus y los hospederos vertebrados e invertebrados, se describen a continuación conceptos básicos usados en ecología viral.

Los *hospederos* son entidades (vertebrados o invertebrados) que interactúan con los virus y con otros componentes de su propia microbiota, teniendo como resultado diversos cambios fisiológicos, conductuales e inmunológicos que ocurren a través de genotipos, individuos, poblaciones y especies (Casadeval y Pirofski 2015). Diversos factores genéticos confieren a los hospederos algunas propiedades relacionadas con la dinámica de infección, la replicación de los virus y su transmisión, principalmente la tolerancia a los virus y su capacidad de transmitirlos (Kuno y Chang 2005).

Los hospederos que toleran las infecciones suelen poner en riesgo a otros hospederos, sobre todo si su tolerancia se relaciona con la habilidad de amplificar y/o transmitir agentes patógenos (Van der Wall y Ezenwa 2015). Algunos son hospederos accidentales, en los cuales la infección ocurre como resultado del rompimiento natural de barreras ecológicas o de condiciones naturales modificadas por actividades humanas (Kuno y Chang 2005).

Los *hospederos competentes* son aquellos con la capacidad de transmitir algún virus a otros hospederos y vectores en función de parámetros epidemiológicos como la susceptibilidad (probabilidad de un hospedero de ser infectado), infectividad (probabilidad de un vector de infectarse cuando se alimenta de un hospedero infectado) y la duración de la infección (Huang et al 2016). Contrariamente, los *hospederos incompetentes* son aquellos en donde los virus no pueden superar las barreras impuestas por los hospederos o aquellos hospederos que mueren antes de transmitir los virus. La competencia de un reservorio es heterogénea a través de genotipos, individuos, poblaciones y especies (Komar 2003; Gervasi et al 2015; Martins 2016), es decir, no todos los individuos tienen la misma competencia.

A nivel individual se reconocen organismos *super-dispersores* y *super-receptores*. Los primeros son responsables de la transmisión viral desproporcionada de algunos virus como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV) y el VON. Estos individuos cumplen con la regla 80:20 que establece que el 80% de las infecciones son causadas por el 20% de la población (Lloyd-Smith et al., 2005); por ejemplo, la capacidad de aves silvestres por atraer a mosquitos del género *Culex* y *Culiseta* es un importante factor que explica los ciclos espacio-temporales del VON y del virus de la encefalitis equina del este (VEEE), respectivamente (Kilpatrick 2006, Molaei 2015). De esta manera, algunos individuos o grupos específicos de individuos afectan desproporcionadamente la dinámica de infecciones a través de las escalas de organización biológica (Gervasi et al. 2015; Martins 2016).

Los *vectores* son entidades (generalmente artrópodos invertebrados) cuya función es transportar agentes infecciosos entre distintos organismos (generalmente vertebrados). Un buen vector es aquel que puede ser fácilmente infectado, permitiendo la diseminación viral en un grupo elevado de individuos de la población, y sin causar ningún o mínimo daño a las estructuras orgánicas del vector para asegurar no comprometer su viabilidad (Kuno y Chang 2005). Deben cumplir con ciertas condiciones tales como tener una conexión espacio-temporal con virus y hospederos, así como portar y transmitir el virus, demostrado por estudios empíricos y experimentales.

En estos organismos, la tasa de replicación viral es ascendente y la infectividad permanece a lo largo del tiempo de vida del vector. Algunos ensayos de infectividad han demostrado que el virus dengue tipo 2 no logra establecer patrones de infección en el intestino de mosquitos del género *Culex*, pero sí en el intestino de mosquitos del género *Aedes*; de esta manera, la infección está condicionada a la presencia o ausencia de barreras anatómicas y fisiológicas (p.ej., la lámina basal del intestino medio). Una clara diferencia en la respuesta a la infección por parte de los invertebrados es la falta de una respuesta inmune adquirida, aunque tienen otros mecanismos de defensa a la infección, p.ej., el mediado por receptores parecidos a los receptores "Toll" (Toll-like) (Medzhitov 2001).

Los cambios durante el desarrollo de vida de los vectores y el uso adaptativo de diferentes recursos (refugio y alimento) pueden generar distintos patrones evolutivos, ecológicos y epidemiológicos que modulan su participación en la dinámica viral (Chaves et al 2010). Por ejemplo, la evolución de la hematofagia (hábito de alimentarse de sangre) evolucionó principalmente en cuatro órdenes (*Anoplura*, *Diptera*, *Hemiptera* y *Siphonaptera*) e incluye a más de 14 mil especies (Ribeiro 1995); sin embargo, sólo las garrapatas y los mosquitos son de importancia médica (Kuno y Chang 2005; Chaves 2010).

A pesar de que distintos factores genéticos y ecológicos modulan la selección del hospedero y el comportamiento alimenticio, hay vectores oportunistas cuyo comportamiento depende de la densidad de vertebrados disponibles en algún lugar determinado (Kuno y Chang 2005). Asimismo, los vectores pueden facilitar la replicación viral al inocular sustancias en el hospedero que modifican las condiciones fisiológicas, y la conducta del hospedero; por ejemplo, los mosquitos *Aedes aegypti* infectados con virus del dengue se alimentan durante más tiempo con respecto a los mosquitos no infectados (Platt et al., 1997); otro ejemplo es la saliva producida por las garrapatas infectadas con virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, la cual incrementa la viremia y la adquisición viral por parte de los vectores no infectados que se alimentan del mismo vertebrado (Labuda et al., 1993). Después de la ingesta de virus por hematofagia y de la circulación viral a través de distintas regiones anatómicas del vector, algunos virus se transmiten por una picadura subsecuente a otro hospedero susceptible (Kilpatrick 2005, Ciota y Kramer 2013).

Tal como sucede con los hospederos, algunos vectores (o grupos de vectores) contribuyen con la dinámica viral de manera diferente, ya que cuentan con características intrínsecas distintas que deben ser consideradas. Una de estas características es la *capacidad vectorial*, que se define como la habilidad que tiene un artrópodo para transmitir un virus en un tiempo y espacio particular (Norris 2004). En términos cuantitativos, es el número de veces que un hospedero susceptible entra en contacto con un vector infectado (el número de picadas del artrópodo infectado a un hospedero vertebrado) diariamente (Kuno y Chang 2005).

Otra característica intrínseca es la *competencia vectorial*, que es la capacidad para servir como un vector biológico en la transmisión de los arbovirus (Lambrechts y Failloux 2012). Comprende el estudio de la verdadera interacción del vector con el virus, incluyendo la susceptibilidad a la infección, la permisividad que confiere el microambiente del artrópodo para la replicación viral durante el periodo de incubación (intrínseco y extrínseco) y la eficacia de transmisión de cada especie.

Debido al reconocimiento de que muchos virus emergentes surgen de la fauna silvestre y de que los vectores están modificando sus patrones de distribución (Jones et al., 2008; Kreamer et al., 2015), existe una urgente necesidad mundial de identificar aquellos hospederos de virus que afectan la salud pública y animal, y la integridad de los ecosistemas. Esto implica la combinación de estudios empíricos y de laboratorio que suelen ser muy costosos en términos de recursos humanos, económicos, de infraestructura y de tiempo. Por ello, futuros esfuerzos internacionales y nacionales de colaboración, junto con los avances tecnológicos para la detección viral, favorecerán la identificación viral en nuevos hospederos y de nuevos virus, así como un sin fin de interacciones entre éstos.

9.6 INTERACCIÓN VIRUS-VIRUS Y LA ESTRUCTURA DE LAS COMUNIDADES VIRALES. EL PARADIGMA DESCONOCIDO EN LA SALUD

Para satisfacer la necesidad de un mejor entendimiento de las dinámicas de asociación entre virus, sus hospederos y el ambiente, se han utilizado conceptos y teorías de ecología de comunidades. Esta rama de la ecología tiene como objetivo explicar los mecanismos de distribución, abundancia e interacción de los organismos, por lo que en la última década se ha usado como herramienta de estudio en la ecología de enfermedades.

La ecología de comunidades nos permite explorar las asociaciones más allá de un enfoque unicasal, el cual es usado comúnmente en estudios epidemiológicos, ignorando que los virus tienen la capacidad de asociarse a más de un hospedero y compartir dichos hospederos con otros virus (fig. 9.4).

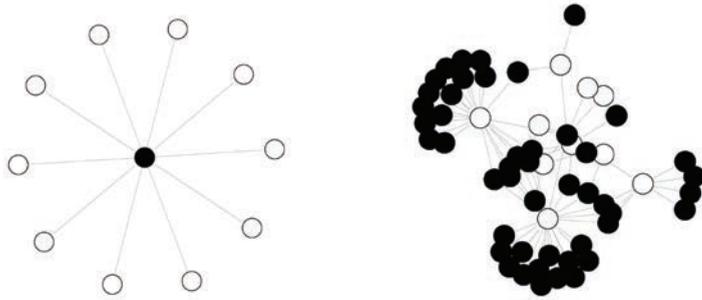


Figura 9.4. Aproximaciones al estudio de las asociaciones virales. Los círculos blancos representan a los hospederos y los círculos negros a los virus. La figura de la izquierda es una aproximación unicasal donde un virus se relaciona con 10 hospederos. La figura de la derecha representa una red multihospedero usando los mismos diez hospederos y su diversidad viral asociada a cada uno de ellos.

El tener una aproximación de carácter multihospedero – multipatógeno permite formular y explorar preguntas como ¿cuántos virus existen?, ¿existen grupos taxonómicos de hospederos con mayor capacidad de asociación a virus?, ¿qué factores ambientales favorecen la asociación entre virus y entre virus y hospederos?

Para contestar esto se han hecho escasas aproximaciones que van desde estimaciones teóricas de la riqueza viral en murciélagos y primates (Anthony et al., 2013, Rico et al., 2015), análisis de patrones de similitud de las comunidades virales a través de sus hospederos (Rico et al., 2015), hasta el uso de la teoría de redes para explicar los mecanismos de ensamblaje de comunidades virales a diferentes escalas (Anthony et al., 2015). Las escalas de análisis pueden incluir el estudio de la diversidad viral dentro de un individuo (infra comunidades), en una población o en una comunidad, lo que permite identificar a las especies de virus que

se comparten entre las diferentes especies de hospederos e identificar factores de selección viral (fig. 9.5).

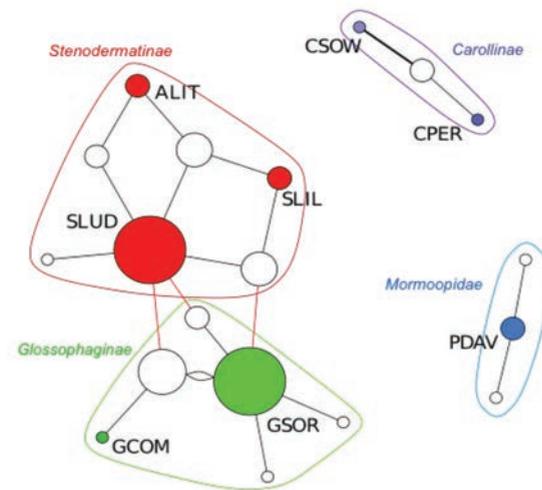


Figura 9.5. Red de distribución de 11 virus detectados en 8 especies de murciélagos de 8 familias. ALIT; *Artibeus jamaicensis*, SLUD; *Sturnira ludovici*, SLIL; *S. liliium*, GCOM; *Glossophaga commissarisi*, GSOR; *G. soricina*, CSOW; *Carollia sowelli*, CPER; *C. Perspicillata*, PDAV; *Pteronotus davi*. Los círculos en blanco representan virus. Algunos virus pueden ser exclusivos de hospederos, mientras que otros se comparten con varios hospederos. Especies filogenéticamente parecidas tienden a compartir los mismos virus.

Además de estas herramientas de análisis, recientemente se ha empezado a usar la teoría de metacomunidades para investigar qué factores, ya sean filogenéticos, funcionales y/o ecológicos, están relacionados con la distribución de la diversidad viral a través de sus hospederos en diferentes escalas (Suzán et al 2015). Una metacomunidad se entiende como un conjunto de comunidades comunicadas por procesos de dispersión (Mihaljevic 2012); en este caso la dispersión de los virus se podría dar por mecanismos de transmisión entre los hospederos.

El análisis de las estructuras de metacomunidades permite conocer si las especies, en este caso los virus, interactúan y responden a factores bióticos o abióticos en un gradiente de distribución (Leibold y Mikkelsen, 2002). Esta idea es de relevancia ya que todos los hospederos, incluido el humano, son infectados simultáneamente o secuencialmente por varios parásitos o simbioses. En un trabajo donde se analizó el riesgo de infección usando series de tiempo de infecciones individuales en roedores (*Microtus agrestis*) por cuatro tipos de microparásitos, se encontró que algunas infecciones, en especial las virales, incrementan la susceptibilidad para otros microparásitos, aunque en algunos casos puede ocurrir de manera contraria (Telfer et al., 2010).

La investigación acerca de la dinámica de las enfermedades infecciosas que conduzca a la comprensión de las interacciones entre virus y hospederos, sólo se puede desarrollar mediante la integración de estudios sobre las causas asociadas a la emergencia de enfermedades, concertando esfuerzos interdisciplinarios a

través de las ciencias biológicas, físicas y sociales, con el fin de mejorar las estrategias de control basadas en la integración de este conocimiento.

En México son escasos los estudios desarrollados bajo esta perspectiva, y se han enfocado principalmente al efecto de factores filogenéticos y el papel del tipo de paisaje para la distribución de la diversidad viral asociada a murciélagos en el sureste del país (Rico et al., 2015). Cabe resaltar que pueden existir virus que persisten, independientemente del efecto que sufren sus hospederos, debido a la pérdida de hábitat, mientras que virus asociados a especies dependientes de hábitat se extinguen junto con sus hospederos cuando el paisaje es transformado (Rico et al., 2015).

9.7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La ecología viral integra disciplinas relevantes para la salud pública y animal, y desde el punto de vista biológico, identifica las razones por las que una infección se encuentra en un tiempo y en un espacio determinado.

El estudio integral de las enfermedades virales emergentes requiere una mejor comprensión de la ecología que gobierna las interacciones entre especies, por lo que las aproximaciones multihospederos, multiespecies y multipatógenos son fundamentales. Asimismo, la necesidad de realizar estas investigaciones es impostergable y requiere profundizar en el reconocimiento de las alteraciones (mayormente antropogénicas) que modifican a las poblaciones de hospederos y vectores y que, consecuentemente, afectan el mantenimiento y transmisión viral. Esto permitirá entender el potencial que tienen los virus de emerger y las posibles consecuencias negativas para la salud pública y animal.

México es considerado un país megadiverso donde se seguirán descubriendo nuevos virus, nuevos nichos y nuevas formas de interacción; solamente con estas aproximaciones integrales se podrá entender la importancia de la presencia viral. Por ello, se deben monitorear diferentes zonas del país a largo plazo para identificar los virus circulantes e incluirlos en las listas de biodiversidad. Esto permitirá inferir los patrones de distribución y los mecanismos de asociación con otras especies, lo cual permitirá a su vez modelar las dinámicas de infección en tiempo y espacio, motivando que los sistemas de salud sean más preventivos y menos reactivos. De igual forma es necesario reconocer en qué medida las actividades antropogénicas favorecen el recambio de especies (de virus y hospederos) y propician saltos taxonómicos y la emergencia y reemergencia de enfermedades virales.

Esta aproximación multidisciplinaria sobre el estudio de los virus a nivel nacional permitirá incidir en políticas públicas sobre la prevención y control de enfermedades, así como fomentar la interacción e intercambio de información intersectorial, incluyendo

instituciones como SAGARPA, SENASICA, Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO), SSA, Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), entre otros.

Los esfuerzos de investigación actual sobre el inexorable vínculo que existe entre la salud humana, animal y las funciones ecosistémicas, responde a la necesidad de hacer frente a la creciente tasa de emergencia de enfermedades virales. Esto obliga a desarrollar nuevos esquemas de investigación acerca de la dinámica de las enfermedades virales que conduzcan a la comprensión de las interacciones entre virus, vectores y hospederos. Esto sólo se puede desarrollar mediante la integración de grupos de trabajo que concreten esfuerzos interdisciplinarios a través de las ciencias biológicas, físicas y sociales, con el fin de mejorar las estrategias de prevención y control basadas en la integración de este conocimiento.

En México el establecimiento de redes de colaboración científica está favoreciendo la coincidencia de investigadores en temas relacionados con la virología bajo distintos enfoques, incluyendo el ecológico, abriendo puertas a nuevas formas de estudiar y entender a los virus.

9.8 BIBLIOGRAFÍA

- Afreen N, Naqvi IH, Broor S, Ahmed A, Parveen S. 2015. Phylogenetic and Molecular Clock Analysis of Dengue Serotype 1 and 3 from New Delhi, India. *PLoS ONE* 10, e0141628
- Alto, B. W., M. H. Reiskind, and L. P. Lounibos. 2008. Size alters susceptibility of vectors to dengue virus infection and dissemination. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 79, 688-695.
- Anthony, S.J., Epstein, J.H., Murray, K.A., Navarrete-Macias, I., Zambrana-Torrel, C.M., Solovyov, A., Ojeda-Flores, R., Arrigo, N.C., Islam, A., Ali Khan, S., Hosseini, P., Bogich, T.L., Olival, K.J., Sanchez-Leon, M.D., Karesh, W.B., Goldstein, T., Luby, S.P., Morse, S.S., Mazet, J.A., Daszak, P., Lipkin, W.I., 2013. A strategy to estimate unknown viral diversity in mammals. *MBio* 4, e00598-00513.
- Baak-Baak, C. M., R. Arana-Guardia, N. Cigarroa-Toledo, M. Puc-Tinal, C. Coba-Tun, V. Rivero-Osorno, D. Lavallo-Kantun, M. A. Lorono-Pino, C. Machain-Williams, G. C. Reyes-Solis, B. J. Beaty, L. Eisen, and J. E. Garcia-Rejon. 2014. Urban Mosquito Fauna in Merida City, Mexico: Immatures Collected from Containers and Storm-water Drains/Catch Basins. 39, 291-306.
- Barrera, R., M. Amador, and A. J. MacKay. 2011. Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in San Juan, Puerto Rico. *PLoS neglected tropical diseases* 5: e1378.
- Badrane H, Tordo N. 2001. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *J Virol.* 75, 8096-8104.
- Briegel, H., and S. E. Timmermann. 2001. *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): physiological aspects of development and reproduction. *Journal of medical entomology* 38, 566-571.
- Burmeister, A.R., Lenski, R.E., Meyer, J.R., 2016. Host coevolution alters the adaptive landscape of a virus. *Proceedings of the Royal Society B* 283, 20161528.
- Cadotte, M. W. 2007. Competition-Colonization Trade-Offs and Disturbance Effects at Multiple Scales. *Ecology*, 88, 823-829.
- Canyon, D. V., R. Muller, and J. L. Hii. 2013. *Aedes aegypti* disregard humidity-related conditions with adequate nutrition. *Tropical Biomedicine* 30: 1-8.
- Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, et al. Molecular Evolution of Viruses of the Family

- Filoviridae Based on 97 Whole-Genome Sequences. *Journal of Virology*. 2013;87(5):2608-2616. doi:10.1128/JVI.03118-12.
- Casadevall, A., y Pirofski, L. A. 2015. What is a host? Incorporating the microbiota into the damage-response framework. *Infection and Immunity*, 83, 2-7.
- Ciota, A. T., y Kramer, L. D. 2010. Insights into arbovirus evolution and adaptation from experimental studies. *Viruses*, 2, 2594-2617.
- Chaves, L., L. Harrington, C. Keogh, A. Nguyen and U. Kitron. 2010. Blood feeding patterns of mosquitoes: random or structured? *Frontiers in Zoology* 7(3).
- Costanzo, K. S., B. Kesavaraju, and S. A. Juliano. 2005. Condition-specific competition in container mosquitoes: the role of noncompeting life-history stages. *Ecology* 86, 3289-3295.
- Cottenie, K., Michels, E., Nuytten, N., y De Meester, L. (2003). Zooplankton metacommunity structure: regional vs. local processes in highly interconnected ponds. *Ecology*, 84(4), 991-1000.
- Couret, J., and M. Q. Benedict. 2014. A meta-analysis of the factors influencing development rate variation in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *BMC Ecology* 14, 3.
- Danovaro, R., Dell'Anno, A., Corinaldesi, C., Magagnini, M., Noble, R., Tamburini, C., y Weinbauer, M. 2008. Major viral impact on the functioning of benthic deep-sea ecosystems. *Nature*, 454, 1084-1087.
- De Paepe M1, Taddei F. 2006. Viruses' life history: towards a mechanistic basis of a trade-off between survival and reproduction among phages. *PLoS Biol.* 4, e193.
- de Thoisy, B., Lacoste, V., Germain, A., Muñoz-Jordán, J., Colón, C., Mauffrey, J., Delaval, M., Catzeflis, F., Kazanji, M., Matheus, S., Dussart, P., Morvan, J., Setién, A., Deparis, X., Lavergne, A., 2009. Dengue infection in neotropical forest mammals. *Vector Borne Zoonotic Diseases* 9, 157-170.
- Dye C. 1992. The analysis of parasite transmission by bloodsucking insects. *Annu Rev Entomol.* 37, 1-19.
- Erwin, T.L., 1982. Tropical Forests: Their Richness in Coleoptera and Other Arthropod Species. *The Coleopterists Bulletin*, 36, 74-75.
- García-Rejón, J., M. A. Loroño-Pino, J. A. Farfan-Ale, L. Flores-Flores, E. Del Pilar Rosado-Paredes, N. Rivero-Cardenas, R. Najera-Vazquez, S. Gomez-Carro, V. Lira-Zumbardo, P. Gonzalez-Martinez, S. Lozano-Fuentes, D. Elizondo-Quiroga, B. J. Beaty, and L. Eisen. 2008a. Dengue virus-infected *Aedes aegypti* in the home environment. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 79, 940-950.
- Frank S. A. 2002. Immunology and Evolution of Infectious Disease. Princeton University Press.
- García-Rejón, J. E., M. P. Lopez-Urbe, M. A. Loroño-Pino, J. A. Farfan-Ale, M. R. Del Najera-Vazquez, S. Lozano-Fuentes, B. J. Beaty, and L. Eisen. 2011. Productive container types for *Aedes aegypti* immatures in Merida, Mexico. *Journal of Medical Entomology* 48, 644-650.
- García-Rejón, J. E., J. A. Farfan-Ale, A. Ulloa, L. F. Flores-Flores, E. Rosado-Paredes, C. Baak-Baak, M. A. Loroño-Pino, I. Fernandez-Salas, and B. J. Beaty. 2008b. Gono-trophic cycle estimate for *Culex quinquefasciatus* in Merida, Yucatan, Mexico. *Journal of the American Mosquito Control Association* 24, 344-348.
- Gaunt, M.W., Sall, A.A., de Lamballerie, X., Falconar, A.K.I., Dzhanian, T.I., Gould, E.A. 2001. Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *Journal of General Virology* 82, 1867-1876.
- Gervasi, S., D. Civitello, H. Kilvitis and L. Martin. 2015. The context of host-competence: a role for plasticity in host-parasite dynamics. *Trends in Parasitology* 31, 419-425.
- Holyoak, M., Leibold, M. A. y Holt, R. D. 2005. Metacommunities: Spatial Dynamics and Ecological Communities (M. Holyoak, M. A. Leibold, and R. D. Holt, Eds.). University of Chicago Press.
- Huang, Z. Y. X., Van Langevelde, F., Estrada-Peña, A., Suzán, G., y De Boer, W. F. 2016. The diversity-disease relationship: evidence for and criticisms of the dilution effect. *Parasitology*, 143, 1075-1086.
- Hubbell, S. P. 2001. The Unified Neutral Theory of Biodiversity and Biogeography.
- Jones, K., N. Patel, M. Levy, A. Storeygard, D. Balk, J. J. Gittleman and P. Daszak. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451, 990-993.
- Kelly, A. H., and J. Lezaun. 2014. Urban mosquitoes, situational publics, and the pursuit of interspecies separation in Dar es Salaam. *American Ethnologist* 41, 368-383.
- Kilpatrick, A., L. Kramer, S. Campbell, E. Alleyne, A. Dobson and P. Daszak. 2005. West Nile virus risk assessment and the bridge vector paradigm. *Emerging Infectious Diseases* 11, 425-429.
- Kilpatrick, A., P. Daszak, M. Jones, P. Marra and L. Kramer. 2006. Host heterogeneity dominates West Nile virus transmission. *Proceedings of The Royal Society Biological Sciences* 273, 2333.
- Komar, N., S. Langevin, S. Hinten, N. Nemeth, E. Edwards, D. Hettler, B. Davis, R. Bowen and M. Bunning. 2003. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerging Infectious Diseases* 9, 311-322.
- Kuno, G. 2007. Host Range Specificity of Flaviviruses: Correlation with In Vitro Replication. *Journal of Medical Entomology* 44, 93-101.
- Kuno G, Chang G (2005). Biological transmission of arboviruses: Reexamination of and new insights into components, mechanisms, and unique traits as well as their evolutionary trends. *Clinical Microbiology Reviews* 18, 608-637.
- Lambrechts, L., y Failloux, A. B. 2012. Vector biology prospects in dengue research. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107, 1080-1082.
- Labuda, M., L. D. Jones, T. Williams, and P. A. Nuttall. 1993. Enhancement of tick-borne encephalitis virus transmission by tick salivary gland extracts. *Med. Vet. Entomol.* 7, 193-196.
- Leibold, M. A. 1998. Similarity and Local Co-Existence of Species in Regional Biotas. *Evolutionary Ecology*, 12, 95-110.
- Leibold, M. A. y Mikkelsen, G. M. 2002. Coherence, Species Turnover, and Boundary Clumping: Elements of Meta-Community Structure. *Oikos*, 97, 237-250.
- Leibold, M. a., Holyoak, M., Mouquet, N., Amarasekare, P., Chase, J. M., Hoopes, M. F., et al. 2004. The Metacommunity Concept: A Framework for Multi-Scale Community Ecology. *Ecology Letters*, 7, 601-613.
- Lloyd-Smith, J. O., Schreiber, S. J., Kopp, P. E., y Getz, W. M. 2005. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature* 438, 355-359.
- Longdon, B., Hadfield, J.D., Webster, C.L., Obbard, D.J., Jiggins, F.M. 2011. Host Phylogeny Determines Viral Persistence and Replication in Novel Hosts. *PLoS Pathogens* 7, e1002260.
- Lucio, P. S., N. Degallier, J. Servain, A. Hannart, B. Durand, R. N. de Souza, and Z. M. Ribeiro. 2013. A case study of the influence of local weather on *Aedes aegypti* (L.) aging and mortality. *Journal of vector ecology : journal of the Society for Vector Ecology* 38, 20-37.
- Martin, L. B., Burgan, S. C., Adelman, J. S., y Gervasi, S. S. 2016. Host competence: an organismal trait to integrate immunology and epidemiology. *Integrative and Comparative Biology*, icw064.
- Medzhitov, R. 2001. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 1, 135-145.
- Molaei, G., Oliver, J., Andreadis, T. G., Armstrong, P. M., y Howard, J. J. 2006. Molecular identification of blood-meal sources in *Culiseta melanura* and *Culiseta morsitans* from an endemic focus of eastern equine encephalitis virus in New York. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 75, 1140-1147.
- Mihaljevic, J. R. 2012. Linking metacommunity theory and symbiont evolutionary ecology. *Trends in ecology y evolution*, 27, 323-329.
- Moreira, D., Brochier-Armanet, C. 2008. Giant viruses, giant chimeras: the multiple evolutionary histories of Mimivirus genes. *BMC Evolutionary Biology* 18, 12.
- Mouquet, N. y Loreau, M. 2002. Coexistence in Metacommunities: The Regional Similarity Hypothesis. *The American Naturalist*, 159, 420-426.
- Mouquet, N., Munguia, P., Kneitel, J. M. y Miller, T. E. 2003. Community Assembly Time and the Relationship between Local and Regional Species Richness. *Oikos*, 103, 618-626.
- Norris, D. E. 2004. Mosquito-borne diseases as a consequence of land use change. *EcoHealth*, 1, 19-24
- Ødegaard, F., 2000. How many species of arthropods? Erwin's estimate revised. *Biological Journal of the Linnean Society* 71, 583-597
- Oliver G. Pybus, Andrew J. Tatem, Philippe Lemey. Virus evolution and transmission in an ever more connected world. *Proc. R. Soc. B* 2015 282 20142878
- Pech-May, A., D. A. Moo-Llanes, M. B. Puerto-Avila, M. Casas, R. Danis-Lozano, G. Ponce, E. Tun-Ku, J. F. Pinto-Castillo, A. Villegas, C. R. Ibanez-Pinon, C. Gonzalez, and J. M. Ramsey. 2016. Population genetics and ecological niche of invasive *Aedes albopictus* in Mexico. *Acta tropica* 157, 30-41.
- Petersen, L.R., Roehrig, J.T., 2001. West Nile Virus: A reemerging global pathogen. *Revista Biomedica* 12, 208-216.
- Platt, K. B., K. J. Linthicum, K. S. A. Myint, B. L. Innis, K. Lerdthusnee y D. W. Vaughn.

1997. Impact of dengue virus replication on feeding behavior of *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 119–125.
- Ribeiro, J. M. C. 1995. Blood-feeding arthropods: live syringes or invertebrate pharmacologists? *Infect. Agents Dis.* 4, 143–152.
- Rueda, L. M., K. J. Patel, R. C. Axtell, and R. E. Stinner. 1990. Temperature-dependent development and survival rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology* 27, 892–898.
- Stewart Ibarra, A. M., S. J. Ryan, E. Beltran, R. Mejia, M. Silva, and A. Munoz. 2013. Dengue vector dynamics (*Aedes aegypti*) influenced by climate and social factors in Ecuador: implications for targeted control. *PLoS ONE* 8: e78263.
- Streicker, D.G., Turmelle, A.S., Vonhof, M.J., Kuzmin, I.V., McCracken, G.F., Rupprecht, C.E., 2010. Host Phylogeny Constrains Cross-Species Emergence and Establishment of Rabies Virus in Bats *Science* 329, 676–679.
- Sumanochitrapon, W., D. Strickman, R. Sithiprasasna, P. Kittayapong, and B. L. Innis. 1998. Effect of size and geographic origin of *Aedes aegypti* on oral infection with dengue-2 virus. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 58, 283–286.
- Suzán, G., García-Peña, G. E., Castro-Arellano, I., Rico, O., Rubio, A. V., Tolsá, M. J., ... y Zambrana-Torrel, C. 2015. Metacommunity and phylogenetic structure determine wildlife and zoonotic infectious disease patterns in time and space. *Ecology and evolution*, 5, 865–873.
- Telfer, S., Lambin, X., Birtles, R., Beldomenico, P., Burthe, S., Paterson, S., y Begon, M. 2010. Species interactions in a parasite community drive infection risk in a wildlife population. *Science*, 330, 243–246.
- VanderWaal, K. L., y Ezenwa, V. O. 2016. Heterogeneity in pathogen transmission: mechanisms and methodology. *Functional Ecology*.
- Weinbauer, M. G., Rassoulzadegan, F. 2004. Are viruses driving microbial diversification and diversity? *Environmental microbiology*, 6, 1–11.
- Wiens, J.J., Ackerly, D.D., Allen, A.P., Anacker, B.L., Buckley, L.B., Cornell, H.V., Damschen, E.I., Davies, T.J., Grytnes, J.-A., Harrison, S.P., Hawkins, B.A., Holt, R.D., McCain, C.M., Stephens, P.R., 2010. Niche conservatism as an emerging principle in ecology and conservation biology. *Ecology Letters* 13, 1310–1332.
- Woolhouse, M., Haydon, D., Antia, R., 2005. Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends Ecology and Evolution* 20, 238–244.
- Yu, D. W. y Wilson, H. B. 2001. The Competition-Colonization Trade-off Is Dead; Long Live the Competition-Colonization Trade-Off. *The American naturalist*, 158, 49–63.
- Zanluca, C., V. Campos-Andrade, A. Pamplona, G. Viana dos Santos, C. Nunes Duarte and K. Luz. 2015. First autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 110, 569–572.



CAPÍTULO 10 VIROMA HUMANO Y ANIMAL



Contenido

10.1 Resumen

10.2 Introducción

10.3 Áreas estratégicas

10.3.1 Viroma intestinal

10.3.2 Viroma respiratorio

10.3.3 Viroma de la piel

10.3.4 Viroma del tracto urogenital

10.3.5 Viroma de reservorios y vectores

10.4 Conclusiones y recomendaciones

10.5 Bibliografía

Selene Zárate*

Martha Yocupicio Monroy

Juan F. Contreras

Oscar del Moral

Carlos F. Arias

***Coordinadora del capítulo**

10.1 RESUMEN

El desarrollo de las tecnologías de secuenciación de nueva generación permite conocer la secuencia del material genético de la mayoría de los organismos presentes en un nicho determinado sin necesidad de aislarlos de manera individual. Esto ha abierto el campo de estudio a la metagenómica y al conocimiento de la diversidad de organismos presentes en una muestra, así como a la identificación de nuevos organismos.

El desarrollo de la metagenómica se ha centrado en la caracterización de las comunidades bacterianas y ha mostrado su importancia médica y ambiental; sin embargo, la composición del viroma de diversos entornos ha sido mucho menos explorada. Esto es resultado, en parte, de las complicaciones técnicas para estudiar la diversidad de virus como un conjunto, ya que, por ejemplo, la ausencia de un marcador universal, como el rRNA ribosomal en el caso de bacterias, dificulta la identificación de nuevos virus, especialmente si el nivel de similitud con los genomas virales ya descritos es bajo.

El hecho de que existan virus con genomas de DNA y de RNA también complica la secuenciación de ambos tipos de virus de manera simultánea; cabe considerar que, dada la importancia de los virus como patógenos humanos y el poco conocimiento que se tiene de su diversidad en condiciones de salud y enfermedad, hace que el desarrollo de la metagenómica viral sea un área de oportunidad para comprender mejor los procesos clínicos que son el resultado de interacciones complejas entre distintos virus, otros microbios y el hospedero.

En este capítulo se abordan distintos aspectos de la metagenómica viral, resaltando sus potenciales aplicaciones médicas y epidemiológicas. En este sentido, se describe la diversidad presente en los viromas intestinal, respiratorio, de la piel y urogenital, y su relación, por sí mismo, o en interacción con el bacterioma, con el desarrollo del organismo en condiciones de salud y en el establecimiento de enfermedades. Además, se discute la relevancia de los viromas de vectores y reservorios como una estrategia de vigilancia de enfermedades emergentes. En conjunto, estos aspectos de la viromica constituyen un área de oportunidad para el impulso de la virología en nuestro país, que requiere inversión en infraestructura para la implementación de nuevas tecnologías de secuenciación y mejorar la capacidad de procesamiento de datos y análisis de resultados, así como la capacitación de recursos humanos que permita su desarrollo óptimo.

10.2 INTRODUCCIÓN

Componentes del Viroma Humano

El microbioma humano comprende las bacterias, las arqueas, los protozoarios, los hongos y los virus que se encuentran presentes en el cuerpo, ya sea como patógenos o como simbioses del hospedero o de otros miembros del microbioma. El viroma humano se puede definir como el componente del microbioma integrado por el conjunto de todos los virus de eucariontes y procariontes presentes en un nicho determinado; esto es, por virus bacterianos, de arqueas, hongos y protozoarios, así como por los virus del hospedero, así como por los elementos genómicos virales que se encuentran integrados de manera permanente en el genoma humano (Handley, 2016; Virgin y Todd, 2011).

En el caso de humanos se conocen un gran número de agentes virales que producen infecciones agudas o persistentes, siendo una de las principales diferencias entre éstas su capacidad de promover relaciones de corto o largo plazo con el hospedero. Sin embargo, es muy probable que existan virus aún no conocidos presentes en el organismo que, sin causar patologías, contribuyan al delicado equilibrio entre la salud y la enfermedad (Handley, 2016; Virgin et al., 2009); un ejemplo de éstos son los circovirus y anellovirus, que se han encontrado de manera ubicua en el organismo sin estar asociados aparentemente con ninguna enfermedad (Ninomiya et al., 2007; Popgeorgiev et al., 2013). Además, se han descrito un alto porcentaje de secuencias virales integradas al genoma de los organismos eucariontes, a las cuales se les denomina elementos virales endógenos, siendo los más conocidos los retrovirus (Katzourakis y Gifford, 2010).

Por otro lado, es importante enfatizar que los virus bacterianos o bacteriófagos, tienen el potencial de afectar la salud humana a través de modificar la composición de las comunidades bacterianas presentes en el organismo. Un ejemplo de lo anterior, y sus implicaciones en la salud humana, es la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos, donde se ha determinado que un aumento en la población de los bacteriófagos está asociado con la disminución de las poblaciones bacterianas y con la inflamación del intestino (Wagner et al., 2013). Los bacteriófagos constituyen una gran parte del viroma, y debido a la diversidad de bacterias presentes en el microbioma humano, los virus bacterianos podrían ser el componente más diverso (Clokic et al., 2011).

Otros componentes del viroma también pueden ser importantes para la salud, pero han sido menos estudiados. Por ejemplo, los virus asociados a parásitos; entre éstos se encuentran los que se asocian a amibas de vida libre y a otros organismos acuáticos, llamados virus nucleoplasmáticos de DNA de gran tamaño, como los mimivirus, los cuales son excepcionalmente grandes (Maurus y Blanc, 2016). Además de éstos, se han descrito otros virus que parecen estar asociados con un aumento en la patogenicidad de su protozooario hospedero, como el caso del virus TTV de *Tricho-*

monas vaginalis, que modifica las características clínicas de las infecciones por este parásito (El-Gayar et al., 2016).

Los micovirus o virus que infectan hongos se conocen desde hace más de 50 años y se ha estimado que del 30 al 80% de todas las especies de hongos podrían estar infectadas con virus (Ghabrial y Suzuki, 2009). Los micovirus más estudiados son los que infectan hongos endófitos, los cuales en general establecen relaciones de mutualismo con las plantas (Bao y Roossinck, 2013); también se conocen algunos virus que infectan hongos de humanos, los cuales se han encontrado más frecuentemente en situaciones de inmunosupresión (Ghabrial et al., 2015), y su capacidad para infectar y causar enfermedad en el humano no ha sido demostrada (Lamberto et al., 2014).

Los virus de arqueas son poco conocidos, aunque la información disponible sugiere que existe poca relación genética entre éstos y los virus eucariontes y bacterianos, lo que hace más complejo su estudio.

Dificultades en el Estudio del Viroma Humano

Aunque el estudio del viroma puede contribuir a entender el estado de salud y/o enfermedad de un individuo, las estrategias técnicas para determinarlo se enfrentan a una serie de limitaciones. Los avances recientes en la tecnología de secuenciación de DNA, conocida como secuenciación de nueva generación (NGS), permiten conocer la secuencia de todos los organismos presentes en un ambiente dado; sin embargo, la identificación de nuevos virus se dificulta por la falta de secuencias genómicas que funcionen como marcadores de virus, como es el caso de los rRNA en las bacterias. Por otro lado, es necesario optimizar los métodos de purificación y enriquecimiento de muestras para la detección de virus, y favorecer la detección de aquellos que se encuentren en baja concentración, en especial para virus grandes, como los mimivirus o pandoravirus, que pueden perderse en los procesos de purificación que se utilizan actualmente (Conceição-Neto et al., 2015; Kohl et al., 2015).

Es importante destacar que el microbioma, y por lo tanto el viroma presente en diferentes compartimentos del cuerpo humano, es distinto tanto en composición como en diversidad, además de que existen diferencias importantes en la composición de los microbiomas entre individuos (Foxman y Martin, 2015).

10.3 ÁREAS ESTRATÉGICAS

En este capítulo se abordan cuatro aspectos del viroma humano relevantes para la salud y que representan áreas prioritarias de desarrollo. En primer lugar el viroma intestinal, que hasta el momento es el más estudiado y que ha mostrado ser clínicamente

importante. Además se revisan los avances en el estudio de los viomas respiratorio, genitourinario y de piel, también importantes desde el punto de vista médico, aunque en estos casos se han llevado a cabo menos estudios. Finalmente, se analiza el viroma de reservorios y vectores el cual es una herramienta que se perfila como crucial en el combate y vigilancia de las enfermedades emergentes.

10.3.1 Viroma Intestinal

Desde el punto de vista microbiológico, el intestino constituye un sistema complejo y densamente poblado por los diferentes componentes del microbioma. Diversos estudios han mostrado que las comunidades microbianas intestinales tienen un profundo efecto en la fisiología del hospedero y se ha establecido con claridad la contribución simbiótica de bacterias comensales (Honda y Littman, 2012). El tipo de estructura poblacional bacteriana parece ser crucial en la prevención de infecciones por patógenos, en la regulación de funciones metabólicas de diferentes órganos, así como en la maduración del sistema inmune y la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero (Chu y Mazmanian, 2013; Frank y Pace, 2008). Recientemente se ha investigado la relación que pudiera existir entre el crecimiento postnatal y la microbiota intestinal, y los resultados sugieren que ciertas bacterias pueden contrarrestar el efecto que tiene la desnutrición sobre el crecimiento infantil (Toit, 2016).

A diferencia del bacterioma, el viroma intestinal ha sido muy poco caracterizado. Los primeros estudios analizaron la presencia de virus con genoma de DNA y describieron una gran abundancia de bacteriófagos. El análisis de virus con genoma de RNA mostró que los virus de plantas son frecuentes en el intestino, donde aparentemente están presentes como resultado de la ingesta de alimentos contaminados (Victoria et al., 2009; Zhang et al., 2005). Cabe resaltar que se mostró que los virus excretados por humanos son capaces de infectar plantas, lo que sugiere un posible papel de las personas en su dispersión (Zhang et al., 2005).

La presencia de una amplia diversidad y abundancia de bacteriófagos no es sorprendente, considerando que se ha estimado que en el intestino existen del orden de 10^{14} bacterias, que representan entre 500 y mil especies diferentes. La densidad de las bacterias comensales en el intestino aumenta de la parte proximal a la distal, encontrándose por cada mililitro o gramo de contenido, aproximadamente $<10^5$ bacterias en el duodeno y el yeyuno, 10^3 a 10^7 en el íleon y 10^9 a 10^{12} en el colon (Mowat y Agace, 2014). El componente de bacteriófagos del microbioma es muy variable entre individuos, aunque la diversidad en cada persona a lo largo del tiempo parece ser baja y estar dominada por poca diversidad de fagos temperados que exhiben una alta estabilidad genética, indicando que la dinámica presa-predador que se ha observado en otros ecosistemas ambientales no está presente en la parte distal del intestino (Minot et al., 2013; Reyes et al., 2010).

Si el componente de virus bacterianos ha sido poco caracterizado, los virus de eucariontes que forman parte del viroma intestinal están todavía menos estudiados. A los virus de animales se les ha considerado por más de un siglo como entidades biológicas responsables de diversas patologías, pero datos obtenidos por NGS, al igual que una creciente evidencia epidemiológica, indican que el cuerpo humano puede albergar diversos virus eucariontes en ausencia de enfermedad, los cuales pudieran jugar un papel en la salud y afectar la fisiología del hospedero (Duerkop y Hooper, 2013; Honda y Littman, 2012; Lecuit y Eloit, 2013; Popgeorgiev et al., 2013). Por ejemplo, se ha descrito que una infección latente con el virus herpes establece una relación simbiótica con el hospedero con beneficios inmunes para ambos, ya que puede aumentar la resistencia contra la exposición a bacterias patógenas (Barton et al., 2007).

En este sentido, es de particular interés el reciente reporte de un virus entérico común (norovirus), no patógeno para ratones, que puede reemplazar los efectos benéficos de bacterias comensales en el intestino del animal. Se mostró que este norovirus es capaz de promover el desarrollo normal de la morfología intestinal y la función inmune del hospedero en ausencia de bacterias, así como evitar el daño intestinal generado por antibióticos, sugiriendo que virus eucariontes tienen el potencial de contribuir a la homeostasis intestinal y a la maduración de la respuesta inmune del hospedero, de manera similar a como lo hacen las bacterias comensales (Kernbauer et al., 2014).

Por otro lado, se ha reportado que aun virus que son patógenos en humanos, como norovirus, pueden persistir por largo tiempo después de que se resolvió la enfermedad (Atmar et al., 2008), y otros como anelovirus y circovirus se encuentran de manera ubicua en individuos sanos (Ninomiya et al., 2007; Popgeorgiev et al., 2013) y pudieran ser componentes virales de la microbiota intestinal normal. Se ha reportado también que niños menores de un año pueden excretar diferentes virus eucariontes, como picobirnavirus, adenovirus, anelovirus, astrovirus, bocavirus, enterovirus, rotavirus y sapovirus por largos periodos de tiempo sin mayores síntomas clínicos (Kapusinszky et al., 2012).

En otro estudio se observó que en monos Rhesus infectados con el virus de la inmunodeficiencia de simios, ocurre una expansión del viroma intestinal, lo que sugiere que una gran variedad de virus pueden estar presentes en niveles bajos en el intestino, mantenidos bajo control por el sistema inmune, los cuales pueden también considerarse como parte del viroma (Handley et al., 2012).

En términos generales, se puede decir que hay evidencias cada vez más fuertes sobre la existencia de un viroma de virus eucariontes en el ser humano (ver fig. 10.1), aunque aún está por determinarse la diversidad y abundancia de virus que alberga el organismo y el efecto que estos puedan tener sobre su fisiología.

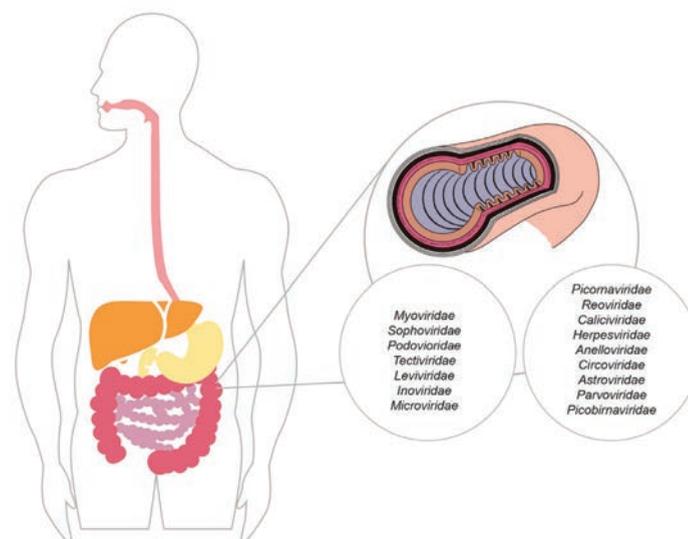


Figura 10.1. Familias de virus identificadas en el intestino humano. En la figura se enlistan del lado izquierdo las familias de bacteriófagos que se han encontrado en este compartimento, mientras que en el derecho las familias de virus eucariontes que forman parte del viroma intestinal. (Atmar et al., 2008; Handley et al., 2012; Kapusinszky et al., 2012; Lim et al., 2015; Minot et al., 2013; Ninomiya et al., 2007; Popgeorgiev et al., 2013; Reyes et al., 2010).

Interacción de los virus con la microbiota intestinal

Como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal mantiene una relación simbiótica compleja con el hospedero, y esta relación es intensa y particularmente caracterizada en el caso de bacterias; sin embargo, la relación entre bacterias comensales y virus, y a su vez con el hospedero, ha recibido poca atención hasta muy recientemente.

Es importante tener en cuenta que durante su ingreso al organismo, los virus entéricos encuentran una densa población de microorganismos residentes en el lumen intestinal con los que pueden interactuar; en este sentido, se ha descrito que la capacidad de infección de los virus que ingresan al organismo a través del tracto gastrointestinal, ya sean responsables de síndromes diarreicos, o bien que usan el intestino como portal de entrada y manifiestan su patología a nivel sistémico o en órganos diferentes al intestino, puede ser inhibida o favorecida por su interacción con la microbiota intestinal (Karst, 2016; Robinson y Pfeiffer, 2014).

Así, se ha reportado que la interacción de bacterias comensales con diversos virus, como poliovirus y reovirus (Kuss et al., 2011), el virus murino de tumores mamarios (Kane et al., 2011), rotavirus (Uchiyama et al., 2014) y norovirus (Jones et al., 2014) puede aumentar de manera significativa la infectividad viral a través de diferentes mecanismos. Estos mecanismos incluyen, de manera general, dos categorías: las bacterias pueden estimular directamente la infección a través de estabilizar la partícula viral o facilitar la unión del virus a la superficie celular, o bien pueden atenuar la respuesta inmune antiviral, facilitando el establecimiento de una

infección persistente (Garg y Karst, 2016; Karst, 2016; Robinson y Pfeiffer, 2014). Esto es muy probable que ocurra con otros virus del tracto entérico, además de los reportados.

Otros estudios también sugieren que la microbiota intestinal puede disminuir la severidad de la infección por rotavirus en un modelo de ratón, mediante un aumento en la proliferación de enterocitos (Ajami y Petrosino, 2016; Preidis et al., 2012; Varyukhina et al., 2012). Igualmente, se ha reportado que las bacterias comensales en el intestino pueden regular positivamente la respuesta inmune innata y adquirida, protegiendo así contra infecciones del tracto respiratorio (virus de influenza) y sistémicas (virus de la linfocoriorningitis) (Abt et al., 2012; Ichinohe et al., 2011).

De manera cruzada o recíproca, se ha encontrado que las infecciones virales del tracto respiratorio pueden tener un efecto sobre el perfil de la microbiota intestinal; por ejemplo, la infección con el virus de influenza produce una disbiosis (alteración de la composición del microbioma) intestinal que lleva a una inhibición de las respuestas antimicrobiana e inflamatoria, favoreciendo la colonización intestinal y diseminación sistémica de salmonela en un modelo de colitis en el ratón (Deriu et al., 2016).

Las diferentes observaciones descritas anteriormente, evidencian las interacciones complejas que existen entre los diferentes componentes de la microbiota intestinal y enfatizan la importancia de caracterizar a sus diversos componentes de manera integral (Norman et al., 2014). Además, estos trabajos han mostrado que existe una interacción entre el bacterioma intestinal y las infecciones virales del tracto respiratorio a través de una constante estimulación del sistema inmune en ambas direcciones, y que ejemplifica la dinámica relación bacteria-virus-hospedero (Cadwell et al., 2010; Garg y Karst, 2016; Robinson y Pfeiffer, 2014).

Tendencias internacionales. Necesidades particulares y prioridades para México

La microbiota intestinal puede afectar positiva o negativamente la infectividad de al menos algunos virus. La composición y diversidad de esta microbiota es moldeada por diversos factores, entre los que se encuentran la genética del hospedero, el medio ambiente, la dieta y el uso de antimicrobianos, entre otros (Ajami y Petrosino 2016; Bäckhed et al., 2015; Kau et al., 2011; Koenig et al., 2010; Walter y Ley, 2011). De igual manera, se ha reportado que la infección por virus eucariontes, en concierto con bacterias comensales, puede inducir cambios en la fisiología y en el proceso de inflamación intestinal en función de la genética del hospedero (Basic et al., 2014; Cadwell et al., 2010; Norman et al., 2015).

Estas observaciones sugieren que es importante caracterizar las complejas interacciones que ocurren entre los virus y los demás componentes de la microbiota intestinal en el contexto del fondo genético de la población mexicana, considerando además que

su nutrición, el uso de antibióticos y las condiciones del medio ambiente, son particulares y únicos en el país.

El estudio de la composición del viroma en el contexto del microbioma intestinal ha empezado a ganar importancia durante los últimos años y es un área que está emergiendo rápidamente a nivel mundial. En México, algunos grupos de investigación recién inician el desarrollo de proyectos dirigidos a determinar el viroma de diferentes nichos del cuerpo humano, como el intestino, el tracto respiratorio y la boca, entre otros, y a comprender su posible participación en las disbiosis, esto es, en la alteración de la composición del bacterioma. Se puede predecir que los proyectos e investigadores en esta área aumentarán en los próximos años. El apoyo a esta área de estudio debe ser prioritaria por el enorme potencial que pueden tener en la comprensión de los estados de salud y enfermedad de la población mexicana.

Uno de los objetivos debiera ser determinar la diversidad, abundancia y dinámica del viroma intestinal de diferentes grupos étnicos del país durante los primeros años de vida y en la población adulta. Hasta ahora la mayoría de los trabajos reportados en la literatura internacional se han efectuado con un número limitado de muestras e individuos, por lo que es importante llevar a cabo estudios más amplios que puedan dar información más confiable acerca de la diversidad y dinámica del viroma intestinal en México.

Para avanzar en el estudio y entendimiento de las interacciones que ocurren entre virus, bacterias y hospedero, es importante apoyar estudios que validen las observaciones que se hagan en la población a través del uso de modelos animales, como el ratón. La caracterización detallada de los mecanismos de interacción virus-bacterioma que favorecen la infectividad viral, o que pueden resultar en una disbiosis que favorezca el desarrollo de enfermedades particulares, puede ayudar a identificar blancos terapéuticos específicos y permitir el desarrollo de medidas de prevención contra la infección viral. En México existe la capacidad científica en grupos de investigación de las instituciones consolidadas del país para incursionar en esta área con éxito, aunque su desarrollo es muy incipiente y es importante impulsarla.

De manera más general, y considerando que el viroma puede alterar la composición y abundancia de la microbiota intestinal, en particular del bacterioma, los cambios en el mismo pueden tener un efecto importante, ya sea en colaboración con las bacterias comensales o modificando la composición de éstas, en padecimientos de diverso origen, algunos de las cuales tienen una prevalencia importante en la población mexicana, como la obesidad, diabetes, enfermedades intestinales inflamatorias, carcinomas de colon y recto y enfermedades cardiovasculares, entre otras (Foxman y Iwasaki, 2011).

Los estudios publicados hasta ahora han involucrado particularmente a virus bacterianos, considerando su capacidad para regular

la estructura poblacional y la función del bacterioma intestinal (Bikel et al., 2015), aunque no se puede descartar el efecto de virus eucariontes en las disbiosis observadas. La alta prevalencia e importancia en el país de algunos de los padecimientos mencionados, representan una oportunidad para contribuir a su control a través de la comprensión del papel que juega la triada bacterias-virus-hospedero en estas condiciones patológicas.

10.3.2 Viroma Respiratorio

A la fecha se han identificado un gran número de virus que se asocian con problemas respiratorios incluyendo, entre otros, influenza, parainfluenza, coronavirus SARS y MERS, rinovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio, metaneumovirus y bocavirus. Estos virus pertenecen a múltiples familias virales que infectan varios nichos dentro del tracto respiratorio; en consecuencia, las vías respiratorias altas, que corresponden a las fosas nasales, faringe, y laringe, y las vías respiratorias bajas que incluyen tráquea, bronquios, bronquiolos y alvéolos pulmonares, pueden ser colonizadas por diferentes virus. El tracto respiratorio no es un ambiente estéril, y está constituido de un epitelio con superficies mucosas que proporcionan nichos para diversos microorganismos como bacterias, protozoarios, hongos y virus (Hayes y Denning, 2013; Martínez-Giron et al., 2008).

Aunque en diferente proporción a otros sistemas como el digestivo, el tracto respiratorio también es habitado por diversos microorganismos. En condiciones de salud, se pueden encontrar bacterias de diversos filos, principalmente Firmicutes, Bacterioidetes, Proteobacteria y Fusobacteria (Dickson et al., 2013; Erb-Downward et al., 2011; Hilty et al., 2010). Sin embargo, pueden existir diferencias entre diferentes nichos del sistema respiratorio, por ejemplo, entre la cavidad nasal y los alvéolos pulmonares; en las fosas nasales se encuentran de manera común *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, bacterias frecuentes en la piel, mientras que en el pulmón se pueden detectar *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* y *Neisseria*, entre otras (Bassis et al., 2015). Los microorganismos en las vías respiratorias altas aparentemente colonizan el pulmón a través de procesos de migración, generalmente de la mucosa oral y vías respiratorias altas (Bassis et al., 2015; Charlson et al., 2011).

En términos generales, los microorganismos que colonizan el tracto respiratorio participan en relaciones complejas con el hospedero y su permanencia está sujeta a los procesos naturales de antagonismo e inmunidad, lo que significa que existe eliminación y recambio de los mismos. Si bien los virus eucariontes son generalmente considerados patógenos, en el tracto respiratorio humano se ha documentado la presencia de virus en muestras nasales y nasofaríngeas de individuos sanos. Estos virus pertenecen a diversas familias entre las que se encuentran *Adenoviridae*, *Parvoviridae*, *Paramyxoviridae* (Wylie et al., 2012), *Picornaviridae* (Winther et al., 2006) y *Orthomyxoviridae*, (van den Bergh et

al., 2012). Por su parte, en muestras de lavado broncoalveolar, se han detectado virus de las familias *Herpesviridae*, *Picornaviridae* y *Paramyxoviridae* en condiciones de salud. Otras familias virales que no se han asociado con enfermedades en humanos también se han detectado en muestras respiratorias humanas, como virus pertenecientes a las familias *Anelloviridae* y *Circoviridae* (ver fig. 10.2).

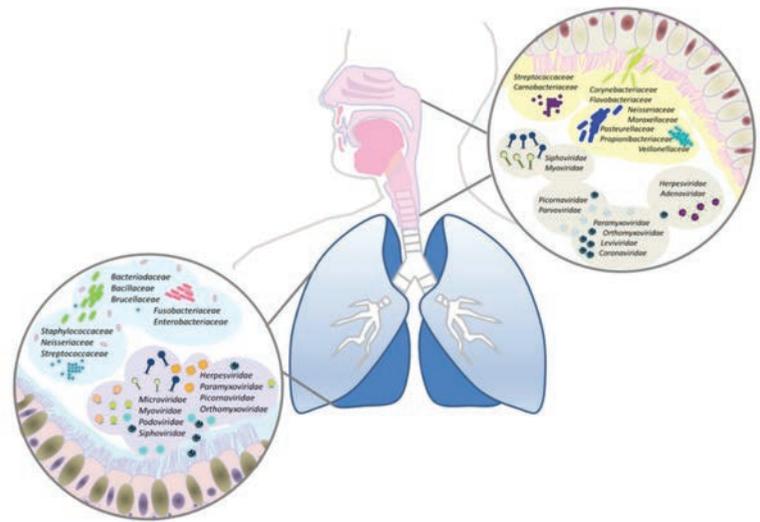


Figura 10.2. Familias virales y bacterianas en el microbioma respiratorio. En el esquema se muestran las familias virales y bacterianas que se asocian más frecuentemente con el microbioma, tanto en vías respiratorias bajas, como altas. (Bassis et al., 2015; Bogaert et al., 2011; Bosch et al., 2013; Lazarevic et al., 2012; Lysholm et al., 2012; Miller et al., 2005; Nanassy et al., 2011; Nokso-Koivisto et al., 2002; Pride et al., 2012; Roux et al., 2012; Sabri et al., 2011; Willner et al., 2009).

Aunque existen datos de que los virus eucariontes presentes en condiciones de salud son controlados y eliminados por el sistema inmune (Ichinohe et al., 2011), no es clara la duración de estas infecciones transitorias o las condiciones por las cuales se establecen como infecciones asintomáticas persistentes. Existe evidencia de que los virus que infectan las rutas respiratorias bajas necesariamente tienen su origen de las rutas respiratorias altas, y su permanencia está sujeta a la acción de la inmunidad innata natural del organismo (van den Bergh et al., 2012).

En virtud de que el aparato respiratorio está habitado por bacterias, es natural la presencia de sus virus, los bacteriófagos. Anteriormente se consideraba que la única función de los virus bacterianos era la de controlar el número de bacterias presentes en la microbiota a través de la lisis. Sin embargo, debido a que muchos bacteriófagos son profagos y a que muchas de las características fenotípicas de las bacterias son adquiridas a través

de sus virus, es importante conocer los mecanismos celulares y las interrelaciones virus-microbiota-célula hospedera para comprender mejor los mecanismos de salud y enfermedad a corto, mediano y largo plazo.

En estricto sentido, es claro que los virus pueden tener un fuerte impacto en modificar el estado de salud del hospedero, ya sea modificando la composición del microbioma, o a través de procesos patogénicos directos. Sin embargo, queda por determinar el papel integral del viroma en su interacción con el hospedero, y de qué manera esta interacción pudiera alterar su fisiología a través de la modificación del transcriptoma y proteoma celular, y cómo esto pudiera influir en el desarrollo de enfermedad.

Tendencias internacionales. Necesidades particulares y prioridades para México

Los estudios de viroma respiratorio en México se limitan a un reporte en el que se describió la presencia de virus en niños con enfermedad respiratoria moderada o severa, determinada por NGS de muestras del tracto respiratorio. Además de los virus respiratorios clásicos, en ese estudio se encontraron con frecuencia virus de origen animal y de plantas, y no se reportó la presencia de ningún virus “nuevo” (Taboada et al. 2014). Es claro que se requieren en el país estudios del viroma respiratorio que amplíen nuestra visión sobre las interrelaciones complejas del viroma con el resto de organismos del microbioma y con el hospedero en los procesos patogénicos, además de brindarnos la oportunidad de descubrir en nuestra población nuevos agentes virales o nuevas variantes de patógenos conocidos que conduzcan a elaborar estrategias para su control.

México es un país con zonas geográficas que presentan características particulares, incluyendo regiones desérticas y semidesérticas en el norte del país, amplias regiones costeras y montañosas, pastizales, así como exuberante vegetación en el sur, lo que da lugar a zonas ecológicas áridas, templadas, alpinas y tropicales. Esto implica que las poblaciones se encuentran expuestas a diversos factores ambientales, y también genéticos que pueden influir en la adquisición de un microbioma y viroma particular. Por otro lado, el 80% de la población mexicana vive en grandes áreas urbanas, aunque con condiciones locales diversas, lo cual podría también reflejarse en el microbioma y viroma adquirido.

En México, como en el resto del orbe, las enfermedades respiratorias son un problema de salud pública muy relevante. Una de las principales causas de neumonía, la forma más grave de la enfermedad, es el virus de la influenza, y existen reportes que indican que el establecimiento de la infección por este virus, así como la gravedad de la enfermedad, puede ser modulada por la microbiota bacteriana (Ichinohe et al., 2011).

Por otro lado, las enfermedades respiratorias crónicas como el asma, las alergias y las enfermedades pulmonares obstructivas, son también frecuentes en el país, encontrándose entre las diez primeras causas de muerte. En muchos casos, estas enfermedades están relacionadas con diversos factores genéticos, fisiológicos y ambientales como la obesidad, sexo, edad, tabaquismo e inclusive la infección con ciertos virus. Debido a las interacciones complejas entre los diferentes componentes de la microbiota y su relación con el hospedero en diversas condiciones patológicas, es importante reevaluar los padecimientos mencionados considerando el papel que puede tener el microbioma en términos generales, y el viroma en particular, con el establecimiento y gravedad de los mismos.

Es claro que existen diversas áreas que es necesario explorar, y que representan oportunidades de estudio para comprender mejor los padecimientos de la población mexicana en el contexto del microbioma y viroma respiratorio. Es relevante determinar los microorganismos procariontes y eucariontes que, en condiciones de salud, dominan este nicho ecológico en las poblaciones de diferentes zonas ecológicas del país; asimismo, ampliar el conocimiento del transcriptoma y metaboloma celular influido por el microbioma y viroma respiratorio, identificar la presencia de nuevos virus, ampliar el conocimiento del microbioma como primera línea de defensa ante las infecciones virales y establecer un mapa de actividad del microbioma, viroma y hospedero, con el objetivo de comprender estos tres actores como un todo en el estado de salud de una persona.

La investigación del microbioma en estudios poblacionales de diferentes regiones ecológicas, en ausencia de enfermedad, proporcionará una visión más clara sobre la identidad bacterioma-viroma del individuo en un contexto que permita definir los factores que puedan estar involucrados en la disbiosis. Estos estudios redundarán en un mejor manejo y control de las enfermedades respiratorias y proporcionarán nuevas herramientas que faciliten el diagnóstico y la prognosis.

10.3.3 Viroma de la Piel

La piel humana es una barrera anatómica que protege del ambiente y los agentes infecciosos, sin embargo también es habitada por distintas comunidades de microorganismos comensales que incluyen bacterias, hongos, protozoarios y virus, los cuales, bajo determinadas circunstancias de inmunosupresión, pueden causar enfermedad (Hannigan y Grice, 2013).

El estudio del microbioma cutáneo (al igual que en otros órganos y cavidades del cuerpo humano) se ha enfocado principalmente a las bacterias, de las cuales se ha descrito una gran variedad de especies no patógenas como residentes comensales de este órgano, pertenecientes a los filos Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria (Gao et al., 2007; Grice y Segre, 2011).

El viroma de la piel, así como su interrelación con otros microorganismos, no ha sido muy estudiado; pero se ha demostrado que en la piel de personas sanas pueden encontrarse diversos tipos de virus tanto residentes como transitorios (Chen et al., 2008; Foulongne et al., 2010; Foulongne et al., 2012), principalmente de las familias *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae* y *Circoviridae*, así como bacteriófagos del orden de los *Caudovirales* y de las familias *Myoviridae*, *Microviridae* y *Siphoviridae* (Foulongne et al., 2012; Hannigan et al., 2015).

Un análisis completo del microbioma cutáneo humano, a partir de muestras de distintos lugares anatómicos de la piel, reveló que los virus más abundantes (al igual que en otras partes del cuerpo) son los bacteriófagos. Además se observó que los virus muestran variabilidad entre los diferentes sitios anatómicos analizados (zonas húmedas vs. zonas expuestas) así como una gran variabilidad del viroma entre individuos.

El potencial funcional del viroma cutáneo (principalmente de los bacteriófagos) es enorme, debido a que son fuente de genes transmisibles que inducen resistencia a ciertos antibióticos y propagan factores de virulencia, además de que también pueden influir en el metabolismo microbiano. Por otro lado, la poca variación temporal intrapersonal del viroma sugiere la existencia de poblaciones virales comensales persistentes, más que de poblaciones transitorias ocasionadas por exposición a factores ambientales (Hannigan et al., 2015).

En varios estudios se ha reportado la diversidad del viroma cutáneo y, a pesar del limitado número de muestras y de los variados métodos de análisis usados, se puede llegar a la conclusión de que en la piel de personas sanas existen poblaciones de virus residentes, destacando la presencia de los grupos alfa, beta y gamma papilomavirus humanos (Antonsson, 2003; Foulongne et al., 2012; Wylie et al., 2014), los poliomavirus humanos 6 y 7, e interesantemente el poliomavirus de células de Merkel, que anteriormente sólo se había aislado de tumores de piel llamados carcinoma de células de Merkel (Schowalter et al., 2010). Se ha reportado también la presencia de virus de la familia *Circoviridae*, de los cuales no se conoce su asociación con alguna patología en humanos (Foulongne et al., 2012; Hashida et al., 2016).

Es importante mencionar que prácticamente todos los métodos de preparación de las muestras, así como los análisis metagenómicos usados en los estudios reportados para determinar el viroma de la piel, se han diseñado para identificar virus con genomas de DNA y por lo tanto excluyen la posibilidad de detectar virus con genomas de RNA. Debido a esto aún no se sabe si también existen virus de RNA (tanto de cadena sencilla como de cadena doble) residentes de la piel humana. En un futuro se deberán llevar a cabo protocolos de preparación de muestras y análisis de datos que consideren también a los virus de RNA.

Hasta ahora, la diversidad viral encontrada en piel humana sugiere una estructura de interacciones ecológicas diversas y complejas que deberán ser analizadas en modelos experimentales y en un mayor número de personas para poder establecer el alcance del impacto de dichos grupos virales.

Tendencias internacionales. Necesidades particulares y prioridades para México

A la fecha no existen trabajos publicados sobre el viroma cutáneo humano en población mexicana. Las evidencias científicas sugieren que la diversidad del viroma de la piel varía entre individuos y entre diferentes zonas anatómicas del mismo individuo, por lo tanto se necesitan estudios a gran escala con personas de diferentes regiones geográficas, de distintas etnias, con hábitos de alimentación y estilos de vida diversos que permitan saber si existe un viroma “basal” independiente de todas estas variables, o si el viroma es “específico” de ciertos grupos humanos dependiendo de los contextos ambientales, alimentarios, fisiológicos y genéticos, entre otros.

En México la incidencia de cáncer de piel va en aumento (actualmente se encuentra en segundo lugar en incidencia entre los diferentes tipos de cáncer), y aunque se conocen los principales factores de riesgo, existen otros, como la infección por el poliomavirus asociado con el desarrollo de carcinoma de células de Merkel, de los que no se ha determinado su contribución en población mexicana.

El estudio del viroma cutáneo, tanto humano como de otros animales, representa una gran área de oportunidad para la investigación científica en México. El muestreo de diferentes zonas de la piel no representa gran complejidad técnica, sin embargo el costo del procesamiento y el análisis de los datos es alto y requiere de personal altamente capacitado; por lo tanto se necesita de mayor inversión científica en proyectos de este tipo y en la formación de recursos humanos a través de posgrados que fomenten el estudio de los virus a escala global y con técnicas genómicas y metagenómicas de vanguardia.

10.3.4 Viroma del Tracto Urogenital

Las mucosas son barreras naturales muy importantes para evitar la invasión de microorganismos patógenos en los mamíferos superiores. Se sabe que en estos sitios anatómicos existe una gran cantidad de comunidades microbianas (principalmente bacterianas) que se relacionan entre sí y con el hospedero para contribuir al mantenimiento del estado de salud mediante el equilibrio homeostático de dichas poblaciones (Costello et al., 2009); sin embargo, se conoce muy poco sobre las comunidades virales que habitan de manera natural el tracto genital tanto masculino como femenino.

Los estudios de metagenómica viral del tracto genito-urinario en humanos sanos son muy escasos, aunque todos coinciden en que los virus de eucariontes más abundantes pertenecen a la familia *Papillomaviridae*, seguidos por algunos miembros de las familias *Herpesviridae* y *Polyomaviridae*. Los resultados muestran que no existe gran diferencia en la diversidad de virus encontrados en ambos géneros (Santiago-Rodríguez et al., 2015; Wylie et al., 2014). Al igual que en otros órganos y cavidades del cuerpo humano los bacteriófagos también son muy abundantes en el tracto genito-urinario y dependen de la abundancia y diversidad del microbioma bacteriano (Santiago-Rodríguez et al., 2015). En un estudio en mujeres sanas en edad reproductiva, se encontró que los bacteriófagos de *Lactobacillus* (tanto líticos como lisogénicos) son muy abundantes en la vagina (aproximadamente el 27% de las especies virales identificadas). En dicho estudio se encontraron 67 bacteriófagos diferentes, todos con genomas de DNA capaces de infectar a las especies bacterianas *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, y *Lactobacillus jensenii* (Kilic et al., 2001).

En otro estudio se analizó la distribución del virus del papiloma humano (VPH) en diferentes partes del cuerpo y se encontraron 43 diferentes genotipos, tanto de alto riesgo como de bajo riesgo oncogénico. De los 43 genotipos encontrados sólo 20 fueron exclusivos de la vagina, mientras que los otros 23 también se encontraron en piel, cavidad oral, o intestino (Ma et al., 2014). Hasta la fecha no hay reportes de otros tipos de virus que se consideren residentes naturales del tracto genital. Debido a las limitaciones tecnológicas en el análisis metagenómico de virus de RNA, aún se ignora si este tipo de virus coexiste junto con otros microorganismos, ni tampoco cómo se interrelacionan y cuál es su impacto en la salud de los organismos que infectan.

Es importante resaltar que la alta frecuencia de diferentes genotipos de VPH en el tracto genital de personas sanas, sugiere que estos virus pueden ser residentes naturales (principalmente los genotipos virales que no están relacionados con el desarrollo de cáncer) y podrían tener un papel importante en la regulación de la homeostasis del microbioma genital, pero se necesitan más estudios para corroborar esta hipótesis.

Tendencias internacionales. Necesidades particulares y prioridades para México

Conocer y caracterizar el viroma del tracto genital es de suma importancia dada la gran cantidad de infecciones de transmisión sexual que existen, particularmente en la población joven. En México, al igual que en el resto de países subdesarrollados, aún existe una alta prevalencia de enfermedades relacionadas con la infección persistente de agentes virales, como el caso del cáncer cervical y su relación directa con los virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico.

Todos los estudios metagenómicos coinciden en que el tracto genital humano está colonizado por diferentes genotipos del VPH tanto de bajo como alto riesgo oncogénico, y que representan alrededor de la mitad de todos los virus encontrados; por lo tanto, se necesita determinar cuál es el papel de esos virus y cómo se relacionan con los demás componentes del microbioma humano. Hasta la fecha no se sabe si la presencia de esos genotipos de VPH y de otros virus como herpes y poliomavirus son importantes para estimular al sistema inmune y de alguna manera evitar la colonización por otros virus patógenos, o si intervienen de algún modo en el equilibrio poblacional del tracto genital, controlando sus propias poblaciones virales.

En el país existen varios grupos de investigación interesados en la epidemiología y mecanismos de oncogénesis de VPH alto riesgo, pero hay pocos estudios en los cuales se reporta, indirectamente, la frecuencia de VPH en el tracto genital de población sana. A pesar de la introducción de las vacunas contra la infección del VPH de alto riesgo, el estudio de estos virus sigue siendo importante debido a la diversificación de sus nichos.

En varios reportes se han encontrado los mismos genotipos en vagina, mucosa oral e incluso algunos en intestino (Ma et al., 2014). También se ha relacionado la infección persistente por algunos genotipos de VPH con cáncer de cabeza y cuello, anal, de vagina, vulva y de piel. Por lo tanto, es importante diseñar estudios multicéntricos que investiguen en primer lugar el viroma genital de la población mexicana y después hacer esfuerzos conjuntos para dilucidar el papel de estos virus en la salud humana.

10.3.5 Viroma de Reservorios y Vectores

La mayoría de las enfermedades emergentes son virales y son producto de eventos de zoonosis. Este hecho subraya la necesidad de contar con sistemas de vigilancia que puedan monitorear la introducción de nuevos patógenos a una región geográfica determinada, o la aparición de variantes virales con un mayor potencial de transmisión interespecie y patogénesis.

Cabe mencionar que más allá de la identificación de estos patógenos, es necesario evaluar el riesgo de zoonosis que representan, y tener en cuenta que este riesgo puede variar con el tiempo (Palmer, 2005). El primer paso para identificar estos patógenos es el diagnóstico virológico, que se basa principalmente en técnicas moleculares y serológicas que permiten dar seguimiento a virus de interés clínico y epidemiológico, pero que requieren que los patógenos estén bien caracterizados o bien que su similitud con otros virus conocidos sea tal que las sondas de ácidos nucleicos o anticuerpos que se utilizan de manera rutinaria sean capaces de detectarlos.

En este contexto, el desarrollo de la metagenómica elimina esta limitación, pues permite, a partir de NGS y estrategias específicas

para la purificación de ácidos nucleicos, identificar nuevos virus sin necesidad de que primero sean aislados.

Los animales silvestres y domésticos son una fuente potencial de enfermedades emergentes debido a que hospedan a un gran número de virus, muchos de los cuales no se encuentran caracterizados. En general se pueden considerar como de alto riesgo para los humanos a dos grupos de animales, por un lado los mamíferos silvestres y animales de producción, y por otro a los artrópodos que pueden actuar como vectores para la transmisión de virus. En este sentido, son de particular interés los mosquitos, que han sufrido cambios recientes en su rango geográfico (Mackenzie y Jeggo, 2013) y, por lo tanto, han modificado la distribución de los virus que transmiten, dando lugar a la emergencia de enfermedades.

Un enfoque para abordar los problemas de vigilancia de enfermedades virales emergentes y re-emergentes es la metagenómica, pues permite por un lado monitorear los virus endémicos de una región para detectar la circulación de serotipos y genotipos específicos que representen un riesgo aumentado para la población humana, a la vez que se pueden detectar virus recién introducidos a una región geográfica que tengan potencial de causar un brote (Rasmussen y Katze, 2016).

Por otro lado, es importante resaltar que dada la variabilidad de virus que existen, un gran número de ellos no han sido caracterizados, y por lo tanto, se desconocen los riesgos potenciales que pueden representar, por lo que la metagenómica es una herramienta útil para identificar a virus no conocidos, en especial aquellos que no tienen similitud con virus descritos (Woolhouse et al., 2008), y que por lo tanto no es posible detectarlos por otros métodos.

Búsqueda de agentes infecciosos en hospederos no humanos: dificultades

Los estudios de metagenómica en hospederos no humanos presentan una serie de retos adicionales que es necesario considerar; por ejemplo, el muestreo en vectores artrópodos transmisores de enfermedades arbovirales puede complicarse por la relativa baja incidencia que tienen los arbovirus en ciertas poblaciones de artrópodos, por lo que es necesario realizar muestreos extensivos y bien planificados para encontrar artrópodos positivos a estos virus (Gu et al., 2008).

Por otro lado, es importante resaltar que una vigilancia más amplia que busque no sólo monitorear patógenos conocidos, sino que esté enfocada al descubrimiento de nuevos virus, deberá tener una estrategia diferente en cuanto al muestreo de especímenes tanto en su localización geográfica y temporal como en el tamaño de la muestra a considerar.

Algunos animales son utilizados como centinelas de enfermedades virales; por ejemplo, para monitorear la circulación del virus del

Oeste del Nilo se hace un seguimiento de aves para determinar su positividad. En general esta vigilancia se hace utilizando serología (Komar, 2006), lo cual tiene la desventaja de que no permite distinguir entre infecciones recientes y anteriores. Dado que el número de animales con viremias activas es relativamente limitado, es indispensable contar un diseño de muestreo dirigido que mejore la probabilidad de encontrar animales en fase de viremia, sin que el tamaño de la muestra se vuelva imposible de manejar.

Reservorios vertebrados y riesgo de zoonosis

Entre los reservorios mamíferos de virus zoonóticos más importantes se encuentran los murciélagos, en parte debido a la gran diversidad genética que presentan, la variabilidad de sus estilos de vida y su distribución geográfica que los ubica en proximidad con los humanos. Entre los virus que pueden ser transmitidos por estos animales, destacan los coronavirus responsables del SARS (síndrome agudo respiratorio severo), y MERS (síndrome respiratorio del Medio Oriente) y los filovirus (Smith y Wang, 2013).

Esto ha dado lugar a diversos estudios en diferentes lugares del mundo para caracterizar el viroma presente en estos mamíferos. En su mayoría se ha caracterizado el viroma presente en muestras de excrementos, lo que explica que se haya encontrado predominancia de bacteriófagos del orden *Caudovirales* y las familias *Inoviridae*, *Siphoviridae* y *Microviridae*, y virus de plantas (familias *Luteoviridae*, *Secoviridae*, *Tymoviridae*, y *Partitiviridae*) e insectos (familias *Baculoviridae*, *Dicistroviridae*, *Iflaviridae*, *Tetraviridae*, y *Nodaviridae*), de acuerdo con la dieta del murciélago específico. Entre los virus de eucariontes encontrados en estos animales de encuentran virus de las familias *Parvoviridae*, *Circoviridae*, *Picornaviridae*, *Adenoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Flaviridae*, *Poxviridae*, *Astroviridae*, y *Coronaviridae*. Un aspecto importante de destacar es que se han encontrado muchos virus que están lejanamente relacionados con virus de eucariontes y un gran número de secuencias que no muestran ninguna similitud con las reportadas en las bases de datos, lo cual podría deberse a virus no descritos aún (Li et al., 2010).

Otros reservorios de virus importantes son los roedores que, por su proximidad con los humanos, también son fuente de zoonosis y han mostrado ser transmisores de arenavirus y hantavirus, los cuales han causado brotes en todo el mundo y son causantes de enfermedades que incluyen encefalitis, fiebres hemorrágicas y síndrome cardiopulmonar (Mackenzie y Jeggo, 2013). La obtención de viromas de roedores salvajes mostró la presencia de virus pertenecientes a las familias *Circoviridae*, *Picobirnaviridae*, *Picornaviridae*, *Astroviridae*, *Parvoviridae*, *Papillomaviridae*, *Adenoviridae* y *Coronaviridae*. Cabe mencionar que muchos de estos virus no habían sido previamente caracterizados y que en algunos casos muestran una gran similitud con virus de humanos, posiblemente debido a eventos pasados de zoonosis (Phan et al., 2011). Por otro lado, el viroma de ratas urbanas colectadas en

Berlín mostró una abundancia de virus de las familias *Parvoviridae* y *Picobirnaviridae* y, además de encontrar virus no caracterizados, se detectó la presencia de rotavirus A con un grado de identidad muy alto con cepas humanas, lo que indica la importancia epidemiológica de estos estudios (Sachsenroder et al., 2014).

El estudio del viroma de los animales de producción es de interés tanto desde el punto de vista económico, como por su potencial zoonótico; por ejemplo, los cerdos criados en granjas de alta producción pueden tener virus con potencial de ser transmitidos a los humanos. Un estudio metagenómico de cerdos sanos y diarreicos de una granja mostró la circulación de un gran número de virus y un alto grado de coinfección con virus de familias de interés veterinario, como *Picornaviridae*, *Astroviridae*, *Coronaviridae*, y *Caliciviridae*, tanto en cerdos sanos como enfermos, subrayando la necesidad de hacer un monitoreo continuo de ese tipo de animales (Shan et al., 2011).

Insectos vectores y su viroma

La relación entre la abundancia de insectos vectores (mosquitos y garrapatas principalmente) y el riesgo de infecciones en humanos no es del todo clara; por ejemplo, en el caso de dengue, se ha propuesto que el riesgo de infecciones depende de factores tales como la abundancia relativa de mosquitos adultos en relación a la inmunidad de grupo serotipo específica de la población humana en cuestión, la introducción de variantes virales específicas en la región, condiciones climatológicas y el contacto mosquito-humano (Scott y Morrison, 2009). Una de las áreas de mayor interés es la vigilancia de poblaciones de mosquito con el fin de tener una respuesta efectiva ante el aumento de las poblaciones de estos vectores y el potencial epidémico que este aumento conlleva.

Con el fin de caracterizar la diversidad de virus presentes en los mosquitos, se han realizado algunos estudios de metagenómica viral; por ejemplo, un análisis de mosquitos en San Diego encontró que de los virus de DNA la mayoría de las secuencias obtenidas no se encontraban reportadas en las bases de datos, lo que muy probablemente corresponde a virus no caracterizados.

Algunos de estos virus probablemente fueron transmitidos a los mosquitos durante su alimentación, ya sea de animales o plantas, y como era de esperarse, también se encontraron un gran número de bacteriófagos (Ng et al., 2011). Dada la importancia que han cobrado en los últimos años los mosquitos como vectores de arbovirus se espera un aumento en este tipo de estudios, sobre todo centrándose en virus con genoma de RNA.

Tendencias internacionales. Necesidades particulares y prioridades para México

En México se han establecido programas de vigilancia entomoviroológica con la finalidad de determinar la circulación en mosquitos de algunos virus de importancia epidemiológica, como dengue, chikungunya y zika; aunque cabe señalar que estos estudios no contemplan un enfoque metagenómico sino que están dirigidos a identificar virus particulares de interés epidemiológico (i.e., Dzul-Manzanilla et al., 2015). Aunque este enfoque cumple con los propósitos para los que se realizan los estudios, no se aprovecha la oportunidad de hacer una vigilancia de prevención de brotes más amplia, ni de caracterizar la variabilidad viral presente en estos mosquitos que podría indicar la aparición de variantes que representen un riesgo aumentado para la salud.

En el país también se han realizado estudios para determinar la presencia de virus en reservorios potenciales, aunque este tipo de estudios se ha limitado a buscar virus específicos; por ejemplo, el reporte de la presencia de coronavirus en murciélagos (Anthony et al., 2013), o la transmisión de gamaherpesvirus entre muciélagos y primates y su papel en la evolución de estos virus (Escalera-Zamudio et al., 2016).

Otros estudios determinan la seroprevalencia de enfermedades infecciosas en animales que se consideran como potenciales transmisores (Castro-Arellano et al., 2009; Machain-Williams et al., 2013; Suzán y Ceballos, 2005), aunque dada la naturaleza de los estudios es imposible determinar si los animales analizados presentan una infección activa y cuál es su papel en la transmisión de enfermedades.

Hasta la fecha no se ha realizado algún estudio en México en el que se determine el metagenoma viral de vectores o reservorios con un enfoque de vigilancia epidemiológica. Por lo anteriormente expuesto, ésta se trata de un área de oportunidad clara, en especial en el contexto de las enfermedades arbovirales emergentes que han aparecido en el país en los últimos años, como las causadas por los virus del chikungunya y zika.

En este sentido, es importante resaltar que un estudio metagenómico exitoso requiere como punto de partida, una estrategia de muestreo de reservorios y vectores que permita identificar la presencia de virus en las regiones de mayor riesgo de desarrollar un brote (Gu et al., 2008), por lo que es crucial emplear enfoques interdisciplinarios que incluyan la participación epidemiólogos, ecólogos, biólogos evolutivos, virólogos y entomólogos, por mencionar algunos.

10.4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El viroma forma parte integral de su hospedero, y se ha calculado que en el humano el número de virus presentes se encuentra en una relación 100 a 1 para las células somáticas, y de 10 a 1 para las células bacterianas (Mokili et al., 2012), lo cual refleja la importancia de caracterizarlo.
- La presencia de múltiples virus eucariontes y procariontes en los nichos intestinal, respiratorio, urogenital y la piel de individuos sanos indica que bajo ciertas condiciones no producen enfermedad. En este sentido, para comprender cómo el viroma interactúa con el hospedero y cómo el recambio del microbioma puede ser un factor para el establecimiento de virus patógenos y otros microorganismos, es necesario contar con una visión completa de los virus y poblaciones virales presentes en los diferentes nichos anatómicos del hospedero.
- Es necesario resaltar que las características de cada uno de los virus presentes en un nicho anatómico, y de las interacciones entre ellos y con el resto de la microbiota, pueden tener consecuencias importantes en el estado de salud de un individuo.
- Una visión integral del viroma, incluyendo su composición y dinámica, su efecto sobre la infección de otros virus o patógenos, y su influencia sobre las condiciones de eliminación de virus y/o del establecimiento de infecciones persistentes que pongan en riesgo la salud a largo plazo, es esencial para explorar la posible participación en la determinación de enfermedades agudas y crónicas, así como su papel en enfermedades con etiología desconocida y en el establecimiento de epidemias y pandemias.
- Por tales motivos, es importante profundizar en el estudio del viroma en varios aspectos, como son:

- La probable relación de los bacteriófagos en el establecimiento de los virus eucariontes, a través de estimular la respuesta inmune antiviral (Cuesta et al., 2006; Mori et al., 1996).
- La influencia del viroma en la activación de la respuesta inmune, así como su papel en la alteración del transcritoma y proteoma. Se ha determinado que las infecciones virales pueden alterar la expresión de genes en células no infectadas, lo cual se ha reportado para herpesvirus (Canny et al., 2013), norovirus (Cadwell et al., 2010) y rotavirus (Sen et al., 2012).
- El fondo genético del hospedero, el cual puede jugar un papel importante en el equilibrio salud-enfermedad, por lo que es importante llevar a cabo estudios de metagenómica viral en población mexicana, para abordar problemáticas relevantes en nuestro país.

- La metagenómica y el estudio del viroma también tiene aplicaciones importantes en la comprensión y eventual prevención o atenuación del surgimiento de enfermedades emergentes y re-emergentes, a través de la vigilancia de la presencia de virus particulares con potencial zoonótico en vectores y reservorios, así como de la caracterización de la diversidad viral en estos animales. Este tipo de estudios, mediante técnicas filogeográficas y filodinámicas, permiten estimar tasas de mutación y la velocidad de dispersión de un brote epidémico, así como determinar su origen, lo que es importante para el desarrollo de estrategias de control y prevención (Holmes y Grenfell, 2009).
- La caracterización del viroma humano, y en general de la diversidad viral de cualquier nicho biológico o del medio ambiente, requiere del concurso de diversas disciplinas, como la virología, biología molecular, ecología, medicina, inmunología, epidemiología, estadística y matemáticas, entre otras, pero particularmente, de personal capacitado en el análisis bioinformático de la extensa información de datos de secuencia que se generan durante el proceso de secuenciación masiva de los ácidos nucleicos presentes en las muestras analizadas. Por esta razón es de suma importancia impulsar la formación de profesionales en esta área. Este análisis requiere también reforzar la capacidad de procesamiento y almacenamiento de datos de las instituciones que llevan a cabo este tipo de análisis. En el momento de tomar la decisión sobre invertir en infraestructura de cómputo, habrá también que contemplar como alternativa los servicios que ofrecen empresas internacionales para el procesamiento de los datos de NGS, los que debieran tender a ser cada vez mejores en seguridad y costo.

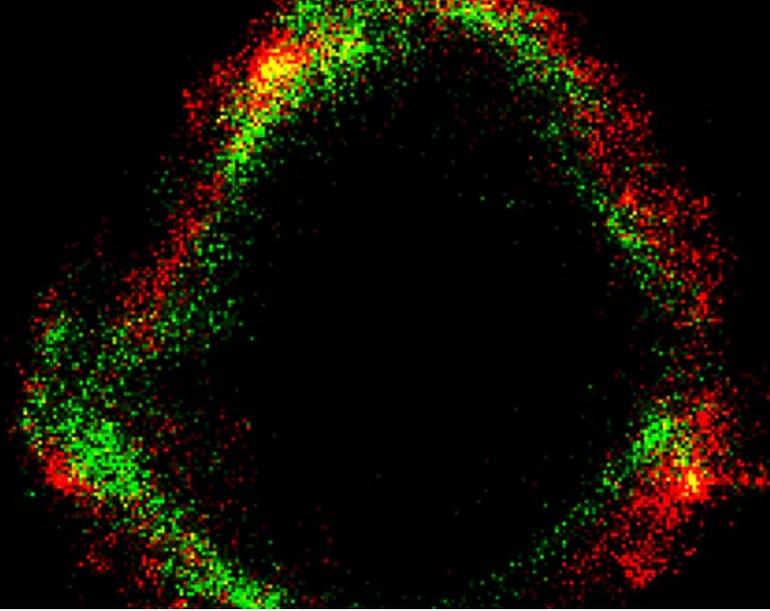
10.5 BIBLIOGRAFÍA

- Abt, M.C., Osborne, L.C., Monticelli, L.A., Doering, T.A., Alenghat, T., Sonnenberg, G.F., Paley, M.A., Antenus, M., Williams, K.L., Erikson, J., Wherry, E.J., Artis, D., 2012. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*, 37, 158–170. doi:10.1016/j.immuni.2012.04.011
- Ajami, N.J., Petrosino, J.F., 2016. Enteric viral metagenomics, in: *viral gastroenteritis*. Elsevier BV, pp. 523–533. doi:10.1016/b978-0-12-802241-2.00025-0
- Anthony, S.J., Ojeda-Flores, R., Rico-Chavez, O., Navarrete-Macias, I., Zambrana-Torrel, C.M., Rostal, M.K., Epstein, J.H., Tipples, T., Liang, E., Sanchez-Leon, M., Sotomayor-Bonilla, J., Aguirre, A.A., Avila-Flores, R., Medellín, R.A., Goldstein, T., Suzan, G., Daszak, P., Lipkin, W.I., 2013. Coronaviruses in bats from Mexico. *J Gen Virol*, 94, 1028–1038. doi:10.1099/vir.0.049759-0
- Antonsson, A., 2003. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *J Gen Virol*, 84, 1881–1886. doi:10.1099/vir.0.18836-0
- Atmar, R.L., Opekun, A.R., Gilger, M.A., Estes, M.K., Crawford, S.E., Neill, F.H., Graham, D.Y., 2008. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 1553–1557. doi:10.3201/eid1410.080117
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M.T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y.S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., Yin, Y., Bergman, S., Xu, X., Madsen, L., Kristiansen, K., Dahlgren, J., Wang, J., 2015. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17, 690–703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
- Bao, X., Roossinck, M.J., 2013. Multiplexed interactions, in: *Advances in Virus Research*.

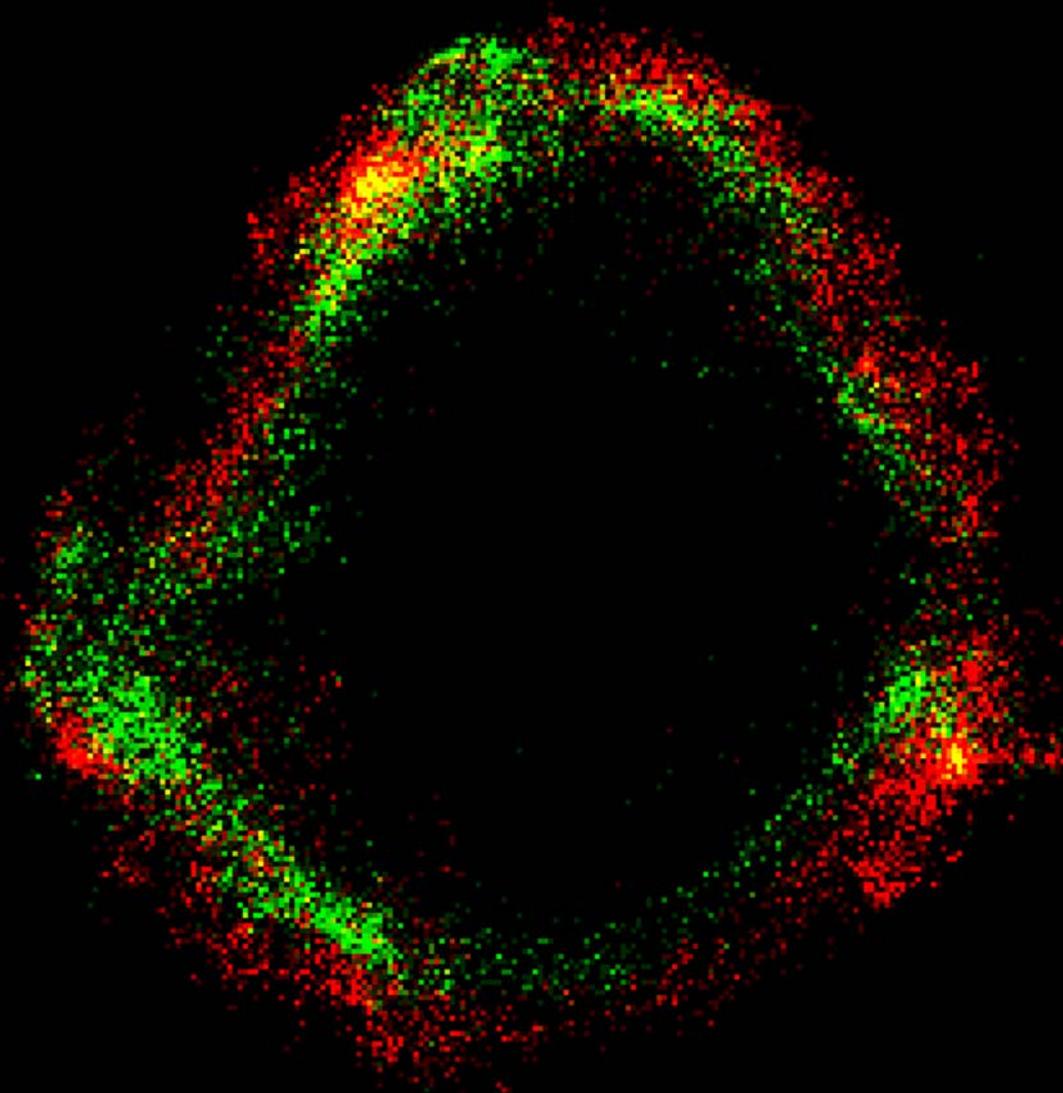
- Elsevier BV, pp. 37–58. doi:10.1016/b978-0-12-394315-6.00002-7
- Barton, E.S., White, D.W., Cathelyn, J.S., Brett-McClellan, K.A., Engle, M., Diamond, M.S., Miller, V.L., Virgin, H.W., 2007. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 447, 326–329. doi:10.1038/nature05762
- Basic, M., Keubler, L.M., Buettner, M., Achard, M., Breves, G., Schröder, B., Smoczek, A., Jörns, A., Wedekind, D., Zschemisch, N.H., Günther, C., Neumann, D., Lienenklaus, S., Weiss, S., Hornef, M.W., Mähler, M., Bleich, A., 2014. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 20, 431–443. doi:10.1097/01.mib.0000441346.86827.ed
- Bassis, C.M., Erb-Downward, J.R., Dickson, R.P., Freeman, C.M., Schmidt, T.M., Young, V.B., Beck, J.M., Curtis, J.L., Huffnagle, G.B., 2015. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mbio* 6, e00037–15. doi:10.1128/mbio.00037-15
- Bikel, S., Valdez-Lara, A., Cornejo-Granados, F., Rico, K., Canizales-Quinteros, S., Soberón, X., Pozo-Yauner, L.D., Ochoa-Leyva, A., 2015. Combining metagenomics metatranscriptomics and viromics to explore novel microbial interactions: towards a systems-level understanding of human microbiome. *Comput Struct Biotechnol J* 13, 390–401. doi:10.1016/j.csbj.2015.06.001
- Cadwell, K., Patel, K.K., Maloney, N.S., Liu, T.-C., Ng, A.C.Y., Storer, C.E., Head, R.D., Xavier, R., Stappenbeck, T.S., Virgin, H.W., 2010. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines crohns disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell* 141, 1135–1145. doi:10.1016/j.cell.2010.05.009
- Cadwell, K., 2015. The virome in host health and disease. *Immunity* 42, 805–813. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.003
- Canny, S.P., Goel, G., Reese, T.A., Zhang, X., Xavier, R., Virgin, H.W., 2013. Latent gammaherpesvirus 68 infection induces distinct transcriptional changes in different organs. *J Virol* 88, 730–738. doi:10.1128/jvi.02708-13
- Castro-Arellano, I., Suzán, G., León, R.F., Jiménez, R.M., Lacher, T.E., 2009. Survey for antibody to hantaviruses in Tamaulipas México. *J Wildl Dis* 45, 207–212. doi:10.7589/0090-3558-45.1.207
- Charlson, E.S., Bittinger, K., Haas, A.R., Fitzgerald, A.S., Frank, I., Yadav, A., Bushman, F.D., Collman, R.G., 2011. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 957–963. doi:10.1164/rccm.201104-0655oc
- Chen, A.C.-H., McMillan, N.A.J., Antonsson, A., 2008. Human papillomavirus type spectrum in normal skin of individuals with or without a history of frequent sun exposure. *J Gen Virol* 89, 2891–2897. doi:10.1099/vir.0.2008/003665-0
- Chu, H., Mazmanian, S.K., 2013. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol* 14, 668–675. doi:10.1038/ni.2635
- Clokier, M.R.J., Millard, A.D., Letarov, A.V., Heaphy, S., 2011. Phages in nature. *Bacteriophage* 1, 31–45. doi:10.4161/bact.1.1.14942
- Conceição-Neto, N., Zeller, M., Lefrère, H., Bruyn, P.D., Beller, L., Deboutte, W., Yinda, C.K., Lavigne, R., Maes, P., Ranst, M.V., Heylen, E., Matthijssens, J., 2015. Modular approach to customise sample preparation procedures for viral metagenomics: a reproducible protocol for virome analysis. *Sci. Rep.* 5, 16532. doi:10.1038/srep16532
- Costello, E.K., Lauber, C.L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J.I., Knight, R., 2009. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 326, 1694–1697. doi:10.1126/science.1177486
- Cuesta, A.M., Suarez, E., Larsen, M., Jensen, K.B., Sanz, L., Compte, M., Kristensen, P., Alvarez-Vallina, L., 2006. Enhancement of DNA vaccine potency through linkage of antigen to filamentous bacteriophage coat protein III domain I. *Immunology* 117, 502–506. doi:10.1111/j.1365-2567.2006.02325.x
- Deriu, E., Boxx, G.M., He, X., Pan, C., Benavidez, S.D., Cen, L., Rozengurt, N., Shi, W., Cheng, G., 2016. Influenza virus affects intestinal microbiota and secondary salmonella infection in the gut through type I interferons. *PLoS Pathog* 12, e1005572. doi:10.1371/journal.ppat.1005572
- Dickson, R.P., Erb-Downward, J.R., Huffnagle, G.B., 2013. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 7, 245–257. doi:10.1586/ers.13.24
- Duerkop, B.A., Hooper, L.V., 2013. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 14, 654–659. doi:10.1038/ni.2614
- Dzul-Manzanilla, F., Martínez, N.E., Cruz-Nolasco, M., Gutiérrez-Castro, C., López-Damián, L., Ibarra-López, J., Martini, A., Torres-Leyva, J., Bibiano-Marín, W., Tornez-Benitez, C., Ayora-Talavera, G., Manrique-Saide, P., 2015. Arbovirus surveillance and first report of chikungunya virus in wild populations of *Aedes aegypti* from Guerrero Mexico. *J Am Mosq Control Assoc* 31, 275–277. doi:10.2987/moco-31-03-275-277.1
- El-Gayar, E.K., Mokhtar, A.B., Hassan, W.A., 2016. Molecular characterization of double-stranded RNA virus in *Trichomonas vaginalis* Egyptian isolates and its association with pathogenicity. *Parasitol Res* 115, 4027–4036. doi:10.1007/s00436-016-5174-3
- Erb-Downward, J.R., Thompson, D.L., Han, M.K., Freeman, C.M., McCloskey, L., Schmidt, L.A., Young, V.B., Toews, G.B., Curtis, J.L., Sundaram, B., Martinez, F.J., Huffnagle, G.B., 2011. Analysis of the lung microbiome in the healthy smoker and in COPD. *PLoS One* 6, e16384.
- Escalera-Zamudio, M., Rojas-Anaya, E., Kolokotronis, S.-O., Taboada, B., Loza-Rubio, E., Méndez-Ojeda, M.L., Arias, C.F., Osterrieder, N., Greenwood, A.D., 2016. Bats primates, and the evolutionary origins and diversification of mammalian gammaherpesviruses. *mbio* 7, e01425–16. doi:10.1128/mbio.01425-16
- Frank, D.N., Pace, N.R., 2008. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 24, 4–10. doi:10.1097/mog.0b013e3282f2b0e8
- Foulongne, V., Kluger, N., Dereure, O., Mercier, G., Molès, J.-P., Guillot, B., Segondy, M., 2010. Merkel cell polyomavirus in cutaneous swabs. *Emerg Infect Dis* 16, 685–687. doi:10.3201/eid1604.091278
- Foulongne, V., Sauvage, V., Hebert, C., Dereure, O., Cheval, J., Gouilh, M.A., Pariente, K., Segondy, M., Burguière, A., Manuguerra, J.-C., Caro, V., Eloit, M., 2012. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS ONE* 7, e38499. doi:10.1371/journal.pone.0038499
- Foxman, E.F., Iwasaki, A., 2011. Genome virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat Rev Microbiol* 9, 254–264. doi:10.1038/nrmicro2541
- Foxman, B., Martin, E.T., 2015. Use of the microbiome in the practice of epidemiology: a primer on -omic technologies. *Am J Epidemiol* 182, 1–8. doi:10.1093/aje/kvv102
- Gao, Z., Tseng, C.-h., Pei, Z., Blaser, M.J., 2007. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 2927–2932. doi:10.1073/pnas.0607077104
- Garg, R.R., Karst, S.M., 2016. Interactions between enteric viruses and the gut microbiota, in: viral gastroenteritis. Elsevier BV, pp. 535–544. doi:10.1016/b978-0-12-802241-2.00026-2
- Ghabrial, S.A., Suzuki, N., 2009. Viruses of plant pathogenic fungi. *Annu Rev Phytopathol* 47, 353–384. doi:10.1146/annurev-phyto-080508-081932
- Ghabrial, S.A., Castón, J.R., Jiang, D., Nibert, M.L., Suzuki, N., 2015. 50-plus years of fungal viruses. *Virology* 479–480, 356–368. doi:10.1016/j.virol.2015.02.034
- Grice, E.A., Segre, J.A., 2011. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 9, 626–626. doi:10.1038/nrmicro2619
- Gu, W., Unnasch, T.R., Katholi, C.R., Lampman, R., Novak, R.J., 2008. Fundamental issues in mosquito surveillance for arboviral transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102, 817–822. doi:10.1016/j.trstmh.2008.03.019
- Handley, S.A., Thackray, L.B., Zhao, G., Presti, R., Miller, A.D., Droit, L., Abbink, P., Maxfield, L.F., Kambal, A., Duan, E., Stanley, K., Kramer, J., Macri, S.C., Permar, S.R., Schmitz, J.E., Mansfield, K., Brenchley, J.M., Veazey, R.S., Stappenbeck, T.S., Wang, D., Barouch, D.H., Virgin, H.W., 2012. Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome. *Cell* 151, 253–266. doi:10.1016/j.cell.2012.09.024
- Handley, S.A., 2016. The virome: a missing component of biological interaction networks in health and disease. *Genome Med* 8. doi:10.1186/s13073-016-0287-y
- Hannigan, G.D., Grice, E.A., 2013. Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular microbiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3, a015362–a015362. doi:10.1101/cshperspect.a015362
- Hannigan, G.D., Meisel, J.S., Tyldsley, A.S., Zheng, Q., Hodkinson, B.P., SanMiguel, A.J., Minot, S., Bushman, F.D., Grice, E.A., 2015. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mbio* 6, e01578–15. doi:10.1128/mbio.01578-15
- Hashida, Y., Kamioka, M., Tanaka, M., Hosokawa, S., Murakami, M., Nakajima, K.,

- Kikuchi, H., Fujieda, M., Sano, S., Daibata, M., 2016. Ecology of merkel cell polyomavirus in healthy skin among individuals in an asian cohort. *J Infect Dis* 213, 1708–1716. doi:10.1093/infdis/jiw040
- Hayes, G.E., Denning, D.W., 2013. Frequency diagnosis and management of fungal respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med* 19, 259–265. doi:10.1097/mcp.0b013e32835f1ad1
- Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., Cardenas, P., Bush, A., Bossley, C., Davies, J., Irvine, A., Poulter, L., Pachter, L., Moffatt, M.F., Cookson, W.O.C., 2010. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE* 5, e8578. doi:10.1371/journal.pone.0008578
- Holmes, E.C., Grenfell, B.T., 2009. Discovering the phylodynamics of RNA viruses. *PLoS Comput Biol* 5, e1000505. doi:10.1371/journal.pcbi.1000505
- Honda, K., Littman, D.R., 2012. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 30, 759–795. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074937
- Ichinohe, T., Pang, I.K., Kumamoto, Y., Peaper, D.R., Ho, J.H., Murray, T.S., Iwasaki, A., 2011. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 5354–5359. doi:10.1073/pnas.1019378108
- Jones, M.K., Watanabe, M., Zhu, S., Graves, C.L., Keyes, L.R., Grau, K.R., Gonzalez-Hernandez, M.B., Iovine, N.M., Wobus, C.E., Vinje, J., Tibbetts, S.A., Wallet, S.M., Karst, S.M., 2014. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science* 346, 755–759. doi:10.1126/science.1257147
- Kane, M., Case, L.K., Kopaskie, K., Kozlova, A., MacDearmid, C., Chervonsky, A.V., Golovkina, T.V., 2011. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science* 334, 245–249. doi:10.1126/science.1210718
- Kapusinszky, B., Minor, P., Delwart, E., 2012. Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. *J Clin Microbiol* 50, 3427–3434. doi:10.1128/jcm.01589-12
- Karst, S.M., 2016. The influence of commensal bacteria on infection with enteric viruses. *Nat Rev Microbiol* 14, 197–204. doi:10.1038/nrmicro.2015.25
- Kau, A.L., Ahem, P.P., Griffin, N.W., Goodman, A.L., Gordon, J.I., 2011. Human nutrition the gut microbiome and the immune system. *Nature* 474, 327–336. doi:10.1038/nature10213
- Katzourakis, A., Gifford, R.J., 2010. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet* 6, e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191
- Kernbauer, E., Ding, Y., Cadwell, K., 2014. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*. doi:10.1038/nature13960
- Kilic, A.O., Pavlova, S.I., Alpay, S., Kilic, S.S., Tao, L., 2001. Comparative study of vaginal lactobacillus phages isolated from women in the United States and Turkey: prevalence morphology, host range, and DNA homology. *Clin Vaccine Immunol* 8, 31–39. doi:10.1128/cvli.8.1.31-39.2001
- Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L.T., Ley, R.E., 2010. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 4578–4585. doi:10.1073/pnas.1000081107
- Kohl, C., Brinkmann, A., Dabrowski, P.W., Radonić, A., Nitsche, A., Kurth, A., 2015. Protocol for metagenomic virus detection in clinical specimens. *Emerg. Infect. Dis.* 21. doi:10.3201/eid2101.140766
- Komar, N., 2006. West Nile virus surveillance using sentinel birds. *Ann N Y Acad Sci* 951, 58–73. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb02685.x
- Kuss, S.K., Best, G.T., Etheredge, C.A., Pruijssers, A.J., Frierson, J.M., Hooper, L.V., Dermody, T.S., Pfeiffer, J.K., 2011. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science* 334, 249–252. doi:10.1126/science.1211057
- Lamberto, I., Gunst, K., Muller, H., zur Hausen, H., de Villiers, E.-M., 2014. Mycovirus-like DNA virus sequences from cattle serum and human brain and serum samples from multiple sclerosis patients. *Genome Announc* 2, e00848–14–e00848–14. doi:10.1128/genomea.00848-14
- Lecuit, M., Eloit, M., 2013. The human virome: new tools and concepts. *Trends Microbiol* 21, 510–515. doi:10.1016/j.tim.2013.07.001
- Li, L., Victoria, J.G., Wang, C., Jones, M., Fellers, G.M., Kunz, T.H., Delwart, E., 2010. Bat guano virome: predominance of dietary viruses from insects and plants plus novel mammalian viruses. *J Virol* 84, 6955–6965. doi:10.1128/jvi.00501-10
- Lim, E. S., Zhou, Y., Zhao, G., Bauer, I. K., Droit, L., Ndao, I. M., ... Holtz, L. R. (2015). Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nat Med.* 21, 1228–1234. doi:10.1038/nm.3950.
- Ma, Y., Madupu, R., Karaoz, U., Nossa, C.W., Yang, L., Yooseph, S., Yachimski, P.S., Brodie, E.L., Nelson, K.E., Pei, Z., 2014. Human papillomavirus community in healthy persons defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J Virol* 88, 4786–4797. doi:10.1128/jvi.00093-14
- Mackenzie, J.S., Jeggo, M., 2013. Reservoirs and vectors of emerging viruses. *Curr Opin Virol* 3, 170–179. doi:10.1016/j.coviro.2013.02.002
- Machain-Williams, C., López-Urbe, M., Talavera-Aguilar, L., Carrillo-Navarrete, J., Vera-Escalante, L., Puerto-Manzano, F., Ulloa, A., Farfán-Ale, J.A., Garcia-Rejon, J., Blitvich, B.J., Loroño-Pino, M.A., 2013. Serologic evidence of flavivirus infection in bats in the Yucatan peninsula of Mexico. *J Wildl Dis* 49, 684–689. doi:10.7589/2012-12-318
- Martinez-Giron, R., Esteban, J.G., Ribas, A., Doganci, L., 2008. Protozoa in respiratory pathology: a review. *Eur Respir J* 32, 1354–1370. doi:10.1183/09031936.00022008
- Maumus, F., Blanc, G., 2016. Study of gene trafficking between acanthamoeba and giant viruses suggests an undiscovered family of amoeba-infecting viruses. *Genome Biol Evol* 8, 3351–3363. doi:10.1093/gbe/evw260
- Minot, S., Bryson, A., Chehoud, C., Wu, G.D., Lewis, J.D., Bushman, F.D., 2013. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 12450–12455. doi:10.1073/pnas.1300833110
- Mokili, J.L., Rohwer, F., Dutilh, B.E., 2012. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol* 2, 63–77. doi:10.1016/j.coviro.2011.12.004
- Mori, K., Kubo, T., Kibayashi, Y., Ohkuma, T., Kajii, A., 1996. Anti-vaccinia virus effect of M13 bacteriophage DNA. *Antiviral Res* 31, 79–86. doi:10.1016/0166-3542(96)00951-5
- Mowat, A.M., Agace, W.W., 2014. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol* 14, 667–685. doi:10.1038/nri3738
- Ng, T.F.F., Willner, D.L., Lim, Y.W., Schmieder, R., Chau, B., Nilsson, C., Anthony, S., Ruan, Y., Rohwer, F., Breitbart, M., 2011. Broad surveys of DNA viral diversity obtained through viral metagenomics of mosquitoes. *PLoS ONE* 6, e20579. doi:10.1371/journal.pone.0020579
- Ninomiya, M., Takahashi, M., Nishizawa, T., Shimosegawa, T., Okamoto, H., 2007. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *J Clin Microbiol* 46, 507–514. doi:10.1128/jcm.01703-07
- Norman, J.M., Handley, S.A., Virgin, H.W., 2014. Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology* 146, 1459–1469. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.001
- Norman, J.M., Handley, S.A., Baldrige, M.T., Droit, L., Liu, C.Y., Keller, B.C., Kambal, A., Monaco, C.L., Zhao, G., Fleshner, P., Stappenbeck, T.S., McGovern, D.P.B., Keshavarzian, A., Mutlu, E.A., Sauk, J., Gevers, D., Xavier, R.J., Wang, D., Parkes, M., Virgin, H.W., 2015. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 160, 447–460. doi:10.1016/j.cell.2015.01.002
- Palmer, S., 2005. Early qualitative risk assessment of the emerging zoonotic potential of animal diseases. *BMJ* 331, 1256. doi:10.1136/bmj.331.7527.1256
- Phan, T.G., Kapusinszky, B., Wang, C., Rose, R.K., Lipton, H.L., Delwart, E.L., 2011. The fecal viral flora of wild rodents. *PLoS Pathog* 7, e1002218. doi:10.1371/journal.ppat.1002218
- Preidis, G.A., Saulnier, D.M., Blutt, S.E., Mistretta, T.-A., Riehle, K.P., Major, A.M., Venable, S.F., Barrish, J.P., Finegold, M.J., Petrosino, J.F., Guerrant, R.L., Conner, M.E., Versalovic, J., 2012. Host response to probiotics determined by nutritional status of rotavirus-infected neonatal mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55, 299–307. doi:10.1097/mpg.0b013e31824d2548
- Popgeorgiev, N., Temmam, S., Raoult, D., Desnues, C., 2013. Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses. *Intervirology* 56, 395–412. doi:10.1159/000354561
- Rasmussen, A.L., Katze, M.G., 2016. Genomic signatures of emerging viruses: a new era of systems epidemiology. *Cell Host Microbe* 19, 611–618. doi:10.1016/j.chom.2016.04.016
- Reyes, A., Haynes, M., Hanson, N., Angly, F.E., Heath, A.C., Rohwer, F., Gordon, J.I., 2010. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 466, 334–338. doi:10.1038/nature09199
- Robinson, C.M., Pfeiffer, J.K., 2014. Viruses and the microbiota. *Annu Rev Virol* 1, 55–69. doi:10.1146/annurev-virology-031413-085550

- Sachsenroder, J., Braun, A., Machnowska, P., Ng, T.F.F., Deng, X., Guenther, S., Bernstein, S., Ulrich, R.G., Delwart, E., Johne, R., 2014. Metagenomic identification of novel enteric viruses in urban wild rats and genome characterization of a group A rotavirus. *J Gen Virol* 95, 2734–2747. doi:10.1099/vir.0.070029-0
- Sancho-Shimizu, V., de Diego, R.P., Jouanguy, E., Zhang, S.-Y., Casanova, J.-L., 2011. Inborn errors of anti-viral interferon immunity in humans. *Curr Opin Virol* 1, 487–496. doi:10.1016/j.coviro.2011.10.016
- Santiago-Rodriguez, T.M., Ly, M., Bonilla, N., Pride, D.T., 2015. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front. Microbiol.* 6. doi:10.3389/fmicb.2015.00014
- Schowalter, R.M., Pastrana, D.V., Pumphrey, K.A., Moyer, A.L., Buck, C.B., 2010. Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell Host Microbe* 7, 509–515. doi:10.1016/j.chom.2010.05.006
- Scott, T.W., Morrison, A.C., 2009. Vector dynamics and transmission of dengue virus: implications for dengue surveillance and prevention strategies, in: *Dengue virus, Current topics in microbiology and immunology*. Springer, pp. 115–128. doi:10.1007/978-3-642-02215-9.
- Sen, A., Rothenberg, M.E., Mukherjee, G., Feng, N., Kalisky, T., Nair, N., Johnstone, I.M., Clarke, M.F., Greenberg, H.B., 2012. Innate immune response to homologous rotavirus infection in the small intestinal villous epithelium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 20667–20672. doi:10.1073/pnas.1212188109
- Shan, T., Li, L., Simmonds, P., Wang, C., Moeser, A., Delwart, E., 2011. The fecal virome of pigs on a high-density farm. *J Virol* 85, 11697–11708. doi:10.1128/jvi.05217-11
- Smith, I., Wang, L.-F., 2013. Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans. *Curr Opin Virol* 3, 84–91. doi:10.1016/j.coviro.2012.11.006
- Suzán, G., Ceballos, G., 2005. The role of feral mammals on wildlife infectious disease prevalence in two nature reserves within Mexico City limits. *J Zoo Wildl Med* 36, 479–484. doi:10.1638/04-078.1
- Taboada B, Espinoza MA, Isa P, Aponte FE, Arias MA, Monge J, Rodríguez R, Díaz F, Zárate F, Wong RM, Firo V, Río CN, Gaitán J, Villaseñor A, Martínez G, Salas MC, Noyola D, Pérez LF, López S, Santos J, Arias CF. 2014. Is there still room for novel viral pathogens in pediatric respiratory tract infections? *PLoS ONE*. 9:e113570. doi:10.1371/journal.pone.0113570
- Toit, A.D., 2016. Microbiome: Restoring healthy growth in infants. *Nat Rev Microbiol* 14, 191–191. doi:10.1038/nrmicro.2016.31
- Uchiyama, R., Chassaing, B., Zhang, B., Gewirtz, A.T., 2014. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis* 210, 171–182. doi:10.1093/infdis/jiu037
- van den Bergh, M.R., Biesbroek, G., Rossen, J.W.A., de Steenhuijsen Piters, W.A.A., Bosch, A.A.T.M., van Gils, E.J.M., Wang, X., Boonacker, C.W.B., Veenhoven, R.H., Bruin, J.P., Bogaert, D., Sanders, E.A.M., 2012. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. *PLoS ONE* 7, e47711. doi:10.1371/journal.pone.0047711
- Varyukhina, S., Freitas, M., Bardin, S., Robillard, E., Tavan, E., Sapin, C., Grill, J.-P., Trugnan, G., 2012. Glycan-modifying bacteria-derived soluble factors from *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Lactobacillus casei* inhibit rotavirus infection in human intestinal cells. *Microbes Infect* 14, 273–278. doi:10.1016/j.micinf.2011.10.007
- Victoria, J.G., Kapoor, A., Li, L., Blinkova, O., Slikas, B., Wang, C., Naeem, A., Zaidi, S., Delwart, E., 2009. Metagenomic analyses of viruses in stool samples from children with acute flaccid paralysis. *J Virol* 83, 4642–4651. doi:10.1128/jvi.02301-08
- Virgin, H.W., Wherry, E.J., Ahmed, R., 2009. Redefining chronic viral infection. *Cell* 138, 30–50. doi:10.1016/j.cell.2009.06.036
- Virgin, H.W., Todd, J.A., 2011. Metagenomics and personalized medicine. *Cell* 147, 44–56. doi:10.1016/j.cell.2011.09.009
- Wagner, J., Maksimovic, J., Farries, G., Sim, W.H., Bishop, R.F., Cameron, D.J., Catto-Smith, A.G., Kirkwood, C.D., 2013. Bacteriophages in gut samples from pediatric crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 19, 1598–1608. doi:10.1097/mib.0b013e318292477c
- Walter, J., Ley, R., 2011. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol* 65, 411–429. doi:10.1146/annurev-micro-090110-102830
- Winther, B., Hayden, F.G., Hendley, J.O., 2006. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: Association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol* 78, 644–650. doi:10.1002/jmv.20588
- Woolhouse, M.E.J., Howey, R., Gaunt, E., Reilly, L., Chase-Topping, M., Savill, N., 2008. Temporal trends in the discovery of human viruses. *Proc. R. Soc. B* 275, 2111–2115. doi:10.1098/rspb.2008.0294
- Wylie, K.M., Mihindukulasuriya, K.A., Sodergren, E., Weinstock, G.M., Storch, G.A., 2012. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS ONE* 7, e27735. doi:10.1371/journal.pone.0027735
- Wylie, K.M., Mihindukulasuriya, K.A., Zhou, Y., Sodergren, E., Storch, G.A., Weinstock, G.M., 2014. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biology* 12. doi:10.1186/s12915-014-0071-7
- Zhang, T., Breitbart, M., Lee, W.H., Run, J.-Q., Wei, C.L., Soh, S.W.L., Hibberd, M.L., Liu, E.T., Rohwer, F., Ruan, Y., 2005. RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biology* 4, e3. doi:10.1371/journal.pbio.0040003



CAPÍTULO 11
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES GENERALES



11.1 Conclusiones

11.2 Recomendaciones

Carlos F. Arias

11.1 CONCLUSIONES

- Hoy en día se vive en una época en que, además del flagelo constante de las múltiples enfermedades que afectan todas las formas de vida en este planeta, nuevas enfermedades, así como enfermedades que estaban controladas o que se creía no representaban un mayor problema para la salud pública, van en aumento, y todo indica que de manera irreversible. La mayor parte de estas enfermedades están siendo causadas por virus, y los humanos no son los únicos afectadas por ellas; los animales y las plantas, aunque en general se les preste menos atención, son también blanco constante de estas infecciones, con importantes repercusiones económicas y riesgos para la salud de la población. El origen de las enfermedades virales, su dispersión geográfica y la cambiante patogenicidad de los patógenos involucrados son fenómenos complejos que dependen de una multitud de factores, muchos de ellos antropogénicos.

- La actividad humana ha alterado los ecosistemas locales, regionales y globales, y ha perturbado no sólo el equilibrio de la microbiota sino también de los microorganismos y su rango de vectores y hospederos. Así, para entender de manera integral los diferentes factores que promueven la emergencia, transmisión y severidad de las enfermedades virales, se requiere de una comprensión no sólo de la interacción de humanos, animales y plantas con sus respectivos virus, sino de las interacciones que existen entre todos los organismos y su medio ambiente. Este tipo de estudios requieren de enfoques transdisciplinarios.

- El desarrollo de la virología nacional se ha acelerado en los últimos años, particularmente en las últimas dos décadas, y la comunidad de investigadores en esta área se está constituyendo en una incipiente masa crítica, indispensable para su consolidación. Esto se ve reflejado en la participación cada vez más amplia de diferentes instituciones educativas y dependencias del Gobierno localizadas en la mayor parte del Territorio Nacional, en muchas de las cuales se lleva a cabo investigación de alta calidad, competitiva a nivel internacional.

- Existen en México grupos sólidos, con líneas de investigación vigentes y atractivas, que generan conocimiento y lo publican con ritmo estable y calidad que pueden catalizar el avance del campo. Sin embargo, el desarrollo de los grupos de investigación que existen en el país es dispar, al igual que el entorno institucional en el que se desenvuelven, el cual difiere ampliamente en su vocación para apoyar la investigación y por lo tanto su progreso.

- Si bien ha habido un aumento progresivo en la producción y el impacto de las publicaciones en el área, ésta sigue siendo limitada; es necesario reforzarla para que la actividad científica que se realiza, alcance niveles de trascendencia y contribuya de manera efectiva a la resolución de problemas nacionales.

- Hay en el país un aumento progresivo en la formación de recursos humanos de nivel posgrado, y existe también un número creciente de posdoctorantes mexicanos haciendo estancias en instituciones de calidad en diferentes países. No obstante, cada vez es más difícil incorporar a estos valiosos elementos en instituciones nacionales que les den las facilidades adecuadas para su desarrollo.

- Las Reuniones Nacionales de Virología (hoy Congresos Nacionales) que dieron inicio hace 20 años, y la conformación de redes temáticas como la Red Mexicana de Virología del CONACYT, creada en 2015, han sido pasos importantes en la aglutinación de investigadores de diferentes áreas e instituciones, con orientaciones diversas, incluyendo la ecológica, lo que está favoreciendo la necesaria investigación inter-multi-transdisciplinaria.

- El desarrollo y la innovación tecnológica en virología en el país es limitado, y la vinculación de la comunidad virológica nacional con el sector productivo está muy por debajo de lo deseable para contribuir de manera efectiva a resolver problemas nacionales. Esto está ligado al hecho de que la virología industrial en México tiene una gran, si no total, dependencia tecnológica del exterior, y las empresas que están dispuestas a invertir en la investigación y en el desarrollo e innovación tecnológica en esta área son contadas.

- La Academia tiene una relación distante con las autoridades de salud pública, animal y ambiental del país, lo que obstaculiza la identificación y resolución de problemas nacionales que tengan alta prioridad para estos sectores oficiales, y que al mismo tiempo sean considerados por la investigación científica nacional como factibles de resolverse.

- La información relacionada con enfermedades infecciosas que aparece en los medios de comunicación es limitada y con frecuencia incompleta y errónea, lo que genera temor, desconfianza y confusión en la sociedad. Esto a menudo se traduce en acciones erráticas, especulativas o de malas prácticas que debilitan y hacen ineficientes las acciones preventivas promovidas por las autoridades del sector salud.

- En resumen, el análisis realizado identifica retos importantes para el desarrollo de la virología en México, pero al mismo tiempo ofrece una perspectiva alentadora para su progreso con base en la creciente formación de recursos humanos, reflejo de un aumento en el número de investigadores, y en el desarrollo de líneas de investigación vigentes y atractivas que debieran impulsar el crecimiento de esta área del conocimiento que tiene un alto potencial para incidir en la calidad de vida de la población, y que es estratégica para la seguridad nacional.

11.2 RECOMENDACIONES

- Es importante fortalecer los grupos de investigación en instituciones con desarrollo incipiente de la virología a través de diferentes mecanismos que favorezcan la interacción con grupos más consolidados; la movilidad de investigadores y estudiantes facilita el acceso a tecnologías de punta y da un mejor uso de la infraestructura existente en el país.
- Es necesario incrementar el número de investigadores en instituciones que se encuentran en niveles iniciales o intermedios de desarrollo en el campo de la virología; sin embargo, es también muy importante hacerlo en las instituciones con mayor fortaleza, ya que de ellas emergen recursos humanos calificados que pueden formar nuevos grupos de investigación en otras instituciones. Las instituciones avanzadas son punta de lanza en el proceso de consolidación de la investigación de esta área en el país, y pueden impulsar proyectos de mayor envergadura e impacto.
- Si bien la virología es un área que está iniciando un proceso de maduración en México, es crítico crear nuevos centros de investigación especializados que fortalezcan este proceso. Estos centros no sólo podrán aprovechar a las nuevas generaciones de investigadores que se están formando actualmente, sino que además proveerán un entorno que promueva su interacción y sinergice sus esfuerzos, dando como resultado el desarrollo de proyectos básicos y tecnológicos más ambiciosos y de mayor impacto. Es importante que estos centros tengan una estrecha vinculación con los sectores gubernamental y empresarial que permita alcanzar más rápidamente el punto de inflexión para la consolidación de la virología en el país.
- En México se cuenta ya con suficientes recursos humanos de excelente calidad para crear un centro de investigación enfocado a fortalecer la investigación básica, el desarrollo tecnológico y la innovación en el área de virología humana. Este centro coadyuvaría con los esfuerzos del sistema de salud pública nacional para reaccionar con mayor eficiencia y eficacia ante emergencias sanitarias de origen viral, que sin duda se seguirán presentando de forma recurrente en el futuro. Hasta ahora, la respuesta de los investigadores en la Academia y en los sectores gubernamental y empresarial ante este tipo de emergencias ha sido de carácter reactivo, con acciones tímidas y descoordinadas. Para que la investigación nacional contribuya de manera efectiva al manejo de brotes y epidemias virales, es necesario que haya una masa crítica de investigadores que respondan a un plan establecido, y de manera organizada; a este objetivo puede contribuir de manera importante la creación de un centro de investigación con las características descritas.
- Es necesario ampliar y fortalecer la capacidad instalada y el nivel de especialización de laboratorios regionales de referencia para enfermedades virales en diferentes áreas, como la virología vegetal, pecuaria, acuacultura y humana, con la participación de

universidades y centros de investigación que sirvan de apoyo a las entidades gubernamentales encargadas oficialmente de ello, y que ofrezcan servicios a los diferentes sectores que lo requieran. Estos laboratorios de referencia servirían también para formar recursos humanos altamente capacitados en tecnología diagnóstica para las enfermedades prioritarias.

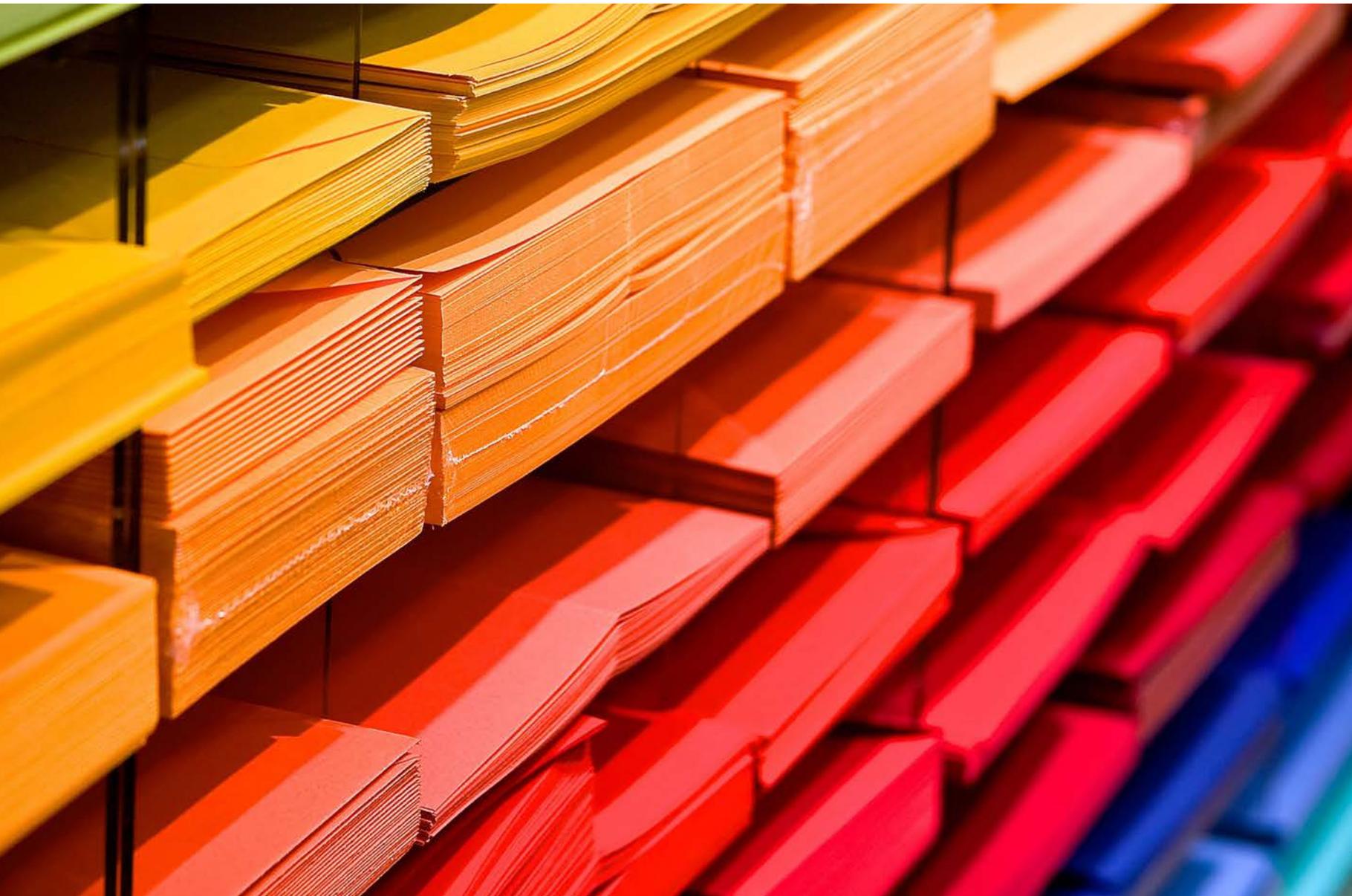
- Es importante generar espacios de vinculación para la interacción y desarrollo de proyectos intersectoriales ambiciosos a mediano y largo plazo entre autoridades de salud pública, animal y ambiental con universidades y centros de investigación. Los problemas reales de interés nacional difícilmente se resolverán sin la colaboración de la Academia con instituciones gubernamentales y grupos empresariales.
- El desarrollo integral de la virología requiere estudiantes con formación en diferentes disciplinas, como la biología molecular, entomología, ecología, medicina, inmunología, epidemiología, estadística, matemáticas y computación, entre otras. Los estudiantes que actualmente cursan estudios de posgrado en diferentes instituciones del país, lo hacen en programas de maestría y doctorado que tienen diversas orientaciones y grados de desarrollo; por estas razones es importante evaluar la conveniencia de establecer uno o varios programas de posgrado multidisciplinarios para formar recursos humanos de alto nivel especializados en virología.
- Es importante ampliar el vínculo de los investigadores con el sector productivo, fortaleciendo así el impacto social de los proyectos en esta área. En la actualidad la vinculación es escasa, probablemente debido, entre otras causas, al limitado nivel de desarrollo de la industria farmacéutica mexicana interesada en la investigación e innovación tecnológica. Es también necesario generar incentivos e impulsar la cultura de protección de la propiedad industrial, aumentar el número de patentes y fomentar la transferencia de tecnología.
- Es importante que la comunidad virológica del país contribuya a la solución de problemas nacionales, a través de la generación de productos tangibles para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades virales, así como con información que oriente a las autoridades a definir sus políticas de salud pública, animal y ambiental.
- Es importante contribuir a generar una cultura científica en la sociedad que permita evaluar de manera sensata el riesgo de las contingencias sanitarias de origen viral que se presenten, sin sobredimensionamientos, como frecuentemente ocurre. Para esto es necesario establecer una vinculación cercana con los medios de comunicación masiva y tener una presencia importante en las redes sociales para proveer información oportuna, clara y objetiva. Estas actividades deben ser fortalecidas en las redes temáticas, como la Red Mexicana de Virología.

- Se debe utilizar la divulgación y difusión de la virología también como una herramienta clave para hacer que los jóvenes encuentren en esta área un espacio de desarrollo profesional y académico atractivo; es necesario aumentar el número de estudiantes involucrados en todas las diversas áreas de la investigación virológica, con énfasis en aquellas menos desarrolladas o que recién empiezan, como la virología vegetal, la acuicultura y la ecología.
- Aunque la bioseguridad es un tema que no se evaluó en el diagnóstico realizado, es importante impulsar las mejores prácticas de bioseguridad y biocustodia en la comunidad virológica mexicana, a través de cursos y talleres nacionales sobre el tema, como los que organiza la Asociación Mexicana de Bioseguridad (AMEXBIO), que puedan ser reproducidos en diferentes regiones del país de manera accesible y periódica.





ANEXOS



Institución	Líneas de investigación
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla	Epidemiología molecular de virus de RNA y mecanismos de inmunidad adaptativa Epidemiología molecular del virus chikungunya Inmunidad antiviral en dípteros mediado por RNAi Interacción molecular planta-virus y virus emergentes en plantas Respuesta inmune celular a dengue en pacientes infectados
CIAD	Bacteriófagos como agentes de control biológico de bacterias de importancia agroalimentaria Desarrollo de vacunas frente a infecciones virales, en cerdos Respuesta inmune a virus, con especial interés en la respuesta de las células dendríticas a virus, en cerdos
CIATEJ	Búsqueda e incriminación de virus transmitidos por vectores y finalmente en el desarrollo de vacunas Desarrollo de métodos diagnósticos en la búsqueda de moléculas con actividad antiviral
CIBNOR	Virus de camarón
CICESE	Estudio de virus que afectan moluscos y gasterópodos de importancia económica en México Colifagos somáticos y colifagos F específicos para determinar la calidad del agua Detección de colifagos en agua y su caracterización molecular. Detección y caracterización de virus de plantas en México, específicamente begomovirus Estudio de complejos virales, meleira de la papaya Estudio de las vías de defensa de las plantas contra virus. Vía de la resistencia sistémica adquirida Estudio molecular de virus vegetales y su interacción con la planta. Genética reversa en plantas utilizando vectores (EuMV-YP) de silenciamiento viral Modelos de geminivirus y virus de ARN Empleo de pepper mild mottle virus PMMoV para determinar contaminación fecal en agua Transmisión y hospederos alternativos del virus de la meleira de la papaya Virus entéricos presentes en cuerpos de agua. Norovirus, adenovirus y hepatitis A
Centro de Investigaciones Científicas de Yucatán	Interacciones de potyvirus con sus hospederos en los modelos de SCMV y maíz e infecciones mezcladas en papaya que producen antagonismo o sinergismo. Caracterización molecular de estos mecanismos Metagenómica viral en agroecosistemas de papaya para la identificación de nuevas especies virales Estudios de interacción molecular entre los factores de inicio de la traducción eIF4e de frijol y la VPg de los virus Desarrollo de prototipos de diagnóstico viral vegetal para su uso en campo Caracterización molecular de geminivirus que infectan hortalizas en México. Poblaciones de minicromosomas virales y proteínas modificadoras de la cromatina asociadas con el minicromosoma Procesos celulares en plantas (replicación de DNA, expresión génica, recombinación de DNA, etc.), y los procesos de silenciamiento génico transcripcional y postranscripcional en el ciclo viral Estudio de la Interacción planta-patógeno usando como modelos a los geminivirus PHYVV y PepGMV y sus plantas hospederas (chile, tabaco y jitomate) Resistencia a enfermedades virales mediante RNAs pequeños de origen viral Rutas de defensa (ácido jasmónico y el etileno) de la planta durante la interacción chile-PepGMV
CINVESTAV - Irapuato	Estudio del splicing alternativo de los oncogenes E6/E7 de HPV-16 Antivirales Aptámeros y Aptazimas Biología molecular de Calicivirus Biología molecular de vectores de enfermedades infecciosas, incluyendo al mosquito <i>Aedes</i> Desarrollo y validación de métodos de diagnóstico para flavivirus Entrada y replicación del virus del dengue y Zika Estudio de la interacción entre el virus del dengue y células de vertebrados y de mosquito Mutantes de p53 en líneas celulares de cáncer de colon y mama. Regulación genética del virus de papiloma humano Patrones genéticos de ratones transgénicos que expresan la proteína E7 de HPV y que desarrollan cáncer Estudio de la respuesta inmune innata contra el dengue
CINVESTAV - Zacatenco	Estudio de los mecanismos de patogénesis del dengue severo Incidencia y prevalencia de calicivirus humanos (norovirus y sapovirus) en la república Mexicana Inmunopatogénesis del virus dengue Mecanismos de patogenia de dengue y Zika Genética de poblaciones del virus dengue Receptores al virus del dengue en los mosquitos <i>Aedes aegypti</i> y células C6/36 Identificación de los receptores al virus del dengue Receptores al virus dengue en células epiteliales de mosquitos Genética de poblaciones del mosquito vector <i>Aedes aegypti</i>

	<p>Participación de proteasas virales en el establecimiento de la infección por el calicivirus felino</p> <p>Splicing en Papilomavirus y su papel como agente oncogénico</p> <p>Tecnología antisentido</p> <p>Terapia génica de cáncer cervical</p> <p>Transcripción y epidemiología de papilomavirus humanos</p>
Hospital Infantil de México Federico Gómez	<p>Análisis de las coinfecciones por herpesvirus en pacientes pediátricos inmunosuprimidos</p> <p>Caracterización de la infección del virus Epstein-Barr en linfoma pediátrico</p> <p>Mecanismos de sinergia entre <i>Helicobacter pylori</i> y el virus de Epstein-Barr en el desarrollo de lesiones gástricas</p> <p>Papel de los herpesvirus en linfomas pediátricos, enfermedad linfoproliferativa y en hepatitis idiopática autoinmune</p>
IMSS	<p>Aspectos moleculares y bioquímicos del virus de la influenza A</p> <p>Desarrollo de agentes antivirales con potencial terapéutico en infecciones virales humanas</p> <p>Desarrollo de vacunas génicas contra el virus de la rabia</p> <p>Detección diferencial de dengue, chikungunya y Zika y validación del uso de muestras secas en papel filtro en</p> <p>Diagnóstico y epidemiología molecular del virus de la hepatitis B</p> <p>Estudio de la interfase hombre-animal dentro del concepto "One Health"</p> <p>Epidemiología del virus de la rabia y del virus dengue en fauna silvestre</p> <p>Epidemiología molecular de enfermedades virales</p> <p>Epigenética y virus de papiloma humano</p> <p>Enfermedades emergentes</p> <p>infección por el virus de la hepatitis B oculta en pacientes con HIV-1 y Hepatitis C</p> <p>Evasión de la respuesta inmune antiviral</p> <p>Genotipos de papilomavirus circulantes en población mexicana, coinfecciones y persistencia</p> <p>Identificación de epitopes del virus dengue y chikungunya para el desarrollo de vacunas y pruebas de diagnóstico</p> <p>Identificación de moléculas antivirales en invertebrados marinos</p> <p>Infecciones ocultas de hepatitis B en pacientes con cirrosis alcohólica y esteatosis</p> <p>Infecciones por citomegalovirus</p> <p>Mecanismos de patogenia del virus de la hepatitis C</p> <p>Oncogenes virales y glicosilación en cáncer cervicouterino</p> <p>Papilomavirus y cáncer cervicouterino</p> <p>Patogénesis molecular de virus dengue y chikungunya</p> <p>Regulación negativa de la respuesta mediada por citocinas</p> <p>Respuesta inmune a enfermedades virales</p> <p>Variabilidad genética de los virus de dengue e influenza</p>
Instituto Nacional de Cancerología	<p>Mecanismos celulares modulados por el virus del papiloma humano en el proceso carcinogénico</p> <p>Estudio de biomarcadores pronósticos en cáncer de cabeza y cuello asociados al VPH</p>
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	<p>Determinantes de patogenicidad de virus de influenza y virus respiratorios en infección respiratoria aguda severa</p> <p>Historia epidemiológica, diversidad genética y redes de transmisión del VIH en el continente americano</p> <p>Prevalencia y características de la fármacorresistencia transmitida y adquirida del VIH</p> <p>VIH y la respuesta inmune restringida por HLA , desarrollo de vacunas preventivas y terapéuticas</p> <p>Epidemiología molecular de virus de influenza y virus respiratorios</p> <p>HPV laríngeo y su asociación al daño a nivel celular</p> <p>Metagenómica viral y detección de nuevos patógenos en la infección respiratoria aguda severa</p>
INIFAP	<p>Desarrollo de biológicos para la prevención de enfermedades virales de importancia pecuaria</p> <p>Desarrollo de métodos para el diagnóstico de enfermedades virales pecuarias</p> <p>Detección y caracterización de enfermedades de rumiantes: lengua azul, pestivirus, papilomavirus, lentivirus</p> <p>Enfermedades virales de animales domesticos</p> <p>Estudio de las enfermedades virales que afectan la producción pecuaria en México</p> <p>Metagenómica en murciélagos y cerdos</p> <p>Microbioma y viromica en tilapias y truchas</p> <p>Patogenia del virus de la rabia en vampiros</p> <p>Vacunas y diagnóstico contra el virus de la necrosis pancreática infecciosa en truchas</p>
Instituto Nacional de Perinatología	<p>Citomegalovirus, Zika</p> <p>Infección de leucocitos humanos por circovirus porcino y su efecto en los mecanismos de la respuesta</p> <p>Genotipos de VPH y su asociación a los genotipos de <i>Chlamydia trachomatis</i></p>

Instituto Nacional de Salud Pública	<p>Barreras tisulares del mosquito y su papel en la infección de los arbovirus</p> <p>Biomarcadores pronóstico de las formas graves de DENV y ZIKV</p> <p>Competencia vectorial del mosquito <i>Aedes</i> para la transmisión de arbovirus</p> <p>Estudio de la interacción virus dengue-célula hospedera (humano y mosquito)</p> <p>Respuesta inmune celular contra el VPH en pacientes con lesiones en cérvix y cáncer cervicouterino</p> <p>Susceptibilidad genética a la infección del virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino</p> <p>Papel de las proteínas E2, E6 y E7 del VPH en el desarrollo de cáncer cervicouterino.</p> <p>Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C</p> <p>Interacciones virus-celula, inmunidad en la infección, evolución y transmisión del virus dengue</p> <p>Enfermedades transmitidas por vectores</p> <p>VPH y su relación con cáncer cervical: inmunología y biología celular</p>
Instituto de Sanidad	<p>Estudio de virus que afectan moluscos y gasterópodos de importancia económica en México</p> <p>Análisis funcional de los promotores de genes tardíos de begomovirus (PHYVV y EuMV))</p>
Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnología	<p>La proteína de replicación de geminivirus y sus determinantes de especificidad de unión al DNA</p> <p>Funciones de la proteína atípica AC4 de un linaje de begomovirus americano</p> <p>Generación de plantas transgénicas resistentes a geminivirus mediante el sistema CRISPR-Cas9</p> <p>Identificación de elementos de respuesta al regulador transcripcional TrAP de begomovirus</p> <p>Producción de proteínas antigénicas o antivirales en plantas y microalgas contra virus respiratorios (VSR, hMNV e</p> <p>Uso de vectores virales para el análisis funcional de genes de resistencia en plantas</p>
Instituto Politécnico Nacional	<p>Factores celulares y/o virales que participan en la replicación de astrovirus humanos</p> <p>Análisis de alteraciones en las células del sistema inmune por la infección con el virus del dengue</p> <p>Análisis de la respuesta inmune del mosquito <i>Aedes aegypti</i> a los virus del dengue, chikungunya y Zika</p> <p>Aspectos moleculares, epidemiológicos y clínicos de la infección con virus chikungunya y dengue</p> <p>Búsqueda de agentes antivirales contra dengue</p> <p>Desarrollo de herramientas de diagnóstico y aislamiento de virus fitopatógenos</p> <p>Desarrollo de vectores virales de expresión y silenciamiento génico</p> <p>Diagnostico de enfermedades infecciosas de organismos acuaticos (moluscos, camaron, tortugas, etc).</p> <p>Mecanismos celulares en infecciones persistentes por flavivirus en células de mosquito</p> <p>Estudio de los mecanismos de daño a los sistemas endotelial y de coagulación en el dengue</p> <p>Evaluación de la respuesta celular y los mediadores de daño en las fiebres de chikungunya y Zika</p> <p>Evaluación <i>in vivo</i> de metodos de control de enfermedades virales (productos naturales, sintéticos, biotecnológicos,</p> <p>Identificación y caracterización molecular de virus de plantas (<i>Begomovirus</i>, <i>Torradorvirus</i>, <i>Crinivirus</i> y <i>Tospovirus</i>)</p> <p>Participación de las regiones no traducidas de astrovirus humanos en la replicación viral</p> <p>Virología y patología de virus de camarón</p> <p>Virus de plantas como herramientas biotecnológicas (banco de genomas y aislados, VIGS, edición de genomas y</p>
ISSSTE	<p>Epidemiología molecular de virus de importancia a la salud humana</p> <p>Comunicación extracelular mediada por exosomas en células infectadas por dengue</p> <p>Identificación de moléculas con actividad antiviral contra Flavivirus</p>
Universidad Autónoma de Yucatán	<p>Biomedicina de papilomavirus, irus respiratorios y prevención y control de diarreas</p> <p>Búsqueda de virus transmitidos por mosquitos en la Península de Yucatán. Arbovirus, incluyendo chikungunya y <i>Aedes aegypti</i>, identificación de criaderos, preferencias de alimentación, diversidad genética y resistencia a</p> <p>Estudio de los virus asociados a enfermedades crónicas y enfermedades emergentes.</p> <p>Infecciones, principalmente virales, de transmisión sexual</p> <p>West Nile virus. Estudios serológicos y virológicos en aves, caballos y otras especies de animales</p> <p>Diagnóstico, epidemiología, filogenia de virus dengue y educación para la salud</p> <p>Arbovirosis y enfermedades virales zoonoticas tropicales</p> <p>Virus de plantas transmitidos por insectos</p>
Universidad Autónoma del Estado de México	<p>Diagnóstico integral de enfermedades infecciosas de peces</p> <p>Diagnóstico y caracterización de enfermedades emergentes de peces</p> <p>Respuesta inmune inespecifica en trucha arcoiris ante la infección por el virus de la necrosis pancreática infecciosa</p>
Universidad Autónoma de Morelos	<p>Análisis de la respuesta inmune contra la infección del virus influenza</p> <p>Análisis de la respuesta inmune contra la infección por rotavirus</p> <p>Dinámica epidemiológica del VPH en la era posvacunación.</p> <p>Diseño y construcción de recombinantes de adenovirus</p> <p>Mecanismos de infección y patogenia del virus dengue</p> <p>Modelación de la dinámica de progresión de alteraciones cromosómicas en cáncer cervicouterino-uterino</p> <p>Regulación de adipogénesis por oncogenes de adenovirus</p> <p>Regulación de la expresión de genes celulares y virales por oncogenes de adenovirus</p> <p>Respuesta inmune contra las proteínas del virus papilloma humano.</p>

	<p>RParticipación del viroma intestinal en la etiología de enfermedades metabólicas y cáncer</p> <p>Valoración de la fumonisina B1 como factor de riesgo en la susceptibilidad a la infección por VPH</p>
<p>Universidad Autónoma de Guerrero</p>	<p>Mecanismos de oncogenicidad de variantes del VPH16</p> <p>VPH y cáncer cervical: epidemiología, biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, mecanismos de oncogenicidad.</p> <p>Virus Epstein-Barr y citomegalovirus y su asociación con el desarrollo de cáncer gástrico</p>
<p>Universidad Autónoma de Nuevo León</p>	<p>Actividad antiviral de extractos naturales</p> <p>Bioseguridad de los sistemas pecuarios extensivos (Bioseguridad para el control de agentes infecciosos)</p> <p>Caracterización molecular de enfermedades virales de los animales domésticos</p> <p>Diagnóstico etiológico, integral y multidisciplinario de padecimientos infecciosos de animales domésticos y</p> <p>Epidemiología y factores de riesgo de enfermedades infecciosas</p> <p>Epidemiología molecular y filogenia de arbovirus</p> <p>Estudio de la respuesta antiviral en las enfermedades autoinmunes</p> <p>Estudio <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de la actividad antiviral de <i>Jatropha dioica</i></p> <p>Fisiopatología de enfermedad oral y VIH</p> <p>Identificación de actividad antiviral a partir de nanopartículas obtenidas por química verde</p> <p>Identificación de moléculas con actividad antiviral de productos naturales</p> <p>Mecanismos moleculares de infección con el virus del dengue.</p> <p>Mecanismos moleculares de patogenicidad del virus de hepatitis C</p> <p>Respuesta inmune anti-viral en enfermedades metabólicas</p> <p>Respuesta inmune en infecciones virales del tracto respiratorio superior</p>
<p>Universidad Autónoma de</p>	<p>Epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas con impacto en la Salud Pública.</p> <p>Genotipificación de DENV, ZIKV y CHIKV</p>
<p>Universidad Autónoma de San Luis Potosí</p>	<p>Genómica y epidemiología molecular de virus transmitidos por sangre, como HBV, HCV y HIV</p> <p>Genómica y epidemiología molecular de virus emergentes, como ZIKV, CHIKV, SARS/MERS-CoV, Hantavirus,</p> <p>Infecciones virales y sistema inmune</p> <p>Inmunogenética de infecciones virales</p>
<p>Universidad de Guadalajara</p>	<p>Aspectos moleculares e inmunológicos asociados a la infección con parvovirus canino</p> <p>Caracterización epidemiológica y molecular de Parvovirus canino</p> <p>Epidemiología molecular de enfermedades virales en animales de compañía (pequeñas especies)</p> <p>Epidemiología molecular y respuesta inmune en la hepatitis aguda y crónica por el virus de hepatitis E</p> <p>Estudio de enfermedades virales con potencial zoonótico</p> <p>Inmunidad y hepatitis virales</p>
<p>UNAM - Facultad de Medicina</p>	<p>Análisis y caracterización del microbioma de la cavidad oral</p> <p>Biología celular de la replicación de rotavirus</p> <p>Biología y epidemiología molecular de virus y parásitos</p> <p>Desarrollo de antivirales contra rotavirus. Efecto de derivados de benzimidazol</p> <p>Regulación de la expresión génica en células infectadas con rotavirus</p> <p>Sarampión</p> <p>Virus respiratorios</p>
<p>UNAM - Facultad de Estudios Superiores, Iztacala</p>	<p>Diagnóstico y caracterización molecular de virus y viroides en plantas de interés agronómico, ornamentales y</p> <p>Interacción célula hospedera y patógeno durante la infección con arbovirus</p> <p>Estudio del metabolismo y variación del genoma viral de arbovirus</p>
<p>UNAM - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia</p>	<p>Cambios globales e infecciones, virodiversidad, microbiomas en poblaciones y comunidades de hospederos</p> <p>Detección y caracterización molecular del genoma completo del virus de la Hepatitis E</p> <p>Estudio de de asociaciones ecológicas y evolutivas entre virus con potencial emergente y fauna silvestre y</p> <p>Dinámica de infecciones, zoonosis emergentes y re-emergentes asociadas a fauna silvestre.</p> <p>Diversidad viral asociada a fauna silvestre y doméstica</p> <p>Diversidad viral en pato silvestre</p> <p>Enfermedad del ojo azul en cerdos (Rubulavirus porcino).</p> <p>Enfermedades respiratorias virales de los bovinos.</p> <p>Enfermedades virales de los cerdos</p> <p>Virus de la diarrea viral bovina</p> <p>Inmunomoduladores en el control de infecciones virales porcinas (PRRS y PED)</p> <p>Investigación basada en ejes temáticos relacionados con ecosalud, ONA salud y medicina de la conservación</p> <p>Investigación y desarrollo de métodos de atenuación viral para el desarrollo de nuevas vacunas</p> <p>Diagnóstico serológico y de enfermedades caprinas (artritis encefalitis y herpesvirus caprino)</p> <p>Modelación matemática, especial y simulación de infecciones</p>

	<p>Bioingeniería del cultivo de células eucariotes para la producción de proteínas recombinantes con aplicaciones</p> <p>Producción de proteínas recombinantes en condiciones cGMP. Diseño de procesos y plantas.</p> <p>Caracterización cinética y estructural de ensamblajes macromoleculares de proteínas virales recombinantes</p> <p>Desarrollo de tecnologías para la producción de nuevas vacunas, vectores para terapia génica, vehículos y nanobiomateriales basados en proteínas recombinantes virales</p>
UNAM - Instituto de Biotecnología	<p>Diseño, control y monitoreo de bioprocesos para la producción de proteínas recombinantes.</p> <p>Producción y caracterización de glicoproteínas recombinantes con aplicaciones médico-farmacéuticas</p> <p>Caracterización del mecanismo de egreso de rotavirus y astrovirus de células intestinales</p> <p>Diversidad y dinámica del viroma intestinal y respiratorio en los primeros años de vida</p> <p>Biología de rotavirus y astrovirus</p> <p>Interacciones virus-célula huésped</p> <p>Epidemiología de virus gastrointestinales y respiratorios</p>
UNAM - Instituto de Investigaciones Biomédicas	<p>Autoantígenos implicados en la inhibición de la fusión celular inducida por proteínas virales</p> <p>Autoinmunidad y dengue</p> <p>Determinación del efecto anti-VIH de compuestos tipo piridinona-2[1H]</p> <p>Diálogo cruzado en los procesos de inflamación-coagulación durante la infección por DENV</p> <p>Efecto de las proteínas de VPH en procesos implicados en cáncer</p> <p>Estudio de la alteración de la barrera hemato-encefálica durante la infección por ZIKAV</p> <p>Interacciones tempranas (receptores) del virus ZIKV y DENV en diferentes órganos y tejidos de mosquitos del género</p>
Universidad Autónoma de	<p>Etiopatogenia del dengue severo</p> <p>Vías de señalización y expresión de moléculas pro-inflamatorias, pro-adherentes y pro-coagulantes durante la</p> <p>Implicaciones virológicas e inmunológicas de la fusión de células inducida por el VIH-1</p> <p>Proteínas de la envoltura del VIH-1 y el tropismo viral</p> <p>Marcadores moleculares de resistencia a tratamiento en cáncer de cavidad oral y orofaringe</p> <p>Neurovirulencia y neurotropismo durante la infección por DENV en un modelo de encefalitis murina experimental</p> <p>Papel de las oncoproteínas de VPH en mecanismos de radiosensibilidad en cáncer de cavidad oral y orofaringe</p> <p>Microvesículas extracelulares en la comunicación intercelular durante la infección de células por DENV y ZIKAV</p> <p>Participación del glicocalix en monocitos humanos durante la infección por ZIKAV y DENV</p> <p>Participación del sistema plasminógeno-plasmina en la vasculopatía por dengue</p>
Universidad Autónoma de	<p>Epidemiología y caracterización molecular de virus patógenos</p> <p>Genotipificación de virus entéricos</p>
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	<p>Dinámica de poblaciones virales</p> <p>Relación genotipo-fenotipo en virus de RNA</p> <p>Evolución molecular de virus y filogeografía</p> <p>Evolución de modularidad</p>
Universidad Autónoma de	<p>Virus y patógenos de importancia veterinaria</p>
Universidad Autónoma de	<p>Fitodiagnóstico molecular de enfermedades causadas por virus, análisis evolutivos basados en genómica y</p> <p>Expresión diferencial de genes en plantas afectadas por <i>Geminivirus</i></p>
Universidad de	<p>Caracterización molecular de virus causantes de gastroenteritis en niños</p> <p>Enfermedades causadas por virus respiratorios en pacientes oncológico pediátricos</p>
UPAEP	<p>Incidencia de citomegalovirus y Epstein Barr Virus en pacientes con leucemia linfoblástica aguda</p> <p>RNAs no codificantes en infecciones con el virus de papiloma humano</p>
Universidad Veracruzana	<p>Biología molecular y epidemiología molecular de virus asociados a infecciones respiratorias</p> <p>Evaluación de la respuesta inmune hacia arbovirus</p> <p>Evaluación de nuevos adyuvantes en vacunación contra agentes virales</p> <p>Inmunología y biología molecular del virus dengue</p>

Institución	Empresa	Ramo de especialidad	Tipo de vinculación
CIAD	Bioteksa. Chihuahua	Nutrición vegetal	Asesoría, desarrollo tecnológico, investigación, prestación servicios
	Investigación Ciencia y Tecnología Internacional. CDMX	Salud humana	
CIATEJ	Cryopharma. Jalisco	Salud humana	Desarrollo e Innovación, investigación, servicios tecnológicos
	Grupo Nutec. Querétaro	Nutrición veterinaria	
	T4 oligo. Guanajuato Pharmacos Exakta (OPKO). Jalisco	Síntesis de DNA Salud humana	
CICESE	Instituto de Sanidad Acuicola. Baja California	Sanidad acuicola	Asesoría
CINVESTAV - Zacatenco	Laboratorios Liomont. CDMX	Salud humana	Asesoría, consultoría, desarrollo tecnológico, investigación, prestación de servicios
	MP Biomedicals. California, EUA	Ciencias de la vida	
	Takeda México, SA de CV. CDMX	Salud humana	
CINVESTAV - Irapuato	Semillas del Caribe. Jalisco	Nutrición vegetal (papaya)	Desarrollo tecnológico, prestación de servicios
	Agromod. Tabasco	Producción agrícola	
	ChulaBrand México. Veracruz	Producción agrícola	
IMSS	Grupo Abraxas. CDMX	Biotecnología	Asesoría
	Biotecnologías Moleculares. CDMX	Microbiología	
INER	Vitagénesis. Nuevo León	Biomedicina	Desarrollo tecnológico, investigación
	Pharm-Olam International - México. CDMX	Salud humana	
INSP	Roche pharmaceuticals. CDMX	Salud humana	Consultoría
INIFAP	LAPISA. Michoacán	Salud animal, nutrición vegetal	Investigación
IPICYT	Fraunhofer-CMB. Delaware, EUA	Biotecnología	Investigación
IPN	INVE Technologies NE. Flandes, Bélgica	Biotecnología	Prestación de servicios
	Cluster Sinaloa Acuicola. Sinaloa	Sanidad acuicola	
UADY	Solex Vintel. CDMX	Desarrollo Tecnológico	Asesoría, consultoría, investigación, prestación de servicios
	Investigación Aplicada, SA (IASA)	Salud y nutrición animal	
	Bayer de México. CDMX	Ciencias de la vida	
UANL	Asociación Ganadera Regional de Nuevo León	Producción ganadera	Asesoría, consultoría, desarrollo tecnológico, investigación, prestación de servicios
	Confederación Nacional de Organizaciones Ganaderas. CDMX	Producción ganadera	
	Sigma Alimentos-México. CDMX	Alimentos	
UAS	Laboratorios de Análisis Delia Barraza. SINALOA	Análisis clínicos	Asesoría, desarrollo tecnológico, investigación
UASLP	Instituto de Ciencia y Medicina Genómica. Coahuila	Salud humana	Asesoría, consultoría, desarrollo tecnológico,
UdeG	Hospital Veterinario de pequeñas especies	Salud animal	Desarrollo tecnológico, prestación de servicios
	Laboratorios BIO ZOO. Jalisco		
UNAM-IBt	Laboratorios Liomont. CDMX	Salud humana	Desarrollo Asesoría Investigación
	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México. CDMX	Salud humana	
	Probiomed	Salud humana	
UNAM - FMVZ	Laboratorios Tornel. CDMX	Salud animal	Asesoría, consultoría, investigación, prestación de servicio
	Investigación Aplicada (IASA)	Salud y nutrición animal	
	Adler Pharma. Jalisco	Salud animal	
	Laboratorios BIO ZOO. Jalisco	Salud animal	
	Zoetis - México. CDMX	Salud animal	

Nombre patente	Estado	Autores	Licencia	País Patente	Institución	Reporta
Virus de la enfermedad de Newcastle y su uso como vacuna	Trámite	José Andrés Morales Garzón, Eduardo Lucio Decanini, Ángel E. Absalón Constantino, Diana Verónica Cortés Espinosa		México, Argentina, Panamá	Instituto Politécnico Nacional CIBA Tlaxcala	Absalón Constantino Angel Eduardo
A novel poliovirus associated with diarrhea in children	Trámite	Charles Chiu, Guixia Yu, Alexander Greninger, Pavel Isa, Carlos F. Arias, Joseph De Risi, Juliet Parsonnet y Steve Miller.		PCT	Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Biotecnología	Arias Ortiz Carlos Federico
A novel poliovirus associated with diarrhea in children	Licenciada	Charles Chiu, Guixia Yu, Alexander Greninger, Pavel Isa, Carlos F. Arias, Joseph De Risi, Juliet Parsonnet y Steve Miller.	Abbot Laboratories	USA	Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Biotecnología	Arias Ortiz Carlos Federico/ Isa Pavel
Diseño de péptidos con actividad antiviral derivados de regiones altamente conservadas de glicoproteínas virales y su uso para la fabricación de nuevos tratamientos	Concedida	Blanca Lilia Barrón Romero, Abraham Francisco Cetina Corona, Rogelio López Martínez, Uriel López Sánchez, Elizabeth Ortega Soto			Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	Barrón Romero Blanca Lilia
Implante de células mesenquimatosas autólogas modificadas genéticamente para regeneración ósea y método para la producción del mismo	Trámite	Augusto Rojas Martínez, Eduardo Álvarez Lozano, Yanko Castro Govea, Rocío Álvarez Román, Herminia Guadalupe Martínez Rodríguez, Oscar Fernando Mendoza Lemus, Gerardo Raymundo Padilla Rivas, Víctor Hugo Cervantes Kardash, Daniel Cervantes García, José Alberto Morales de los Santos		México	Universidad Autónoma de Aguascalientes	Cervantes García Daniel
Vacuna recombinante para control de la enfermedad del ojo azul en cerdos	Concedida	Cuevas Romero Claudia Baule		México	Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias	Cuevas Romero Julieta Sandra
Diseño de un método diagnóstico molecular múltiple para patógenos gastrointestinales	Trámite	Tolentino Ruiz Rocío, Salas Benito Juan, De Nova Ocampo Mónica		México	Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional	De Nova Ocampo Mónica Ascención
siRNAs vs nucleolina	Trámite	Ana Lorena Gutiérrez Escolano		México	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional	Gutiérrez Escolano Ana Lorena
Patente: método optofísico que provoca la muerte de artrópodos	Concedida	Lanz H, Aguilar J, Conde R		México	Instituto Nacional de Salud Pública	Lanz Mendoza Humberto

Control de la infección por el virus dengue	Trámite	Rubén Soto Acosta, Clemente Mosso González, Henry Nelson Puerta Guardo, Liliana Favari Perozzi, Juan Ernesto Ludert, Rosa María Del Ángel.		México	Universidad de la Sierra Sur	Mosso González Clemente
Métodos para la diferenciación y cuantificación de estructuras virales proteicas multiméricas	Concedida	Laura Palomares, Ricardo Castro-Acosta, Octavio Tonatiuh Ramirez		México	Universidad Nacional Autónoma de México	Palomares Aguilera Laura Alicia
Uso de proteínas multiméricas virales como templados para la construcción de nanobiomateriales	Trámite	Octavio Tonatiuh Ramirez, Germán Plascencia-Villa, Laura Palomares		México, USA	Universidad Nacional Autónoma de México	Palomares Aguilera Laura Alicia
Método y estuche diagnóstico para la detección de virus fitopatógenos.	Trámite	Domitila Jarquín Rosales, Fulgencio Espejel Carrasco, Selene Aguilera Aguirre, Marisol Hernández Castellano, Blanca Estela González Pacheco y Laura Silva Rosales		México, Internacional	Cinvestav Irapuato	Palomares Aguilera Laura Alicia
Método del control biológico de la enfermedad de la mancha anular de la papaya, mediante el uso del virus PapMV.	Trámite	Gabriela Chávez Calvillo, Juan Carlos Noa Carrazana y Laura Silva Rosales		México	Cinvestav Irapuato	Palomares Aguilera Laura Alicia
Método para el diagnóstico múltiple y diferenciado de los virus de los virus del mosaico de la papaya (PapMV) y de la mancha anular de la papaya (PRSV).	Concedida	Marco García Neri, Juan Carlos Noa Carrazana, Diego González de León y Laura Silva Rosales.		México	Cinvestav Irapuato	Palomares Aguilera Laura Alicia
Método para el diagnóstico múltiple y diferenciado de los virus del mosaico común del frijol (BCMV) y del mosaico común necrótico del frijol (BCMNV).	Concedida	Norma Flores Estévez y Laura Silva Rosales		México	Cinvestav Irapuato	Palomares Aguilera Laura Alicia
Expresión de CRBP1 como prueba pronóstico en cáncer	Trámite	Salcedo M, Peralta R, Mendoza M.		México	Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Centro de Investigación en Dinámica Celular	Peralta Rodríguez Raúl
Empleo del péptido 98M en ELISA para la detección de infecciones por el virus Visna Maedi.	En explotación	H. Ramírez, X. de Andrés, R. Reina, D. de Andrés, B. Amorena	INGENASA	España	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	Ramírez Álvarez Hugo
Influenza H5 Vaccines	Concedida	Mauricio Realpe-Quintero; Paulino Carlos Gonzalez-Hernande; Eric Vaughan		USA	Universidad de Guadalajara	Realpe Quintero Mauricio Alberto
ASA y HCV	Concedida	Rivas Estilla Ana		México	Universidad Autónoma de Nuevo León	Rivas Estilla Ana Maria Guadalupe

Desarrollo de un sistema de detección para patógenos gastrointestinales	Trámite	Mónica Ascención De Nova Ocampo, Juan Santiago Salas Benito, María del Rocío Tolentino Ruiz	México	Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía	Salas Benito Juan Santiago
Uso del compuesto ácido 2-(1-1R-1-1-3-2-7-cloroquinolin-2-yl) etil fenil 3-2-2-hidroxiopropan-2-yl fenil propil sulfonil metil ciclopropil acético como	Trámite	Carlos Armando García Pérez, Mario Alberto Rodríguez Pérez, Juan Santiago Salas Benito, Aldo Segura Cabrera	México	Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía	Salas Benito Juan Santiago
Composiciones de péptidos para el tratamiento y diagnóstico de la fiebre por virus Dengue	Trámite	Gilma Guadalupe Sánchez Burgos, Roberto Manuel Cedillo Rivera, Eric Dumonteil.	México	Instituto Mexicano del Seguro Social	Sánchez Burgos Gilma Guadalupe
Medicamento radioactivo	Concedida	Enrique Morales Ávila	México	Universidad Autónoma del Estado de México	Santillán Benítez Jonnathan Guadalupe
Clonación, expresión y producción de una forma enzimática activa e inmunogénica del ectodominio de la hemaglutinina-neuraminidasa (eHN62-576) del Rubu	Trámite	Herrera Camacho I, Cerriteño Sánchez JL, Rosas Murrieta NH, Reyes Leyva JR, Santos López G	México	Instituto Mexicano del Seguro Social	Santos López Gerardo
Uso del ácido propanoico 3-[(2,5-dimetilfenil)carbamoil]-2-(piperazin-1-il) y sus derivados como inhibidores de la neuraminidasa del virus	Trámite	Scior T, Martínez Laguna Y, Cuanalo Contreras LK, Reyes Leyva J, Santos López G, Flores Alonso JC, Márquez Domínguez L	México	Instituto Mexicano del Seguro Social	Santos López Gerardo
Uso del N-acetilfenilalanilmetionina y sus derivados químicos como inhibidores de la neuraminidasa del virus de la influenza	Trámite	Scior T, Martínez Laguna Y, Cuanalo Contreras LK, Reyes Leyva J, Santos Lopez G, Flores Alonso JC, Márquez Domínguez L	México	Instituto Mexicano del Seguro Social	Santos López Gerardo
“Iniciadores para la identificación de virus del complejo respiratorio bovino mediante el uso de RT-PCR/PCR Multiplex en un solo tubo”.	Trámite	Sarmiento-Silva RE, Vaughan Figueroa JG.	México	Universidad Nacional Autónoma de México	Sarmiento Silva Rosa Elena
Uso de un Extracto Hidroalcohólico de <i>Jatropha dioica</i> Contra los Virus del Herpes Simplex VHS-1 y VHS-2 y Proceso de Obtención	Trámite	David Silva, Verónica Rivas, Ernesto Torres, Ana Rivas, Paula Cordero, Noemí Waksman	México	Universidad Autónoma de Nuevo León	Silva Mares David Arturo
Uso de un Compuesto de la Planta del Genero <i>Jatropha</i> Contra los Virus del Herpes Simplex VHS-1 y VHS-2	Trámite	David Silva, Verónica Rivas, Ernesto Torres, Ana Rivas, Paula Cordero, Noemí Waksman	México	Universidad Autónoma de Nuevo León	Silva Mares David Arturo
Método para obtener perlas de alginato conteniendo bacteriofagos	Trámite	Oscar Torres Ángeles, Efrén Hernández Baltazar, Blanca Estela Duque Montaña, Nallelyt Segundo Arizmendi, Janeth Gómez García	México	Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Facultad de Farmacia	Torres Angeles Oscar

Nuevos compuestos amebicidas derivados de etil y metil quinoxlina-7-carboxilato 1,4-di-N-oxido	Trámite	Gildardo Rivera Sánchez, Oscar Torres Ángeles	México	Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Facultad de Farmacia	Torres Ángeles Oscar
Elementos reguladores para la expresión de moléculas exógenas en mosquitos	Trámite	V. Valverde-Garduño		Instituto Nacional de Salud Pública	Valverde Garduño Verónica
Nuevo conjunto de primers específicos y método para la amplificación del virus de influenza	Trámite	Joel Armando Vázquez Pérez	México	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Vázquez Pérez Joel Armando
Mezcla medicinal de Tridax procumbens y Allium sativum contra la leishmaniasis y la tripanosomiasis en ratones	Trámite	Sergio R. Peraza Sánchez, Miriam Rubí Gamboa León, Vera Ku Blanca	México	Centro de Investigación Científica de Yucatán A.C.	Vera Ku Blanca

Institución	Departamento	Investigador	Correo electrónico	Equipo	Marca	Ubicación	Ciudad
Citómetros de Flujo							
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo	Laboratorio de Inmunología	Hernández Jesús	jhdez@ciad.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - Canto Becton Dickinson - FACS Aria	En su laboratorio	Hermosillo, Sonora
Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P. Centro de Investigación Biomédica	Microbiología y biología molecular	Pérez Cano Hector Javier	drhctorpc@hotmail.com	Citómetro de Flujo	BD BIOSCIENCE - FACS Canto	En su laboratorio	CDMX
Instituto Nacional de Perinatología	Departamento de Infectología e Inmunología	Herrera Salazar Alma	ahs_marh@yahoo.com.mx	Citómetro de Flujo	Beckman Coulter - FC500	Departamental	CDMX
Instituto Mexicano del Seguro Social- Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Pediatría	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	Ponce Castañeda Martha Verónica	vponce@ifc.unam.mx	Citómetro de Flujo		Institucional	CDMX
Instituto Politécnico Nacional - Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	Departamento de Microbiología, Inmunología y Patología	Salazar Sánchez Ma. Isabel	isalazarsan@yahoo.com	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - FACS Aria II Becton Dickinson - FACSCalibur	Departamental	CDMX
Instituto Politécnico Nacional - Escuela Superior de Medicina		Figueroa Arredondo Paula	paula_figueroa@outlook.com	Citómetro de Flujo	Leica	Departamental	CDMX
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	Posgrado en Ciencias Genómicas	Yocupicio Monroy Martha	martha.ym1@gmail.com	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - FACSCalibur	Departamental	CDMX
Universidad Autónoma del Estado de Morelos - Facultad de Farmacia	Laboratorio de inmunidad innata	González Christen Judith	judith.gonzalez@uaem.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson- FACSCalibur	Institucional	Cuernavaca, Morelos
Universidad Autónoma del Estado de Morelos- Centro de Investigación en Dinámica Celular	Laboratorio de Virología Molecular, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas	González García-Conde Ramón Antonio	rgonzalez@uaem.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson- FACSCalibur	Institucional	Cuernavaca, Morelos
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Biotecnología	Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular	Rosenstein Yvonne	yvonne @ibt.unam.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson	Institucional	Cuernavaca, Morelos
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Investigaciones Biomédicas	Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer	Lizano Soberón Marcela	lizano@unam.mx	Citómetro de Flujo	Attune azul-rojo-violeta	Institucional	CDMX
	Departamento de Inmunología	Huerta Hernández Leonor	leonorhh@biomedicas.unam.mx		Becton Dickinson - FACS Aria Becton Dickinson- FACSCalibur		

Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Medicina	Microbiología y Parasitología	García Pérez Gabriela	garciap@unam.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - FACS Canto II	Departamental	CDMX
	Unidad de Investigación en Medicina Experimental	Wong Chew Rosa María	rmwongch@yahoo.com.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - FACS Canto II	Departamental	
Universidad Veracruzana	Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas	Mellado Sánchez Gabriela	melladosg@gmail.com	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - Accuri	Departamental	Xalapa, Veracruz
	Laboratorio Multidisciplinario en Ciencias Biomédicas	Vivanco Cid Hector	hvivanco@uv.mx	Citómetro de Flujo	Becton Dickinson - ACCURI C6	En su laboratorio	
Typhoon							
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Biotecnología	Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular	López Charretón Susana	susana@ibt.unam.mx	Typhoon	General Electric - FLA 9500	En su laboratorio	Cuernavaca, Morelos
Microscopio Confocal							
UNAM- Instituto de Biotecnología	Laboratorio Nacional de Microscopía Avanzada	Wood Chris	chris @ibt.unam.mx	Varios tipos de microscopía confocal	www.inma.unam.mx	Conacyt	Cuernavaca, Morelos
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Zacatenco	Infectómica y Patogénesis Molecular	del Ángel Rosa	rmangel@cinvestav.mx	Microscopio Confocal	ZEISS - LSM700	Departamental	CDMX
Instituto Mexicano del Seguro Social - Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Pediatría	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	Ponce Castañeda Martha Verónica	vponce@ifc.unam.mx	Microscopio Confocal		Institucional	CDMX
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Departamento de Infectología	Viveros Rogel Mónica	monica.viveros@infecto.mx	Microscopio Confocal	Zeiss - Axiovert S1002TV	Departamental	CDMX
Instituto Nacional de Perinatología	Departamento de Infectología e Inmunología	Herrera Salazar Alma	ahs_marh@yahoo.com.mx	Microscopio Confocal	Olympus - FV1000	Institucional	CDMX
Instituto Nacional de Salud Pública - Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas	Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas	Pando Robles Rosa Victoria	victoria.pando@insp.mx	Microscopía confocal		Institucional	Cuernavaca, Morelos
Instituto Politécnico Nacional- Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	Departamento de Microbiología, Inmunología y Patología	Salazar Sánchez Ma. Isabel	isalazarsan@yahoo.com	Microscopio Confocal	Zeiss	Departamental	CDMX

Instituto Politécnico Nacional - Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía	Sección de Estudios de Posgrado e Investigación	De Nova Ocampo Mónica Ascención	mdenovamonka@yahoo.com	Microscopio Confocal Multifotónico	Carl-Zeiss - LSM-710	Institucional	CDMX
Instituto Politécnico Nacional - Escuela Superior de Medicina		Figueroa Arredondo Paula	paula_figueroa@outlook.com	Microscopio Confocal	Leica	Institucional	CDMX
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	Posgrado en Ciencias Genómicas	Yocupicio Monroy Martha	martha.ym1@gmail.com	Microscopio Confocal	Leica - TCS-SP2	Departamental	CDMX
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Investigaciones Biomédicas	Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer	Lizano Soberón Marcela	lizano@unam.mx	Microscopía confocal	Zeiss - LSM 5 PASCAL	Institucional	CDMX
Microscopio Electrónico							
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Zacatenco	Infectómica y Patogénesis Molecular	Del Ángel Rosa María	rmangel@cinvestav.mx	Microscopio electrónico	Zeiss- JEOL JEM1011	Departamental	CDMX
Instituto Mexicano del Seguro Social - Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Pediatría	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	Ponce Castañeda Martha Verónica	vponce@ifc.unam.mx	Microscopía electrónica		Institucional	CDMX
Instituto Nacional de Salud Pública - Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas		Gutiérrez Xicotencatl María de Lourdes	mlxico@insp.mx	Microscopio electrónico		Institucional	Cuernavaca, Morelos
Instituto Politécnico Nacional - Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	Departamento de Microbiología	Barrón Romero Blanca Lilia	bliliabarron@gmail.com	Microscopio electrónico de Barrido	Jeol- JSM-6390LV	Institucional	CDMX
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Biotecnología	Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular	Zavala Guadalupe		Microscopio electrónico de transmisión	Zeiss - Libra 120	Institucional	Cuernavaca, Morelos
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Investigaciones Biomédicas	Departamento de Inmunología	Huerta Hernández Leonor	leonorhh@biomedicas.unam.mx	Microscopio electrónico		Institucional	CDMX
Termocicladores en tiempo real							
Hospital General Dr. Manuel Gea González	Departamento de Biología Molecular e Histocompatibilidad	Romero Valdovinos Mirza Gabriela	mirza@unam.mx	Termociclador en tiempo real	Roche- Light Cycler	Departamental	CDMX

Instituto Mexicano del Seguro Social - Centro de Investigación Biomédica de Oriente		Santos López Gerardo	gerardo.santos.lopez@gmail.com	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems	En su laboratorio	Metepec, Puebla
Instituto Mexicano del Seguro Social- Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Pediatría	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	Ponce Castañeda Martha Verónica	vponce@ifc.unam.mx	Termociclador en tiempo real		Departamental	CDMX
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Departamento de Infectología	Viveros Rogel Mónica	monica.viveros@infecto.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems - 7500	Departamental	CDMX
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Departamento de Investigación en Virología y Micología	Vázquez Pérez Joel Armando	joevazpe@gmail.com	Termociclador en tiempo real	Fluidigm - Biomark	En su laboratorio	CDMX
Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias	Departamento de Biotecnología en Salud Animal	Loza Rubio Elizabeth	eli_rubio33@hotmail.com	Termociclador en tiempo real	ACCESOLAB - ROTOR GENE 6000	En su laboratorio	CDMX
Instituto Nacional de Salud Pública - Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas	Dirección de Infección e Inmunidad, CISEI	Gutiérrez Xicotencatl María de Lourdes Valverde Garduño Veronica	mxico@insp.mx vvalverde@insp.mx	Termociclador en tiempo real Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems	Institucional En su laboratorio	Cuernavaca, Morelos
Instituto Politécnico Nacional - CIBA. Tlaxcala		Absalón Constantino Angel Eduardo	aabsalon@ipn.mx	Termociclador de Tiempo real	Applied Biosistem - VERTI 96	En su laboratorio	Tecuecomac, Tlaxcala
Instituto Politécnico Nacional - Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	Department of Microbiology, Immunology and Patology	Salazar Sánchez Ma. Isabel	isalazarsan@yahoo.com	Termociclador en tiempo real	Axygen - Maxygen2	En su laboratorio	Miguel Hidalgo, CDMX
Universidad Autónoma de Baja California	Unidad de Ciencias de la Salud	Correa Muñoz Magnolia Matilde	mcorrea@hotmail.com	Termociclador en tiempo real	Biorad	En su laboratorio	Mexicali, Baja California
Universidad Autónoma de Chihuahua	Laboratorio de Biotecnología II	Infante Ramirez Maria del Rocío	rir_infante@yahoo.com.mx	Termociclador en tiempo real	Hibi Agilent	En su laboratorio Departamental	Chihuahua, Chihuahua
Universidad Autónoma de Nuevo León - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	Departamento de Virología Veterinaria	Avalos Ramírez Ramiro	ramiro.avalosrm@uanl.edu.mx	Termociclador en tiempo real		En su laboratorio	Escobedo, Nuevo León
Universidad Autónoma de Querétaro		Mercado Curiel Ricardo Francisco	rfmcmx@yahoo.com.mx	Termociclador en tiempo real	AB - Step One	Departamental	Santiago de Querétaro, Querétaro.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí - Facultad de Medicina	Laboratorio de Genómica Viral y Humana	García Sepulveda Christian	ca.garcia.s@gmail.com	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems - 7500	En su laboratorio	San Luis Potosí, SLP

Universidad Autónoma de San Luis Potosí - Facultad de Agronomía y Veterinaria	Laboratorio de Virología Veterinaria	Hernandez Arteaga Luisa Eugenia del Socorro	socorro.hernandez@uaslp.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems- 7500	En su laboratorio	San Luis Potosí, SLP
Universidad Autónoma de Yucatán - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	Salud Animal y Medicina Preventiva	Gutiérrez Ruiz Edwin José	gruiz@correo.uady.mx	Termociclador de tiempo real	BioRad - CFX96 real time system	En su laboratorio	Mérida, Yucatán
Universidad Autónoma de Yucatán - Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi"	Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Re emergentes	Puerto Manzano Fernando Isaias	pmanzano@correo.uady.mx	Termociclador de tiempo real	BioRad- CFX96 real time system	En su laboratorio	Mérida, Yucatán
Universidad Autónoma del Estado de Morelos - Centro de Investigación en Dinámica Celular	Laboratorio de Virología Molecular, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas	Gonzalez García- Conde Ramón Antonio	rgonzalez@uaem.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems- Step One	En su laboratorio	Cuernavaca, Morelos
Universidad Nacional Autónoma de México- Instituto de Biotecnología	Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular.	López Charretón Susana	susana@ibt.unam.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems- 7500	En su laboratorio	Cuernavaca, Morelos
	Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos	Palomares Aguilera Laura Alicia	laura@ibt.unam.mx	Termociclador en tiempo real	Thermo- Piko Real	En su laboratorio	
Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	Microbiología e Inmunología, Lab. de Vacunología y Constatación	Cano Buendía José Alberto	jcano@unam.mx	Termociclador en tiempo real	Thermo- Piko Real	En su laboratorio	CDMX
	Microbiología e Inmunología	Sarmiento Silva Rosa Elena	rosass@unam.mx	Termociclador en tiempo real	Thermo- Piko Real	En su laboratorio	
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Investigaciones Biomédicas	Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Depto. Biología Molecular y Biotecnología	García Carrancá Alejandro Manuel	carranca@biomedicas.unam.mx	Termociclador en tiempo real	Thermo- Piko Real	En su laboratorio	CDMX
Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Medicina	Microbiología y Parasitología	García Pérez Gabriela	garciap@unam.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Scientific - Step One 48 Biorad-CFX96	En su laboratorio	CDMX
		Gómez García Beatriz	begomez@unam.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Scientific - Step One 48 Biorad-CFX96	En su laboratorio	
		Padilla Noriega Luis	lpadilla@unam.mx	Termociclador en tiempo real	Biorad-CFX96 Applied Scientific - Step One 48	En su laboratorio	

	Unidad de Investigación en Medicina Experimental	Wong Chew Rosa María	rmwongch@yahoo.com.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Scientific - Step One 48 Biorad-CFX96	En su laboratorio	
Universidad Veracruzana - Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas		Mellado Sánchez Gabriela	melladosg@gmail.com	Termociclador en tiempo real	Applied Biotechnologies	En su laboratorio	Xalapa, Veracruz
Universidad Veracruzana - Instituto de Salud Pública	Laboratorio Multidisciplinario en Ciencias Biomédicas	Montero L de Guevara Hilda	hildaisp@gmail.com	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems	Departamental	Xalapa, Veracruz
		Vivanco Cid Hector	hvivanco@uv.mx	Termociclador en tiempo real	Applied Biosystems	En su laboratorio	
Síntesis de oligonucleótidos, Secuenciación de DNA con química de Sanger y Secuenciación de Nueva Generación (NGS)							
Instituto Mexicano del Seguro Social - Centro de Investigación Biomédica de Oriente		Santos López Gerardo	gerardo.santos.lopez@gmail.com	Secuenciador Sanger de DNA	Beckman Coulter	En su laboratorio	Meteppec, Puebla
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Departamento de Infectología	Viveros Rogel Mónica	monica.viveros@infecto.mx	Secuenciador Sanger de DNA 16 capilares	Applied Biosystems- ABI- 3130xl	Departamental	CDMX
				Secuenciador para secuenciación profunda	Ion Torrent-Proton	Departamental	
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Departamento de Investigación en Virología y Micología	Vázquez Pérez Joel Armando	joevazpe@gmail.com	Secuenciador de nueva generación	Illumina- MiSeq	Institucional	CDMX
Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias	Departamento de Biotecnología en Salud Animal	Loza Rubio Elizabeth	eli_rubio33@hotmail.com	Secuenciador de nueva generación	ION TORRENT	Institucional	CDMX
Instituto Nacional de Perinatología	Departamento de Infectología e Inmunología	Herrera Salazar Alma	ahs_marh@yahoo.com.mx	Pirosecuenciador	Quiagen-PyroMark Q24	Departamental	CDMX
Instituto Nacional de Salud Pública - Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas	Dirección de Infección e Inmunidad	Pando Robles Rosa Victoria	victoria.pando@insp.mx	Secuenciador de nueva generación	Applied Biosystems. Capilar (16)	Institucional	Cuernavaca, Morelos
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	Posgrado en Ciencias Genómicas	Yocupicio Monroy Martha	martha.ym1@gmail.com	Secuenciador Sanger de DNA	Applied Biosystems- ABI- PRISM 3130	Departamental	CDMX
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Investigaciones Biomédicas	Departamento de Inmunología	Huerta Hernández Leonor	leonorhh@biomedicas.unam.mx	Secuenciador Sanger de DNA	Applied Biosystems- 310	Institucional	CDMX
	Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer	Lizano Soberón Marcela	lizano@unam.mx				

Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Biotecnología	Laboratorio Nacional de Apoyo Tecnológico a las Ciencias Genómicas	Grande Ricardo	rgrande @ibt.unam.mx	Secuenciador de nueva generación	Illumina-NextSeq500, GAllx ThermoFisher Scientific - Ion Torrent Applied Biosystems-3500xl	Institucional	Cuernavaca, Morelos
		Gaytán Paul	paul @ibt.unam.mx	Secuenciación tipo Sanger			
				Síntesis de oligonucleótidos	BioAutomation-Mermade 192	Conacyt	
Universidad Veracruzana	Instituto de Salud Pública	Montero L de Guevara Hilda	hildaisp@gmail.com	Secuenciador tipo Sanger		Departamental	Xalapa, Veracruz
Espectrometría de Masas- Proteómica							
Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto de Biotecnología	Laboratorio Nacional de Apoyo Tecnológico a las Ciencias Genómicas	Batista Ferreira César	fbatista @ibt.unam.mx	Espectrometría de Masas Proteómica	Thermo Scientific-Orbitrap-XI, Orbitrap Velos, LTQ-ETD	Conacyt	Cuernavaca, Morelos

Institución	Curso	Frecuencia
Centro de Investigación Científica de Yucatán	Microbiología acuática	Anual
	Virología	Anual o bianual
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional	Temas Selectos de Virología	Anual
	Virología	Anual
Hospital Infantil de México Federico Gómez	Virus y Cáncer	Anual
Instituto Mexicano del Seguro Social	Virología	Anual
	Virología Médica	Anual
Instituto Nacional de Cancerología	Virus y Cáncer	Anual
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Respuesta Inmune en las infecciones virales	Anual
Instituto Nacional de Perinatología	Virología	Anual
Instituto Nacional de Salud Pública	Virología	Anual
Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas	Temas selectos de virología molecular	Anual
	Virología	Semestral Único
Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía	Temas Selectos de Virología	Anual
	Virología	Anual
Instituto Politécnico Nacional. Escuela Superior de Medicina	Enfermedades reemergentes	Semestral
Universidad Autónoma Chapingo	Virología Agrícola	Anual
Universidad Autónoma de Aguascalientes	Bacteriología y virología	Semestral
Universidad Autónoma de Chihuahua	Virología Médica	Semestral
	Virología	Anual
Universidad Autónoma de Guerrero	Virología Médica	Semestral
	Virología Molecular	Anual
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	Virología	Semestral Anual
	Inmunovirología	Semestral
	Respuesta inmune contra virus	Semestral
Universidad Autónoma de Nuevo León	Tópicos selectos en Virología Veterinaria	1 año
	Virología	Semestral
	Virología Molecular	Anual
	Virología Veterinaria	Semestral
Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Virología Clínica y Molecular	Anual
Universidad Autónoma de Sinaloa	Virología	Semestral
	Virología Molecular	Semestral
Universidad Autónoma de Tamaulipas	Virología	Semestral
Universidad Autónoma de Yucatán	Tópicos Selectos en Virología	Anual
	Virología	Anual
	Virus, bacterias y arqueas	Anual
Universidad Autónoma del Estado de México	Agentes Biológicos	Semestral
	Virología	Semestral
Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Centro de Investigación en Dinámica Celular	Virología	Anual
Universidad de Guadalajara	Microbiología medica	Semestral
	Virología	Semestral
	Virología animal	Semestral
Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	Virología	Semestral
Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina	Temas Selectos de Virología Molecular	Semestral
	Virología de Medicina Molecular	Anual
	Virología Médica	Anual
	Genómica viral (presencial y en línea)	Anual
	Virología	Anual
	Virología	Anual
Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	Temas Selectos de profundización: Virología	Semestral
	Virología Comparada	Semestral
	Virología aviar	Bianual
	Evolución y proceso de emergencia de enfermedades virales	Semestral
Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Biotecnología	Virología Molecular	Anual
Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Investigaciones Biomédicas	Virus y Cáncer	Anual
Universidad Veracruzana	Técnicas de identificación de virus	Bianual
	Virología Médica	Bianual

Institución	Programa	Categoría CONACyT
Doctorado		
Centro de Investigación Avanzada del Instituto Politécnico Nacional	Ciencias en Biomedicina Molecular	Consolidado
	Ciencias - Especialidad en Genética y Biología Molecular	Internacional
	Ciencias - Especialidad de Biotecnología de Plantas	Consolidado
	Ciencias - Especialidad en Farmacología Infectómica y Patogénesis Molecular	Consolidado
Centro de Investigación Científica de Yucatán	Ciencias Biológicas	Internacional
Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada	Ciencias de la vida	Consolidado
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo	Ciencias	En desarrollo
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste	Ciencias en el Uso, Manejo y Preservación de los Recursos Naturales	Consolidado
Instituto Politécnico Nacional	Ciencias - Especialidad Biomedicina y Biotecnología Molecular	Internacional
	Ciencias en Bioprocesos	Consolidado
	Ciencias en Biotecnología	En desarrollo
	Ciencias en Biotecnología Productiva	En desarrollo
	Ciencias Químico Biológicas	Reciente creación
	Inmunología e Inmunoparasitología	Consolidado
	Investigación en Medicina	Consolidado
Ciencias en Biomedicina Molecular	Consolidado	
Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica	Ciencias Marinas	Consolidado
Universidad Autónoma de Aguascalientes	Biología Molecular	Consolidado
Universidad Autónoma de Baja California	Ciencias Biológicas	Consolidado
	Ciencias de la Salud	No registrado
Universidad Autónoma de Guerrero	Ecología Molecular y Biotecnología	En desarrollo
Universidad Autónoma de Nuevo León	Ciencias Biomédicas	En desarrollo
Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Ciencias	En desarrollo
	Ciencias Biomédicas Básicas	En desarrollo
Universidad Autónoma de Sinaloa	Ciencias en Bioprocesos	En desarrollo
	Biotecnología	Consolidado
Universidad Autónoma de Yucatán	Ciencias Biomédicas	Reciente creación
Universidad Autónoma del Estado de Morelos	Ciencias de la Salud	En desarrollo
Universidad Nacional Autónoma de México	Ciencias	Consolidado
	Ciencias Biológicas	Consolidado
	Ciencias Biomédicas	Consolidado
	Ciencias Médicas y de la Salud	Consolidado
	Ciencias de la Producción y Salud Animal	Internacional
	Ciencias Bioquímicas	Internacional
	Ciencias del Mar y Limología	Internacional
Ciencias Químicas	Consolidado	
Universidad Veracruzana	Ciencias de la Producción y Salud Animal	En desarrollo
	Ciencias del Mar y Limología	Reciente creación
Maestría		
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla	Ciencias	Consolidado
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo	Ciencias	Consolidado
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional	Ciencias en Biomedicina Molecular	Consolidado
	Ciencias - Especialidad de Biotecnología de Plantas	Internacional
	Ciencias en Sustentabilidad de los Recursos Naturales y Energía	Reciente creación
Hospital Infantil de México Federico Gómez	Infectómica y Patogénesis Molecular	Internacional
	Ciencias Químico Biológicas	No registrado

Instituto Mexicano del Seguro Social	Ciencias Básicas Biomédicas	No registrado
	Ciencias de la Salud	No registrado
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Biología Experimental	No registrado
Instituto Nacional de Salud Pública	Ciencias	No registrado
	Nutrición Clínica	En desarrollo
	Ciencias en Bioprocesos	En desarrollo
	Biotecnología Aplicada	Consolidado
	Ciencias de la Salud	Consolidado
	Ciencias en Biomedicina Molecular	Consolidado
Instituto Politécnico Nacional	Ciencias en Biomedicina y Biotecnología Molecular	Internacional
	Ciencias - Especialidad Biotecnología Aplicada	Consolidado
	Ciencias - Especialidad Biotecnología Productiva	Reciente creación
	Recursos Naturales y Medio Ambiente	Consolidado
	Tecnología Avanzada	Consolidado
Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica	Biología Molecular	Internacional
Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca	Biomedicina Experimental	Reciente creación
Universidad Autónoma Chapingo	Protección Vegetal	Consolidado
Universidad Autónoma de Baja California	Ciencias de la Salud	En desarrollo
Universidad Autónoma de Chihuahua	Ciencias en Biotecnología	Consolidado
Universidad Autónoma de Guerrero	Ciencias Biomédicas	Consolidado
Universidad Autónoma de la Ciudad de México	Ciencias Genómicas	En desarrollo
Universidad Autónoma de Querétaro	Investigación Médica, Línea Terminal, Biomedicina	En desarrollo
Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Ciencias Biomédicas Básicas	No registrado
	Salud Pública	Consolidado
	Ciencias Agropecuarias y Manejo de Recursos Naturales Tropicales	Consolidado
Universidad Autónoma de Yucatán	Ciencias de la Salud	En desarrollo
	Ciencias Químicas y Bioquímicas	En desarrollo
	Ingeniería	Consolidado
	Investigación en Salud	En desarrollo
Universidad Autónoma de Zacatecas	Ciencias Biológicas	No registrado
Universidad Autónoma del Estado de México	Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales	Consolidado
	Ciencias Químicas	En desarrollo
	Ciencias	Consolidado
Universidad Autónoma del Estado de Morelos	Farmacia	Consolidado
	Medicina Molecular	En desarrollo
	Biotecnología	Consolidado
	Ciencias Biológicas	Internacional
	Ciencias Bioquímicas	Internacional
Universidad Nacional Autónoma de México	Ciencias de la Producción y de la Salud Animal	Consolidado
	Ciencias de la Salud	Consolidado
	Ciencias - Biología Experimental	No registrado
	Ciencias - Física Médica	Internacional
	Ciencias Médicas y de la salud	Consolidado
Universidad Tecnológica de la Mixteca	Ciencias - Productos Naturales y Alimentos	En desarrollo
Universidad Veracruzana	Ciencias en Procesos Biológicos	En desarrollo
	Medicina Forense	Consolidado
	Salud Pública	Internacional

AGRADECIMIENTOS

Este libro fue publicado con el apoyo, y como una de las actividades, de la Red Mexicana de Virología, dentro del Programa de Redes Temáticas del CONACYT. Los autores agradecemos a las instituciones y a los estudiantes y académicos de la Red que aportaron información para la elaboración de este documento.

Agradecemos a Dania Romero Mata por su apoyo durante el proceso de elaboración, revisión e integración de este libro. En particular, por su cuidadoso análisis y verificación de los datos presentados en los capítulos 2 Diagnóstico del Estado de la Virología en México y 3 Estado del Arte de la Investigación en Virología en México y la elaboración de muchas de las figuras de estos capítulos. Igualmente, agradecemos a Moisés Moreno, por su asesoría sobre el sistema SciVal de Elsevier, utilizado para el análisis de los datos presentados en el capítulo 3 de este trabajo. Marion Huerta contribuyó con la elaboración de las figuras de los capítulos 2 y 3, y elaboró la portada del libro. Agradecemos su esfuerzo y apoyo.

AUTORES

Gerardo Argüello Astorga

División de Biología Molecular
Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica

Carlos F. Arias Ortiz

Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Instituto de Biotecnología
Universidad Nacional Autónoma de México

Rolando Beltrán Figueroa

Depto. Medicina y Zootecnia de Cerdos
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Jaime Berúmen Campos

Unidad de Medicina Genómica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Miguel Blanco Ochoa

Depto. de Medicina y Zootecnia de Rumiantes
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Dan Jafhet Bolaños López

Depto. de Medicina y Zootecnia de Cerdos
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Jorge Cáceres Martínez

Depto. de Acuicultura
Centro de Investigación Científica y de Educación
Superior de Ensenada

Felipa Castro Peralta

Investigación y Desarrollo
Laboratorio Avi-Mex

Fernando Chávez Maya

Depto. de Medicina y Zootecnia de Aves
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Juan F. Contreras

Laboratorio de Inmunología y Virología
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Autónoma de Nuevo León

Mayra Cruz Rivera

Depto. de Microbiología y Parasitología
Faculta de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Esmeralda Cuevas Juárez

Depto. de Medicina Molecular y Bioprocesos
Instituto de Biotecnología
Universidad Nacional Autónoma de México

Rosa María del Ángel

Depto. de Infectómica y Patogénesis Molecular
CINVESTAV-IPN, Zacatenco

Oscar del Moral

Laboratorio de Virología
Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Universidad Autónoma de Guerrero

César Marcial Escobedo Bonilla

Depto. de Acuicultura
CIIDIR -Unidad de Sinaloa
Instituto Politécnico Nacional

Gary García Espinosa

Depto. de Medicina y Zootecnia de Aves
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Julián Everardo García Rejón

Ctro. de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi"
Universidad Autónoma de Yucatán

Gabriel Ernesto García Peña

Depto. de Etología, Fauna Silvestre
y Animales de Laboratorio
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Ramón A. González García-Conde

Centro de Investigación en Dinámica Celular
Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas
Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Ana Lorena Gutiérrez Escolano

Depto. de Infectómica y Patogénesis Molecular
CINVESTAV-IPN, Zacatenco

María Fernanda Gutiérrez Escolano

Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Instituto Mexicano del Seguro Social

Susana López Charretón

Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Instituto de Biotecnología
Universidad Nacional Autónoma de México

Juan E. Ludert

Depto. de Infectómica y Patogénesis Molecular
CINVESTAV-IPN, Zacatenco

Carlos Machain Williams

Laboratorio de Arbovirología
Ctro. de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”
Universidad Autónoma de Yucatán

Hilda Montero

Instituto Salud Pública
Universidad Veracruzana

Rafael Ojeda Flores

Depto. de Etología, Fauna Silvestre
y Animales de Laboratorio
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

César Ortega Santana

Ctro. Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Autónoma del Estado de México

Laura A. Palomares

Depto. de Medicina Molecular y Bioprocesos
Instituto de Biotecnología
Universidad Nacional Autónoma de México

Fernando I. Puerto

Ctro. de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”
Universidad Autónoma de Yucatán

Oscar Rico Chávez

Depto. de Etología, Fauna Silvestre
y Animales de Laboratorio
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Rafael Rivera Bustamante

Depto. de Ingeniería Genética
CINVESTAV-IPN, Irapuato

Juan Salas Benito

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía
Instituto Politécnico Nacional

Carlos Sandoval Jaime

Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Instituto de Biotecnología
Universidad Nacional Autónoma de México

Rosa Elena Sarmiento Silva

Depto. de Microbiología e Inmunología
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Laura Silva Rosales

Depto. de Ingeniería Genética
CINVESTAV-IPN, Irapuato

Jesús Sotomayor Bonilla

Depto. de Etología, Fauna Silvestre y Animales de Laboratorio
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Gerardo Suzán Azpiri

Depto. de Etología, Fauna Silvestre y Animales de Laboratorio
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Maria Elena Trujillo Ortega

Depto. de Medicina y Zootecnia de Cerdos
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Rebeca Vàsquez Yeomans

Instituto de Sanidad Acuícola

Gilberto Vaughan

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Anáhuac, Campus Norte

Martha Yocupicio

Ciencias Genómicas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Selene Zarate Guerra

Ciencias Genómicas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

