



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO**
**MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS
Y RECURSOS NATURALES**

**ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE NOROVIRUS CON
PATÓGENOS QUE CAUSAN SIGNOLOGÍA ENTÉRICA EN
LAS UNIDADES DE PRODUCCIÓN CUNÍCOLA DE LA
REGIÓN SUR ORIENTE DEL ESTADO DE MÉXICO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES**

PRESENTA:

ANAHÍ JIMÉNEZ RAMOS

COMITÉ DE TUTORES

Dra. Linda Guiliana Bautista Gómez. Directora
Dr. José Simón Martínez Castañeda. Co-Director
Dr. Salvador Fonseca Coronado. Tutor Adjunto

AMECAMECA DE JUÁREZ, ESTADO DE MÉXICO. JUNIO 2024.

RESÚMEN

La cunicultura es la actividad de reproducción, cría y engorde de conejos, encaminada a obtener el máximo beneficio en la venta de sus productos y subproductos. En la actualidad México se destaca entre los primeros diez países con la mayor cantidad de inventario en la producción de carne de conejo a nivel global, sin embargo, la cunicultura se ha caracterizado por la falta de diagnóstico en problemas sanitarios, los cuales se estima que generan importantes pérdidas económicas y afectan el desarrollo de esta actividad pecuaria de gran potencial financiero. Uno de los principales patógenos que desarrollan enfermedades entéricas son los NoV, este tipo de virus al igual que Rotavirus y Astrovirus son reportados durante los últimos años con potencial zoonótico, sin embargo, se desconoce la relación del reservorio y su asociación con otros patógenos entéricos. Es por ello por lo que el objetivo de esta investigación fue identificar mediante técnicas moleculares y microscópicas la presencia de patógenos entéricos en conejos y asociar su presencia con variables dependientes y de riesgo en unidades de producción cunícola de la región sur oriente del Estado de México.

ABSTRACT

Rabbit farming is the activity of reproducing, raising and fattening rabbits, aimed at obtaining the maximum profit from the sale of its products and by-products. Currently, Mexico stands out among the first ten countries with the largest amount of inventory in rabbit meat production globally, however, rabbit farming has been characterized by the lack of diagnosis of health problems, which are estimated to be They generate significant economic losses and affect the development of this livestock activity with great financial potential. One of the main pathogens that develop enteric diseases are NoV. This type of virus, like Rotavirus and Astrovirus, has been reported in recent years with zoonotic potential; however, the relationship of the reservoir and its association with other enteric pathogens is unknown. That is why the objective of this research was to identify, using molecular and microscopic techniques, the presence of enteric pathogens in rabbits and associate their presence with dependent and risk variables in rabbit production units in the southeastern region of the State of Mexico.

Contenido

1. Introducción	1
2. Revisión de la literatura.....	3
2.1 Cunicultura.....	3
2.2 Situación cunícola en Mexico.....	3
2.3 Importancia de la cunicultura.....	4
2.4 Factores que afectan el desarrollo de la cunicultura	5
2.5 Enfermedades de los conejos.....	5
2.5.1 Enfermedades bacterianas	5
2.5.2 Enfermedades por protozoos	10
2.5.3 Enfermedades helmínticas.....	13
2.5.4 Enfermedades virales.....	15
3. Planteamiento del problema.....	35
4. Justificación.....	36
5. Hipótesis.....	37
6. Objetivos	38
7. Material y métodos.....	39
7.1 Aislamiento e identificación de bacterias	40
7.2 Identificación de parásitos	41
7.3 Identificación molecular de Virus	42
7.3.1 Norovirus	42
7.3.2 Rotavirus.....	42
7.3.3 Astrovirus	43

7.4Análisis descriptivo de la asociación de Norovirus con otros patógenos y otros relacionados.....	43
8. Resultados	44
9. Discusión.....	47
10. Conclusiones	49
11. Productos.....	50
12. Referencias bibliográficas	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de <i>Eimeria</i> spp.....	12
Figura 2. Ciclo de replicación del Rotavirus.	16
Figura 3. Ciclo de replicación de Astrovirus.....	19
Figura 4. Relaciones filogenéticas de secuencias representativas de astrovirus ORF2.....	21
Figura 5. Esquema del ciclo de replicación del NoV.	24
Figura 6. Clasificación de los NoV en función de la filogenia de la proteína principal de la cápside (VP1).	26
Figura 7 . Gel de agarosa al 3% visualizado en luz UV mostrando resultado de PCR con muestras de conejos positivos a NoV.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 8. Gel de agarosa al 4% visualizado en luz UV mostrando resultado de PCR con muestras de conejos positivos a Rotavirus.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 9. Gel de agarosa al 3% visualizado en luz UV mostrando resultado de PCR con muestras de conejos positivos a Astrovirus.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 10. Asociación general de patógenos que infectaron a los conejos de la UP cunícolas.	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Oligoiniciadores empleados para la identificación de NoV en conejos.	42
Tabla 2. Asociación de NoV con otros patógenos entéricos identificados en conejos de UP cunícola del Estado de México.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 3. Relación de variantes asociadas a infecciones por diferentes patógenos en conejos con signología entérica.	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 4. Análisis estadístico de regresión logística para la asociación entre variables biológicas en conejos identificados con infecciones virales.	¡Error! Marcador no definido.

1. Introducción

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación FAO, desde 1982 recomienda que se reconozca e implemente la cunicultura en los países en desarrollo como estrategia para erradicar el hambre y la pobreza.

La cunicultura es una actividad ganadera que consiste en la reproducción, cría y engorde de conejos, encaminada a obtener el máximo beneficio en la venta de sus subproductos y productos. Esta actividad requiere poca inversión inicial, tiene ciclos de producción cortos y un potencial grande en mercado para la exportación de carne. Esta actividad pecuaria no es tradicional, pero es muy importante desde el punto de vista productivo-económico.

La producción cunícola cada día se posiciona en uno de los mejores recursos para la obtención de carne de buena calidad en la mayor parte del mundo (Abdel-baki y Al-quraishy, 2013).

Por lo antes mencionado, la carne de conejos es una alternativa excelente, pues constituye una alta fuente de proteínas de gran calidad, además también la piel y el pelo representan subproductos de alto valor para la industria artesanal y textil, respectivamente siendo este pequeño animal es uno de los pocos mamíferos que es reproducido en grandes proporciones para ser utilizado como animal de laboratorio y recientemente también como mascota de compañía (Martínez, 2004).

En la actualidad Mexico se sitúa entre los primeros diez países con el mayor inventario de producción de carne de conejo a nivel mundial, sin embargo, la cunicultura se ha caracterizado por el desconocimiento y la falta de diagnóstico en problemas que podrían resumirse en: calidad genética incierta, manejo inadecuado, trastornos sanitarios y fisiológicos frecuentes (Indesol, 2016).

La presencia de enfermedades que se presentan comúnmente en los conejos corresponde principalmente a síndromes multifactoriales y no a patologías específicas. Por ello es importante conocer el panorama de los patógenos que infectan y afectan la producción cunícola en México.

De las enfermedades más frecuentes que se identifican en la cunicultura destacan las enfermedades de tipo digestivo, generando importantes pérdidas económicas y retrasando el crecimiento del sector cunícola.

Durante la última década gracias a la implementación de técnicas moleculares se ha identificado que los norovirus (NoV's) se encuentran entre la amplia gama de los patógenos entéricos que infectan al conejo domestico (*Oryctulagus cuniculus*) (Lopez-Aguado *et al.*, 2017).

Los NoV's además son considerados la causa más común de gastroenteritis no bacteriana en todo el mundo. Y debido a la creciente implementación de técnicas moleculares se ha logrado identificar una amplia diversidad, actualmente se clasifican en 10 genogrupos, que a su vez se clasifican en más de 40 genotipos.

Los NoV's infectan al humano y a una amplia gama de huéspedes, incluidos el ganado, las mascotas y los animales salvajes, por ejemplo, mamíferos marinos y murciélagos.

2. Revisión de la literatura

2.1 Cunicultura

La cunicultura es definida como una actividad pecuaria económicamente redituable donde se obtiene un buen rendimiento con un mínimo de inversión (SADER, 2016).

La producción con mayor importancia se divide en tres aspectos (Campos, 2008).

1. Producción de carne blanca para consumo alimenticio, la cual favorece al cuerpo humano mediante la ingestión con alta cantidad de proteínas, vitaminas y minerales y bajo contenido de calorías y colesterol.
2. Producción de pelo, el cual sirve de materia prima en la elaboración de fieltro.
3. Producción de pieles, las cuales son usadas en la elaboración de abrigos, calzado, guantes y adornos.

2.2 Situación cunícola en Mexico

A nivel mundial Mexico ocupa el 9º lugar en inventario contando con 1.11 millones de cabezas y una producción de 18,297 toneladas de carne de conejo (SISS-SENASICA, 2020).

La cunicultura en Mexico se divide en tres grupos de producción tecnificada, semitecnificada y de traspatio donde esta última se caracteriza por tener deficientes medidas sanitarias (ANCUM,2010). Esta actividad pecuaria ha sido empleada como una de las principales alternativas al desabasto de alimentos y a la falta de empleo principalmente en zonas rurales del país y cuya finalidad es mitigar la pobreza (SADER, 2016).

En el 2020 en nuestro país se realizó un censo en el que se establece que existen 11, 560 unidades de producción (UP) en las que existen 108, 350 conejos domésticos. Resaltando que el Estado de Mexico destaca como principal productor, contando con un inventario de 3885 UP y un total de 293,332 animales (SENASICA, 2020).

La situación de la cunicultura en Mexico es delicada ya que recientemente enfrenta crisis asociadas a la pandemia por Covid-19 en el que varios productores tuvieron un descenso en las ventas asociadas principalmente al confinamiento, y además de este suceso se identificó

un rebrote de la Enfermedad Hemorrágica Viral de los Conejos (EHVC) enfermedad que se presentó en 1988 y que en 1993 fue erradicada del país.

2.3 Importancia de la cunicultura

La cría de conejos se está convirtiendo en una actividad importante debido a la rápida tasa de crecimiento, la capacidad productiva superior y la carne de conejos fácilmente digerible y saludable (Cullere y Dalle, 2018).

La cría y reproducción del conejo es una actividad que cumple perfectamente los requisitos de sostenibilidad necesarios para todo tipo de proyecto de desarrollo, por lo cual la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación (FAO) apoya firmemente su desarrollo sobre todo en países en vías de desarrollo como México (FAO, 1980).

La cunicultura tiene ventajas que están estrechamente relacionadas al comportamiento alimentario y productivo del conejo, así como a su fácil integración sociocultural y a su rentabilidad económica.

- El conejo es un animal herbívoro monogástrico, que practica la cecotrofia y digiere una amplia gama de alimentos fibrosos.
- Posee elevada productividad en relación con número de animales kg/año/madre, ligada a ovulación permanente inducida por cubrición, elevada prolificidad, corto periodo de gestación y de lactancia.
- El valor nutricional cárnico es elevado, bajo contenido de colesterol y grasa.
- Reducido costo de mano de obra ya que al ser animales de talla pequeña representa una actividad de fácil manejo para cualquier persona empleando mujeres, niños, ancianos e incluso personas con alguna discapacidad.
- Inversión mínima de infraestructura y equipo ya que estos pueden ser fácilmente fabricados y requieren de poco espacio.

Se estima que la población humana supere más de 9 000 millones para el 2025 por lo que habrá desabastos considerables de los recursos naturales disponibles, y con ello un aumento en la demanda de productos de origen animal, en consecuencia, deberá aumentar también la eficiencia alimentaria e implementar la cunicultura como una alternativa potencial (Branckaert, 1996).

2.4 Factores que afectan el desarrollo de la cunicultura

Según el World Rabbit Science Association (2018), la cunicultura enfrenta problemas que afectan y limitan su desarrollo, entre los más importantes son:

- Factores socioeconómicos y culturales, tales como la aceptación de la carne, así como las facilidades de comercialización.
- Escaso conocimiento y/o asesorías del aprovechamiento de los recursos disponibles que permitan la formulación de dietas alimentarias económicas y equilibradas.
- Presencia de enfermedades donde prevalecen generalmente síndromes multifactoriales.

2.5 Enfermedades de los conejos

La enfermedad se define como la disminución del funcionamiento normal de cualquier órgano y/o sistema del organismo donde se presentan un conjunto de signos particulares. La mayoría de los agentes que causan una enfermedad están presentes en el hábitat del conejo, sin embargo, la manifestación de la enfermedad en algunos conejos puede deberse a la resistencia genética que poseen frente a diversas enfermedades (El Tayeb *et al.*, 2004).

La cunicultura se presenta como una importante alternativa pecuaria para el desarrollo económico de México, su principal objetivo la cría de animales sanos (SNPC,2012).

Las enfermedades del aparato digestivo del conejo son las de mayor prevalencia las cuales generan importantes pérdidas económicas al sector cunícola (Lebas *et al.*, 2002).

2.5.1 Enfermedades bacterianas

2.5.1.1 Pasteurelisis

Es causada por *Pasteurella multocida*, un bacilo de tinción Gram negativo y es un patógeno zoonótico en humanos. La pasteurelisis es una enfermedad importante en el conejo. Históricamente, los aislados del serogrupo A se han asociado con pasteurelisis neumónica y septicémica en conejos de laboratorio; sin embargo, el capsular tipo A también se aísla de conejos que parecen clínicamente sanos (Confer *et al.*, 2001, El Tayeb *et al.*, 2004). Hasta la fecha, la pasteurelisis en conejos está causada principalmente por el serogrupo A y, en menor medida, por las cepas del serogrupo D y F (Jekl, 2021).

Los signos clínicos que se observan frecuentemente incluyen rinitis crónica, otitis media, neumonía, infecciones del tracto genital, abscesos, conjuntivitis y septicemia. La mayoría de los problemas ocurren durante la primavera y el otoño (Zhu *et al.*, 2020).

También pueden ocurrir infecciones con *Bordetella bronchiseptica*; sin embargo, se considera a *P. multocida* es el patógeno principal. Entre los factores predisponentes se asocia con el aumento de amoníaco atmosférico, gestación, enfermedades concomitantes y estrés ambiental (Confer *et al.*, 2001, Manning, 1982).

Al igual que los gatos y los perros, los conejos pueden transmitir la infección por *P. multocida* a los humanos (Per *et al.*, 2010, Silberfein *et al.*, 2006).

2.5.1.2 Estafilococosis

Es causada por *Staphylococcus aureus* son cocos gran positivos generalmente cepas hemolíticas, coagulosa positiva, en su mayoría cepas de tipo C infectan al conejo. Se caracteriza por la presencia de abscesos cutáneos, mastitis y septicemia. La colonización e infección de animales por *S. aureus* no solo es importante desde la perspectiva del bienestar animal y el impacto económico, sino que también puede conducir a la infección zoonótica de los humanos (Harrison *et al.*, 2013).

La transmisión es por contacto directo principalmente aerosoles. Los portadores pueden llegar albergar el organismo en el tracto respiratorio superior. Los posibles sitios de entrada incluyen vasos umbilicales y abrasiones cutáneas (Harcourt-Brown 2001).

2.5.1.3 Enfermedad de Tyzzer

Es causada por *Clostridium piliforme*, bacteria gran negativa, móvil, pleomórfica, bacilo formador de esporas (Pritt *et al.*, 2010). En general es una enfermedad aguda caracterizada por un brote repentino de diarrea acuosa, de alta mortalidad para los animales infectados. Los factores predisponentes incluyen mala higiene, stress y terapia con sulfonamidas. Los principales signos son diarrea acuosa con anorexia, deshidratación y muerte (Carman y Borriello, 1982).

2.5.1.4 Listeriosis

Enfermedad causada por *Listeria monocytogenes* un cocobacilo Gram positivo, móvil, formador de esporas. la infección ocurre esporádicamente como una epizootia en las unidades de producción y es caracterizada principalmente por signos como fiebre, abortos y muerte súbita de conejas al final de la gestación. Los gazapos recién nacidos infectados pueden presentar enfermedad sistémica, crecimiento atrofiado y/o desarrollar meningoencefalitis (Johansson y Freitag, 2019).

2.5.1.5 Treponematosi

Treponema paraluis-cuniculi es una especie no cultivable que infecta a conejos y causa espiroquetosis venérea o treponematosi (también conocida como sífilis de conejo, enfermedad de ventilación o cuniculosis) (Smajs *et al.*, 2011). La infección ocurre por transmisión sexual. Se caracteriza por la presencia de edema y eritema en vulva, prepucio, región anal, hocico y área peri orbitaria. No infecta a los humanos (Cunliffe-Beamer y Fox, 1981).

2.5.1.6 Bordetelosis

Enfermedad causada por *Bordetella bronchiseptica* con signología clínica respiratoria, de transmisión directa por aerosoles. Esta presente el tracto respiratorio superior e inferior de animales sanos. La enfermedad se desarrolla cuando hay coinfección con *P. multocida* (Deeb *et al.*, 1990).

2.5.1.7 Salmonelosis

Enfermedad causada por *Salmonella typhimurium* y *salmonella enteritidis*, poco frecuente en conejos, es un bacilo Gram negativo, no formadores de esporas. en general causa septicemia, diarrea, aborto y la muerte. La vía de contagio es fecal-oral. (Borrelli *et al.*, 2011). *S. Typhimurium* se aísla de animales y alimentos de origen animal (incluido el conejo) y representa el serovar prevalente aislado de la salmonelosis humana (Graziani *et al.*, 2008)

La infección por *S. typhimurium* en conejo suele causar una alta mortalidad y morbilidad tanto en hembras como en animales de engorde, especialmente antes y durante el destete (Camarda *et al.*, 2013).

2.5.1.8 Yersiniosis

Causada por *Yersenia pseudotuberculosis*, cocobacilos Gram negativos, pleomórfico móvil. Produce una infección aguda necrosis caseosa en bazo, hígado, intestinos, pulmones y riñones. La vía de contagio es mediante contacto directo ingestión de agua y/o alimentos contaminados (Mantle *et al.*, 1989).

2.5.1.9 Estreptococosis

Es una enfermedad poco frecuente y es originada por *Streptococcus* sp. Causa Síndrome septicémico agudo; absceso y osteomielitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda, convulsiones y fiebre (*S. agalactiae*) principalmente en animales jóvenes (Ren *et al.*, 2014).

2.5.1.10 Klebsiella

Es un agente ocasional que causa bronconeumonía en los conejos, miembro de la familia Enterobacteriaceae, incluye bacterias ubicuas que se encuentran tanto en el medio ambiente como en los animales (Murray *et al.*, 2003).

El conocimiento sobre la importancia de las infecciones por especies de *Klebsiella* en conejos domésticos es limitado, aunque se ha informado que *Klebsiella pneumoniae* está asociada con enteritis hemorrágica y septicemia en Italia y Francia (Boucher y Nouaille 2002, Coletti *et al.*, 2001).

2.5.1.11 Clostridiosis o enterotoxemia

Es una enfermedad ocasionada por *Clostridium perfringes*, *C. diffifile* y *C. spiroforme*. Todos bacilos anaerobios Gram positivos. En general *clostridium spiroforme* es el más común asociado a complejo de enteritis. Los signos más comunes son anorexia, distensión abdominal, emaciación y diarrea intermitente durante varios días (Peeters *et al.*, 1986).

2.5.1.12 Colibacilosis

Es causada por cepas enteropatógenas de *Escherichia coli*. Es una de las principales causas de enteritis en conejos, el microorganismo no está presente normalmente o si lo esta se encuentra en pequeñas cantidades dentro de tracto gastrointestinal de conejos lactantes y destetados (Cantey y Blake,1977). Cuando ocurre un cambio en el pH intestinal hay una rápida proliferación de bacterias (Kaper *et al.*, 2004).

Los signos clínicos de un brote son diarrea sanguinolenta y muerte súbita en conejos (García *et al.*, 2002).

Las cepas patógenas animales y humanas están estrechamente relacionadas y tienen genes de virulencia en común, por lo tanto, es importante determinar qué patotipos de *E. coli* están asociados con la enfermedad en conejos para caracterizar nuevas enfermedades y o diagnosticar, prevenir, controlar y tratar con mayor precisión la afección, para las futuras investigaciones epidemiológicas (Clermont *et al.*, 2011).

2.5.1.13 Enteropatía proliferativa

Lawsonia intracellularis es una bacteria intracelular obligada Gram negativa, curvada a en forma de espiral, que causa enteropatía proliferativa en conejos y otras especies de animales (Sait *et al.*, 2013). Que provoca diarrea con alta mortalidad en los conejos lactantes destetados y adultos (Horiuchi *et al.*, 2008).

2.5.1.14 Otras enfermedades bacterianas

Pseudomonas aeruginosa produce dermatitis exudativa humedad, abscesos, septicemia neumonía y diarrea (O'Donoghue y Whatley 1971).

Corynebacterium pyogenes y *fusobacterium necrophorum* son causantes de lesiones supurativas y ulcerativas (Arseculeratne y Navaratnam, 1975)

2.5.1.15 Complejo de enteritis

Es una enfermedad multifactorial donde un conjunto de patógenos como bacterias, virus y parásitos actúan sinérgicamente para ocasionar daño al intestino de los conejos. Se describe que en este proceso también pueden actuar toxinas asociadas a una mala dieta y/o obstrucción. Es una de las principales causas de enfermedad en animales jóvenes, tiene presentación aguda, frecuentemente es mortal y se caracteriza por heces diarreicas a gelatinosas (Huybens *et al.*, 2010).

La sobrecarga de carbohidratos puede originar la proliferación de bacterias como *E. coli*, *clostridium perfringens* o *psiforme*. Produciendo toxinas bacterianas que durante el proceso de fermentación pueden dañar la superficie de la mucosa y provocar diarrea y deshidratación seguida de la muerte (Licois *et al.*, 2005).

2.5.2 Enfermedades por protozoos

2.5.2.1 Eimeriosis

Es causada por parásitos protozoarios intracelulares obligados, del género apicomplejo *Eimeria*, es una de las enfermedades parasitarias más comunes y dañinas, lo que lleva a enormes pérdidas económicas en la industria del conejo cada año (Chapman *et al.*, 2013).

Se describen 12 especies del género *Eimeria*, que infectan al conejo y estas especies varían considerablemente en términos de morfología y patogenicidad (Pakandl, 2009, Cui *et al.*, 2017).). Los conejos de todas las edades pueden infectarse, especialmente las poblaciones jóvenes entre uno y cuatro meses de edad, con una morbilidad y mortalidad del 90% y 60%, respectivamente (Fang *et al.*, 2019; Lui, 2019). Las investigaciones de campo muestran que la tasa de infección por *Eimeria* en conejos es de hasta el 100%, generalmente con presentación de infecciones mixtas (Duszynski y Couch, 2013; Jing *et al.*, 2016).

Los signos clínicos de eimeriosis en conejos son diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, deshidratación, sepsis secundaria y muerte. Sin embargo, es común que los conejos presenten eimeriosis subclínica, caracterizada por una ingesta reducida de alimento y una menor tasa de conversión alimenticia (Coudert, 1976, Bhat *et al.*, 1996).

Las doce especies de *Eimeria* infectan conejos (*Oryctolagus cuniculus*): *E. coecicola*, *E. flavescens*, *E. intestinalis*, *E. irresidua*, *E. exigua*, *E. magna*, *E. media*, *E. perforans*, *E. piriformis*, *E. stiedai* y *E. vej dovskyi* (Pakandl, 2009) y recientemente descrita *E. kongi* (Cui *et al.*, 2017). Entre las especies, solo *E. stiedae* exhibe eimeriosis hepática como una característica única. Se desarrolla en el epitelio de los conductos biliares en el hígado y causa daño hepático extenso y mayor virulencia, mientras que las otras 11 especies parasitan en los intestinos del huésped (Pakandl 2009, Jing *et al.*, 2016, Wei *et al.*, 2020).

La identificación de las especies de *Eimeria* se realiza comúnmente mediante análisis morfológico y morfométrico de ooquistes, esporocistos y esporozoítos (Ming-Hsien *et al.*, 2010, El-Shahawi *et al.*, 2012). Sin embargo, el diagnóstico microscópico requiere mucho tiempo y la superposición de datos morfológicos y morfométricos entre diferentes especies

dificulta la identificación precisa de las especies de *Eimeria* solo por microscopía (Long y Joyner, 1984).

2.5.2.1.1 Ciclo de vida de *Eimeria*

Los ooquistes no esporulados se liberan en las heces de un animal infectado y persisten en el medio ambiente durante largos períodos. Cuando se exponen al aire, la humedad y el calor, los ooquistes pasan por un proceso de desarrollo llamado esporulación que dura de 1 a 4 días (Shirley *et al.*, 2005.) La transmisión se produce a través de la vía fecal-oral. Los conejos se infectan al ingerir ooquistes esporulados de alimentos o agua contaminados con heces, el ooquiste esporulado liberará esporocistos a medida que estos pasan al intestino delgado gracias a la digestión enzimática libera los esporozoítos, que migran a su sitio preferido de desarrollo para iniciar la invasión celular (Jeurissen *et al.*, 1996). El ciclo de desarrollo en la célula huésped comienza con dos o tres rondas de replicación asexual conocida como esquizogonía. Este proceso involucra múltiples divisiones nucleares para producir una gran célula multinuclear llamada esquizonte, a partir de la cual se forman merozoítos. Después de varias generaciones de producción de Merozoítos, el desarrollo del parásito procede con una sola ronda de replicación sexual conocida como gametogonía, formando las etapas di mórficas de macrogameto y microgameto. Finalmente, la fertilización de macrogametos/microgametos ocurre para formar un cigoto (Ferguson *et al.*, 2003). El cigoto se convertirá entonces en un ooquiste, que, después de liberarse en las heces, madura en un ooquiste esporulado infeccioso (Shirley *et al.*, 2005).

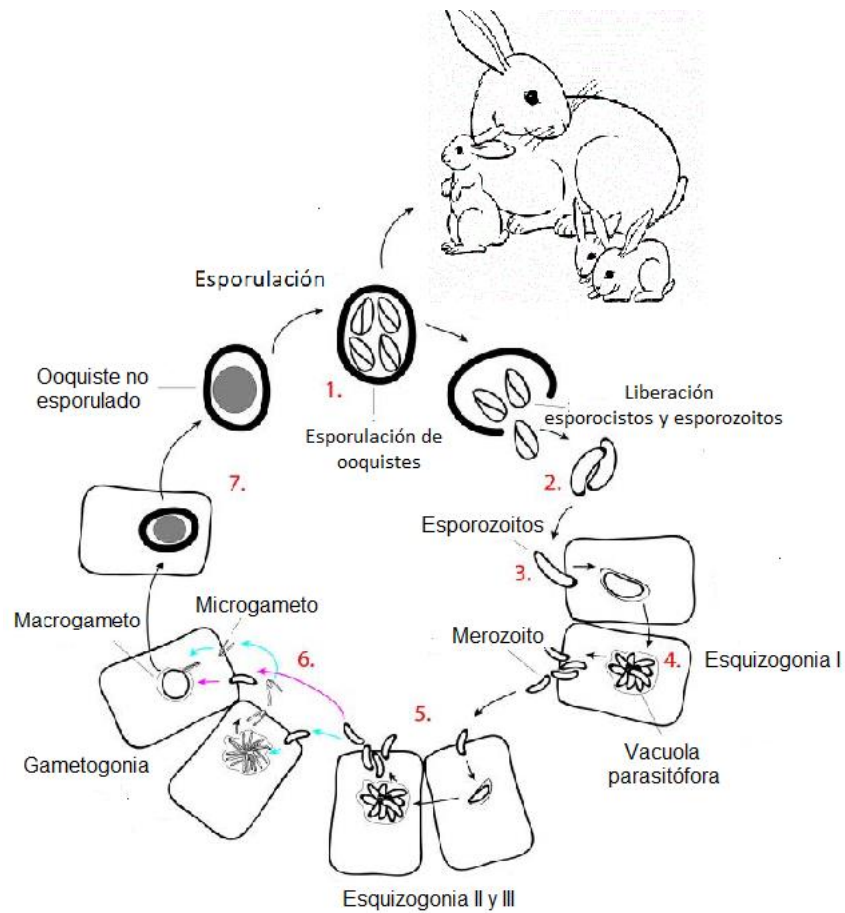


Figura 1. Ciclo de *Eimeria* spp.

El ciclo de *Eimeria* spp. inicia en la fase de (1) Esporulación de oocistos en el medio ambiente e ingestión oral de los conejos. (2) Liberación de esporocistos y esporozoítos a lo largo del tránsito en el sistema digestivo del conejo. (3) Invasión activa de esporozoítos en el epitelio intestinal y formación del trofozoíto intracelular dentro de la vacuola parasitófora. (4) Primera ronda de esquizogonia y liberación de merozoítos de primera generación. (5) Segunda y tercera ronda de esquizogonia y liberación de merozoítos de segunda y tercera generación, respectivamente. (6) Desarrollo de microgametos y macrogametos (gametogonía) y fecundación. (7) Cigoto, desarrollo del oociste y liberación al medio ambiente como oociste no esporulado.

Dadas las limitaciones del diagnóstico microscópico específico de la especie, se han desarrollado técnicas moleculares como método para la detección e identificación específica de especies de *Eimeria* spp. en conejos (Oliveira *et al.*, 2011, Yan *et al.*, 2013).

La eimeriosis es un problema común y generalizado en las unidades de producción cunícola, es una enfermedad económicamente importante y complicada, se describe que estos patógenos pueden actuar como copatogenos en otras infecciones al igual que con otras causas de enteritis los factores asociados a la infección son relacionados con la alimentación y manejo sanitario de las instalaciones (El-shahawy *et al.*, 2016, Pilarczyk *et al.*, 2020).

2.5.2.2 Criptosporidiosis

Cryptosporidium parvum es un parásito protozoario intracelular que causa enteritis grave en humanos y animales (Lacharme *et al.*, 2004). *C. parvum* se ha identificado en intestino delgado de los conejos, la infección ocurre en la mucosa epitelial intestinal y puede causar malabsorción y diarrea severa. Suele identificarse como accidental (Robinson *et al.*, 2010).

2.5.3 Enfermedades helmínticas

2.5.3.1 Oxuriasis

Passalurus ambiguus, conocido como oxiuro del conejo, pertenece a la familia *Oxyuroidea* y es uno de los nematodos de conejo y liebre más comunes con una distribución mundial (Taylor *et al.*, 2015). El principal signo que presenta es la diarrea. Los conejos arrojan huevos pegajosos, embrionados con sus heces blandas o duras (Boag *et al.*, 2001) son inmediatamente infecciosos. Los huevos de *P. ambiguus* son ovoides, tienen un color marrón claro y paredes delgadas de doble cáscara, que son asimétricas y marginalmente planas en un lado (Varga, 2013). Los conejos se infectan después de ingerir huevos infecciosos, generalmente cuando se acicalan, comen sus heces o a través de alimentos, agua y otros materiales contaminados (Abdel-Gaber *et al.*, 2019). Los oxiuros adultos suelen parasitar el ciego y el colon de los conejos (Taylor *et al.*, 2015). El período prepatente puede oscilar entre 55 y 60 días y el período de incubación suele ser de 18 días (Mehlhorn, 2016).

2.5.3.2 Cestodiosis

Los lagomorfos son huéspedes intermedios de dos especies de tenías caninas, *Taenia pisiformis* y *Taenia serialis*. Ambos cestodos son fácilmente identificables en su etapa larvaria ya que los huevos de *T. pisiformis* desarrollan un cisticerco, que consiste en una sola vejiga con un escólex, en el hígado y la cavidad peritoneal de su huésped intermediario y *T.*

serialis un cenuro, que consiste en una sola vejiga con muchos escolices, en las vísceras o tejidos subcutáneos (Bowman, 2014).

Estos parásitos tienen un ciclo de vida indirecto que involucra a los lagomorfos como huéspedes intermediarios y a los cánidos como huéspedes definitivos. Sin embargo, los roedores y primates han demostrado actuar como huéspedes intermediarios de *T. serialis*, y *T. pisiformis* también se ha detectado en especies de félidos (Arias-Hernández *et al.*, 2020).

El huésped intermediario se infecta al comer huevos del parásito excretados con las heces de los cánidos. Los huevos tragados eclosionan en el intestino delgado de este huésped. Las oncosferas liberadas pasan a través de la pared intestinal y el sistema portal hacia el hígado. Después de 2 a 4 semanas, las etapas juveniles cruzan el parénquima hepático a la cavidad abdominal, donde se desarrollan en la etapa de metacestodo (cisticerco) unida a la pared del mesenterio y el epiplón. Los quistes están llenos de líquido, con una forma globular a ovalada. El tamaño de los quistes es de $5-7 \times 5-12$ mm (Loos-Frank, 2000).

En el caso de infecciones masivas, pueden llenar toda la cavidad del cuerpo. El huésped definitivo se infecta al consumir los órganos internos de un huésped intermediario infectado con metacestodos de *T. pisiformis*. En el intestino delgado de los cánidos, las etapas larvales del parásito se convierten en gusanos adultos, que maduran después de alrededor de 6-8 semanas y comienzan a producir huevos. Las proglótides con huevos se liberan al medio ambiente con los excrementos del huésped. La infección suele ser asintomática tanto en el huésped definitivo como en el intermediario. Sin embargo, las infecciones graves pueden provocar daño hepático en el huésped intermediario y, como consecuencia, pueden ocurrir hepatitis y cirrosis (Taylor *et al.*, 2015).

Aunque la cisticercosis suele ser asintomática en lagomorfos, estudios previos mostraron que la infección por *Cysticercus pisiformis*, la etapa larvaria de *T. pisiformis*, puede causar granulomas en el hígado de conejos (Pritt *et al.*, 2012), y también se ha asociado con una pérdida de prolificidad (Hallal-Calleros *et al.*, 2016), cambios de comportamiento y disminución de la condición física en esta especie (Betancourt-Alonso *et al.*, 2011).

2.5.4 Enfermedades virales

2.5.4.1 Rotavirus

Los rotavirus (RV) son una causa importante de gastroenteritis aguda en niños pequeños y en una amplia variedad de animales (Sarah *et al.*, 2021). Los rotavirus se descubrieron por primera vez en hisopos rectales de monos y biopsias de tejido del epitelio intestinal de ratones mediante microscopía electrónica en las décadas de 1950 y 1960, respectivamente (Bishop *et al.*, 1973). Pertenecen a la familia *Sedoreoviridae* y tienen un genoma que consta de 11 segmentos de dsRNA que codifican seis proteínas estructurales (VP1-VP4, VP6 y VP7) y seis proteínas no estructurales (NSP1-NSP6) (Fortunate *et al.*, 2020). Las cepas de RVA se clasifican en genotipos G y P en función de sus genes VP7 y VP4, que codifican las dos proteínas de la cápside externa que inducen respuestas de anticuerpos. El Grupo de Trabajo de Clasificación de Rotavirus ha reconocido 58 genotipos P y 42 genotipos G (RCWG, 2023). Como resultado del reordenamiento del segmento dsRNA, los virus pueden evolucionar y potencialmente adaptarse a los humanos como un nuevo huésped lo que puede conducir potencialmente a la aparición de una cepa pandémica (Iturriza-Gómara *et al.*, 2001, Martella *et al.*, 2009).

2.5.4.1.1 Epidemiología

El genotipo G3 se ha descrito en muchas especies huésped, incluidos humanos y conejos (Bonica *et al.*, 2015).

En los animales, la infección por rotavirus puede provocar pérdidas económicas colosales debido a la disminución de la productividad del ganado (Tate *et al.*, 2012).

RV se transmite a través de la transmisión fecal-oral y la transmisión por aerosol. Los sitios de infección en el huésped son las células vellosas maduras y las células endocrinas intestinales (células cromafines intestinales) en la parte media superior del intestino delgado. Las infecciones causan la destrucción de enterocitos (pérdida de absorción de células epiteliales) y la activación del sistema nervioso entérico (ENS) por enterotoxina NSP4 (Lundgren *et al.*, 2000). Y la replicación viral también se encontró recientemente en las células epiteliales ductales de las glándulas salivales (Ghosh *et al.*, 2022).

La gravedad de la enfermedad en los brotes naturales ha sido variable. En brotes severos, los animales afectados presentan anorexia, deshidratación y diarrea acuosa a mucoide y la mortalidad puede ser bastante alta (Thouless *et al.*, 1988, Kerr y Donnelly, 2013).

Las infecciones por rotavirus de conejos domésticos son comunes, el rotavirus se puede aislar fácilmente de las heces de conejo. En las colonias infectadas endémicamente, los anticuerpos maternos contra los rotavirus se transmiten por vía transplacentaria y disminuyen alrededor del momento del destete (Brabb y Di Giacomo, 2012).

Los conejos muy jóvenes parecen estar protegidos de la infección por rotavirus por inmunidad pasiva, cuando están presentes, pero son bastante susceptibles cuando no los hay. Este es también el momento en que es más probable que estén sujetos a cambios en la dieta que pueden contribuir a un cambio en la flora microbiana (Schoeb *et al.*, 1986).

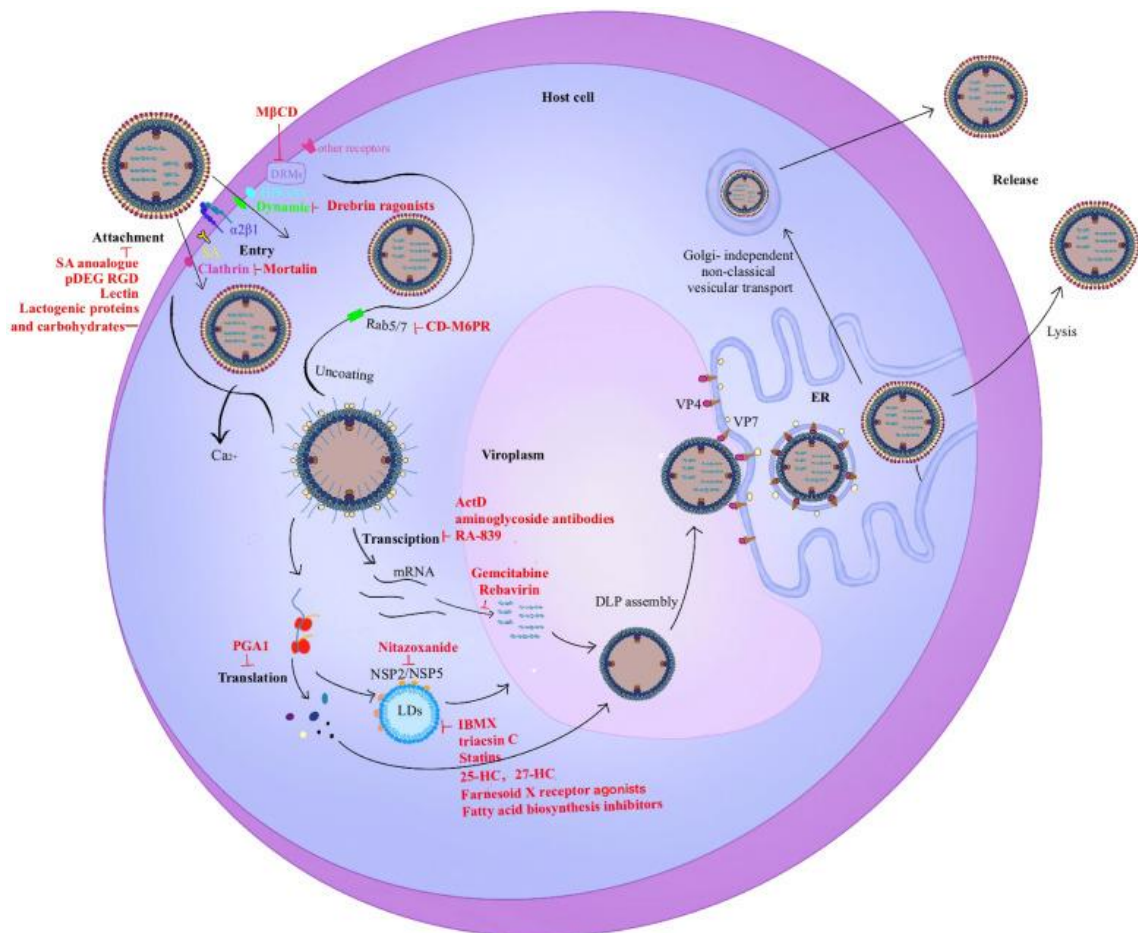


Figura 1. Ciclo de replicación del Rotavirus. (Jiang *et al.*, 2023).

La etapa de la replicación del rotavirus es compleja. 1). El primer paso en la infección es el reconocimiento del rotavirus y las moléculas de la superficie del huésped, incluido el ácido siálico, $\alpha 2\beta 1$ y los antígenos del grupo histosanguíneo (HBGA). El rotavirus invade las células a través de dos vías de endocitosis diferentes (dependiente de la clatrina o dependiente de la dinamina, dependiendo de la cepa) y un modo de penetración directa. VP5* contiene un dominio estructural hidrófobo que promueve la penetración del rotavirus en las células. 2). Las partículas de triple capa (TLP) que entran en el citoplasma entran en el endosoma y migran de endosomas tempranos (EE) a endosomas maduros (ME) y endosomas tardíos (LE) con transformación Rab5/7. Los EM existen en Rab5 y Rab7. Como el Ca^{2+} El nivel disminuye, la cápside externa viral se desintegra y las partículas de doble capa (DLP) se liberan en el citoplasma, lo que desencadena la traducción y replicación viral. 3). El viroplasma es el sitio principal de replicación y empaquetamiento del genoma del rotavirus. La interacción de NSP2/NSP5 con gotitas de lípidos (LD) es el primer paso en la formación de plásmidos virales. 4). Los DLP precursores del virus completan el ensamblaje de la cápside externa en el retículo endoplásmico (RE). 5). Las partículas virales maduras se liberan por lisis celular en células polarizadas como las células de riñón embrionario de mono MA-104. En contraste, las partículas virales maduras se liberan por gemación en células no polarizadas como las células intestinales humanas Caco-2 que no escinden las células huésped.

2.5.4.2 Astrovirus

Los astrovirus son virus, de ARN monocatenario pequeños, sin envoltura y de sentido positivo pertenecen a la familia de *Astroviridae*, son una de las principales causas de diarrea en niños, ancianos y personas inmunocomprometidas (Mitchell *et al.*, 1999).

Los genomas de los astrovirus varían aproximadamente en tamaño de 6000 a 7700 nucleótidos de longitud y contienen de 3 a 4 marcos de lectura abiertos denominados por sus siglas en inglés donde ORF1a es un polipéptido que codifica una proteasa y otras proteínas no estructurales (Cortez *et al.*, 2017). Una secuencia resbaladiza entre ORF1a y ORF1b permite el cambio de marco ribosómico y la posterior traducción de ORF1b, que codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN. ORF2 codifica las proteínas estructurales que componen la cápside viral. Algunos astrovirus también contienen un pequeño marco de

lectura abierto adicional, ORFX, que codifica una viroporina (Lulla y Firth, 2020). Durante el ciclo de replicación de los astrovirus, una cadena de ARN subgenómica que engloba a ORF2 se transcribe a través de una secuencia promotora altamente conservada y es un posible mecanismo por el cual los astrovirus regulan al alza la traducción de las proteínas de la cápside viral (Cortez *et al.*, 2017).

En la actualidad, los determinantes genéticos que afectan a los tropismos tisulares de los astrovirus son desconocidos tanto desde la perspectiva del huésped como del virus. Los receptores del huésped por los que los astrovirus ingresan a la célula no están definidos, por lo que no se puede estudiar el espectro de células potencialmente infectables en función de la expresión del receptor (Wohlgemuth *et al.*, 2019).

Algunos astrovirus, incluidos los astrovirus humanos clásicos, requieren incubación con tripsina para su propagación en cultivos celulares, lo cual sugiere que podría haber proteasas del huésped que son esenciales para completar el ciclo de vida viral (Lee y Kurtz, 1981). La tripsina se produce en mayor cantidad en el tracto gastrointestinal, y esto proporcionaría una explicación plausible de por qué la mayoría de las infecciones humanas debidas a astrovirus humanos clásicos ocurren en ese órgano (Koshikawa *et al.*, 1998).

2.5.4.2.1 Ciclo de replicación de Astrovirus

El primer paso en el ciclo de replicación del virus es la unión de la cápside del virus a un receptor en la superficie celular (Figura 3f). Sin embargo, no se conoce la identidad del receptor y tampoco se sabe si diferentes Astrovirus comparten un receptor común o si hay múltiples receptores para diferentes serotipos. Además, no se ha determinado si existen interacciones post-adhesión entre el virión y los correceptores celulares que son necesarias para la internalización del virus (Lopez y Arias, 2004).

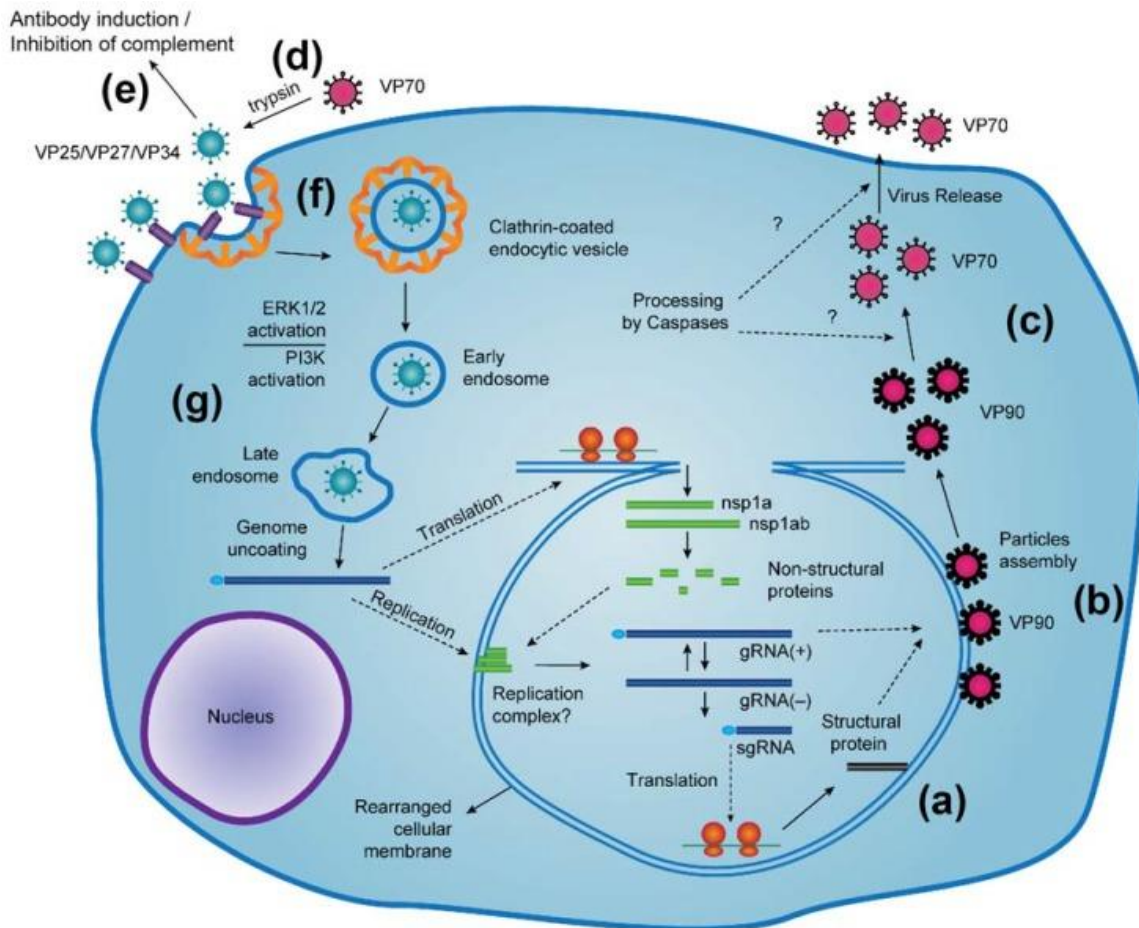


Figura 3. Ciclo de replicación de Astrovirus. (Arias y DuBois, 2017).

a) Síntesis de la proteína de la cápside de los astrovirus humanos (HAstV) de 90 kDa (VP90) a partir de ARN subgenómico viral (ARNsg); b) Ensamblaje de proteínas VP90 (180 copias) con ARN genómico viral en partículas HAstV; c) Escisión mediada por caspasas de VP90 C-terminal para formar VP70 y posterior liberación de partículas inmaduras de HAstV; d) Escisión de la proteasa extracelular de partículas inmaduras de HAstV para formar partículas de HAstV maduras e infecciosas. En cultivos celulares, la tripsina se utiliza para producir partículas HAstV maduras e infecciosas; e) Las partículas extracelulares de HAstV inducen la producción de anticuerpos del huésped e inhiben la activación del complemento del huésped; f) Adhesión y endocitosis dependiente de clatrina de partículas de HAstV; g) Descubrimiento del genoma del virus en el endosoma tardío. La quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2) y la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) se activan durante la unión o entrada en la célula de HAstV.

2.5.4.2.2 Epidemiología

Desde el descubrimiento inicial de Astrovirus en humanos en 1975 (Appleton y Higgins, 1975), se han descrito y reportado astrovirus en humanos, así como en animales domésticos y salvajes (Martella *et al.*, 2011). Los astrovirus, agentes causantes de enfermedades diarreicas en aves y mamíferos, son de creciente importancia para la salud pública. Sin embargo, siguen estando entre los virus de ARN entérico menos estudiados y existe una creciente evidencia del potencial zoonótico de los astrovirus, y esto justifica una investigación más amplia (Cortez *et al.*, 2017).

Al igual que los humanos, muchos de los animales infectados con astrovirus presentan diarrea (McNulty *et al.*, 1980; Yamaguchi *et al.*, 1979; Woode y Bridger, 1978; Snodgrass y Gray, 1977). Sin embargo, hay un subconjunto de animales que son asintomáticos como los gatos y cerdos (Hoshino *et al.*, 1981; Bridger, 1980). Al igual que los astrovirus humanos, el impacto de la infección asintomática en la epidemiología y la transmisión en astrovirus animales sigue sin estar claro.

El astrovirus del pollo se ha asociado con la condición de "pollito blanco" que causa una disminución en la tasa de eclosión y un aumento en la mortalidad y debilidad de los pollitos (Sajewicz-Krukowska *et al.*, 2016). Junto con esto, hay evidencia de encefalitis y meningitis asociadas a astrovirus en visones y vacas (Li *et al.*, 2013) y enfermedad respiratoria en terneros (Ng *et al.*, 2015). Al igual que con los virus humanos, las técnicas moleculares mejoradas conducirían a una mejor comprensión de la prevalencia y la enfermedad específica del genotipo (Johnson *et al.*, 2017).

Se ha demostrado que, a diferencia de otros virus gastrointestinales, el astrovirus no causa diarrea al dañar el epitelio intestinal y/o provocar una respuesta inflamatoria (Koci *et al.*, 2003). Más bien, la infección puede provocar diarrea al inducir la malabsorción de sodio y posiblemente al alterar la barrera epitelial intestinal (Meliopoulos *et al.*, 2016).

2.5.4.2.3 Diversidad genética

En la actualidad se reconocen dos géneros de astrovirus los cuales son avastrovirus (virus de las aves) y mamastravirus (virus de los mamíferos)(ICTV, 2023), sin embargo, también se han identificado genomas de astrovirus en muchos otros vertebrados incluidos los reptiles (Shi *et al.*, 2018), anfibios y peces (Geoghegan *et al.*, 2021). También se han identificado genomas similares a los astrovirus en las plantas, por lo cual es probable que se reclasifique a estos virus como miembros de la familia Astroviridae debido a la gran similitud genómica (Lauber *et al.*, 2019).

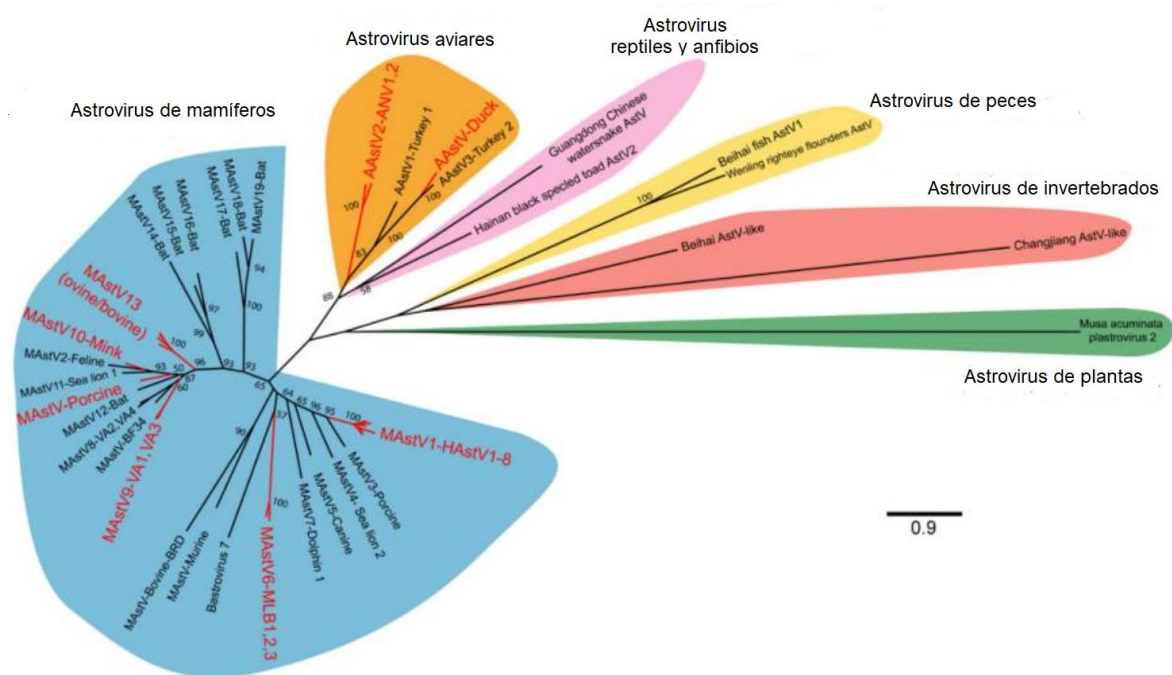


Figura 4. Relaciones filogenéticas de secuencias representativas de astrovirus ORF2. (Janowski, 2021).

Los astrovirus son virus de ARN que poseen la capacidad de evolucionar rápidamente y generar variabilidad genética para adaptarse rápidamente a nuevos nichos, su alta tasa de mutación, la capacidad de sus genomas para sufrir recombinación y la transmisión entre especies contribuyen una alta diversidad genética de las poblaciones de astrovirus. La selección positiva de mutaciones y la evolución de estas poblaciones puede ser el resultado de la de la presión inmune sobre los epítomos (especialmente en la cápside) (Strain *et al.*,

2008) para igualar la mejor composición de nucleótidos del huésped y el uso de codones después de eventos de transmisión entre especies (De Benedictis *et al.*, 2011).

Los virus de ARN tienen enzimas RdRp propensas a errores que carecen de la función de corrección que se observa en la mayoría de las ADN polimerasa (Holland *et al.*, 1982). Además de las mutaciones de nucleótidos, los genomas de las cepas de astrovirus estrechamente relacionadas pueden sufrir recombinación para generar variación genómica (Babkin *et al.*, 2012). En consecuencia, los virus de ARN suelen acumular 10^{-2} hasta 10^{-4} sustituciones por sitio de un nucleótido por año (Duffy *et al.*, 2008). Los astrovirus tienen una tasa de mutación de $(3,7 \pm 0,1) \times 10^{-3}$ sustituciones por sitio por año con $(2,8 \pm 0,1) \times 10^{-3}$ sustituciones por sitio por año para cambios sinónimos (Babkin *et al.*, 2014).

2.5.4.2.4 Transmisión entre especies

Se han detectado Astrovirus en más de 80 especies de huéspedes, y cada cepa de astrovirus puede infectar solo a una o unas pocas especies estrechamente relacionadas (Mendenhall *et al.*, 2015). Sin embargo, una especie huésped determinada a menudo puede ser infectada por una amplia gama de cepas. Entre las especies permisibles a la infección por astrovirus, se encuentran los humanos, los animales domésticos como perros, gatos, cerdos, pollos y vacas y los animales salvajes como ciervos, ratones, ratas, guepardos, leones marinos, delfines, murciélagos y pikas (De Benedictis *et al.*, 2011). Los animales de granja menos tradicionales, como los pavos, los ratones y los visones, se ven particularmente afectados por los astrovirus (De Benedictis *et al.*, 2011).

Debido a su alta estabilidad ambiental y a su prevalencia en numerosas especies animales, las oportunidades de contagio son abundantes. Los animales coprófagos, como los cerdos y los jabalíes, pueden infectarse directamente a través de la ingestión de heces de otra especie infectada (Soave y Brand, 1991). Además, los murciélagos que se posan en graneros y otras viviendas agrícolas pueden defecar e infectar al ganado, especialmente al ganado vacuno y porcino. El agua utilizada para la recreación humana o para beber podría contaminarse por escorrentía agrícola o por animales silvestres infectados (Fischer *et al.*, 2017).

El aumento de la RT-PCR y la secuenciación de los astrovirus han proporcionado información sobre su alta diversidad genética, múltiples mecanismos de generación de diversidad e identificación de la amplia gama de especies que infectan. Entre los astrovirus

humanos identificados más recientemente se encuentran especies estrechamente relacionadas con los astrovirus animales que se asocian con enfermedades extraintestinales graves y con posible transmisión zoonótica (Wohlgemuth *et al.*, 2019).

2.5.4.3 Norovirus

Los Norovirus (NoV) es uno de los 11 géneros de calicivirus, se han identificado en múltiples especies de mamíferos, incluidos los humanos (Seir *et al.*, 2023). Su nombre se deriva de la ciudad de Norwalk, Ohio, donde un brote agudo de gastroenteritis fue causado por el virus prototípico de Norwalk en 1968 (Kapikian *et al.*, 1972). Los NoV son virus de ARN, icosaédricos y de sentido positivo sin envoltura, de importancia mundial para la salud humana son la principal causa de gastroenteritis aguda epidémica, no bacteriana, sin vacuna aprobada o agente antiviral disponible (Mills *et al.*, 2023). En la actualidad la prevención es una forma efectiva para evitar las infecciones por NoV, consiste en lavado de manos y uso de desinfectantes, además, evitar el consumo de agua y alimentos contaminados en los restaurantes (Yuan *et al.*, 2021).

El genoma de NoV tiene ~ 7.5 kb de longitud y se divide en tres marcos de lectura abiertos (ORF1-3). Al entrar en las células susceptibles, la ORF1 se traduce inmediatamente como una poliproteína que es procesada co- y post-traduccionalmente por la proteasa viral para producir seis proteínas no estructurales (NS) necesarias para la replicación viral: NS1/2 (N-término), NS3 (helicasa), NS4 (3A-like), NS5 (VPg), NS6 (proteasa) y NS7 (ARN polimerasa dependiente de ARN, RdRp). ORF2, que codifica la proteína VP1 de la cápside principal, y ORF3, que codifica la proteína VP2 de la cápside menor, se traducen del ARN subgenómico. La cápside viral presenta una estructura icosaédrica $T = 3$ constituida por 90 dímeros VP1 y una cantidad indeterminada de VP2 (Thorne *et al.*, 2014).

2.5.4.3.1 Ciclo replicativo del NoV

Como paso inicial del ciclo replicativo del NoV y determinante temprano del tropismo celular, el rango de huéspedes y la patogénesis del proceso multifásico de la entrada viral comienza a través de la unión del virión a la superficie celular (Ogunsakin *et al.*, 2022).

El paradigma de que los virus sin envoltura deben lisar sus células diana para que los viriones de la progenie se liberen extracelularmente ha sido desafiado por el descubrimiento de que, entre otros virus entéricos, los NoV pueden secretarse a partir de células cultivadas dentro de

vesículas unidas a la membrana extracelular y que se eliminan en heces dentro de vesículas de origen exosomal o de membrana plasmática que presentan unidades altamente virulentas de transmisión fecal-oral (Santiana *et al.*, 2018). Un esquema de todo el ciclo de replicación del NoV se proporciona en Figura 5.

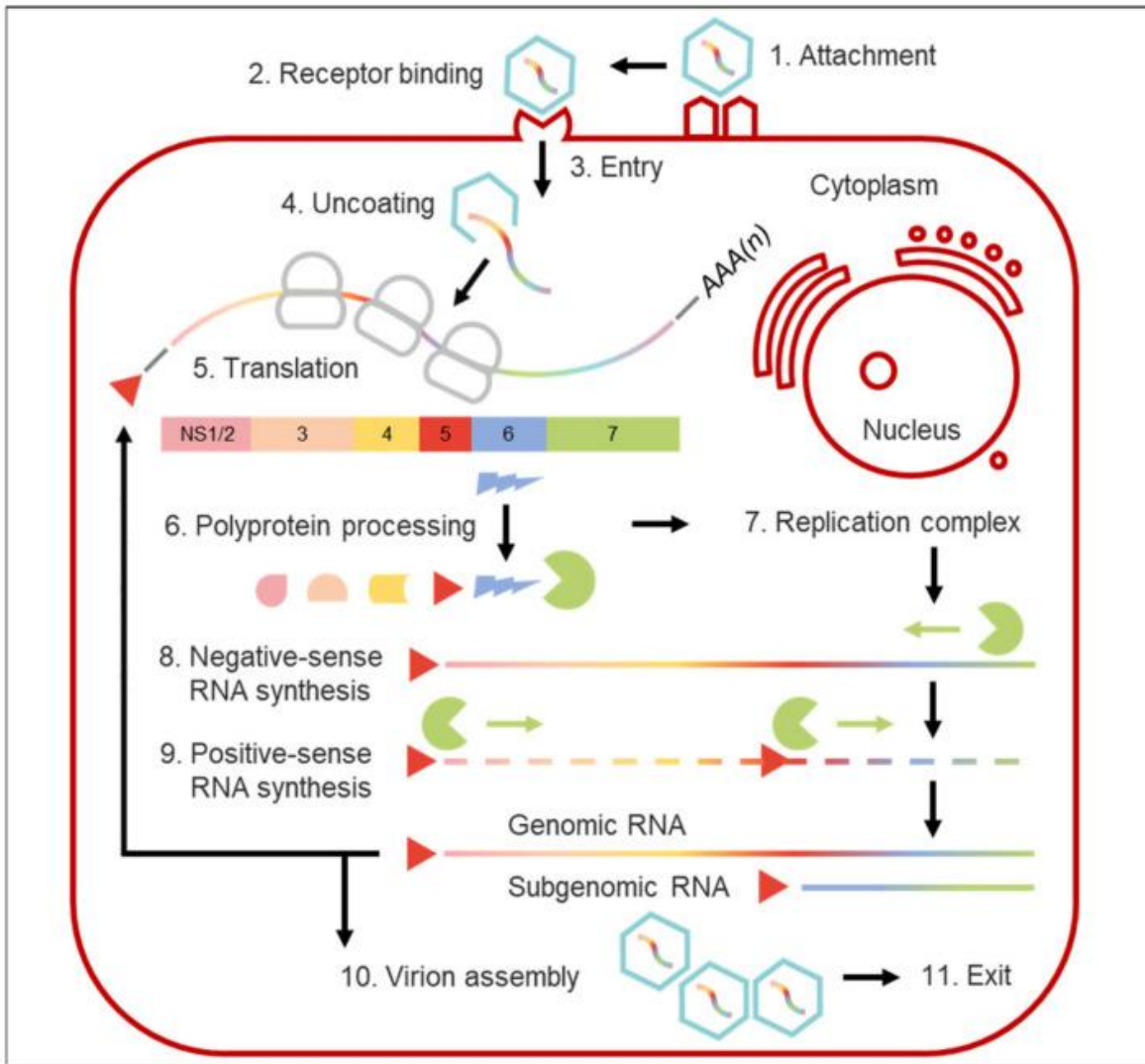


Figura 5. Esquema del ciclo de replicación del NoV. (Ludwig-Begall *et al.*, 2021).

Los NoV humanos y murinos (hexágonos turquesas) se adhieren a la superficie celular utilizando factores de unión y cofactores de carbohidratos (1). Para mediar la entrada, se requiere la unión a un receptor de proteína (2). Después de la entrada (3) y el descubrimiento (4), el genoma viral entrante se traduce a través de interacciones con la proteína VPg ligada al genoma (proteína no estructural NS5, triángulo rojo) en el extremo 5' del genoma y la

maquinaria de traducción celular (5). La poliproteína 1 de marco de lectura abierta es escindida de forma cotraduccional y postraduccional por la proteasa viral (NS6, destello azul) (6). El complejo de replicación se forma por el reclutamiento de membranas celulares a la región perinuclear de la célula, a través de interacciones con NS1/2 (forma de rosa) y NS4 (forma amarilla) (7). La replicación del genoma se produce a través de un intermediario de cadena negativa (línea discontinua) (8), y el ARN genómico y subgenómico (líneas ininterrumpidas) son generados por la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (NS7, círculo dentado verde), utilizando mecanismos de novo y dependientes de VPg o promotores internos (9). Los genomas replicados se traducen o empaquetan en la cápside (en el caso de los genomas de longitud completa), compuesta principalmente por la proteína viral 1 (VP1), para el ensamblaje del virión (10) y la salida (11).

2.5.4.3.2 Diversidad genética

NoV actualmente se clasifica en 10 genogrupos (GI a GX) y casi 50 genotipos basados en la agrupación filogenética (Chhabra *et al.*, 2019; Vinje *et al.*, 2019). Los NoV' s humanos pertenecen principalmente a los genogrupos GI, GII y GIV se subdividen en 9, 27 y 3 genotipos, respectivamente y causan gastroenteritis aguda (Chhabra *et al.*, 2019). Los cambios seriados en la proteína estructural principal del NoV (VP1) para algunos genotipos (por ejemplo, GII.4) dan lugar a la evolución molecular (deriva antigénica), evasión de la inmunidad en humanos y epidemias globales resultantes (Parra *et al.*, 2017). El creciente número de estudios epidemiológicos ha demostrado claramente que NoV GII.4 son con mucho, los más predominantes en todo el mundo (Siebenga *et al.*, 2009; Vega *et al.*, 2014; Van Beek *et al.*, 2018; Palit *et al.*, 2022), cada 2-4 años, emergen y circulan nuevas cepas a nivel mundial parcialmente ayudadas por su rápida tasa de mutación con respecto a las secuencias para VP1 los NoVs ($1,21 \times 10^{-2}$ hasta $1,41 \times 10^{-2}$ sustituciones por sitio por año) (Victoria *et al.*, 2009; Debbink *et al.*, 2013), lo que indica que la cápside viral está aparentemente bajo presión evolutiva y es responsable de la aparición de las nuevas variantes antigénicamente distintas (Debbink *et al.* 2013; Donaldson *et al.*, 2010). Aunque periódicamente surgen otros genotipos, esta diversidad genética tiene implicaciones para la salud pública, ya que ciertos genotipos se han asociado con diferentes modos de transmisión y gravedad de la enfermedad (Blanton *et al.*, 2006). Por ejemplo, la cepa GII.4, está fuertemente asociada con la transmisión de persona a persona y las epidemias (Green *et al.*,

2002) mientras que GII.6 y GII.12 son cepas más frecuentemente transmitidas por los alimentos (Verhoef *et al.*, 2015). La aparición de estas nuevas cepas GII.4 coincide con un aumento de la actividad de los brotes de NoV (Siebenga *et al.*, 2010).

A pesar de la falta de un modelo invitro para el estudio de los NoV humanos el sistema NoV en murinos ha sido importante para resaltar cómo incluso los cambios genéticos menores pueden asociarse con cambios fenotípicos dramáticos. Por ejemplo, una sola sustitución de aminoácidos en la proteína de la cápside NoV murino es suficiente para conferir letalidad en Stat1^{-/-} ratones (Bailey, Thackray y Goodfellow 2008; Wobus *et al.*, 2004). Otro ejemplo importante es el hallazgo de que un solo cambio de aminoácido en NS1/2 permitirá que persista una cepa viral aguda (Borin *et al.*, 2014). Debido a que los cambios menores en el genoma del NoV pueden alterar drásticamente la patogénesis, se necesita urgentemente el desarrollo de tratamientos antivirales y de vacunación eficaces para limitar la persistencia y transmisión del NoV, además, prevenir la aparición de nuevas variantes patogénicas.

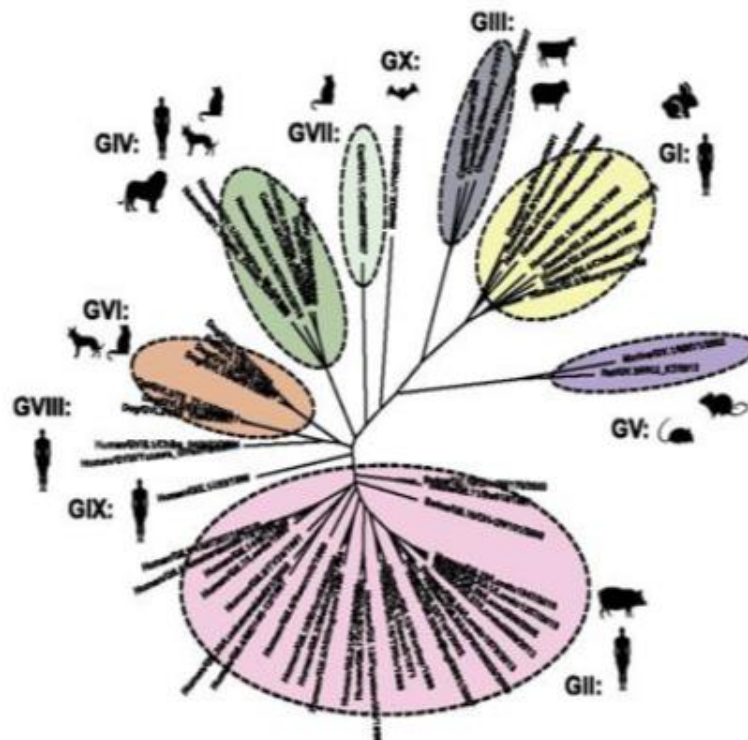


Figura 6.

Clasificación de los NoV en función de la filogenia de la proteína principal de la cápside (VP1). Los genogrupos se basan en el agrupamiento filogenético y las diferencias de aminoácidos (Modificado de Parra, 2019).

2.5.4.3.3 Epidemiología

La carga de morbilidad por NoV es sustancial y afecta a todos los grupos de edad. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han demostrado que los niños pequeños y los ancianos tienen mayor riesgo de infección (Banyai *et al.*, 2018). En los Estados Unidos, los casos esporádicos y relacionados con brotes de NoV causan aproximadamente 20 millones de enfermedades al año y en todo el mundo, se estima que 684 millones de enfermedades y 212,000 muertes ocurren cada año debido al NoV (Kirk *et al.*, 2015).

Con la dramática disminución de la gastroenteritis por rotavirus después de la introducción de las vacunas contra el rotavirus a mediados de la década de 2000, el NoV se ha convertido en la principal causa de Enfermedades Gastrointestinales Agudas (AGE) pediátricas graves en los países que han introducido la vacuna contra el rotavirus (McAtee *et al.*, 2016). La enfermedad por NoV en niños menores de 5 años le cuesta a la sociedad \$ 39.8 mil millones, casi el doble del costo para todos los demás grupos de edad combinados. Durante la última década se estimaron costos directos de salud asociados a gastroenteritis por NoV en alrededor de \$4.2 mil millones, mientras que los costos sociales son de alrededor de \$60 mil millones (Bartsch *et al.*, 2016).

Una baja dosis infecciosa de 18 partículas (Teunis *et al.*, 2008) y el alto número de viriones en las heces y/o el vómito $1,6 \times 10^{12}$ (Atmar *et al.*, 2008), combinado con una alta estabilidad ambiental ya que puede permanecer infeccioso después de la incubación a temperaturas elevadas (estable durante al menos 30 minutos a 60°C), exposición a pH bajo, solución de éter y ciclos repetidos de congelación y descongelación (Park *et al.*, 2010), también es resistente a desinfectantes de uso común, a base de etanol, triclosán y clorhexidina son algunas de las características que hacen que el NoV sea altamente transmisible y contagioso, con muchos desafíos para el control de infecciones (Richards *et al.*, 2012).

La transmisión puede ocurrir de persona a persona, ya sea a través de los alimentos o del agua. De persona a persona, la propagación puede ocurrir directamente a través de la ruta fecal-oral, ingestión de aerosoles vómito, o indirectamente a través del contacto con superficies ambientales contaminadas. Después de un corto período de incubación de 12 a 48 horas, las personas infectadas con NoV con frecuencia desarrollan síntomas agudos de gastroenteritis como náuseas, vómitos y diarrea, y ocasionalmente síntomas sistémicos como

fiebre baja, anorexia y malestar general (Atmar *et al.*, 2008). En adultos sanos, el NoV causa una enfermedad autolimitada aguda que dura de 1 a 3 días, pero, en niños, ancianos y pacientes inmunocomprometidos causa una infección de larga duración. Los NoV's son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, como los receptores de trasplantes (Boillat *et al.*, 2011; Schwartz *et al.*, 2011). Las infecciones por norovirus en bebés pueden provocar convulsiones (Medici *et al.*, 2010) y se han relacionado con enterocolitis necrosante (Turcios-Ruiz *et al.*, 2008). En adultos, la infección puede exacerbar la enfermedad inflamatoria intestinal (Khan *et al.*, 2009). Los síntomas neurológicos son poco comunes, sin embargo, se ha reportado, dolor de cabeza, rigidez en el cuello, fotofobia y obnubilación junto con síntomas gastrointestinales (CDC, 2002). Se estima que el 30% de los infectados por norovirus pueden desarrollar infección asintomática o subclínica (Atmar *et al.*, 2014). La diseminación del virus que generalmente dura entre 2 y 8 semanas en las heces (Atmar *et al.*, 2008).

La rehidratación oral sigue siendo el tratamiento de primera línea para la enfermedad no complicada y los líquidos intravenosos para los vómitos y la deshidratación graves (Glaas *et al.*, 2009). Los adultos mayores con signos de hipovolemia tienen un mayor riesgo de complicaciones y tienen más probabilidades de requerir hospitalización. El tratamiento sintomático con analgésicos, antimotilidad, antiemético y agentes antiseoretos se puede utilizar como complemento, dependiendo del tipo y la gravedad de los síntomas y la necesidad de un rendimiento continuo, como el trabajo y los viajes (Steinhoff *et al.*, 1980).

La reacción en cadena de la polimerasa y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas son métodos útiles para diagnosticar la infección por NoV (Switaj *et al.*, 2015).

2.5.4.3.4 Receptores HBGA favorecen la infección por NoV

Los virus interactúan con los receptores en la superficie celular para iniciar y coordinar la infección. La distribución de los receptores en las células huésped puede ser determinante clave del tropismo viral y la infección del huésped y de fundamental importancia para comprender la patogénesis viral. (Mills *et al.*, 2023). NoV infecta el epitelio intestinal, las células dendríticas, los macrófagos y las células T de personas inmunocomprometidas (Karandikar *et al.*, 2016) y modelos animales (Bok *et al.*, 2011; Seo *et al.*, 2017), así como las células B (Jones *et al.*, 2014).

La infección de NoV requiere de la unión a los antígenos del grupo sanguíneo (HBGA) a través de la proteína VP1 de la cápside principal como paso primario, las cápsides de NoV infeccioso consisten en 180 copias de la proteína VP1 de la cápside principal dispuestas como 90 dímeros en simetría icosaédrica. La esfera más externa de la cápside viral comprende el dominio sobresaliente (dominio P) de VP1, mientras que la esfera subyacente está hecha del dominio de shell (dominio S). La fijación a HBGA está mediada principalmente en la interfaz apical de dos dominios P que forman el dímero (dímero P) y contiene determinantes para la unión celular, la antigenicidad y/o introducción en la célula (Peters *et al.*, 2022).

Los antígenos histosanguíneos denominados HBGA son una familia de estructuras de carbohidratos fucosilados expresados en la superficie de la mayoría de las células epiteliales y son los determinantes de los sistemas de grupos sanguíneos ABO y Lewis (Ravn y Dabelsteen, 2000). Estos carbohidratos se generan a partir de precursores de disacáridos que luego reciben la adición gradual de monosacáridos con diferentes glicosiltransferasas en lugares específicos que determinan los diferentes tipos de HBGA (Marionneau *et al.*, 2002).

Se encuentran en azúcares centrales como glicoesfingolípidos (glucosa [Glc]) y glicoproteínas O de tipo mucina o mucinas (N-acetilgalactosamina [GalNAc]). Las primeras están restringidas en gran medida a la membrana plasmática, mientras que las glicoproteínas O de tipo mucina pueden estar atadas o secretadas por membrana y, por lo tanto, desempeñan un papel bastante antagónico en las infecciones por virus (Tan y Jiang, 2005).

Mientras que los HBGA expuestos a la membrana sirven como señuelos para la entrada del virus en las células, las mucinas solubles forman capas de gel viscoelástico en las superficies epiteliales y se afirma que desempeñan un papel esencial en la defensa por atrapamiento físico y químico de los patógenos (Tan y Jiang, 2005)

Los grupos sanguíneos se derivan de las cadenas de lactosamina tipo 1 o tipo 2 mediante la adición secuencial de fucosa de tipo H (α 1-2 unida a Gal) o fucosa de tipo Lewis (α 1-3/4 unida a GlcNAc). Las estructuras tipo H y Lewisb/y los glicanos sirven como sustratos para las glicosiltransferasas, añadiendo α 3-GalNAc (grupo sanguíneo A) o α 3-Gal (grupo sanguíneo B). Por lo tanto, los HBGA, como variaciones principalmente periféricas de glicanos ligados al O, en realidad representan una subfracción de la familia compleja con numerosos isómeros estructurales en varios cientos de variantes con longitudes de hasta 20

unidades de monosacáridos. El grupo sanguíneo O/H y LewisA/X Los tipos se distinguen por las diferentes conexiones de una fracción fucosa (Tan y Jiang, 2005).

La expresión de residuos de fucosa ligados a α 1,2 en las células epiteliales superficiales del intestino y en los fluidos corporales (de ahí el término secretor) depende de la actividad de la enzima FUT2, que cataliza la síntesis del antígeno H. FUT2 es una de las dos α 1,2-fucosiltransferasas humanas activas, la otra es FUT1, codificada por el gen FUT1.

El gen FUT2 se expresa predominantemente en los tejidos epiteliales (mucosas), mientras que el gen FUT1 se expresa típicamente en las células progenitoras eritropoyéticas. Los HBGA humanos controlados por FUT2 están, por lo tanto, presentes principalmente en el epitelio de la mucosa de los tractos respiratorio, genitourinario y digestivo y como oligosacáridos libres en fluidos corporales como sangre, saliva y leche (Marionneau *et al.*, 2002).

El gen FUT3 codifica una α 1,4-fucosiltransferasa que convierte el antígeno H tipo 1 en Lewis B mediante la adición de fucosa. Del mismo modo, las enzimas A o B, codificadas por los alelos A y B del gen ABO, respectivamente. Los individuos con un FUT2 no funcional se denominan no secretores, debido a la ausencia de grupos ABO (H) en la saliva y la mucosa. Por lo tanto, un no secretor que tenga grupo sanguíneo A (en los eritrocitos) no expresará el antígeno A en los tejidos de la mucosa. Estos individuos expresan Lewis A si tienen una enzima FUT3 funcional que cataliza la adición de un residuo de fucosa ligado a α 1,4 al precursor H tipo 1. Por lo tanto, los portadores homocigóticos inactivos del gen FUT3 carecen de estructuras de Lewis A - B y se denominan Lewis negativas.

El sistema HBGA humano es también altamente polimórfico y está controlado por múltiples familias de genes con alelos silenciosos. Como se mencionó anteriormente la presencia de moléculas diversificadas en las superficies celulares indica un posible mecanismo de defensa del huésped en contra de patógenos que se replican en el tracto intestinal, a pesar de ello, los NoV han desarrollado estrategias para superar el sistema de defensa del anfitrión. Y ha sido demostrado por genéticamente, lo que explica por qué las infecciones asociadas a NoV son comunes y se han extendido en todas las poblaciones del mundo (Tan y Jiang, 2005).

La asociación de HBGA con NoV se debió parcialmente a estudios epidemiológicos que sugirieron donde se identifica que los pacientes con sangre tipo O (antígeno H) son más susceptibles a la infección por el virus GI.1 (la cepa prototipo) (Hutson *et al.*, 2002), mientras que con el tipo B eran resistentes a las infecciones (Rockx *et al.*, 2005).

La diversidad genética o fenotípica de los HBGA humanos depende en gran medida del origen étnico. La expresión diferencial de los HBGA está asociada con muchas enfermedades infecciosas (Le Pendu *et al.*, 2006), con el potencial de ser un fuerte impulsor evolutivo del alto nivel de diversidad genética entre diferentes grupos de población. En poblaciones mesoamericanas la prevalencia de secretores puede ser tan alta como 95% (Lopman *et al.*, 2014).

Los receptores HBGA son los más estudiados, sin embargo, también se ha identificado la presencia de sustancias similares a HBGA que interactúan con el NoV y son denominadas sustancias poliméricas extracelulares PSE y lipopolisacáridos LPS de bacterias entéricas humanas presentes también en ambientes acuáticos, células gastrointestinales, branquias y palpos de mariscos, paredes celulares de hojas y venas de la lechuga (Amarasiri y Sano, 2019).

Las bacterias *Enterobacter* spp., incluidas *E. cloacae*, expresan sustancias similares al HBGA y los NoV se asocian con *E. cloacae* que expresa HBGA (Miura *et al.*, 2013). Los NoV también pueden asociarse con varias especies bacterianas que se encuentran en las heces humanas (Almand *et al.*, 2017), aunque no se sabe si las sustancias similares al HBGA son necesarias para las interacciones con todas las especies bacterianas. El agotamiento de la microbiota intestinal afecta la infección en los intestinos, pero no afecta la replicación en sitios secundarios de infección (Baldrige *et al.*, 2015). Estos datos sugieren que los glicanos producidos por bacterias entéricas son necesarios para la infección eficiente por NoV de las células en los intestinos, pero no para la diseminación a sitios secundarios. Al menos en humanos, la susceptibilidad al NoV depende de una mezcla de genética del huésped, especialmente aquellas que involucran a la fucosiltransferasa 2 (FUT2) (Lindesmith *et al.*, 2003) y la composición de la microbiota intestinal (Rodríguez-Díaz *et al.*, 2017). FUT2 transfiere fucosa a precursores de HBGA y los individuos con FUT2 no funcional son secretores negativos de HBGA (Lindesmith *et al.*, 2003). En humanos, la presencia de

Faecalibacterium y *Ruminococcus* spp. en el intestino se correlaciona negativamente con la infectividad de NoV en humanos (Rodríguez-Díaz *et al.*, 2017).

Si bien las bacterias afectan aspectos similares de la biología del virus (por ejemplo, una mayor estabilidad), también pueden tener efectos multifactoriales en los virus. Las bacterias entéricas afectan directamente a la infección viral, el microbiota del huésped también afecta el resultado de la infección a través de su modulación de las respuestas inmunes del huésped a la infección (Baldrige *et al.*, 2015; Baldrige *et al.*, 2017).

2.5.4.3.5 NoV humanos encontrados en animales

Nuevas variantes, genotipos y recombinantes surgen con frecuencia en la población humana, sin embargo, su origen es desconocido. Se supone que estos virus surgen de una población no muestreada (por ejemplo, pacientes asintomáticos o inmunocomprometidos o regiones demográficas de las que faltan datos de vigilancia) o de un reservorio animal (Villabrúna *et al.*, 2019); Sin embargo, se han propuesto animales como una fuente potencial, ya que se han detectado NoV humanos en especies animales. Se sabe que los genogrupos GI, GII, GIV.1, GVIII y GIX infectan a los seres humanos, mientras que se han encontrado virus de otros genogrupos en una variedad de animales: cerdos (GII.11, GII.18 y GII.19), ganado bovino (GIII.1 y GIII.2), ovino (GIII.3), roedores (GV.1 y GV.2), gatos (GIV.2, GVI.1 y GVI.2), leones (GIV.2), perros (GVI.1, GVI.2 y GVII), marsopas comunes (GNA1), leones marinos (GNA2) y murciélagos (GX). (Villabrúna *et al.*, 2021).

Sobre la base de toda la proteína de la cápside VP1, los NoV de diferentes genogrupos comparten <50% de identidad de aminoácidos, mientras que los genotipos dentro del mismo genogrupo comparten >60% de identidad de aminoácidos (Kroneman *et al.*, 2013; Chhabra *et al.*, 2019). Por lo tanto, los genotipos porcinos y felinos/caninos son de especial interés con respecto a su potencial zoonótico, ya que comparten ~70% de identidad de aminoácidos con genotipos humanos (Vinje *et al.*, 2019; Villabrúna *et al.*, 2021).

2.5.4.3.6 Identificación NoV en México

Un estudio seroepidemiológico realizado en los 90's por Jiang *et al.* (1995) donde se identificó una alta prevalencia (85%) de NoV en bebés mexicanos de 2 años, lo que indica una exposición temprana generalizada al NoV en México. Los autores mencionan que la

temprana exposición podría resultar en el desarrollo de inmunidad protectora contra la enfermedad sintomática más adelante.

En la ciudad de México se realizó la detección de NoV en 48 (56%) muestras de heces NoV positivas, 27 fueron positivas para NoV GII y dos niños fueron positivos para ambas cepas GI y GII en la misma muestra. En total, se observaron nueve genotipos diferentes. Los genotipos identificados incluyen cinco genotipos GI (GI 1, GI 3, GI 5, GI 7 y GI 14) y cuatro genotipos GII (GII 1, GII 2, GII 7 y GII 17) (12). Las cepas de NoV GII se detectó durante todo el período de 3 meses y también fue la más frecuentemente identificada en muestras de heces. El 30% de las muestras de heces recolectadas de niños asintomáticos estaban infectadas con NoV. Y el 49,2% de los niños asintomáticos tuvieron al menos una deposición positiva para NoV durante el verano (García *et al.*, 2006).

El genogrupo II del NoV se detectó en muestras recogidas de aguas residuales, la presencia de norovirus se relacionó con diarrea aguda viral en niños menores de cinco años, que habitaban las áreas muestreadas. Esto puede indicar que el agua contaminada fue potencialmente un factor de riesgo para los brotes diarreicos regionales (Delgado-Gardea *et al.*, 2017).

En México existen áreas que carecen de tratamiento de agua potable y en algunas existen deficiencias en el tratamiento, por ello beber agua contaminada puede representar una amenaza para la salud pública. Además de los virus, existen bacterias y parásitos enteropatógenos, la contaminación fecal en ambientes acuáticos se asocia con la transmisión de virus entéricos y otros agentes causales de enfermedades infecciosas (Albinana *et al.*, 2009).

Otro de los trabajos realizados sobre la identificación de los NoV reportados se realizó en Monterrey en pacientes hospitalizados con presencia de diarrea aguda donde los autores reportan que NoV fue el patógeno encontrado con mayor frecuencia (28,6%), seguido de bacterias (11,7%) y parásitos (8,3%). De las muestras positivas para norovirus, 17/49 (34,7%) pertenecen a pacientes cuyo diagnóstico primario estaba relacionado con problemas gastrointestinales (diarrea, CUCI, enfermedad ulcerosa o colitis). El genogrupo GII fue encontrado con mayor frecuencia (49/182, 26,9%), mientras que el GI se detectó en solo 4/182 (2,2%) pacientes. NoV GI se detectó solo en mujeres, una del grupo de 0 a 10 años,

otra del grupo de 21 a 30 años y dos del grupo de 41 a 50 años, y en todos los casos los pacientes fueron hospitalizados con un diagnóstico de diarrea. No se detectaron coinfecciones con este genogrup. El NoV se detectó principalmente en niños de 0 a 10 años (9/15, 60%).en este estudio también se identificaron coinfecciones entre los NoV, donde el genogrup GII y la asociación con bacterias estuvieron presentes en sólo dos casos (2/49, 4,1%), un caso con *Aeromonas* y otro con *C. difficile*. Se detectó coinfección del genogrup GII parásito-norovirus en 12,2% (6/49) de las muestras analizadas; *E. histolytica* fue el parásito encontrado con mayor frecuencia junto con NoV (3/49, 6,1%), seguido de *E. coli* (2/49, 4,1%) y *Cryptosporidium* (1/49, 2,0%). En los pacientes de 0 a 20 años no presentaron coinfecciones (Casillas-Vega *et al.*, 2020).

3. Planteamiento del problema

Norovirus se reporta en humanos y animales como la primera causa de enfermedades entéricas de origen vírico a nivel mundial (Mounts *et al.*, 2000).

Se estima que, norovirus causa aproximadamente 23 millones de gastroenteritis agudas en los Estados Unidos de America y más del 90% de las gastroenteritis de tipo no bacteriana en el mundo. La patogenicidad de norovirus se asocia a varios factores que lo clasifican como potencialmente patógeno debido a las bajas dosis de infección, resistencia natural, diversidad ambiental y la gran diversidad de especies que infecta (Qui y Wang, 2006).

En los últimos años se describe que NoV también infecta a los conejos (Lopez-Aguado *et al.*, 2017). La infección se produce en esta especie debido a que comparte algunas peculiaridades con las células epiteliales de humanos provocando enfermedad entérica en conejos (Thorne y Goodfellow, 2014).

La diarrea viral es uno de los problemas de salud que afecta a humanos y animales en igual proporción a países industrializados y no industrializados (Blomström, Ley y Jacobson, 2014).

En México y en el mundo la ganadería cunícola se enfrenta crisis asociadas a la actual pandemia por COVID19, y también al rebrote surgido de Fiebre Viral hemorrágica del conejo, lo cual ha generado importantes pérdidas económicas estimadas en millones de pesos.

4. Justificación

El fomento para la producción de proteína animal en México tiene como primordial reto desarrollar la eficacia productiva de las especies y fortalecer la producción intensiva de animales domésticos cuyas particularidades permitan una rápida y gran producción. La cunicultura es una de las actividades ganaderas que cumple con las especificaciones antes mencionadas, debido a que el conejo doméstico, es una especie que presenta grandes ventajas para su realización es ya que es una actividad de fácil manejo y de baja inversión (SADER, 2020).

La cunicultura requiere fortalecimiento en varios sectores, entre los cuales desataca el sector salud, el cual es muy importante debido a las altas pérdidas económicas asociadas principalmente con la disminución de crecimiento, reducción en la tasa de conversión alimenticia y la alta mortalidad, específicamente las enfermedades de origen digestivo son las de mayor frecuencia en las UP.

Uno de los principales patógenos que desarrollan enfermedades entéricas son los NoV, este tipo de virus al igual que Rotavirus y Astrovirus son reportados durante los últimos años con potencial zoonótico, sin embargo, se desconoce la relación del reservorio y su asociación con otros patógenos entéricos.

Los NoV tienen afinidad a los grupos HGBA denominados antígenos H tipo dos. Estos antígenos están presentes en las células epiteliales del intestino de los conejos, lo cual favorece la infección por NoV (Abrantes *et al.*, 2012, Lopez-Aguado *et al.*, 2020).

El Estado de México destaca por ser una región líder en cuanto a la producción y consumo de carne de conejo, lo cual, nos brinda la oportunidad de conocer el panorama zoonosario real de la producción cunícola y con ello apoyar el desarrollo y fortalecimiento de la cunicultura en Mexico.

5. Hipótesis

Norovirus se encuentran en asociación con otros virus, bacterias y parásitos que causan signología entérica en las unidades de producción cunícola de la región sur oriente del Estado de México.

6. Objetivos

Objetivo General

- Analizar la asociación de Norovirus con otros patógenos que causan signología entérica en las unidades de producción cunícola de la región sur oriente del Estado de México.

Objetivos Específicos

- Localizar las unidades de producción que presenten enfermedades entéricas en los conejos.
- Identificar a Norovirus en muestras de conejos con signología entérica por medio de RT-PCR.
- Detectar la presencia de virus, bacterias y parásitos mediante técnicas específicas.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de virus, bacterias y parásitos.
- Asociar las muestras positivas a Norovirus con los patógenos identificados.

7. Material y métodos

Tipo de Estudio: Descriptivo de corte transversal, comparativo, observacional y no experimental.

Tipo de muestreo: No probabilístico, a conveniencia debido a que este tipo de muestreo puede ser utilizado cuando se quiere demostrar que existe un rasgo determinado en una población.

Población de Estudio: conejos con signología entérica 30-75 días de edad, todas las razas y de ambos sexos pertenecientes a granjas cunícolas de la zona suroriente del Estado de México, siendo los municipios de estudio: Valle de Chalco, Chalco, Temamatla, Cocotitlán, Tlalmanalco, Juchitepec, Tenango del Aire, Ayapango, Amecameca, Atlautla, Ozumba, Tepetlixpa y Ecatzingo.

Periodo del estudio de campo: diciembre 2021 – mayo 2023.

Muestra de estudio: heces de conejos de granjas cunícolas del Estado de México.

Recolección de información: la información fue obtenida a través de una entrevista realizada a los propietarios de granjas cunícolas utilizando un cuestionario donde se registraron los datos epidemiológicos de interés.

Los conejos con signología entérica fueron remitidos al Laboratorio de Biotecnología, Biología Molecular y Genética del C.U UAEM Amecameca donde a los animales vivos se les realizó una evaluación sinológica antemortem y posteriormente se realizó el sacrificio humanitario de acuerdo con la norma mexicana NOM-033-SAG-ZOO-2014, mediante el aturdimiento mecánico por concusión para insensibilizar antes de causarles la muerte. Este método consiste en golpear de forma fuerte y certera la región occipital del conejo y posteriormente, se procedió a desangrar inmediatamente incidiendo en las yugulares y carótidas, provocando así la muerte del animal.

Después se procedió a tomar muestras para los diferentes microorganismos patógenos. Se tomo primeramente muestra para cultivo bacteriano en condiciones de esterilidad y posteriormente se colectaron las muestras de tejido (duodeno) para el análisis de virus y heces para el análisis de parásitos del género *Eimeria* spp.

Las muestras colectadas para parásitos y virus fueron almacenadas en congelación a -15 C para su procesamiento, análisis y almacenamiento.

7.1 Aislamiento e identificación de bacterias

La identificación bacteriana se realizó a través de métodos convencionales basados en las características fenotípicas observables como morfología, desarrollo y propiedades bioquímicas y metabólicas.

Se realizó la toma de muestras directamente de tejido de duodeno durante la necropsia (se utilizaron mecheros Bunsen para mantener un ambiente estéril y evitar la contaminación cruzada).

Se realizaron siembras por estría en cuadrante medio en agar madre donde se utilizó Agar Sangre y Agar Cerebro- Corazón, se mantuvieron en una estufa bacteriológica a 37°C por 16 horas, con la finalidad de favorecer el crecimiento bacteriano.

Transcurrido el periodo de incubación se aislaron las colonias en base a sus características morfológicas, posteriormente se realizaron tinciones de Gram para su diferenciación positiva o negativa.

Las bacterias que a la tinción Gram fueron positivas se procedían a sembrar en cajas de Agar estafilococos. Y las bacterias Gram negativas se sembraron en cajas de agar Hektoen en casos de que las colonias fueran verdes y/o rosas se procedió a sembrar en Agar *salmonella-shigella*.

Posteriormente se procedió a realizar pruebas bioquímicas para diferenciar indicadores de movilidad, utilización de citrato, fermentación de lactosa, producción de indol, producción de ácido sulfhídrico, descarboxilación de lisina y ornitina (Ramírez *et al.*, 2018).

Una vez clasificadas las colonias se sembraron en medios selectivos para su aislamiento, y finalmente se realizaron pruebas bioquímicas y una vez obtenidas las características metabólicas y morfológicas se realizó la interpretación de resultados de cada una de las bacterias aisladas.

7.2 Identificación de parásitos

Identificación de *Eimeria* spp.

Se realizó la identificación de parásitos del género *Eimeria* spp. utilizando la técnica de Mc Máster como se describe a continuación.

Técnica de Mc Máster (INIFAP, 2010).

Se utilizó para detectar cualitativa y cuantitativamente, los ooquistes de *Eimeria* spp. existentes en la muestra y los resultados obtenidos se expresaron en ooquistes por gramo de heces (OPG).

Procedimiento

- 1.- Se pesaron 2 g de las heces de diferentes partes de la muestra.
- 2.- Se agregó solución salina saturada de NaCl hasta obtener un volumen de 30 ml.
- 3.- Se agitó y mezcló la muestra con la solución saturada de NaCl.
- 4.- Se homogenizó utilizando un agitador.
- 5.- Se tomó con el gotero una muestra del sobrenadante y se colocó en la cámara de Mc Máster evitando la formación de burbujas de aire.
- 6.- Se dejó reposando durante cinco minutos, para que los ooquistes flotaran hacia la parte superior y se pegaran al cubreobjetos de la cámara.
- 7.- Se observaron al microscopio con el objetivo 10X.

Conteo del número de ooquistes

8- Se procedió a contar en zigzag, siguiendo los espacios que vienen dibujados en la cámara de Mc Máster.

- El número total de los ooquistes contados en los dos compartimentos, se dividió entre dos y se los multiplicó por 100 y así se obtuvo el número de ooquistes por gramo de heces (OPG).

7.3 Identificación molecular de Virus

7.3.1 Norovirus

Se realizó la extracción de RNA viral a partir de tejido intestinal (duodeno, yeyuno e íleon) con la técnica fenol-cloroformo con Trizol de invitrogen bajo las indicaciones del fabricante.

Posteriormente se realizó la síntesis de ADNc con el kit comercial ImProm-II™ sistema de transcripción inversa siguiendo las instrucciones del fabricante.

La identificación de Norovirus en conejos se realizó por PCR con los oligoiniciadores reportados por Kojima *et al.*, (2002) dirigidos a la región de la cápside, para la genotipificación de NoV donde se obtiene un fragmento de 300 pares de bases (pb).

Tabla 1. Oligoiniciadores empleados para la identificación de NoV en conejos.

Genotipo GI	Genotipo GII
G1SKF CTGCCCGAATTYGTAATGA	G2SKF CNTGGGAGGGCGATCGCAA
G1SKR CCAACCCARCCATTRTACA	G2SKR CCRCCNGCATRHCCRTRTACAT

Las condiciones de la PCR fueron las siguientes; desnaturalización inicial 94°C por 5 minutos • 40 ciclos: desnaturalización 94°C por 30 segundos, alineamiento 50° C por 30 segundos y extensión de 72°C por 40 segundos, con una extensión final de 72°C de 5 minutos. Los productos de PCR se separaron en geles de agarosa al 3%, utilizando una electroforesis a 100 Volts durante 30 minutos, posteriormente los geles se tiñeron con bromuro de etidio para ser visualizados en transiluminador UV.

7.3.2 Rotavirus

Se realizó la extracción de RNA viral a partir de tejido intestinal (duodeno, yeyuno e íleon) con la técnica fenol-cloroformo con Trizol de invitrogen bajo las indicaciones del fabricante.

Posteriormente se realizó la síntesis de ADNc con el kit comercial ImProm-II™ sistema de transcripción inversa siguiendo las instrucciones del fabricante.

La identificación de Rotavirus en conejos se realizó por PCR con los oligoiniciadores reportados por Nemoto *et al.*, (2015). dirigidos a la región NSP3 con amplicones de PCR del tamaño esperado (73 pb).

Las condiciones de la PCR fueron las siguientes; desnaturalización inicial 96°C por 5 minutos • 40 ciclos: desnaturalización 96°C por 30 segundos, alineamiento 50° C por 30 segundos y extensión de 72°C por 45 segundos, con una extensión final de 72°C de 10 minutos. Los productos de PCR se separaron en geles de agarosa al 4%, utilizando una electroforesis a 100 Volts durante 30 minutos, posteriormente los geles se tiñeron con bromuro de etidio para ser visualizados en transiluminador UV.

7.3.3Astrovirus

Se realizó la extracción de RNA viral a partir de tejido intestinal (duodeno, yeyuno e íleon) con la técnica fenol-cloroformo con Trizol de invitrogen bajo las indicaciones del fabricante.

Posteriormente se realizó la síntesis de ADNc con el kit comercial ImProm-II™ sistema de transcripción inversa siguiendo las instrucciones del fabricante.

La identificación de Astrovirus en conejos se realizó por PCR con los oligoiniciadores reportados por Martella *et al.*, (2011) dirigidos a la región ORF1b con amplicones de PCR del tamaño esperado (409 pb).

Las condiciones de la PCR fueron las siguientes; desnaturalización inicial 94°C por 10 minutos • 35 ciclos: desnaturalización 94°C por 30 segundos, alineamiento 50° C por 30 segundos y extensión de 72°C por 40 segundos, con una extensión final de 72°C de 5 minutos. Los productos de PCR se separaron en geles de agarosa al 3%, utilizando una electroforesis a 100 Volts durante 30 minutos, posteriormente los geles se tiñeron con bromuro de etidio para ser visualizados en transiluminador UV.

7.4Análisis descriptivo de la asociación de Norovirus con otros patógenos y otros relacionados.

Se realizó un análisis por medio de fórmulas básicas de estadística descriptiva mediante una base de datos en Excel y también se realizó un análisis estadístico en el programa Stata ® a fin de relacionar y/o asociar los resultados obtenidos en este trabajo de investigación.

8. Resultados

Los resultados de esta investigación se encuentran en:

Capítulo de libro publicado en por la Academia Internacional IAPAS cuenta con registro RENIECYT 1800606 e ISBN 978-607-98268-6-4.

INICIO · REVISTAS INTERNACIONALES · ESCUELA DE GOBIERNO · CONGRESOS INTERNACIONALES · ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Academia Internacional
IAPAS
CIENCIAS POLÍTICO-ADMINISTRATIVAS Y ESTUDIOS DE FUTURO

Academia Internacional

Ciencias Política - Administrativas y Estudios de Futuro

Actualidad y Prospectiva de la Investigación Científica en el

Norovirus, potencial zoonótico y similitud con covid-19

Anahí Jiménez Ramos¹, Linda Guisama Beatriz Gómez^{2*},
José Simón Martínez Castañeda³ y Salvadora Fonseca Coronado⁴

Resumen— Se realizó una revisión descriptiva y exploratoria sobre Norovirus (NoV) causante de las principales gastroenteritis en los los grupos de edad, la cual genera importantes pérdidas económicas a nivel mundial. Actualmente se desconoce la prevalencia de NoV, sin embargo, una combinación de métodos de investigación ha proporcionado nuevos datos sobre la modificación y la aparición de variantes en diferentes seres vivos de en el mundo. Los recientes brotes alrededor del mundo han sacado a la luz la similitud zoonótica que comparte con COVID-19.

Palabras clave— Gastroenteritis, Norovirus, zoonosis, COVID-19

2019 © IAPAS - Copyright Derechos Reservados

lapas@iapas.mx

Academia Internacional
IAPAS
CIENCIAS POLÍTICO-ADMINISTRATIVAS Y ESTUDIOS DE FUTURO

IAPAS - Número de registro RENIECYT: 1800606

f t in

Norovirus en las unidades de producción cunicola tras la pandemia por COVID-19

Norovirus in rabbit production units after the COVID-19 pandemic

Anahí Jiménez Ramos

Universidad Autónoma del Estado de México, Centro Universitario UAEM Amecameca,
México

<https://orcid.org/0009-0001-5066-2163>

ajimenezr407@alumno.uaemex.mx

***Linda Guiliana Bautista Gómez**

Universidad Autónoma del Estado de México, Centro Universitario UAEM Amecameca,
México

<https://orcid.org/0000-0002-3990-5937>

lgbautistag@uaemex.mx

*Autor correspondencia

José Simón Martínez Castañeda

Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina Veterinaria y
Zootecnia, Toluca, México

<https://orcid.org/0000-0002-3990-5937>



Salvador Fonseca Coronado

Universidad Nacional Autónoma de México

Article

FIRST WORLD RECORD OF NOROVIRUS INFECTION IN RABBITS

Anahí Jiménez Ramos¹, Gabriela López Aguado Almazán², Linda Guiliiana Bautista Gómez¹, José Simón Martínez Castañeda², Salvador Fonseca Coronado², Miguel Ángel Sánchez Ramos³, Eréndira Quintana Sánchez², Ariadna Flores Ortega³, Pedro Abel Hernández García².



Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Francisco Leanos

Received: date
 Revised: date
 Accepted: date
 Published: date



Copyright © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ University Center UAEM Amacameca, Autonomous University of the State of Mexico, Km. 2.5 Amacameca - Ayapango, Amacameca 56900, State of Mexico, Mexico.
- ² Center for Research and Advanced Studies in Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine and Zootecnia, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca-Araucamulco Road, Toluca 50295, State of Mexico, Mexico
- ³ Laboratory of Immunology and public health, Multidisciplinary Research Unit, Faculty of Higher Studies Cuautlán, National Autonomous University of Mexico, Cuautlán Itzatlil 54714, State of Mexico, Mexico.
- * Correspondence: lgbautista@uasamex.mx; ln_bag@yahoo.com.mx

Simple Summary: Norovirus (NoV) is a worldwide pathogen that infects different animal species, including humans. In rabbits, the main sign of infection is diarrhea, which causes important economic losses for rabbit farming and the potential transmission to humans. In this study, NoV was identified for the first-time in samples from rabbits, demonstrating their circulation among rabbit farms in the main intensive production area of Mexico. Monitoring of norovirus infections in rabbits allow to an early and rapid detection of new strains that could cause epidemic scenarios and contribute to a better understanding of their potential transmission to humans as well as to create public policies that support and enhance the development of rabbit farming in Mexico.

Abstract: Norovirus is one of the main etiological agents of acute epidemic and sporadic gastroenteritis. It is a highly infectious pathogen of global distribution and stands out as the most common non-bacterial cause of foodborne gastroenteritis worldwide. Thus far, it had been known to infect humans and animals such as cattle, sheep, rodents, cats, lions, dogs, porpoises, sea lions and bats. Rabbit farming in Mexico, is a livestock sector that emerges as an alternative to food shortages and lack of employment in rural areas of the country where it contributes to eradicate poverty. However, there is still a lack of public policies focused on animal health, which contributes to the best use and production of this species. Therefore, the objective of this research was to carry out detection and molecular monitoring of NoV pathogens that cause infectious gastroenteritis in rabbits in rabbit farms in Mexico and contribute to the current knowledge of the animals' health status. This has applications for the development and implementation of new and better public policies following a one health approach. In this study, we present the first record of Norovirus in rabbits, detected through highly sensitive and specific molecular techniques. Furthermore, this pathogen was frequently found in association with *Zimera* spp.

Keywords: Norovirus, rabbits, surveillance, zoonoses, Mexico.

1. Introduction

Norovirus (NoV) was first identified in 1968 in Norwalk, Ohio, through the observation of a 27-35 nm particle by electron microscopy of a stool filtrate obtained from an outbreak of non-bacterial infectious gastroenteritis [1]. NoV is currently classified within the five genera of the family *Caliciviridae*, highly infectious pathogens of global distribution and which stand out as the most common non-bacterial cause of foodborne gastroenteritis



11. Discusión

En los últimos años, un número creciente de estudios metagenómicos han llevado al descubrimiento de NoV's en nuevos huéspedes animales y parece evidente que carecemos de comprensión de la diversidad completa de norovirus y su rango de huéspedes (Hu *et al.*, 2017, Shi *et al.*, 2018).

La etiología de las afecciones intestinales sigue siendo difícil de establecer porque las causas suelen ser múltiples y los síntomas, los signos clínicos y las lesiones intestinales suelen ser comparables (Licois, 2004).

La signología clínica que predominó en los conejos que fueron positivos a NoV fue la diarrea que coincide con lo reportado para otras especies animales de granja (Wolf *et al.*, 2009, Shen *et al.*, 2012, Di Felice *et al.*, 2016) de compañía (Mesquita *et al.*, 2012, Pinto *et al.*, 2012, Takano *et al.*, 2015) y silvestres (Martella *et al.*, 2007, De Graaf *et al.*, 2017).

La presencia de diarrea no se atribuye a una etiología precisa tal como lo siguieron Cerioli y Lavazza (2006).

Se identificó a NoV en un 22% de conejos con presencia de cuadros entéricos, este porcentaje corresponde a NoV del genogrupo GI que está identificado en humano lo cual es muy probable que sea una más de las evidencias de norovirus humanos en animales, lo que sugiere que el norovirus humano podría ser una zoonosis inversa, con la identificación de ARN de norovirus humano en muestras de heces de conejos como se evidencia esta investigación y como se ha identificado en otras especies animales como mascotas (Mesquita *et al.*, 2012; Castro *et al.*, 2015), roedores (Smith *et al.*, 2012), cerdos (Wang *et al.*, 2005; Scheuer *et al.*, 2013) y ganado (Smiley *et al.*, 2003; Menon *et al.*, 2013).

La asociación de NoV se identificó con hasta cuatro patógenos diferentes a este proceso se le conoce como una enfermedad entérica multifactorial, la cual es caracterizada por una variedad de síntomas asociados a varios microorganismos que actúan en sinergia y con factores ambientales que alteran o influyen en la fisiología, el metabolismo y la respuesta inmune del conejo (Cocchi *et al.*, 2008, Martella *et al.*, 2011, García-Rubio *et al.*, 2017).

Los resultados de esta investigación difieren con lo reportado por autores como Thouless *et al.*, 1988 y Martella *et al.*, 2005 quienes sugieren que el Rotavirus podría ser la principal

causa de enfermedad entérica en conejos y también estar implicado como agente etiológico de brotes entéricos graves. Debido a que los resultados demuestran que en las unidades de producción cunícola los principales agentes patógenos asociados a estas patologías digestivas son de origen parasitario prevaleciendo la infección por *Eimeria* spp. tal como lo describe García-Rubio *et al.*, desde 2017.

Se entiende que las coinfecciones parasitarias principalmente aumentaron la gravedad de la enteritis y desencadenaron efectos sinérgicos. Y en menor porcentaje las asociaciones bacterianas principalmente *Escherichia coli* coincidiendo con lo reportado por Bennegadi *et al.*, (2000). También en 2017 García-Rubio *et al.*, hace mención sobre la baja cantidad de bacterias aisladas en conejos que cursan procesos entéricos y el cual se sigue manteniendo bajo, además coincidimos en que su presencia indica que coexisten en las infecciones entéricas de los conejos en la región sur oriente del Estado de Mexico.

En cuanto a variables relacionadas estadísticamente se identifica a *Eimeria* spp y NoV presentaron diarrea lo que comprueba la capacidad de estos patógenos de contribuir significativamente a la presencia de diarrea (Cho *et al.*, 2013).

Otra variable significativa es la identificación de mucosas isquémicas en las infecciones ocasionadas por Astrovirus, sin embargo, no hay reportes sobre estas lesiones en conejos o en otra especie animal, al igual que en humanos las lesiones originadas por virus como SARS-CoV-2 las lesiones cutáneas en pacientes con infección por son extremadamente variables y su importancia como marcador de la infección viral y del pronóstico de la enfermedad es aún objeto de debate (Ahouach *et al.*, 2020). Las lesiones mucosas están marcadamente menos estudiadas, pero existen reportes de cambios en la mucosa oral y lesiones oculares conjuntivales o corneales en pacientes diagnosticados con COVID-19, ya sea como hallazgos solitarios o en asociación con manifestaciones cutáneas, con mecanismos patogénicos poco claros, hasta la fecha (Rocheffort y Chaux, 2021).

En las infecciones virales por Norovirus, Rotavirus y Astrovirus la presencia de niños <5 años fue significativa y eso coincide con lo reportado (Mladenova *et al.*, 2010, Banyai *et al.*, 2018), además para las infecciones por NoV la presencia de personas >65 años también es significativa al ser huéspedes susceptibles (Mitchell *et al.*, 1999).

Factores predisponentes como la ausencia de filtros y de cuarentenas es significativo ya que como mencionan varios autores las medidas de prevención son necesarias para evitar el contagio y la diseminación de enfermedades virales y parasitarias (Varga, 2013).

Se sabe que los murciélagos, los roedores silvestres y las aves albergan con frecuencia patógenos que pueden causar enfermedades (Villabruna *et al.*, 2019), en el análisis estadístico realizado en este estudio si es una variable significativa para las infecciones por NoV y Rotavirus.

En consecuencia de que la producción nacional de carne de conejo es en su mayoría de traspatio (ANCUM, 2010) destacan características deficientes de infraestructura y manejo, en donde diversas especies animales se encuentran en continuo contacto, pudiendo favorecer la transmisión inter-especies de distintas enfermedades, así como la presentación de eventos zoonóticos tal como lo menciona Reynoso *et al.* en 2019 y lo cual se comprueba estadísticamente para las infecciones de tipo viral en este estudio.

El tipo de alimentación combinado con forrajes es significativo para *Eimeria* spp. debido a que estos pueden estar contaminados con ooquistes esporulados debido al mal manejo de almacenamiento de los alimentos y al uso de fertilizantes orgánicos de los campos (Pakandl, 2009).

12. Conclusiones

La implementación de técnicas moleculares nuevas y sensibles para el diagnóstico de enfermedades infecciosas reconoce a los NoV's como la principal causa de gastroenteritis epidémica no bacteriana en todo el mundo (Green *et al.*, 2002, Villabruna *et al.*, 2019).

Las infecciones por NoV son una infección común en los conejos debido a que desde 2017 se ha monitoreado e identificado la infección por NoV en los conejos del Estado de Mexico, existen reportes de nuevas cepas de NoV humano y de animales que filogenéticamente se encuentran relacionadas, sin embargo, aún queda mucho por estudiar y descubrir sobre los reservorios animales de norovirus y el potencial zoonótico de estos virus (Villabruna *et al.*, 2019).

Estos resultados proporcionan evidencia epidemiológica de sinergia entre *Eimeria* spp., Rotavirus, Norovirus, Astrovirus y *E. coli*. que, al estar presentes simultáneamente en los procesos infecciosos entéricos, estos pueden aumentar su potencial patogénico.

Se deben tomar las medidas necesarias para mejorar los métodos disponibles para estudiar los virus en los conejos con la finalidad de aumentar el conocimiento sobre este virus y permitir actividades de seguimiento adecuadas de su circulación y evolución en la población cunícola desde una perspectiva de una sola salud.

Es el primer estudio que se realiza sobre factores de riesgo relacionados en conejos domésticos con signología entérica en México.

13. Productos

14. Referencias bibliográficas

- Abrantes, J., Loo, W., Pendu, J., Esteves, P. (2012). Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): a review. *Veterinary Research*. 19 (1): 1.
- Abdel-baki, S., Al-quraishy S. (2013). Prevalence of coccidia (*Eimeria*) infection in domestic rabbits, *Oryctolagus cuniculus*, in Riyadh, Saudi Arabia. *Pakistan Journal of Zoology* 45: 13291-1333.
- Abdel-Gaber, R., Ataya, F., Fouad, D., Daoud, M., Alzuhairy, S. (2019). Prevalence, Morphological and Molecular Phylogenetic Analyses of the Rabbit Pinworm, *Passalurus ambiguus* Rudolphi 1819, in the Domestic Rabbits *Oryctolagus cuniculus*. *Acta Parasitol.* 64, 316–330.
- Ahouach, B, Harent, S, Ullmer, A, Martres, P, Bégon, E, Blum, L, Tess, O, Bachmeyer, C. (2020). Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: Are they related?. *Br J Dermatol.* 183(e31) doi: 10.1111/bjd.19168.

- Albinana, N., Clemente, P., Calgua, B., Huguet, J., Courtois, S., Girones, R. (2009). Comparison of methods for concentrating human adenoviruses, polyomavirus JC and noroviruses in source waters and drinking water using quantitative PCR. *J. Virol. Métodos*. 158:104–109. doi: 10.1016/j.jviromet.2009.02.004.
- Almand, E.A., Moore, M.D., Outlaw, J., Jaykus L.A. (2017). Human norovirus binding to select bacteria representative of the human gut microbiota. *PLoS ONE*. 12:E0173124. doi: 10.1371/journal.pone.0173124.
- Asociación Nacional de Cunicultores de México (ANCUM). (2010). Prospectiva. <http://www.ancum.org.mx/prospectiva.html>.
- Arias, CF, DuBois RM. (2017). The Astrovirus Capsid: A Review. *Viruses*. 19;9(1):15. doi: 10.3390/v9010015.
- Arias-Hernández D, García-Jiménez S, Domínguez-Roldan R, Murcia-Mejía C, Báez-Saldaña A, Hallal-Calleros C, Flores-Pérez I. (2020). Effects of *Taenia Pisiformis* Infection and Obesity on Clinical Parameters, Organometry and Fat Distribution in Male Rabbits. *Pathogens*. Oct 22;9(11):861. doi: 10.3390/pathogens9110861.
- Appleton, H., Higgins, P.G. (1975). Viruses and gastroenteritis in infants. *Lancet*. 305:1297. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92581-7.
- Amarasiri, M., Sano, D. (2019) Specific Interactions between Human Norovirus and Environmental Matrices: Effects on the Virus Ecology. *Viruses*. 5;11(3):224. doi: 10.3390/v11030224.
- 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. Infecta. Dis*. 14:1553–1557. doi: 10.3201/eid1410.080117.
- Atmar, R.L, Opekun, A.R, Gilger M.A, Estes M.K, Crawford S.E, Neill F.H, et al. (2014). Determination of the 50% human infectious dose for Norwalk virus. *J. Infectar. Dis*. 209(7):1016–22. doi: 10.1093/infdis/jit620.
- Arseculeratne, S.N., Navaratnam, C. (1975). *Corynebacterium bovis* as a pathogen in rabbits. *Res Vet Sci*. 18(2):216-7.

- Babkin, I.V., Tikunov, A.Y., Zhirakovskaia, E.V., Netesov, S.V., Tikunova, N.V. (2012). High evolutionary rate of human astrovirus. *Infect. Genet. Evol.* 12:435–442.
- Babkin, I.V., Tikunov, A.Y., Sedelnikova, D.A., Zhirakovskaia, E.V., Tikunova, N.V. (2014). Recombination analysis based on the HAstV-2 and HAstV-4 complete. *genomes.* 22:94–102.
- Bailey, D., Thackray, L.B., Goodfellow, I.G. (2008). A single amino acid substitution in the murine norovirus capsid protein is sufficient for attenuation in vivo. *J. Virol.* 82(15):7725-8. doi: 10.1128/JVI.00237-08.
- Banyai, K., Estes, M.K., Martella, V., Parashar, U. D. (2018). Viral gastroenteritis. *Lancet.* 175–186. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31128-0.
- Bartsch, S.M., Lopman, B.A., Ozawa, S., Hall, A.J., Lee, B.Y. (2016). Global economic burden of norovirus gastroenteritis. *PLoS ONE.* 11:E0151219. doi: 10.1371/journal.pone.0151219.
- Baldrige, M.T., Nice, T.J., McCune, B.T., Yokoyama, C.C., Kambal, A., Wheadon, M., Diamond, M.S., Ivanova, Y., Artyomov, M., Virgin, H.W. (2015). Commensal microbes and interferon- λ determine persistence of enteric murine norovirus infection. *Science.* 347:266–269. doi: 10.1126/science.1258025.
- Baldrige, M.T., Lee, S., Brown, J.J., McAllister, N., Urbanek, K., Dermody, T.S., Nice, T.J., Virgin, H.W. (2017). Expression of ifnlr1 on intestinal epithelial cells is critical to the antiviral effects of interferon lambda against norovirus and reovirus. *J. Virol.* 91 doi: 10.1128/JVI.02079-16.
- Bennegadi, N., Gidenne, T., Licois, D. (2000). Enteritis no específica en el conejo en crecimiento: descripción detallada e incidencia según deficiencia de fibra y estado sanitario. Actas del 7º Congreso Mundial del Conejo, Valencia, España, World Rabbit Science: Vol 8. Supp°1, vol C, 109-117.
- Betancourt-Alonso, M.A., A. Orihuela, V. Aguirre, R. Vázquez, I. Flores-Pérez. (2011). Changes in behavioural and physiological parameters associated with *Taenia pisiformis* infection in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) that may improve early detection of sick rabbits. *World Rabbit Science*, 18: 21-30.

- Bishop, R., Davidson, G.P., Holmes, I.H., Ruck, B.J. (1973). Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 302:1281–1283.
- Boag, B., Lello, J., Fenton, A., Tompkins, D.M., Hudson, P.J. (2001). Patterns of parasite aggregation in the wild European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Int. J. Parasitol.*, 31, 1421–1428.
- Boillat, B.N., Kuonen, R., Bellini, C., Manuel, O., Estrade, C., Mazza-Stalder, J., Aubert, J.D., Sahli, R., Meylan, P. (2011). Chronic norovirus gastroenteritis in a double hematopoietic stem cell and lung transplant recipient. *Transpl. Infecta. Dis.* 13(2):213–215. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00565.x.
- Bok, K., Parra, G.I., Mitra, T., Abente, E., Shaver, C.K., Boon, D., Engle, R., Yu, C., Kapikian, A.Z., Sosnovtsev, S.V., et al. (2011). Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108:325–330. doi: 10.1073/pnas.1014577107.
- Bonica, M.B., Zeller, M., Ranst, M.V., Matthijssens, J., Heylen, E. (2015). Complete Genome Analysis of a Rabbit Rotavirus Causing Gastroenteritis in a Human Infant. *Viruses* 7. doi:10.3390/v7020844
- Borin, B.N., Tang, W., Nice, T.J., McCune, B.T., Virgin, H.W., Krezel, A.M. (2014). Murine norovirus protein NS1/2 aspartate to glutamate mutation, sufficient for persistence, reorients side chain of surface exposed tryptophan within a novel structured domain. *Proteins*. 82(7):1200-9. doi: 10.1002/prot.24484.
- Borrelli, L., Fioretti, A., Ruggiero, V., Santaniello, A., Cringoli, G., Ricci, A., Barco, L., Menna, L.F., Dipineto, L. (2011). *Salmonella typhimurium* DT104 in farmed rabbits. *J. Vet. Med. Sci.* 73(3):385-7. doi: 10.1292/jvms.10-0315.
- Boucher, S., Nouaille, L. (2002) La Klebsiellose. In *Maladies des Lapins*. 2nd edn. Groupe France Agricole. pp 66-71.
- Bowman, D. (2014). *Georgis' Parasitology for Veterinarians*. (Tenth edition). USA: Saunders. 165-169 [[Links](#)].

- Bhat, T.K., Jithendran, K.P. and Kurade, N.P. (1996). Rabbit coccidiosis and its control: a review. *World Rabbit Science*, 4(1): 37-41.
- Brabb, T., Di Giacomo, R.F. (2012). Viral diseases. In: Suckow M.A., Stevens K.A., Wilson R.P., editors. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Elsevier. 365–413.
- Bridger, J.C. (1980). Detection by electron microscopy of caliciviruses, astroviruses and rotavirus-like particles in the faeces of piglets with diarrhoea. *Vet. Rec.* 107:532–533.
- Blanton, L.H., Adams, S.M., Beard, R.S., Wei, G., Bulens, S.N., Widdowson, M.A., *et al.* (2006). Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000–2004. *J. Infect. Dis.* 193(3):413–21. doi: 10.1086/499315.
- Blomström, L., Ley, C., Jacobson, M. (2014). Astrovirus as a possible cause of congenital tremor type All an piglets?. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 6 (3): 4-6.
- Camarda, A., Pupillo, A., Pugliese, N., Circella, E., Dionisi, A.M., Ricci, A., Pazzani, C. (2013). Phenotypic and genetic traits of *Salmonella enterica* subsp. serovar *Typhimurium* strains causing *salmonellosis foci* in rabbit farms from Southern Italy in 1999-2003. *Res. Vet. Sci.* 94(3):394-8. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.10.015.
- Campos, S.G. (2008). Conceptos básicos de cunicultura. Folleto. Ministerio de Agricultura y Ganadería.
- Cantey, J.R., Blake, R.K. (1977). Diarrhea due to *Escherichia coli* in the rabbit: a novel mechanism. *J. Infect. Dis.* 135:454–462.
- Carman, R.J., Borriello, S.P. (1982). *Clostridium spiroforme* isolated from rabbits with diarrhoea. *Vet. Rec.* 13;111(20):461-2. doi: 10.1136/vr.111.20.461.
- Casillas-Vega, N., Flores-Rodríguez, F., Sotelo-Coronado, I., Vera-García, M.E., García-Heredia, A., Rivas-Estilla, A.M., Lozano-Sepúlveda, S.A., García, S., Flores-Arechiga, A., Heredia N. (2020). Norovirus Is the Most Frequent Cause of Diarrhea in Hospitalized Patients in Monterrey, Mexico. *Pathogens*. 19;9(9):672. doi: 10.3390/pathogens9090672.

- Castro, T.X., Cubel, Garcia, R.C.N., Fumian, T.M., Costa, E.M., Mello, R., White, P.A., Leite, J.P.G. (2015). Detection and molecular characterization of caliciviruses (vesivirus and norovirus) in an outbreak of acute diarrhea in kittens from Brazil. *Vet. J.* 06:115–117. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.06.014.
- Ceroli, M., Lavazza, A. (2006). Viral enteritis of rabbits. In: Maertens L, Codert P, editors. Recent advances in rabbit sciences. Melle (Belgium): *COST and ILVO Publishers*. p. 181–6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2002). Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel–Afghanistan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51(22):477.
- Cocchi, M., Drigo, I., Bacchin, C., Bano, L., Barcon, B., Agnoletti, F. (2008). Toxin-genotyping of *Clostridium perfringens* strains isolated from rabbits with enteric disease. In: Proceedings of the 9th World Rabbit Congress; Verona, Italy: 10–13. Brescia (Italy): *Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zooteniche*. 921–4.
- Confer, A.W., Suckow, M.A., Montelongo, M., Dabo, S.M., Miloscio, L.J., Gillespie, A.J. (2001). Intranasal vaccination of rabbits with *Pasteurella multocida* A:3 outer membranes that express iron-regulated proteins. *Am. J. Vet. Res.* 62:697–703.
- Comité Nacional Sistema Producto Cunicola. Comité Nacional Sistema Producto Cunicola Comité Nacional Sistema Producto Cunicola <http://sistemaproductocunicola.org.mx/cunicola.html>.
- Coletti, M., Passamonti, F., del rossi, E., Franciosini, M. P. & Setta, B. (2001) *Klebsiella pneumoniae* infection in Italian rabbits. *Vet. Record* 149, 626-627.
- Cortez, V., Meliopoulos, V.A., Karlsson, E.A., Hargest, V., Johnson, C., Schultz-Cherry, S. (2017). Astrovirus Biology and Pathogenesis. *Annu. Rev. Virol.* 29;4(1):327-348. doi: 10.1146/annurev-virology-101416-041742.
- Cortes-Penfield, N.W., Ramani, S., Estes, M.K., Atmar, RL. (2017). Prospects and Challenges in the Development of a Norovirus. *Vaccine. Clin. Ther.* 39(8):1537-1549. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.002.

- Coudert, P. (1976) Les coccidioses intestinales du lapin: comparaison du pouvoir pathogène d'*Eimeria intestinalis* avec trois autres *Eimeria*. *C R Séances. Acad. Sci.* 282:2219–2222
- Cui, P., Liu, H., Fang, S., Gu, X., Wang, P., Liu, C., Tao, G., Liu, X., Suo, X. (2017). A new species of *Eimeria* (Apicomplexa: Eimeriidae) from Californian rabbits in Hebei Province, China. *Parasitol. Int.* 66(5):677-680. doi: 10.1016/j.parint.2017.06.009.
- Cunliffe-Beamer, T.L., Fox, R.R. (1981). Venereal spirochetosis of rabbits: description and diagnosis. *Lab. Anim. Sci.* 31:366–371.
- Cullere, M., Dalle, Z.A. (2018). Rabbit meat production and consumption: State of knowledge and future perspectives. *Meat. Sci.* 143:137–146. doi: 10.1016/j.meatsci.2018.04.029.
- Chapman, H.D., Barta, J.R., Blake, D., Gruber, A., Jenkins, M., Smith, N.C., *et al.* (2013). A selective review of advances in coccidiosis research. *Adv. Parasitol.* 83:93–171. doi: 10.1016/B978-0-12-407705-8.00002-1.
- Chhabra, P., De Graaf, M., Parra, G. I., Chan, M. C., Green, K., Martella, V., *et al.* (2019). Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J. Gen. Virol.* 100, 1393–1406. doi: 10.1099/jgv.0.001318.
- Clermont, O., Olier, M., Hoede, C., Diancourt, L., Brisse, S., Keroudean, M. (2011). Animal and human pathogenic *Escherichia coli* strains share common genetic backgrounds. *Infect. Genet. Evol.* 11:654–662.
- De Benedictis, P., Schultz-Cherry, S., Burnham, A., Cattoli, G. (2011). Astrovirus infections in humans and animals—molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions. *Infect. Genet. Evol.* 11:1529–1544.
- De Graaf, M., Bodewes, R., van Elk, C.E., van de Bildt, M., Getu, S., Aron, G.I., Verjans, G.M.G.M., Osterhaus A.D.M.E., van den Brand, J.M.A., Kuiken T., *et al.* (2017). Norovirus infection in harbor porpoises. *Emerg. Infect. Dis.* 23:87–91. doi: 10.3201/eid2301.161081.
- Deeb, B.J., DiGiacomo, R.F., Bernard, B.L., Silbernagel, S.M. (1990). *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* infections in rabbits. *J. Clin. Microbiol.* 28:70–75.

- Debbink, K., Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F., Costantini, V., Beltramello, M., Corti, D., *et al.* (2013). Emergence of new pandemic GII.4 Sydney norovirus strain correlates with escape from herd immunity. *J. Infect. Dis.* 208 1877–1887. Doi:10.1093/infdis/jit370.
- Delgado-Gardea, M.C.E., Tamez-Guerra, P., Gomez-Flores, R., Mendieta-Mendoza, A., Zavala-Díaz de la Serna, F.J., Contreras-Cordero, J.F., Erosa-de la Vega, G., Pérez-Recoder, M.C., Sánchez-Ramírez, B., González-Horta, C., Infante-Ramírez, R. (2017). Prevalence of Rotavirus Genogroup A and Norovirus Genogroup II in Bassaseachic Falls National Park Surface Waters in Chihuahua, Mexico. *Int J Environ Res Public Health.* 5;14(5):482. doi: 10.3390/ijerph14050482.
- Diaz, D., Vazquez-Polanco, A.M., Argueta-Donohue, J., Stephens, C.R., Jimenez-Trejo, F., Ceballos-Liceaga, S.E., Mantilla-Beniers, N. (2018). Incidence of intestinal infectious diseases due to protozoa and bacteria in Mexico: Analysis of National surveillance records from 2003 to 2012. *BioMed Res. Int.* 2018:2893012. doi: 10.1155/2018/2893012.
- Di, Felice, E., Mauroy A., Pozzo, F.D., Thiry, D., Ceci, C., Di, Martino B., Marsilio, F., Thiry, E. (2016). Bovine noroviruses: A missing component of calf diarrhoea diagnosis. *Vet. J.* 207:53–62. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.10.026.
- Donaldson, E.F., Lindesmith, L.C., Lobue, A.D., Baric, R.S. (2010). Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nat. Rev. Microbiol.* 8(3):231-41. doi: 10.1038/nrmicro2296.
- Duszynski, D.W., Couch, L. (2013). The biology and identification of the Coccidia (*Apicomplexa*) of rabbits of the world. Cambridge: *Academic Press*.
- Duffy, S., Shackelton, L.A., Holmes, E.C. (2008). Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat. Rev. Genet.* 9:267–276.
- El-Shahawi, G.A., El-Fayomi, H.M., Abdel-Haleem, H.M. (2012). Coccidiosis of domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) in Egypt: light microscopic study. *Parasitol. Res.* 110(1):251-8. doi: 10.1007/s00436-011-2479-0.
- El-shahawy, I., El-Goniemy, A., Ali, E. (2016). Epidemiological survey on mange mite of rabbits in the Southern Region of Egypt. *Sains Malays.* 45(5):745–751.

- El-Tayeb, A.B., Morishita, T.Y., Angrick, E.J. (2004). Evaluation of *Pasteurella multocida* isolated from rabbits by capsular typing, somatic serotyping, and restriction endonuclease analysis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 16:121–125.
- Fang, S., Gu, X., El-Ashram, S., Li, X., Yu, X., Guo, B. *et al.* (2019). Immune protection provided by a precocious line trivalent vaccine against rabbit *Eimeria*. *Vet Parasitol.* 2019;275:108927. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.108927.
- Ferguson, D.J., Belli, S.I., Smith, N.C., Wallach, M.G. (2003). The development of the macrogamete and oocyst wall in *Eimeria maxima*: immuno-light and electron microscopy. *I. J. Parasitol.* 33:1329–1340.
- Fischer, K., Pinho, Dos Reis, V., Balkema-Buschmann, A. (2017). Bat astroviruses: towards understanding the transmission dynamics of a neglected virus family. *Viruses.* 9
- Fortunate, M., Dioh, E.M., Mapaseka, S.L., Munene, N.M., Bonakele, M.N., Arnold, M., Augustine, M., Almaz, A., Angeline, B., Enyonam, T., Julia, S., Giliking, R.K., Ina, P., Mathiu, M.J., Jeffrey, M.M., Duncan, S.A. (2021). Whole Genome Analysis of African G12P[6] and G12P[8] Rotaviruses Provides Evidence of Porcine-Human Reassortment at NSP2, NSP3, and NSP4. *Frontiers in Microbiology* <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.604444>
- García, A., Marini, R.P., Feng, Y., Vitsky, A., Knox, K.A., Taylor, N.S. (2002). A naturally occurring rabbit model of enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced disease. *J. Infect. Dis.* 186:1682–1686.
- García, C., DuPont, H.L., Long, K.Z., Santos, J.I., Ko, G. (2006). Asymptomatic norovirus infection in Mexican children. *J. Clin. Microbiol.* 44(8):2997-3000. doi: 10.1128/JCM.00065-06.
- García-Rubio, V.G., Bautista-Gómez, L.G., Martínez-Castañeda, J.S., Romero-Núñez, C. (2017). Multicausal etiology of the enteric syndrome in rabbits from Mexico. *Rev Argent Microbiol.* 49(2):132-138. doi: 10.1016/j.ram.2017.03.001.
- Geoghegan, J.L., Di Giallonardo, F., Wille, M., Ortiz-Baez, A.S., Costa, V.A., Ghaly, T., Mifsud, J.C.O., Turnbull, O.M.H., Bellwood, D.R., Williamson, J.E., *et al.* (2021). Virome Composition in Marine Fish Revealed by Meta-transcriptomics. *Virus Evol.* 7:veab005. doi: 10.1093/ve/veab005.

- Glass, R.I., Parashar, U.D., Estes, M.K. (2009). Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 29;361(18):1776-85. doi: 10.1056/NEJMra0804575.
- Graziani, L. Busani, A.M. Dionisi, C. Lucarelli, S. Owczarek, A. Ricci, M. Mancin, A. Caprioli, I. (2008). Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* from human and animal sources in Italy, *Vet. Microbiology.* 128; 414-418, doi: 10.1016/j.vetmic.2007.10.017.
- Green, K.Y., Belliot, G., Taylor, J.L., Valdesuso, J., Lew, J.F., Kapikian, A.Z., *et al.* (2002). A predominant role for Norwalk-like viruses as agents of epidemic gastroenteritis in Maryland nursing homes for the elderly. *J. Infect. Dis.* 185(2):133–46. doi: 10.1086/338365.
- Ghosh, S., Kumar, M., Santiana, M., Mishra, A., Zhang, M., Labayo, H., *et al.* (2022). Enteric viruses replicate in salivary glands and infect through saliva. *Nature.* 607(7918):345–50. doi: 10.1038/s41586-022-04895-8.
- Harrison, E.M., Paterson, G.K., Holden, M.T.G., Larsen, J., Stegger, M., Larsen, A.R., *et al.* (2013). Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC*. *EMBO Molecular Medicine.* 5(4):509–15. doi: 10.1002/emmm.201202413.
- Harcourt-Brown, F. (2001). *Textbook of Rabbit Medicine*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann.
- Hall, A.J., Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. (2011). Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. Atlanta, GA: U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
- Hallal-Calleros, C., Morales-Montor, J., Orihuela-Trujillo, A., Togno-Peirce, C., Murcia-Mejía, C., Bielli, A., Hoffman, K.L., Flores-Pérez, F.I. (2016). *Taenia pisiformis* cysticercosis induces decreased prolificacy and increased progesterone levels in rabbits. *Vet. Parasitol.* 15;229:50-53. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.09.015.
- Holland, J., Spindler, K., Horodyski, F., Grabau, E., Nichol, S., VandePol, S. (1982). Rapid evolution of RNA genomes. *Science.* 215:1577–1585.

- Horiuchi, N., Watarai, M., Kobayashi, Y., Omata, Y., Furuoka, H. (2008). Proliferative enteropathy involving *Lawsonia intracellularis* infection in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) *J. Vet. Med. Sci.* 70:389–392.
- Hoshino, Y., Zimmer, J.F., Moise, N.S., Scott, F.W. (1981). Detection of astroviruses in feces of a cat with diarrhea. Brief report. *Arch. Virol.* 70:373–376. doi: 10.1007/BF01320252.
- Hu, D., Zhu, C., Wang, Y., Ai L., Yang, L., Ye, F., Ding, C., Chen, J., He, B., Zhu, J., *et al.* (2017). Virome analysis for identification of novel mammalian viruses in bats from Southeast China. *Sci. Rep.* 7:10917. doi: 10.1038/s41598-017-11384-w.
- Hutson, A.M., Atmar, R.L., Graham, D.Y., Estes, M.K. (2002). Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J. Infectar. Dis.* 185:1335-1337. Doi:10.1086/339883.
- Huybens, N., Houeix, J., Licois, D., Mainil, J., Marlier, D. (2011). Epizootic rabbit enteropathy: comparison of PCR-based RAPD fingerprints from virulent and non-virulent samples. *Vet. J.* 190(3):416-7. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.10.010.
- ICTV Report Consortium Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses the Online (10th) Report of the ICTV. [(accessed on 14 February 2023)]; Available online: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/.
- Indesol (2016). Manual de Cunicultura. *Prisma Comunitario*. [Manual de Cunicultura. \(indesol.cloud\)](https://indesol.cloud).
- Iturriza-Gómara, M., Isherwood, B., Desselberger, U., Gray, J. (2001). Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol.* 75:3696–3705.
- Janowski, A.B. (2021). Beyond the Gastrointestinal Tract: The Emerging and Diverse Tissue Tropisms of Astroviruses. *Viruses.* 22;13(5):732. doi: 10.3390/v13050732.
- Jekl, V. (2021). Respiratory Disorders in Rabbits. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 24:459-482. doi: 10.1016/j.cvex.2021.01.006.

- Jeurissen, S.H., Janse, E.M., Vermeulen, A.N., Vervelde, L. (1996). *Eimeria tenella* infections in chickens: aspects of host-parasite: interaction. *Vet. I. Immunopathology* 54, 231–238.
- Jiang, X., Matson, D.O., Velazquez, F.R., Calva, J.J., Zhong, W.M., Hu, J., Ruiz-Palacios, G.M., Pickering, L.K. (1995). Study of Norwalk-related viruses in Mexican children. *J. Med. Virol.* 47(4):309-16. doi: 10.1002/jmv.1890470404.
- Jiang, L., Tang, A., Song, L., Tong, Y., Fan, H. (2023). Advances in the development of antivirals for rotavirus infection. *Fron.t Immunol.* 17;14:1041149. doi: 10.3389/fimmu.2023.1041149.
- Jing, J., Liu, C., Zhu, S.X., Jiang, Y.M., Wu, L.C., Song, H.Y. (2016). Pathological and ultrastructural observations and liver function analysis of *Eimeria stiedae*-infected rabbits. *Vet. Parasitol.* 223:165–172. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.04.020.
- Johansson, J., Freitag, N. (2019). Regulation of *Listeria monocytogenes* virulence. *Microbiol. Spectr.* 7:1–20. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0064-2019.
- Johnson, C., Hargest, V., Cortez, V., Meliopoulos, V.A., Schultz-Cherry, S. (2017). Astrovirus Pathogenesis. *Viruses.* 22;9(1):22. doi: 10.3390/v9010022. PMID: 28117758; PMCID: PMC5294991.
- 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., et al. (2014) Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science.*346:755–759. doi: 10.1126/science.1257147.
- Kaper, J.B., Nataro, J.P., Mobley, H.L. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2:123–140.
- Kapikian, A.Z., Wyatt, R.G., Dolin, R., Thornhill, T.S., Kalica, A.R., Chanock, R.M. (1972). Visualization by Immune Electron Microscopy of a 27-nm Particle Associated with Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis. *J. Virol.* 10:1075–1081. doi: 10.1128/jvi.10.5.1075-1081.1972.
- Karandikar, U.C., Crawford, S.E., Ajami, N.J., Murakami, K., Kou, B., Ettayebi, K., Papanicolaou, G.A., Jongwutiwes, U., Perales, M.A., Shia, J., et al. (2016). Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. *J. Gen. Virol.* 97:2291–2300. doi: 10.1099/jgv.0.000545.

- Kerr, P.J., Donnelly, T.M. (2013). Viral infections of rabbits. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 2013;16:437–468.
- Kirk, M.D., Pires, S.M., Black, R.E., et al. (2015). World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 22 foodborne bacterial, protozoal, and viral diseases, 2010: a data synthesis. *PLoS Med.* 12:E1001921. doi: 10.1371/journal.pmed.1001921.
- Koci, M.D., Moser, L.A., Kelley, L.A., Larsen, D., Brown, C.C., Schultz-Cherry, S. (2003). Astrovirus Induces Diarrhea in the Absence of Inflammation and Cell Death. *J. Virol.* 77:11798–11808. doi: 10.1128/JVI.77.21.11798-11808.2003.
- Koshikawa, N., Hasegawa, S., Nagashima, Y., Mitsuhashi, K., Tsubota, Y., Miyata, S., Miyagi, Y., Yasumitsu, H., Miyazaki, K. (1998). Expression of Trypsin by Epithelial Cells of Various Tissues, Leukocytes, and Neurons in Human and Mouse. *Am. J. Pathol.* 153:937–944. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65635-0.
- Khan, R.R., Lawson, A.D., Minnich, L.L., Martin, K., Nasir, A., Emmett, M.K., Welch, C.A., Udall, J.N.(2009). Gastrointestinal norovirus infection associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 48(3):328–333. doi: 10.1097/mpg.0b013e31818255cc.
- Kroneman, A., Vega E., Vennema, H., Vinjé, J., White, P.A., Hansman, G., Green, K., Martella, V., Katayama, K., Koopmans, M. (2013). Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Arch. Virol.* 158:2059–2068. doi: 10.1007/S00705-013-1708-5.
- Ladron de Guevara, O.S., Perez-Rivero, J.J., Perez-Martinez, M., Flores-Perez, F.I., Romero-Callejas, E. (2019). *Eimeria* spp. in broiler rabbit: seasonal prevalence in the backyard farms of the State of Mexico. *Vet Ital.* 30;55(2):183-187. doi: 10.12834/VetIt.443.2154.3.
- Lacharme, L, Villar, V., Rojo-Vazquez, F.A., Suárez, S. (2004). Complete development of *Cryptosporidium parvum* in rabbit chondrocytes (VELI cells). *Microbes Infect.* 6(6):566-71. doi: 10.1016/j.micinf.2004.02.016. PMID: 15158190.
- Lebas, F, Rochabeaut, H, Gidenne, T, Licois, D. (2002). La maîtrise de l'entérocologie progresse. *Cuniculture.* 29 (2) (164): 81-4.

- Le Pendu, J., Ruvoen-Clouet, N., Kindberg, E., Svensson, L. (2006). Mendelian resistance to human norovirus infections. *Semin. Immunol.* 18:375–386. doi:10.1016/J.SMIM.2006.07.009.
- Lee, T.W., Kurtz, J.B. (1981). Serial Propagation of Astrovirus in Tissue Culture with the Aid of Trypsin. *J. Gen. Virol.* 57:421–424. doi: 10.1099/0022-1317-57-2-421.
- Licois, D. (2004). Domestic rabbit enteropathies. In: Proceedings of the 8th Congress of the World Veterinary Rabbit Association (WRSA); Puebla, Mexico; 2004 Sept 7–11. Puebla (Mexico): the Association p. 385–403.
- Li, L., Diab, S., McGraw, S., Barr, B., Traslavina, R., Higgins, R., Talbot, T., Blanchard, P., Rimoldi, G., Fahsbender, E., *et al.* (2013). Divergent astrovirus associated with neurologic disease in cattle. *Emerg. Infect. Dis.* 19:1385–1392. doi: 10.3201/eid1909.130682.
- Lindsmith, L., Moe, C., Marionneau, S., Ruvoen, N., Jiang, X., Lindblad, L., Stewart, P., LePendu, J., Baric, R. (2003). Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat. Med.* 9:548–553. doi: 10.1038/NM860.
- Liu, X. (2019). Coccidiosis in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) In: Pakandl M, Liu X, editors. *Coccidiosis in livestock, poultry, companion animals, and humans*. Florida: CRC Press;159–168. [[Google Scholar](#)].
- Long, P.L., Joyner, L.P. (1984). Problems in the identification of species of *Eimeria*. *J Protozool.* 31(4):535-41. doi: 10.1111/j.1550-7408.1984.tb05498.x.
- Lopez, S., Arias, C.F. (2004). Multistep entry of rotavirus into cells: A versaillesque dance. *Trends Microbiol.* 12:271–278. doi: 10.1016/j.tim.2004.04.003.
- López-Aguado, A.G., Bautista, G.L.G., Martínez, C.J.S., y Salvador, F.C. (2017). Diagnóstico molecular de Norovirus y Astrovirus en conejos de la zona sur-oriente del Estado de México. Tesis. Universidad Autónoma del Estado de México. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/67847>, Consultado: 20 feb 2022.
- López-Aguado, A.G., Bautista, G.L.G., Martínez, C.J.S., y Salvador, F.C. (2021). Genotipificación de Norovirus presente en conejos del Estado de México. Tesis de doctorado en ciencias agropecuarias y recursos naturales Universidad Autónoma del Estado de México.

- Lopman, B.A., Trivedi, T., Vicuna, Y., Costantini, V., Collins, N., Gregoricus, N., Parashar, U., Sandoval, C., Broncano, N., Vaca M., et al. (2014). Norovirus Infection and Disease in an Ecuadorian Birth Cohort: Association of Certain Norovirus Genotypes With Host FUT2 Secretor Status. *J. Infect. Dis.* 211:1813–1821. doi: 10.1093/infdis/jiu672.
- Loos-Frank, B. (2000). An up-date of Verster’s (1969) “Taxonomic revision of the genus *Taenia Linnaeus*” (Cestoda) in table format. *Syst. Parasitol.* 45, 155–183.
- Ludwig-Begall, LF, Mauroy, A, Thiry, E. (2021). Noroviruses-The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery. *Viruses.* 4;13(8):1541. doi: 10.3390/v13081541.
- Lundgren, O., Peregrin, A.T., Persson, K., Kordasti, S., Uhnoo, I., Svensson, L. (2000). Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science.* 287(5452):491–5. doi: 10.1126/science.287.5452.491.
- Lulla, V., Firth, A.E. (2020). A Hidden Gene in Astroviruses Encodes a Viroporin. *Nat. Commun.* 11:4070. doi: 10.1038/s41467-020-17906-x.
- Martella, V., Ciarlet, M., Lavazza, A., Camarda, A., Lorusso, E., Terio, V., Ricci, D., Cariola, F., Gentile, M., Cavalli, A., Camero, M., Decaro, N., Buonavoglia, C. (2005). Lapine rotaviruses of the genotype P[22] are widespread in Italian rabbitries. *Vet Microbiol.* 111:117–124.
- Martella, V., Campolo, M., Lorusso, E., Cavicchio, P., Camero, M., Bellacicco, A.L., Decaro, N., Elia, G., Greco, G., Corrente, M., et al. (2007) Norovirus in captive lion cub (*Panthera leo*) *Emerg. Infect. Dis.* 13:1071–1073. doi: 10.3201/eid1307.070268.
- Martella, V., Bányai, K., Matthijnsens, J., Buonavoglia, C., Ciarlet, M. (2009). Zoonotic aspects of rotaviruses. *Vet. Microbiol.* doi:10.1016/j.vetmic.2009.08.028.
- Martella, V., Moschidou, P., Pinto P., Catella, C., Desario, C., Larocca, V., Circella, E., Bányai, K., Lavazza, A., Magistrali, C., et al. (2011). Astroviruses in Rabbits. *Emerg. Infect. Dis.* 17:2287–2293. doi: 10.3201/eid1712.110967.
- Mantle, M., Basaraba, L., Peacock, S.C., Gall, D.G. (1989). Binding of *Yersinia enterocolitica* to rabbit intestinal brush border membranes, mucus, and mucin. *Infect Immun.* 57(11):3292-9. doi: 10.1128/iai.57.11.3292-3299.1989.

- Manning, P.J. (1982). Serology of *Pasteurella multocida* in laboratory rabbits: a review. *Lab Anim Sci.* 32(6):666-71. PMID: 6819407.
- Marionneau, S., Ruvoën, N., Le Moullac-Vaidye, B., Clement, M., Cailleau-Thomas, A., Ruiz-Palacois, G., Huang, P., Jiang, X., Le Pendu, J. (2002). Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterologi.* 122:1967–1977. doi: 10.1053/Gast.2002.33661.
- Martínez, C.M.A. (2004). Cunicultura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U N A M.
- Malm, M., Tamminen, K., Lappalainen, S., Uusi-Kerttula, H., Vesikari, T., Blazevic, V. (2015). Genotype considerations for virus-like particle-based bivalent norovirus vaccine composition. *Clin. Vaccine. Immunol.* 22(6):656-63. doi: 10.1128/CVI.00015-15.
- Medici, M.C., Abelli, L.A., Dodi, I., Dettori, G., Chezzi, C. (2010). Norovirus RNA in the blood of a child with gastroenteritis and convulsions--A case report. *J. Clin. Virol.* 48(2):147-9. doi: 10.1016/j.jcv.2010.03.001.
- Mehlhorn, H. (2016). *Encyclopedia of Parasitology*, 4th ed.; Mehlhorn, H., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2016.
- Meliopoulos, V.A., Marvin, S.A., Freiden, P., Moser, L.A., Nighot, P., Ali, R., Blikslager, A., Reddivari, M., Heath, R.J., Koci, M.D., Schultz-Cherry, S. (2016). Oral administration of astrovirus capsid protein is sufficient to induce acute diarrhea in vivo. *mBio.* 7:e01494-16. doi: 10.1128/mBio.01494-16.
- Mendenhall, I.H., Smith, G.J., Vijaykrishna, D. (2015). Ecological drivers of virus evolution: astrovirus as a case study. *J. Virol.* 89:6978–6981.
- Menon ,V.K., George, S., Shanti, A.A., Saravanabavan, A., Samuel, P., Ramani, S., Estes, M.K., Kang, G. (2013). Exposure to human and bovine noroviruses in a birth Cohort in southern India from 2002 to 2006. *J. Clin. Microbiol.* 51:2391–2395. doi: 10.1128/JCM.01015-13.
- Mesquita, J.R., Nascimento, M.S.J. (2012). Gastroenteritis outbreak associated with faecal shedding of canine norovirus in a portuguese kennel following introduction of imported dogs from russia. *Transbound. Emerg. Dis.* 59:456–459. doi: 10.1111/j.1865-1682.2011.01284.x.

- Mitchell, D.K., Matson, D.O., Cubitt, W.D., Jackson, L.J., Willcocks, M.M., Pickering, L.K., Carter, M.J. (1999). Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18:249–254. doi: 10.1097/00006454-199903000-00008.
- Miura, T., Sano, D., Suenaga, A., Yoshimura, T., Fuzawa, M., Nakagomi, T., Nakagomi, O., Okabe, S. (2013). Histo-blood group antigen-like substances of human enteric bacteria as specific adsorbents for human noroviruses. *J. Virol.* 87:9441–9451. doi: 10.1128/JVI.01060-13.
- Ming-Hsien, L., Hai-I, H, Hong-Kean, O. (2010). Prevalence, infectivity and oocyst sporulation time of rabbit-coccidia in Taiwan. *Trop Biomed.* 27(3):424-9. PMID: 21399582.
- Mills, J.T., Minogue, S.C., Snowden, J.S., Arden, W.K.C., Rowlands, D.J., Stonehouse, N.J., Wobus, C.E., Herod, M.R. (2023) Amino acid substitutions in norovirus VP1 dictate cell tropism via an attachment process dependent on membrane mobility. *bioRxiv.* 17:2023.02.17.528071. doi: 10.1101/2023.02.17.528071.
- Mota-Hernandez, F. (1990). Presentación del manual de procedimientos del servicio de hidratación oral del hospital infantil de Mexico “Federico Gomez” *Gac. Med. Mex.*126:419–422.
- Mounts, AW, Ando, T, Koopmans, M, Bresee, JS, Noel, J, Glass RI. (2000) Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis.* 181 Suppl 2:S284-7.
- Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Tenover, M.A., Tenover, R.H. (2003) *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other Enterobacteriaceae.* In Manual of Clinical Microbiology. 8th edn. ASM Press. 684-700.
- McAtee, C.L., Webman, R., Gilman, R.H., et al. (2016). Burden of norovirus and rotavirus in children after rotavirus vaccine introduction, Cochabamba, Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 94:212–217. doi: 10.4269/ajtmh.15-0203.
- McNulty, M.S., Curran, W.L., McFerran, J.B. (1980). Detection of astroviruses in turkey faeces by direct electron microscopy. *Vet. Rec.* 106:561. doi: 10.1136/vr.106.26.561.

- Mladenova, Z, Korsun, N, Geonova, T, Iturriza-Gómara, M. (2010). Rotavirus Study Group. Molecular epidemiology of rotaviruses in Bulgaria: annual shift of the predominant genotype. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 29(5):555-62. doi: 10.1007/s10096-010-0895-1.
- Ng, T.F.F., Kondov, N.O., Deng, X., Van, Eenennaam A., Neiberghs, H.L., Delwart, E. A (2015). Metagenomics and case-control study to identify Viruses Associated with bovine respiratory disease. *J. Virol*. 89:5340–5349. doi: 10.1128/JVI.00064-15.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación FAO. (2022). Consultado en línea FAO - División de Producción y Sanidad Animal.
- Oliveira, U.C., Fraga, J.S., Licois, D., Pakandl, M., Gruber, A. (2011). Development of molecular assays for the identification of the 11 *Eimeria* species of the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Parasitol*. 176:275–280.
- O'Donoghue, P.N., Whatley, B.F. (1971). Pseudomonas aeruginosa in rabbit fur. *Lab Anim*. 5(2):251-5. doi: 10.1258/002367771781006483.
- Ogunsakin, R.E., Ebenezer, O., Ginindza, T.G., (2022). A Bibliometric Analysis of the Literature on Norovirus Disease from 1991-2021. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 22;19(5):2508. doi: 10.3390/ijerph19052508.
- Pakandl, M. (2009). Coccidia of rabbit: a review. *Folia Parasitol (Praha)*. 56(3):153-66. doi: 10.14411/fp.2009.019.
- Parra, G.I. (2019). Emergence of norovirus strains: A tale of two genes, *Virus Evolution*, 5:2. doi:10.1093/ve/vez048.
- Parada-Fabia, J.C., Juarez-Garcia, P., Natividad-Bonifacio, I., Vazquez-Salinas, C., Quiñones-Ramirez, E.I. (2016). Identification of enteric viruses in foods from Mexico City. Entorno alimentario. *Virol*. 8:215–220. DOI: 10.1007/S12560-016-9244-6.
- Palit, P., Das, R., Haque, M.A., Hasan, M.M., Noor, Z., Mahfuz, M., Faruque, A.S.G., Ahmed, T. (2022). Risk Factors for Norovirus Infections and Their Association with Childhood Growth: Findings from a Multi-Country Birth Cohort Study. *Viruses*. 21;14(3):647. doi: 10.3390/v14030647.

- Park, G.W., Barclay, L., Macinga, D., Charbonneau, D., Pettigrew, C.A., Vinje, J. (2010). Comparative Efficacy of Seven Hand Sanitizers against Murine Norovirus, Feline Calicivirus, and GII.4 Norovirus† *J. Food Prot.* 73:2232–2238. doi: 10.4315/0362-028X-73.12.2232.
- Parra, G.I., Squires, R.B., Karangwa, C.K., Johnson, J.A., Lepore, C.J., Sosnovtsev, S.V., Green, K.Y. (2017). Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity. *PLoS Pathog.*13(1):e1006136. doi: 10.1371/journal.ppat.1006136.
- Per, H., Kumandas, S., Gumus, H., Ozturk, M.K., Coskun, A. (2010). Meningitis and subgaleal, subdural, epidural empyema due to *Pasteurella multocida*. *J. Emerg. Med.* 39:35–38.
- Peters, T., Creutzmacher, R., Maass, T., Mallagaray, A., Ogrissek, P., Taube, S., Thiede, L., Uetrecht, C. (2022). Norovirus-glycan interactions - how strong are they really? *Biochem. Soc. Trans.* 28;50(1):347-359. doi: 10.1042/BST20210526.
- Peeters, J.E., Geeroms, R., Carman, R.J., Wilkins, T.D. (1986). Significance of *Clostridium spiroforme* in the enteritis-complex of commercial rabbits. *Vet. Microbiol.* 12:25–31.
- Pilarczyk, B., Tomza-Marciniak, A., Pilarczyk, R., Januś, E., Stanek, P., Seremak, B., Sablik, P. (2020). The effect of the sex, age, and breed of farmed rabbits and the choice of management system on the extensity and intensity of *Eimeria* infection. *Vet World.* 13(8):1654-1660. doi: 10.14202/vetworld.2020.1654-1660.
- Pinto, P., Wang, Q., Chen, N., Dubovi, E.J., Daniels, J.B., Millward, L.M., Buonavoglia, C., Martella, V., Saif, L.J. (2012). Discovery and genomic characterization of noroviruses from a gastroenteritis outbreak in domestic cats in the us. *PLoS ONE.* 7:e32739.
- Pritt, S., Kimberley, C., Heather, S. (2012). Chapter 15 - Parasitic Diseases, Editor(s): Mark A. Suckow, Karla, A. Stevens, Ronald P. Wilson, In American College of Laboratory Animal Medicine, The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents, Academic Press. 415-446, ISBN 9780123809209. doi:10.1016/B978-0-12-380920-9.00015-8.
- Qui, H., Wang, V.C. (2006) Porcine enteric caliciviruses: Genetic and antigenetic relatedness to human caliciviruses, diagnosis and epidemiology. *ELSERVIER*, 5453-5466.

- Ramírez A., Medina Y. y Uscanga I. (2018). Manual de laboratorio de microbiología. Veracruz. Universidad Veracruzana Facultad de Química Farmacéutica Biológica
- Ravn, V., Dabelsteen, E. (2000). Tissue distribution of histo-blood group antigens. *APMIS*. 108(1):1–28. doi: 10.1034/j.1600-0463.2000.d01-1.x.
- Ren, S.Y., Geng, Y., Wang, K.Y., Zhou, Z.Y., Liu, X.X., He, M., Peng, X., Wu, C.Y., Lai, W.M. (2014). *Streptococcus agalactiae* infection in domestic rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Transbound Emerg Dis*. 61(6):e92-5. doi: 10.1111/tbed.12073.
- Reynoso, U.E., Bautista, G.L.G., Martínez, C.J., Romero, N.C., García, R.V., Aguado-Almazán, G. L., Hernández, G.P., Espinosa, A.E. (2019). Análisis de la presencia de Rotavirus en conejos del Estado de México. *Rev mex de cien pecu*, 10(2), 511-521. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v10i2.4638>
- Richards, G.P., Watson, M.A., Meade, G.K., Hovan, G.L., Kingsley, D.H. (2012). Resilience of Norovirus GII.4 to Freezing and Thawing: Implications for Virus Infectivity. *Entorno alimentario. Virol.* 4:192–197. doi: 10.1007/S12560-012-9089-6.
- Robinson, G., Chalmers, R.M. (2010). The European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), a source of zoonotic cryptosporidiosis. *Zoonoses Public Health*. 57(7-8):e1-13. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01308.x.
- Rockx, B.H., Vennema, H., Hoebe, C.J., Duizer, E., Koopmans, M.P. (2005). Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J. Infect. Dis.* 191:749–754. doi: 10.1086/427779.
- Rocheffort, J, Chaux, AG. (2021). Oral mucosal lesions and Covid-19: Symptoms and/or complication? *J Oral Med Oral Surg.* 27(23).
- Rodriguez-Diaz, J., Garcia-Mantrana, I., Vila-Vicent, S., Gozalbo-Rovira, R., Buesa, J., Monedero, V., Collado, M.C. (2017). Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. *Rep. Sci.* 7:45559. doi: 10.1038/srep45559.
- Santiana, M., Ghosh, S., Ho, B.A., Corcelli, A., Green, K.Y., Altan-bonnet, N., Santiana, M., Ghosh, S., Ho, B.A., Rajasekaran, V., *et al.* (2018). Vesicle-Cloaked Virus Clusters Are Optimal

Units for Inter-organismal Viral Transmission. *Cell Host Microbe*. 24:208–220. doi: 10.1016/j.chom.2018.07.006.

Sait, M., Aitchison, K., Wheelhouse, N., Wilson, K., Lainson, F.A., Longbottom, D. (2013). Genome Sequence of *Lawsonia intracellularis* Strain N343, Isolated from a Sow with Hemorrhagic Proliferative Enteropathy. *Genome Announc*. doi:10.1128/genomeA.00027-13.

Sajewicz-Krukowska, J., Pać, K., Lisowska, A., Pikuła, A., Minta, Z., Króliczewska, B., Domańska-Blicharz, K. (2016). Astrovirus-induced “white chicks” condition—Field observation, virus detection and preliminary characterization. *Avian Pathol*. 45:2–12. doi: 10.1080/03079457.2015.1114173.

Sarah, C., Guido, P., Alexander, B., Ulrich, D. (2021). Rotavirus reasearch:2014–2020. *Virus Research*. doi:org/10.1016/j.virusres.2021.198499.

Schwartz, S., Vergoulidou, M., Schreier, E., Loddenkemper, C., Reinwald, M., Schmidt-Hieber, M., Flegel, W.A., Thiel, E., Schneider, T. (2011). Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 117(22):5850–5856. doi: 10.1182/blood-2010-12-325886.

Siebenga, J.J., Vennema, H., Zheng, D.P., Vinje, J., Lee, B.E., Pang, X.L., Ho, E.C., Lim, W., Choudekar, A., Broor, S., Halperin, T., Rasool, N.B., Hewitt, J., Greening, G.E., Jin, M., Duan, Z.J., Lucero, Y., O’Ryan, M., Hoehne, M., Schreier, E., Ratcliff, R.M., White, P.A., Iritani, N., Reuter, G., Koopmans, M. (2009). Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001–2007. *J. Infect. Dis*. 200(5):802–12. doi: 10.1086/605127.

Silberfein, E.J., Lin, P.H., Bush, R.L., Zhou, W., Lumsden, A.B. (2006). Aortic endograft infection due to *Pasteurella multocida* following a rabbit bite. *J. Vasc. Surg*. 43:393–395.

Scheuer, K.A., Oka, T., Hoet, A.E., Gebreyes, W.A., Molla, B.Z., Saif, L.J., Wang, Q. (2013). Prevalence of porcine Noroviruses, molecular characterization of emerging porcine sapoviruses from finisher swine in the United States, and unified classification scheme for sapoviruses. *J. Clin. Microbiol*. 51:2344–2353. doi: 10.1128/JCM.00865-13.

- Shen, Q., Zhang, W., Yang S., Yang, Z., Chen, Y., Cui, L., Zhu, J., Hua, X. (2012) Recombinant porcine norovirus identified from piglet with diarrhea. *BMC Vet. Res.* 8:1. doi: 10.1186/1746-6148-8-155.
- Shi, M., Lin, X.D., Chen, X., Tian, J.H., Chen, L.J., Li K., Wang, W., Eden, J.S., Shen, J.J., Liu L., *et al.* (2018). The Evolutionary History of Vertebrate RNA Viruses. *Nature.* 556:197–202. doi: 10.1038/s41586-018-0012-7.
- Shirley, M.W., Smith, A.L., Tomley, F.M. (2005) The biology of avian *Eimeria* with an emphasis on their control by vaccination. *Adv. Parasitol.* 60:285–330.
- Schoeb, T.R., Cartner, S.C., Baker, R.A., Gerrity, L.W., Baker, D.G. (2007). Parasites of Rabbits. In: Baker D.G., editor. Flynn’s Parasites of Laboratory Animals. second ed. Wiley-Blackwell. 451–499.
- Seir, J.J., José, M.C., Pierre, R., Arturo, G.C. (2023). Mouse intestinal villi as a model system for studies of norovirus infection. *Acta Virol.* 67(1):24-41. doi: 10.4149/av_2023_103.
- Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural SADER. (2016). Los secretos de la cunicultura. Blog. <https://www.gob.mx/agricultura/es/articulos/los-secretos-de-la-cunicultura>.
- Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria SENASICA. (2020). Acciones conjuntas para proteger la cunicultura. Blog. <https://www.gob.mx/senasica/articulos/acciones-conjuntas-para-proteger-la-cunicultura>.
- Sistema de Inteligencia Sanitaria (SISS)-SENASICA. (2020). Situación actual de la Enfermedad Hemorrágica del Conejo (VEHC2) en Mexico y EUA. infografía. https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/infografias/anml/ehvc/info_evhc_MexicoEUA.pdf.
- Seo, D.J., Jung, D., Jung, S., Ha, S.K., Ha, S.D., Choi, I.S., Myoung, J., Choi, C. (2017). Experimental miniature piglet model for the infection of human norovirus GII. *J. Med. Virol.* doi: 10.1002/jmv.24991.
- Soave, O., Brand, C.D. (1991). Coprophagy in animals: a review. *Cornell Vet.* 81:357–364.

- Switaj, T.L., Winter, K.J., Christensen, S.R. (2015). Diagnosis and Management of Foodborne Illness. *Am. Fam. Médico.* 92(5):358–365. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0901/p358.html>.
- Strain, E., Kelley L.A., Schultz-Cherry, S., Muse, S.V., Koci, M.D. (2008). Genomic analysis of closely related astroviruses. *J. Virol.* 82:5099–5103.
- Steinhoff, M.C., Douglas R.G., Greenberg, H.B., Callahan, D.R. (1980). Bismuth subsalicylate therapy of viral gastroenteritis. *Gastroenterology.* 78(6):1495-9.
- Snodgrass, D.R., Gray, E.W. (1977). Detection and transmission of 30 nm virus particles (astroviruses) in faeces of lambs with diarrhoea. *Arch. Virol.* 55:287–291. doi: 10.1007/BF01315050.
- Smith, D.B., McFadden, N., Blundell, R.J., Meredith, A., Simmonds, P. (2012). Diversity of murine norovirus in wild-rodent populations: Species-specific associations suggest an ancient divergence. *J. Gen. Virol.* 93:259–266. doi: 10.1099/vir.0.036392-0.
- Smiley, J.R., Hoet ,A.E., Trávén, M., Tsunemitsu, H., Saif, L.J. (2003). Reverse transcription-PCR assays for detection of bovine enteric caliciviruses (BEC) and analysis of the genetic relationships among BEC and human caliciviruses. *J. Clin. Microbiol.* 41:3089–3099. doi: 10.1128/JCM.41.7.3089-3099.2003.
- Takano, T., Kusuhara, H., Kuroishi, A., Takashina, M., Doki, T., Nishinaka, T., Hohdatsu, T. (2015). Molecular characterization and pathogenicity of a genogroup GVI feline norovirus. *Vet. Microbiol.* 178:201–207. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.05.018.
- Tan, M., Jiang, X. (2005). Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends Microbiol.* 13:285–293. doi: 10.1016/J.Tim.2005.04.004.
- Tate, J.E., Burton, A.H., Boschi-Pinto, C., Steele, A.D., Duque, J., Parashar ,U.D. (2012). 2008 Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger than 5 Years before the Introduction of Universal Rotavirus Vaccination Programmes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect. Dis.* 12:136–141. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5.

- Taylor, M.A., Coop, R.L., Wall, R.L. (2015). *Veterinary Parasitology*, 4th ed.; Wiley-Blackwell: Oxford, UK.
- Teunis, P.F., Moe, C.L., Liu, P., Miller, S.E., Lindesmith, L., Baric, R.S., Le Pendu, J., Calderon, R.L. (2008). Norwalk virus: How infectious is it? *J. Med. Virol.* 80:1468–1476. doi: 10.1002/JMV.21237.
- Turcios-Ruiz, R.M., Axelrod, P., St John, K., Bullitt, E., Donahue, J., Robinson, N., Friss, H.E. (2008). Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by norovirus in a neonatal intensive care unit. *J. Pediatr.* 153(3):339–344. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.015.
- Thouless, M.E., DiGiacomo, R.F., Deeb, B.J., Howard, H. (1988). Pathogenicity of rotavirus in rabbits. *J. Clin. Microbiol.* May;26(5):943-7. doi: 10.1128/jcm.26.5.943-947.1988.
- Thorne, L.G., Goodfellow, I.G. (2014). Norovirus gene expression and replication. *J. Gen. Virol.* 95(Pt 2):278–13. doi: 10.1099/vir.0.059634-0.
- Vega, E., Barclay, L., Gregoricus, N., Shirley, S.H., Lee, D., Vinjé, J. (2014). Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J. Clin. Microbiol.* 52:147–155. doi: 10.1128/JCM.02680-13.
- Varga, M. (2013). *Textbook of Rabbit Medicine*, 2nd ed.; Butterworth–Heinemann: Oxford, UK, [Google Scholar].
- Verhoef, L., Hewitt, J., Barclay, L., Ahmed, S.M., Lake, R., Hall, A.J., Lopman, B., Kroneman, A., Vennema, H., Vinjé, J., Koopmans, M. (2015). Norovirus genotype profiles associated with foodborne transmission, 1999–2012. *Emerg. Infect. Dis.* 21(4):592–9. doi: 10.3201/eid2104.141073.
- Victoria, M., Miagostovich, M.P., Ferreira, M.S., Vieira, C.B., Fioretti, J.M., Leite, J.P., Colina, R., Cristina, J. (2009). Bayesian coalescent inference reveals high evolutionary rates and expansion of Norovirus populations. *Infect. Genet. Evol.* 9(5):927-32. doi: 10.1016/j.meegid.2009.06.014.
- Villabruna, N., Koopmans, M., De Graaf, M. (2019). Animals as reservoir for human norovirus. *Viruses.* 11:478. doi: 10.3390/v11050478.

- Villabruna, N., Schapendonk, C.M.E., Aron, G.I., Koopmans, M.P.G., de Graaf, M. (2021) Human Noroviruses Attach to Intestinal Tissues of a Broad Range of Animal Species. *J. Virol.* 13;95(3):e01492-20. doi: 10.1128/JVI.01492-20.
- Vinje, J., Estes, M.K., Esteves, P., Green, K.Y., Katayama, K., Knowles N. J., L'Homme, Y., Martella, V., Vennema, H., White, P.A. (2019). ICTV Report Consortium. ICTV virus taxonomy profile: Caliciviridae. *J. Gen. Virol.* 100:1469–1470. doi: 10.1099/jgv.0.001332.
- Wang, Q.H., Myung, G.H., Cheetham, S., Souza, M., Funk, J.A., Saif, L.J. (2005). Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg. Infect. Dis.* 11:1874–1881. doi: 10.3201/eid1112.050485.
- Wei, W., Shen, N., Xiao, J., Tao, Y., Luo, Y., Angel, C., Gu, X., Xie, Y., He, R., Jing, B., Peng, X., Yang, G. (2020). Expression analysis and serodiagnostic potential of microneme proteins 1 and 3 in *Eimeria stiedai*. *Genes.* 11:725.
- Wohlgemuth, N., Honce, R., Schultz-Cherry, S. (2019). Astrovirus Evolution and Emergence. *Infect. Genet. Evol.* 69:30–37. doi: 10.1016/j.meegid.2019.01.009.
- Wobus, C.E., Karst, S.M., Thackray, L.B., Chang, K.O., Sosnovtsev, S.V., Belliot, G., Krug, A., Mackenzie, J.M., Green, K.Y., Virgin, H.W. (2004). Replication of Norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biol.* 2(12):e432. doi: 10.1371/journal.pbio.0020432.
- World Rabbit Science Association. (2018). Strengths, problems and solutions for rabbit farming. VI American Congress of Cuniculture, led held in the city of Goiânia, Brazil.
- Woode, G.N., Bridger, J.C. (1978). Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves. *J. Med. Microbiol.* 11:441–452. doi: 10.1099/00222615-11-4-441.
- Wolf, S., Williamson, W., Hewitt, J., Lin, S., Rivera-Aban M., Ball, A., Scholes P., Savill, M., Greening G.E. (2009). Molecular detection of norovirus in sheep and pigs in New Zealand farms. *Vet. Microbiol.* 133:184–189. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.06.019.

- Yan, W., Wang, W., Wang, T., Suo, X., Qian, W., Wang, S., Fan, D. (2013) Simultaneous identification of three highly pathogenic *Eimeria* species in rabbits using a multiplex PCR diagnostic assay based on ITS1–5.8S rRNA-ITS2 fragments. *Vet. Parasitol.* 193:284–288.
- Yamaguchi, S., Imada T., Kawamura, H. (1979). Characterization of a picornavirus isolated from broiler chicks. *Avian Dis.* 23:571–581. doi: 10.2307/1589732.
- Yasir, A., Mahmood, Y., Yaqoob, M.A., Zia, U.U., Munoz-Zanzi, C., Alam, M.M., Warraich, M.A., Hassan, M.M. (2023). Epidemiological investigation of norovirus infections in Punjab, Pakistan, through the One Health approach. *Front. Public. Health.* 14;11:1065105. doi: 10.3389/fpubh.2023.1065105.
- Yuan, K., Huang, G., Wang, L., Wang, T., Liu, W., Jiang, H., Yang, A.C. (2021). Predicting Norovirus in the United States Using Google Trends: Infodemiology Study. *J. Med. Internet. Res.* 29;23(9):e24554. doi: 10.2196/24554.
- Zhu, W., Fan, Z., Qiu, R., Chen, L., Wei, H., Hu, B., Chen, M., Wang, F. (2020). Characterization of *Pasteurella multocida* isolates from rabbits in China. *Vet. Microbiol.* 244:108649. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108649.

Recomendaciones

La concentración de organismos patógenos está relacionada principalmente con la higiene, como con la alta densidad poblacional de los conejos, en las unidades de producción cunícola donde las enfermedades tienen a aumentar proporcionalmente con el aumento del número en un espacio determinado.

La ventilación es muy importante debido que a menor ventilación mayor será el número de organismos patógenos dispersos en un área específica.

La higiene química y física de las instalaciones es una forma eficiente para reducir los organismos patógenos de las conejeras.

Es importante realizar la remoción de los excrementos de las jaulas, realizar la desinfección de jaulas, remoción de pelo y limpieza continua de pisos, techos y paredes.

La implementación de cuarentenas de al menos 15 días es recomendable para todos los animales que han esido expuestos a enfermedades contagiosas, así como también al introducir un nuevo ejemplar en las unidades de producción y también aquellos animales que han sido exhibido en ferias o plazas.

En el caso de la actividad humana, se deben implementar medidas de higiene periódicas después de manipular o trabajar con animales, como lavarse las manos y cambiarse de ropa.