

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL



Análisis de la enfermedad hemorrágica del conejo (EHC) en México

Por:

Gustavo Pérez Alonso

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México
Diciembre 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Análisis de la enfermedad hemorrágica del conejo (EHC) en México

Por:

Gustavo Pérez Alonso

MONOGRAFIA

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA



Dr. Silvestre Moreno Avalos
Presidente

Aprobada por:



MC. Luis Roberto Zivec Gaxiola
Vocal



MC. Citlally Moreno Villeda
Vocal



MC. Carlos Raúl Rascón Díaz
Vocal suplente



MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Diciembre 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Análisis de la enfermedad hemorrágica del conejo (EHC) en México

Por:

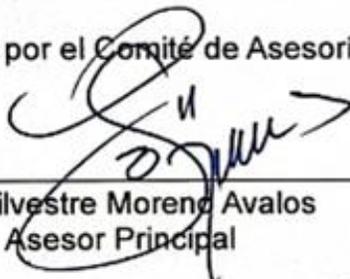
Gustavo Pérez Alonso

MONOGRAFIA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:



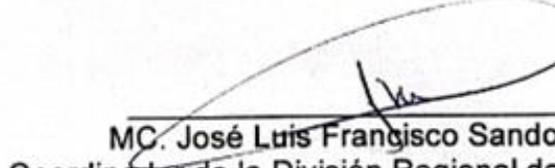
Dr. Silvestre Moreno Avalos
Asesor Principal



MC. Luis Roberto Zivec Gaxiola
Coasesor



MC. Citlally Moreno Villeda
Coasesor externo



MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Diciembre 2023

AGRADECIMIENTOS

Primero y como más importante, me gustaría agradecer sinceramente a mi director y tutor, Dr. Silvestre Moreno Avalos, por su esfuerzo y dedicación. Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación han sido fundamentales para mi formación como investigador. Él ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa como investigador. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración, así como sentirme en deuda con él por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que ha durado este trabajo de investigación.

DEDICATORIA

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza y su mano de fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mis padres quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mis hermanos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias.

A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

De verdad mil gracias!!!

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN	v
I.- INTRODUCCIÓN.....	1
II.- ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA ESPECIE.....	3
III.- GENERALIDADES DE LA PRODUCCIÓN CUNÍCOLA	4
IV.- ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL CONEJO.....	5
4.1.- Etiología y patogenia.....	7
4.2.- Signos clínicos	11
Signos de fase aguda	11
Signos fase subaguda	13
Principales lesiones histopatológicas.....	14
4.3.- Diagnostico de laboratorio y diferencial.....	16
4.4.- Transmisión y tratamiento.....	18
4.5.- Medidas de bioseguridad.....	19
V.- PROTOCOLO DE CONTROL Y PREVENCIÓN EN MÉXICO	20
5.1.- Bioseguridad	21
5.2.- Reportes de caso.....	21
5.3.- Vacuna VEHC-2-BIVE.....	22
VI.- REFERENCIAS	25

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1.- Taxonomía del conejo europeo	4
Cuadro 2.- Géneros de la familia Caliciviridae	7
Cuadro 3.- Diagnostico diferencial de RHDV.	17
Cuadro 4.- Localidades donde se ha detectado la enfermedad hemorrágica viral del conejo en México.	23
Figura 1.- Epistaxis profusa	12
Figura 2.- Exudado nasal espumoso, sero-sanguinolento	12
Figura 3.- Exudado nasal mixto, seroso-mucoso y sanguinolento	12
Figura 4.- Congestión de la conjuntiva en un conejo afectado por el RHDVb	13
Figura 5.- Incremento en el tamaño relativo del bazo	14
Figura 6.- Imagen microscópica del tejido esplénico en la que se observan signos de hemosiderosis. H&E. 20x	14
Figura 7.- Órganos de conejo infectado con RHDVb	14
Figura 8.- Líquido ambarino libre en cavidad torácica	15
Figura 9.- Corazón y pulmones de 4 animales afectados por RHDVb, coloración irregular, focos de hemorragia y congestión vascular.	15
Figura 10.- Hígado de 4 animales infectados por RHDVb, se observa hepatomegalia, textura friable, decoloración difusa y patrón lobular marcado.	15
Figura 11.- VEHC-2-BIVE®	22

RESUMEN

La enfermedad hemorrágica del conejo es considerada una de las más importantes en la producción cunícola, conocida por los altos índices de morbilidad y mortalidad en las áreas de producción generando importantes pérdidas económicas. México fue declarado libre de la enfermedad hemorrágica del conejo para los años 1993, aunque en el año 2019 inicia un registro en el sur de EU y a principios del 2020 “AVISE” reporta muerte súbita y otros signos alarmantes los cuales, apuntaron a un nuevo brote de esta enfermedad, hasta el momento no se ha reportado la erradicación en México, pero si una situación estable.

El objetivo de esta revisión es hablar de las generalidades de la enfermedad, y la importancia de notificar no solo a los productores de conejos sino también a los tutores, ya que esta especie ha sido adoptada favorablemente en la sociedad como mascota no convencional “exótica” y por lo tanto es importante la vacunación preventiva.

Palabras clave: *Oryctolagus cuniculus*, *Calicivirus*, Septicemia, Bioseguridad, Mortalidad

I.- INTRODUCCIÓN

Basado en registros de la SENASICA (2015), la proteína de conejo consumida en México es apreciada por la calidad sabor, y precio accesible, por lo tanto, es una opción para la población en situación vulnerable.

Esta fuente alimenticia rica en proteína se clasifica como carne blanca y magra, además contiene omega tres y seis, contenido bajo de sodio, alto contenido de potasio minerales y vitaminas (ANCUM, 2010). El consumo per cápita en la república mexicana reportado por el Comité Sistema Producto Cunicola (2012), es de 100 gramos.

Dentro de la cadena productiva se localizan amenazas sanitarias en la producción de conejos, se habla de la conocida Enfermedad Hemorrágica Viral del Conejo o Enfermedad Hemorrágica del Conejo, para los años ochenta debido a esta enfermedad se adjudicaron grandes pérdidas económicas en esta actividad pecuaria, siendo la muerte súbita la principal característica de esta enfermedad. En México se registro el primer caso debido a una importación ilegal de canales provenientes de China (Gay, 2015: OIE, 2019).

Para el año de 1993 esta enfermedad fue declarada erradicada de la Republica Mexicana, la organización mundial de sanidad animal (OIE) notifico un caso en un conejo mascota en una región de Estados Unidos de América, el 8 de julio del 2019, el cual fue confirmado el 17 de julio del 2019 en el cual se involucraron organizaciones responsables de la vigilancia sanitaria para la prevención y control

de enfermedades del ya mencionado país. También se notificó la muerte de conejos silvestres en la zona del brote (OIE, 2019).

El 3 de abril del 2020 el SENASICA por medio del programa “AVISE”, notificó que 30 conejos adultos en producción de traspatio en el municipio de Nuevo Casa Grandes, Chihuahua, presentaron signos compatibles a la enfermedad como; hemorragia nasal, dificultad respiratoria y muerte súbita en atención a estos acontecimientos realizaron prueba de hemoaglutinación (HA) y técnica de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). El 8 de abril del 2020 el laboratorio de Bioseguridad Nivel 3 afirmó que los casos reportados fueron positivos a la Enfermedad Hemorrágica Viral de los Conejos (OIE, 2020).

II.- ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA ESPECIE

Oryctolagus cuniculus, es el nombre científico del conocido conejo domestico y/o conejo europeo del cual sus orígenes se atribuyen a la península ibérica, la principal característica es que se trata de un mamífero pequeño (Pinheiro *et al.*, 2016).

Cuando se habla de antecedentes se relaciona a los restos de *Oryctolagus laynensis* localizados en Andalucía al Sur de España, esta especie se denomina como el ancestro del conejo domestico que se conoce actualmente (Suckow *et al.*, 2012). Cabe mencionar otras especies relacionadas al origen del conejo doméstico, estas son la *O. burgi* y *O. lacosti* caracterizadas por ser robustas y de talla mayor (Cabezas *et al.*, 2011), Suckow *et al.*, (2012), describen que a finales del Paleolítico se generó la extinción de especies a excepción de *O. cuniculus*.

En el periodo glacial la localización del conejo en la península ibérica data desde su extensión por el norte de África y Europa (López-Martínez, 2008).

En la parte Suroeste de la Peninsula alcanzando España, Portugal e islas atlánticas habito la especie *Oryctolagus cuniculus algirus*, y en el noroeste *Oryctolagus cuniculus cuniculus* (Pinheiro *et al.*, 2016). En la zona a la que se pudiese denominar como frontera se pobló por ambas especies, las cuales se tuvieron las posibilidades de hibridar (Suckow, 2012).

Por similitudes fenotípicas entre roedores y liebres, existe una controversia en la clasificación taxonómica de los lagomorfos (Meng y Wyss, 2005).

Lepus cuniculus fue el nombre usado para identificar el grupo formado por conejo europeo, cola de algodón y liebres, pero para el año de 1873 fue incluido el nombre

de *Oryctolagus cuniculus* (Hoffman, 1993), actualmente estas tres especies se clasifican en diferentes géneros (Suckow *et al.*, 2012).

Cuadro 1.- Taxonomía del conejo europeo (adaptado de Suckow *et al.*, 2012)

Orden	<i>Lagomorpha</i>
Familia	<i>Leporidae</i>
Genero	<i>Oryctolagus</i>

III.- GENERALIDADES DE LA PRODUCCIÓN CUNÍCOLA

La cunicultura es el concepto que describe a la producción de conejo, esta actividad es de distribución mundial en la unión europea es mas concurrida, Francia es el productor número uno en este continente al cual le sigue España representando un 25%. Aunque esta especie cuenta con características biológicas eficientes, en México el consumo de carne es inferior en comparación con Malta, Italia España y Francia. Debido a costumbres culturales el consumo de carne de conejo en la Unión Europea está centrado en nueve países, aunque los responsables de producir más del 85% solo son Italia, España y Francia. La tecnificación en la cunicultura a llevado a la reducción de unidades productoras (MAPA, 2019).

En la actualidad alrededor de 50 razas son criadas para producción de piel, pelo y carne (González, 2016). Sin olvidar la importancia que emerge esta especie en con fines de investigación y también cabe mencionar la implementación de esta especie como mascota en la sociedad occidental.

IV.- ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL CONEJO

Esta enfermedad viral es también identificada como:

Viral Haemorrhagic Disease

Enfermedad Vírica-Hemorrágica (RHDV)

En base a los registros citados por Yuan *et al.*, (2013), el inicio de la RHDV fue en el año de 1984 en la Provincia de Jiangsu de la República Popular de China, caracterizándose por una propagación inmediata en la especie *Oryctolagus cuniculus*. Enfermedad que en menos de 12 meses exterminó a 140,000,000 conejos en un área de 50,000. Relacionado a la importación de pieles de origen chino, Corea reportó casos de esta enfermedad (Yuan *et al.* 2013).

Chasey *et al.*, (1997) y Moss *et al.*, (2002) describen un posible origen de la epidemia, adjudicado a una importación alemana, debido a evidencias que apuntan a una enfermedad asintomática que inició en Europa antes de los casos en la República China. Aunque el primer brote en la unión europea se registró hasta el año 1986 en Italia (Zhu *et al.*, 2015 y Esteves *et al.*, 2015).

En el lugar de origen de esta especie (Península Ibérica), los brotes de la enfermedad hemorrágica del conejo se notificaron en España en el año 1988 y Portugal en 1989, ocasionando una disminución en la población de conejos silvestres. También en naciones al norte de África notificaron brotes de la enfermedad. En el continente americano el primer brote lo registró México en 1988 por importación de pieles de la República China (Capucci *et al.*, 2017).

El origen exacto y el desarrollo del RHDV aún no están claros. Aunque los primeros registros provinieron de China, varios estudios sugieren que el RHDV se originó en Europa, donde el virus se propagó mucho antes de que se informara el primer brote en 1984. Análisis recientes sugieren una fecha de origen entre 1970 y 1981, poco antes del primer brote en 1984 (Rocha *et al.*, 2017).

Para el siglo XXI en los primeros diez años se logró un equilibrio con el descenso del número de brotes, lo cual indicaba un manejo adecuado (Le Gall-Reculé, 2011 a, b). Para el año 2011 se descubrió una variante del RHDV en España, causando muertes que afectaron a los productores de conejos (Lavazza *et al.*, 2015; Hall *et al.*, 2016), esta nueva variante de RHDV, se detectó desde el 2012 en granjas y conejos silvestres (*O. cuniculus algirus* y *O. cuniculus cuniculus*), en España y Portugal, esta variante se caracteriza por su facilidad de diseminación abarcando toda la Península Ibérica. Esta variante mata conejos vacunados contra RHDV clásico y de 11 días de edad (Dalton *et al.*, 2017).

En 2012, Canadá reportó un caso de la variante de RHDV en un conejo doméstico (Esteves *et al.*, 2014).

Dalton *et al.*, (2017), denominan a la enfermedad hemorrágica viral de los conejos como endémica en Asia, América y Europa, enfatizando en las considerables pérdidas económicas que genera a nivel global.

4.1.- Etiología y patogenia

La etiología de la enfermedad hemorrágica del conejo es un Calicivirus (CV), este virus es de talla pequeña y redondo (27 a 32 nm de diámetro). El cual pertenece a una denominada, ronda pequeña virus estructurados (SRSV), debido a la forma de copa de la superficie se denomina "calicivirus" (Rohayem *et al.* 2010).

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) reconoce cuatro géneros en la familia *Caliciviridae* (Cuadro 2).

Cuadro 2.- Géneros de la familia *Caliciviridae*

GÉNEROS EN LA FAMILIA <i>CALICIVIRIDAE</i>	
Reconocidos	No reconocidos
<i>Lagovirus</i>	<i>Nabovirus</i>
<i>Vesivirus</i>	<i>Becovirus</i>
<i>Norovirus</i>	<i>Recovirus</i>
<i>Sapovirus</i>	<i>Valovirus</i>

(Abrantes *et al.* 2012; Martin-Alonso *et al.* 2016; Rocha *et al.* 2017; Calvete *et al.* 2018; Calvete *et al.* 2019).

De Sheng *et al.*, (2015), designan como especie causal de la RHDV al *Caliciviridae lagovirus europaeus* (genotipo Gl.1) y Dalton *et al.* (2012) menciona que el único serotipo de RHDV se divide en RHDV clásico y RHDVa.

RHDV es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con un genoma de ~ 7,4 kb y una cola poli-A 3' (Mayers *et al.*, 1991). El virus tiene dos marcos de lectura abiertos (ORF): ORF1, después de la traducción y la escisión proteolítica, produce las proteínas no estructurales y la proteína principal de la cápside, VP60, y ORF2 es responsable de una proteína estructural menor, VP10 (Wirblich *et al.*, 1996). También se encuentra un ARN subgenómico de ~ 2,2 kb en los viriones del RHDV y es la principal fuente de proteína VP60 (Boga *et al.*, 1992). Los viriones RHDV son partículas esféricas sin envoltura, con un diámetro de entre 27 y 35 nm

y depresiones en forma de copa de los calicivirus típicos (Parra y Prieto 1990). Por su alta estabilidad en el medio ambiente, el RHDV puede detectarse en muestras de tejido degradadas, incluso en condiciones ambientales no aptas, sin necesidad de conservación posterior en estabilizadores como el ARN, por ejemplo, (Henning *et al.*, 2005), y en tejidos mantenidos congelados durante varios años (López *et al.*, 2014; López *et al.*, 2017).

Filogenéticamente, se han identificado cuatro genotipos del RHDV (Le Pendu *et al.*, 2017). GI.1, a menudo denominada forma clásica, agrupa las primeras cepas caracterizadas en todo el mundo (Le Gall-Reculé *et al.*, 2003; Farnós *et al.*, 2007; Müller *et al.*, 2009) y fue el único genotipo patógeno que circuló durante más de 20 años. Se reconocen cuatro variantes dentro de GI.1, GI.1a-d (Le Gall-Reculé *et al.*, 2003) y GI.1a tiene propiedades antigénicas distintas y se asocia principalmente con brotes en conejos (Capucci *et al.*, 1998). GI.2 es un nuevo genotipo que surgió en Francia en 2010 (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011) y fue responsable de disminuciones masivas en las poblaciones de conejos europeos (Delibes-Mateos *et al.*, 2014). Curiosamente, mientras que GI.2 puede causar la muerte en conejos jóvenes (menores de ocho semanas de edad) y especies de liebres, como *Lepus europaeus*, *L. timidus*, *L. corsicanus* y *L. capensis* (Puggioni *et al.*, 2013; Camarda *et al.*, 2014; Hall *et al.*, 2017; Neimanis *et al.*, 2018;), no hay informes de brotes masivos de GI.1 que afecten a gatitos y liebres. La gran divergencia (>15%) entre GI.1 y GI.2 podría ser responsable de la protección incompleta/baja de las vacunas desarrolladas contra GI.1 en los brotes de GI.2 (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011). Finalmente, los genotipos GI.3 y GI.4 corresponden a las formas no

patógenas de RHDV (Capucci *et al.*, 1996; Esforzarse *et al.*, 2009). En la década de 2000, con los avances en la capacidad de secuenciación de los laboratorios genéticos, comenzaron a describirse varios eventos de recombinación intra e intergenotipo (Forrester *et al.*, 2008; Abrantes *et al.*, 2008). Es importante destacar que el origen y la evolución de GI.2 parecen estar estrechamente asociados con la recombinación en la unión polimerasa/cápside (López *et al.*, 2015; Hall *et al.*, 2018; Abrantes *et al.*, 2020).

Hu *et al.* (2016), definen a la enfermedad hemorrágica del conejo (RHD por sus siglas en inglés) como una enfermedad mortal e infecciosa altamente contagiosa y aguda en conejos, la cual causa coagulación intravascular diseminada y apoptosis de hepatocitos.

En 1990 Parra y Prieto notificaron que desde los primeros brotes de esta enfermedad se observó una morbilidad del 100% y mortalidad de 90% en adultos (OIE, 2015). Pero se comprobó que estos parámetros dependen de las cepas, se habla de una morbilidad entre el 30-100% y mortalidad entre el 40-100% en adultos (Gao, 2013; OIE, 2016). Los animales con menos de 8 semanas tienen una menor susceptibilidad y los menores a 14 días muestran resistencia (OIE, 2015).

En conejos domésticos y silvestres menores de un mes la variante RHDVb, tenía una mortalidad entre 80 y 90% (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013; Dalton *et al.*, 2014).

Según las pruebas experimentales y en ámbitos naturales los conejos de 15 a 25 días son predisponentes a la enfermedad (Puggioni, *et al.*, 2013; Capucci *et al.*, 2017).

RHDV se une a los oligosacáridos HBGA H tipo 2, A tipo 2 y B tipo 2, estas estructuras se localizan en la superficie de las células del epitelio de los tractos respiratorio superior y digestivo que el virus encuentra por primera vez cuando infecta al huésped y, por lo tanto, donde es más probable que se encuentren las puertas de entrada del virus (Ruvoën -Clouet *et al.*, 2000; Nyström *et al.*, 2011).

Los conejos adultos tienen objetivos específicos para las primeras etapas del ciclo infectivo del calicivirus. En las primeras horas después de la infección por RHDV, se detectan antígenos virales en el hígado y se produce la replicación viral en el citoplasma de los hepatocitos, que se encuentran principalmente en centroacinares (Moussa *et al.*, 1992; Alonso *et al.*, 1998; Jung *et al.*, 2000; Kimura *et al.*, 2001).

Durante el curso de la enfermedad las células hepáticas aumentan en 36 y 48 hrs (Jung *et al.*, 2000). En las células de Kupfer se han detectado antígenos virales que se asocian a la replicación viral (Kimura *et al.*, 2001).

De igual manera se habla de la presencia de antígenos virales en los macrófagos ubicados en la pulpa roja del bazo (Kimura *et al.*, 2001), en los riñones (Prieto *et al.*, 2000) y en pulmón en específico en los macrófagos alveolares.

Algunos puntos de vista señalan que al presentarse el virus en los macrófagos alveolares favorece el transporte del virus por el torrente sanguíneo, cuando el virus llega al hígado las células de Kupfer son el medio de transporte del virus a otros órganos (Kimura *et al.*, 2001).

En conejos jóvenes la propagación viral no es clara, experimentalmente la detección de antígenos virales en los hepatocitos fue en conejos de 2 semanas de edad

(Mikami *et al.*, 1999), gran parte de los estudios arroja la detección en conejos mayores de un mes (Prieto *et al.*, 2000; Shien *et al.*, 2000). Se sugiere que en conejos jóvenes catalogados resistentes pueden tolerar la replicación viral, la eliminación del virus es rápida puesto que al día 4 los antígenos virales ya no se detectan (Shien *et al.*, 2000). No se ha evaluado completamente la presencia del virus en otros órganos.

La OIE (2016), comparte que el período de incubación de la enfermedad es de 1 y 3 días y/o de 3-5 días en el RHDVb, generalmente los conejos mueren entre las 12 y 36 horas después de presentar temperaturas mayores a los 40°C. En base a la evolución en la fase clínica de la enfermedad se pueden identificar tres cuadros clínicos (Abrantes *et al.*, 2012; OIE. 2012; Trzeciak-Ryczek *et al.*, 2015).

4.2.- Signos clínicos

Después de la infección por RHDV no hay signos clínicos visibles y los animales mueren, los signos se pueden observar horas antes de la muerte, en el caso de conejos adultos mueren tras aproximadamente 3 días después de la infección (Marques *et al.*, 2014).

Signos de fase aguda

Anorexia, apatía y congestión de la conjuntiva palpebral, lagrimeo, hemorragias oculares y epistaxis.

Neurológicos: opistótonos, excitación, parálisis y ataxia.

Respiratorios traqueítis, disnea, cianosis y secreción nasal espumosa y sanguinolenta.



Figura 1.- Epistaxis profusa

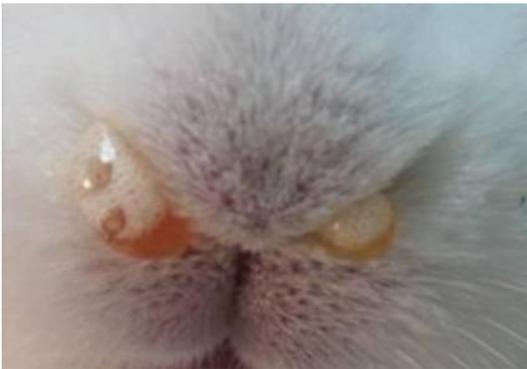


Figura 2.- Exudado nasal espumoso, sero-sanguinolento



Figura 3.- Exudado nasal mixto, seroso-mucoso y sanguinolento



Figura 4.- Congestión de la conjuntiva en un conejo afectado por el RHDVb

Signos fase subaguda

Las formas subagudas de la enfermedad presentan Signos más leves en comparación a la fase aguda, donde la mayoría de conejos sobreviven. Los conejos que padecen infecciones subagudas forman anticuerpos contra RHDV que dotan de protección contra alguna reinfección, 1-2 semanas después mueren, pero los conejos que sobreviven tienen una seroconversión potente (Abrantes *et al.*, 2012).

El RHDV causa la enfermedad hemorrágica del conejo (EHC), una enfermedad de los conejos altamente contagiosa y mortal caracterizada por necrosis hepática, intestinal y linfática y coagulación intravascular terminal masiva (Zheng *et al.* ,2016).

Principales lesiones histopatológicas



Figura 5.- Incremento en el tamaño relativo del bazo

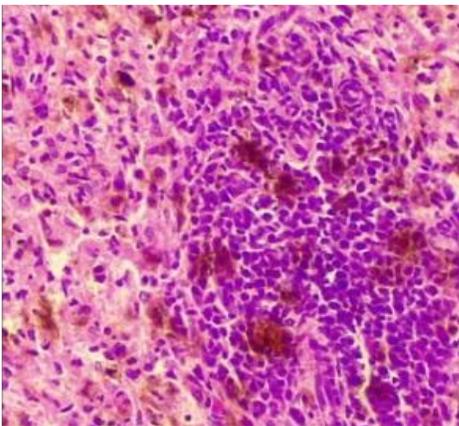


Figura 6.- Imagen microscópica del tejido esplénico en la que se observan signos de hemosiderosis. H&E. 20x

(Hukowska-Szematowicz *et al.* 2013; Lopes *et al.*, 2015 a, b; Selleri *et al.*, 2014).



Figura 7.- Órganos de conejo infectado con RHDVb

Los conejos adultos infectados mueren dentro de las 48–72 h posteriores a la infección (Trzeciak-Ryckezk *et al.*, 2016).

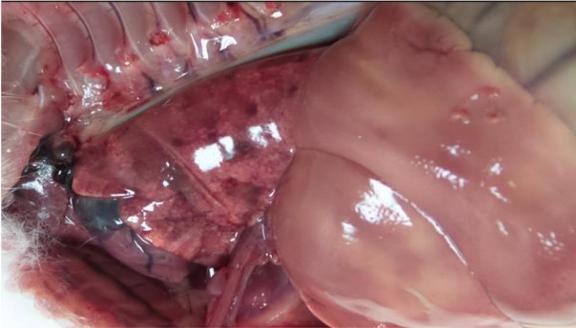


Figura 8.- Líquido ambarino libre en cavidad torácica

(Simpson *et al.*, 2014).

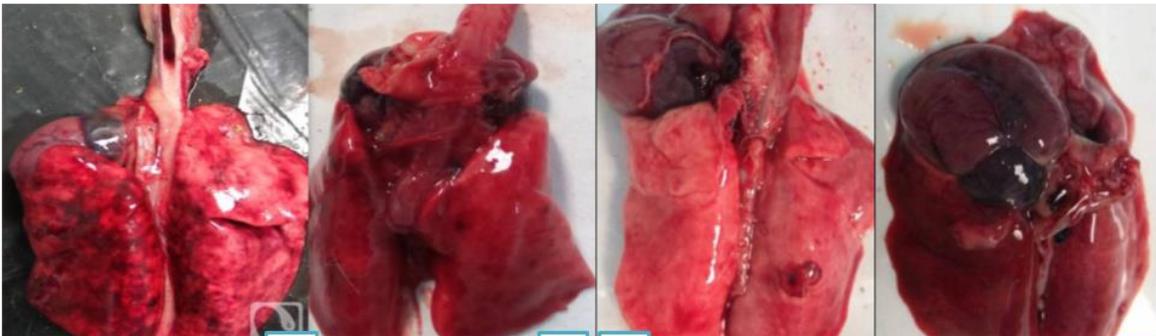


Figura 9.- Corazón y pulmones de 4 animales afectados por RHDVb, coloración irregular, focos de hemorragia y congestión vascular.



Figura 10.- Hígado de 4 animales infectados por RHDVb, se observa hepatomegalia, textura friable, decoloración difusa y patrón lobular marcado.

4.3.- Diagnóstico de laboratorio y diferencial

Se utilizan tres métodos principales para el diagnóstico serológico del VHD: inhibición de la hemaglutinación (HI), ELISA indirecto (I-ELISA) y C-ELISA. Cada uno de estos métodos tiene ventajas y desventajas. En términos de disponibilidad de reactivos y complejidad técnica del ensayo, HI es el método más conveniente, seguido por I-ELISA y C-ELISA. Por otro lado, ambas pruebas ELISA son más rápidas y sencillas que la HI, especialmente para un gran número de muestras. La especificidad de la prueba C-ELISA es mucho mayor que la de los otros dos métodos. Se ha descrito un método C-ELISA alternativo para mejorar la interpretación serológica y clasificar con precisión el estado inmunológico de los conejos, el método combinado ELISA.

También hay métodos disponibles para diferenciar las respuestas de anticuerpos IgA, IgM e IgG. Se pueden utilizar varias pruebas adicionales en la investigación y en los casos en los que se requiere una mayor sensibilidad para detectar anticuerpos en especies no objetivo o anticuerpos producidos por agentes de reacción cruzada como el RHDV (OIE, 2012).

Es difícil distinguir clínicamente la enfermedad hemorrágica en conejos de otras enfermedades, por lo que la confirmación del diagnóstico siempre debe realizarse en un laboratorio oficial.

Cuadro 3.- Diagnostico diferencial de RHDV.

Enfermedades	Signos	Lesiones
Mixomatosis	Nódulos cutáneos, con inflamación alrededor de los ojos (enfermedad de la cabeza grande) y genitales, al mismo tiempo puede haber una inmunosupresión grave que permite la aparición de infecciones bacterianas secundarias, por lo que son comunes los signos de neumonía. A medida que la enfermedad progresa, el animal aparece más decaído y Se ha señalado también una forma respiratoria de la enfermedad sin lesiones cutáneas.	La muerte por neumonía, caracteriza por la producción de tumores o mixomas, conjuntivitis y descarga ocular mucopurulenta (Pinheiro, 2016).
Enfermedad de la fiebre marrón	Anorexia, apatía ,ataxia, ictericia, respiratorios, pérdida de peso y letargia	Se observan hemorragias internas y externas, así como necrosis hepática debido a la degeneración de los hepatocitos.
Salmonelosis	Enteritis/diarrea, septicemia y abortos.	Se observan focos necróticos (muerte de las células) e inflamación crónica (granulomas) en el hígado, riñón, bazo y pulmones (OIE, 2018).

Enterotoxemias	Diarrea, timpanismo, presencia de moco no constantes	Dilatación del estómago, duodeno debido a la presencia de líquido y gas (OIE, 2018).
Coccidiosis	Diarreas, pérdida de peso.	Mortalidad y lesiones características en el hígado (OIE, 2018).
MRCV (Michigan Rabbit Calicivirus)	Congestión conjuntival con descarga ocular, cianosis, apatía, diarrea, ataxia, vocalización y opistótonos	Petequias y equimosis orgánicas, así como hemorragias en pulmón, intestino y útero. El hígado aparece necrótico y la vesícula biliar puede presentar fibrosis periductal. (Suckow, 2012). El virus se detecta fundamentalmente en hígado (Abrantes, 2012).

4.4.- Transmisión y tratamiento

La transmisión de este agente viral, es de forma oral, conjuntival, nasal y parenteral, insectos que se alimentan de sangre también se incluyen como vectores (Duarte, *et al.* 2015).

También se menciona la transmisión directa que es de animal infectado a animal sano, por la secreción y excreción de partículas virales (Westcott *et al.*, 2015), o de manera indirecta con ropa, alimento, camas, jaulas, agua y equipo contaminado (Tung *et al.* 2015)

Se sugiere que la entrada del virus es por medio de nariz y cavidad bucal. La infección fecal se considera como preferente en las infecciones naturales (Leuthold

et al., 2014). Por la resistencia del virus a condiciones extremas los cadáveres de conejos infectados contienen partículas virales por tres meses (*Westcott et al.*, 2014).

RHDV resiste condiciones ambientales secas hasta el 2011 no se generó evidencia de que este virus pueda infectar a otras especies (*Nystrom et al.*, 2011)

Actualmente, no existen tratamientos farmacológicos para las enfermedades causadas por RHDV y RHDVb. Para los animales domésticos considerados mascotas se ha descrito la posibilidad de aplicar cuidados de apoyo, aunque existen garantías limitadas de éxito (*Cheng et al.*, 2013). Este tipo de tratamientos no son adecuados para animales de producción debido al alto costo y las bajas tasas de supervivencia. En emergencias sanitarias, la vacunación de emergencia es la única medida aplicable. Asimismo, es crucial la existencia de programas de vacunación contra RHDV y RHDVb adaptados a cada situación (sistema de explotación o tipo de animal de compañía) (*Dalton et al.*, 2017). Se desarrolló una vacuna comercial altamente eficaz que previno adecuadamente la enfermedad, permitiendo su control en conejos (*Leuthold et al.*, 2014). Las autoridades sanitarias podrán desarrollar el programa de vacunación más conveniente para cada región (OIE, 2015).

4.5.- Medidas de bioseguridad

Las recomendaciones de la OIE (2012), son las siguientes;

Adoptar medidas higiénicas como limpieza y desinfección, eliminación de cadáveres por medio de fosas. Después de aplicarlas es recomendable vacunar a

la nueva población de conejos a los 40 días de edad, después de varios ciclos se aconseja detener la vacunación, aunque también se recomienda incluir grupos centinelas los cuales no serán vacunados y así indicarán la persistencia del virus en el hato. La seroterapia se utiliza para disminuir las pérdidas económicas y propagación de la enfermedad, la administración parenteral de anti-RHDV hiperinmune, produce una corta y rápida protección contra RHDV (OIE, 2012).

V.- PROTOCOLO DE CONTROL Y PREVENCIÓN EN MÉXICO

El primer caso notificado por la SENASICA gracias al programa “AVISE”, fue el 3 de abril del 2020, reportando 30 conejos de adultos de producción convencional en Casas Grandes municipio del estado de Chihuahua.

Estos animales presentaron disnea y hemorragia nasal por lo cual se aplicó una prueba de hemaglutinación y reacción de la cadena polimerasa con transcriptasa inversa, la cual concluyo en un resultado positivo a la anteriormente erradicada enfermedad hemorrágica del conejo. Derivado del reporte emitido por el resultado hallado en un laboratorio de bioseguridad nivel 3 desde el 8 de abril del 2020, en México se activaron nuevas tareas Para el control, prevención y erradicación de esta enfermedad viral de importancia económica y sanitaria en la producción cunícola del país (OIE, 2020 a, b).

5.1.- Bioseguridad

Despoblar completamente el local y limpiar y desinfectar las instalaciones, equipos o instrumentos que hayan estado en contacto con conejos infectados. Eliminación oficial de cadáveres, subproductos y desechos de animales. Aislamiento y la vigilancia se realiza dentro de un área de contención o área protegida. Está prohibida la vacunación y el tratamiento de los animales afectados (OIE, 2020 a, b).

En el manual de buenas prácticas en la producción de carne de conejo se especifican medidas de bioseguridad y buenas prácticas de fabricación y acciones básicas de sanidad animal diseñadas para minimizar los riesgos Introducción, transmisión o difusión de EHVC, y garantizar trazabilidad de todas las actividades realizadas en la unidad de producción cunícola. Son los principales factores para romper la cadena de transmisión del virus y enfermedades infecciosas, con efectos preventivos y correctivos (SADER, 2020).

5.2.- Reportes de caso

Si la unidad de producción cunícola es sospechosa de EHVC, el SENASICA implementará inmediatamente el aislamiento preventivo, el cual podrá levantarse si los resultados oficiales demuestran que no se trata de EHVC. Si los resultados de laboratorio son positivos, se debe hacer un diagnóstico claro aislamiento de los activos afectados, expuestos y riesgosos de la zona. Con base en estudios epidemiológicos, determinar el origen de la epidemia y su entorno. Se deben implementar medidas de bioseguridad adecuadas en la zona para evitar la propagación de la enfermedad; movilizar animales, productos y subproductos hasta que la condición médica epidémica esté bajo control. Además,

existe la obligación de informar inmediatamente de situaciones sospechosas (SADER, 2020).

5.3.- Vacuna VEHC-2-BIVE

Es la primera y única vacuna autorizada en México, actualmente, la vacuna se distribuye en colaboración con la DGSA y la CPA únicamente a granjas y unidades de producción en los países con brotes para promover el desarrollo económico y garantizar la seguridad animal.

VEHC-2-BIVE es una vacuna monovalente inactivada recomendada para conejos mayores de 8 semanas de edad, pero puede usarse en animales menores de 8 meses bajo la dirección y supervisión de un veterinario (PRONABIVE, 2021).

La presentación de la vacuna VEHC-2-BIVE® es parenteral lista para la inyección eficaz para inmunizar a conejos a partir de 2 meses de edad (SENASICA, 2020).



Figura 11.- VEHC-2-BIVE®

Cuadro 4.- Localidades donde se ha detectado la enfermedad hemorrágica viral del conejo en México. * = Conejos domésticos y/o silvestres.

Estado	Municipio	Sitio/Predio	Latitud	Longitud	Especies
Baja California	Ensenada	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Baja California	Ensenada	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Baja California	Ensenada	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Baja California	Ensenada	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Baja California	Tecate	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Baja California Sur	Mulegé	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Chihuahua	Ascensión	Cerros Prietos	30°43'49.9"	107°05'02.2"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	El Chamizo	31°27'14.8"	-107°31'28.8"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	El Fresnal	31°06'57.9"	107°29'54.0"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	Ejido Ascensión	31°09'43.3"	107°52'37.3"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	Ejido Los Reyes	31°03'15.6"	108°08'23.0"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	Laguna de Guzman	No determinada	No determinada	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	La Cruz	31°01'00.2"	108°06'03.6"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Ascensión	La Morita	31°00'55.4"	107°59'06.9"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	Rancho Las Lilas	30°55'39.0"	108°11'22.9"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Ascensión	Ranchos Tres Papalotes	31°12'01.8"	108°17'46.4"	Individuos muertos
Chihuahua	Ascensión	Ranchos varios	31°21'47.7"	107°20'53.1"	<i>Oryctolagus cuniculus</i> , <i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Ascensión	Ranchos varios	3105'26.0"	108°00'04.0"	Individuos muertos
Chihuahua	Aldama	Brecha Norte	28°53'29.5"	105°56'45.0"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Aldama	El Morrión	29°03'37.0"	105°37'24.7"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Aldama	El Venado	29°27'07.4"	106°07'47.3"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Aldama	La Mesa	28°47'23.7"	105°58'59.8"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Aldama	Molina	28°46'19.0"	105°58'59.8"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Aldama	Zoológico	28°50'08.1"	105°55'50.1"	<i>Oryctolagus cuniculus</i>
Chihuahua	Chihuahua	El Coyamito	29°43'40.8"	106°09'02.9"	Individuos muertos
Chihuahua	Chihuahua	El Faro	29°23'49.5"	106°20'58.3"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Chihuahua	El Quince	29°47'18.6"	106°01'07.4"	Individuos muertos
Chihuahua	Chihuahua	La Gregoria	29°38'25.2"	106°17'46.7"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Chihuahua	La India	29°41'48.3"	106°18'59.4"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Coyame	Gemelos	29°05'40.2"	105°40'15.8"	Individuos muertos
Chihuahua	Coyame	Tres Castillos	29°50'15.5"	105°44'10.5"	Individuos muertos
Chihuahua	Janos	Camino a Buenavista	31°02'12.5"	108°15'01.7"	Individuos muertos
Chihuahua	Janos	El Uno	30°50'16.5"	108°25'38.2"	Individuos muertos
Chihuahua	Janos	La Cruz	31°02'36.1"	108°08'43.5"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Janos	La Pradera	30°53'13.3"	108°14'39.4"	<i>Lepus</i> spp.
Chihuahua	Jimenez	Huerta Nogalera	27°16'39.4"	104°54'35.0"	Individuos muertos
Chihuahua	Jimenez	La Chavinda	27°32'30.1"	104°15'26.3"	Individuos muertos
Chihuahua	Juárez	Ojo de En medio	31°22'50.4"	106°33'45.0"	Individuos muertos
Chihuahua	Juárez	Rancho de Gonzalez	31°12'24.6"	106°31'23.4"	Individuos muertos
Chihuahua	Juárez	Rancho Jose Corral	31°15'05.7"	106°33'12.4"	Individuos muertos
Chihuahua	Meoqui	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Chihuahua	Nuevo Casas Grandes	Palma Alta	30°43'37.0"	107°48'23.9"	Individuos muertos
Chihuahua	San Buenaventura	Huertas	29°50'54.4"	107°29'17.6"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Saucillo	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Chihuahua	Valle de Allende	Varios Ranchos	26°57'51.2"	105°14'58.3"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Chihuahua	Valle de Zaragoza	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Chihuahua	Villa Ahumada	Varios Ranchos	No determinada	No determinada	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.
Coahuila	Viesca	La Viesca	25°20'28"	102°48'16"	<i>Lepus</i> spp. y <i>Sylvilagus</i> spp.

Estado	Municipio	Sitio/Predio	Latitud	Longitud	Especies
Durango	Gómez Palacio	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Durango	Delicias	No determinado	No determinada	No determinada	Conejos*
Sonora	Agua Prieta	San Bernardino	31°19'18.5"	109°15'18.5"	Individuos muertos
Sonora	Altar	Municipio	30°43'33.0"	111°50'54.2"	Individuos muertos
Sonora	Carbo	No determinado	29°41'40.4"	110°57'52.8"	Individuos muertos
Sonora	El Arivaipa	No determinado	31°05'03.7"	112°17'09.8"	Individuos muertos
Sonora	Félix Gomez	No determinado	28°04'46.7"	110°52'28.8"	Individuos muertos
Sonora	Guaymas	No determinado	28°04'39.8"	110°52'23.3"	Individuos muertos
Sonora	Guaymas	El Represo	28°23'53.3"	110°35'31.1"	<i>Lepus spp.</i> y <i>Sylvilagus spp.</i>
Sonora	Guaymas	La Pintada	28°35'49.7"	111°00'48.0"	<i>Lepus alleni</i>
Sonora	Hermosillo	La Mina	28°47'15.8"	110°55'30.5"	<i>Lepus alleni</i>
Sonora	La Misa	No determinado	28°22'38"	110°31'53"	Individuos muertos
Sonora	Miguel Alemán	Rancho Escalante	28°50'58.11"	111°28'57.6"	<i>Lepus spp.</i>
Sonora	Región	No determinado	29°39'02.2"	111°32'34.7"	<i>Lepus spp.</i>
Sonora	Trincheras	La Esperanza	30°22'19.2"	111°30'36.6"	Individuos muertos
Sonora	Isla Tiburón	Zona noroeste	29°05'48.7"	112°16'18.8"	<i>Lepus alleni</i>

(Lorenzo *et al.*, 2020).

VI.- REFERENCIAS

- Abrantes, J., Van der Loo, W., Le Pendu, J. y Esteves, P. J. (2012). Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): a review. *Veterinary Research*. 43:12. pp. 1-19.
- Abrantes, J.; Droillard, C.; López, AM; Lemaitre, E.; Lucas, P.; Blanchard, Y.; Marchandeau, S.; Esteves, PJ; Le Gall-Reculé, G. (2020). Recombinación en la aparición del virus patógeno de la enfermedad hemorrágica del conejo *Lagovirus europaeus/GI.2*. *Ciencia. Rep.* 10, 14502.
- Alonso, C.; Oviedo, J.M.; Martín-Alonso, J.M.; Díaz, E.; Boga, J.A.; Parra, F. (1998). Programmed cell death in the pathogenesis of rabbit hemorrhagic disease. *Arch. Virol.* 143, 321–332
- Asociación Nacional de Cunicultores de México (ANCUM). (2010). Prospectiva. <http://www.ancum.org.mx/prospectiva.html>.
- Boga, JA; Marín, MS; Casais, R.; Prieto, M.; Parra, F. (1992). Traducción in vitro de un ARNm subgenómico a partir de viriones purificados del aislado de campo español AST/89 del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV). *Resolución de virus*, 26, 33–40.
- Cabezas, S., Calvete, C. y Moreno, S. (2011). Survival of translocated wild rabbits: importance of habitat, physiological and immune condition. *Animal Conservation*. 14. pp. 665–675.
- Calvete, C., Mendoza, M., Alcaraz, A., Sarto, M. P., María, P. Jiménez, de B. M. P., Calvo, J. A., Monroy, F., Calvo, H. J. (2018). Rabbit haemorrhagic disease: cross-protection and comparative pathogenicity of GI.2/RHDV2/b and GI.1b/RHDV lagoviruses in a challenge trial. *VETMIC*. 18. pp. 30-109.
- Calvete, C., Mendoza, M., Sarto, M. P., De Bagüe, M. P. J., Lujan, L., Molin, J., Calvo, A. J., Monroy, F. y Calvo, J.H. (2019). Detection of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus GI.2/RHDV2/b in the Mediterranean Pine Vole (*Microtus duodecimcostatus*) and

WhiteToothed Shrew (*Crocidura russula*). *Journal of Wildlife Diseases*. 55:2. pp. 467–472.

Camarda, A., Pugliese, N., Cavadini, P., Circella, E., Capucci, L., Caroli, A., Legretto, M., Mallia, E., Lavazza, A. (2014). Detection of the new emerging rabbit haemorrhagic disease type 2 virus (RHDV2) in Sicily from rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and Italian hare (*Lepus corsicanus*). *Research in Veterinary Science*. 97. pp. 642–645.

Capucci, L., Cavadini, P., Schiavitto, M., Lombardi, G., Lavazza, A. (2017). Increased pathogenicity in rabbit haemorrhagic disease virus type 2 (RHDV2). *Veterinary Record*. 10. pp. 1-2.

Capucci, L.; Fallacara, F.; Grazioli, S.; Lavazza, A.; Pacciarini, ML; Brocchi, E. (1998). Un paso más en la evolución del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo: la aparición de la primera variante antigénica consistente. *Resolución de virus*. 58, 115-126.

Capucci, L.; Fusi, P.; Lavazza, A.; Pacciarini, ML; Rossi, C. (1996). Detección y caracterización preliminar de un nuevo calicivirus de conejo relacionado con el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo, pero no patógeno. *J. Virol.* 70, 8614–8623.

Chasey D, Lucas M, Bishop C. (1994). Rabbit haemorrhagic disease. *Vet Rec* 134 (5). pp.123.

Cheng, Y., Chen, Z., Li, C., Meng, C., Wu, R., Liu, G. (2013). Protective immune responses in rabbits induced by a suicidal DNA vaccine of the VP60 gene of rabbit hemorrhagic disease virus. *Antiviral Research* 97 227–231.

Comité Sistema Producto Cunícola. (2012). Plan rector sistema producto cunícola del Distrito Federal, Ciudad de México.

Dalton, K. P., Nicieza, I., Abrantes, J., Esteves, P. J., Parra, F. (2014). Spread of new variant RHDV in domestic rabbits on the Iberian Peninsula. *Veterinary Microbiology*. 169. pp.67–73

- Dalton, K. P., Nicieza, I., Podadera, A., de Llano, D., Alonso J. M. M., de los Toyos, J. R., Garcia, O. M., Vazquez-Villa, F., Velasco, B., Landeta, O., Parra, F. (2017). *Transbound Emerg Dis.* 10. 1–3.
- Dalton, K.P., Nicieza, I., Balseiro, A., Muguerza, M. A., Rosell, J. M., Casais, R., Álvarez, A. L., y Parra, F. (2012). Variant Rabbit Hemorrhagic Disease Virus in Young Rabbits, Spain. *Emerging Infectious Diseases.* Vol. 18 No. 12. pp. 2009-2012.
- Delibes-Mateos, M., Ferreira, C., Carro, F., Escudero, M. A. y Gortáza, C. (2014). Ecosystem Effects of Variant Rabbit Hemorrhagic Disease Virus, Iberian Peninsula. *Emerging Infectious Diseases.* Vol. 20. No. 12. pp. 2166-2168.
- DeSheng, K., HuaiRan, L., JiaSen, L., Zuo, Y., Qian, J., DongChun G., XiaoLiang H., FengJie W., QianQian H., LianDong, Q. (2015). Identification of two novel rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) B cell epitopes and evaluation of its immunoprotection against RHDV. *Microbiol Biotechnol.* pp. 1-16.
- Duarte, D. M., Carvalho, C. L., Silvia, C. Barrosa S. C., Henriquesa, A. M., Ramosa F., Fagulhaa T., Luísa T., Duarte E. L., Fevereiro, M. A. (2015). A real time Taqman RT-PCR for the detection of rabbit hemorrhagic disease virus 2 (RHDV2). *Journal of Virological Methods.* pp.1-6.
- Esforzarse, T.; Wright, JD; Robinson, AJ (2009). Identificación y caracterización parcial de un nuevo lagovirus en conejos salvajes australianos. *Virología* 384, 97-105.
- Esteves, P. J., Abrantes, J., Bertagnoli, S., Cavadini, P., Gavier-Widén, D., Jean-Sébastien, G., Lavazza, A., Lemaitre, E., Letty, J., Lopes, A.M., Neimanis, A.S., Ruvoën-Clouet, N., Pendu, J.L., Marchandea, S., Le Gall-Reculé, G. (2015). Emergence of Pathogenicity in Lagoviruses: Evolution from Pre-existing Nonpathogenic Strains or through a Species Jump?. *Plos Pathogens.* 11 (11). pp. 1-8.
- Esteves, P. J., Lopes, A. M., Magalhães, M.J., Pinheiro, A., Gonçalves, D. y Abrantes, J. (2014). Rabbit Hemorrhagic Disease Virus Detected in Pico, Azores, Portugal, Revealed a Unique Endemic Strain with More Than 17 Years of Independent Evolution. *Viruses.* 6. pp. 2698-2707.

- Farnós, O.; Rodríguez, D.; Valdés, O.; Chiong, M.; Parra, F.; Toledo, J.R.; Fernández, E.; Leonart, R.; Suárez, M. (2007). La caracterización molecular y antigénica del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo aislado en Cuba indica un subtipo antigénico distinto. *Arco. Virol.* 152, 1215–1221.
- Forrester, Países Bajos; Moss, SR; Turner, SL; Scirrmeier, H.; Gould, EA (2008). Recombinación en el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo: posible impacto en la evolución y la epidemiología. *Virología* 376, 390–396.
- Gao, J., Meng, C., Chen, Z., Li, C., Liu, G. (2013). Codon optimization of the rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) capsid gene leads to increased gene expression in *Spodoptera frugiperda* 9 (Sf9) cells. *J. Vet. Sci.* 14(4). pp. 441-447.
- Gay, G. J. (2015). Enfermedad Hemorrágica Viral de los Conejos (EHVC) su Erradicación en México. SAGARPA. 1-130.
- González R. (2016). La importancia de las razas autóctonas en la moderna cunicultura.(17/04/2020).(http://axoncomunicacion.net/news/new/IdNew/349/Opcion/3.%20).
- Hall, R. N., Mahar, J. E., Read, A. J., Mourant, R., Piper, M., Huang, N., & Strive, T. (2018). A strain-specific multiplex RT-PCR for Australian rabbit haemorrhagic disease viruses uncovers a new recombinant virus variant in rabbits and hares. *Transboundary and emerging diseases*, 65(2), e444-e456.
- Hall, R. N., Peacock, D. E., Kovaliski, J., Mahar, J. E., Mourant, R., Piper, M., Strive, T. (2016). Detection of RHDV2 in European brown hares (*Lepus europaeus*) in Australia. *Veterinary Record*.4. pp. 1-2.
- Hall, R. N., Peacock, D. E., Kovaliski, J., Mahar, J. E., Mourant, R., Piper, M., & Strive, T. (2017). Detection of RHDV2 in European brown hares (*Lepus europaeus*) in Australia. *The Veterinary Record*, 180(5), 121.
- Henning, J.; Meers, J.; (2005). Davies, relaciones públicas; Morris, RS Supervivencia del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV) en el medio ambiente. *Epidemiol. Infectar.* 133 ,719–730.

- Hoffman RS. (1993). Order Lagomorpha. Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference. Smithsonian Institution Press, Washington.
- Hu, B., Wang, F., Fan, Z., Song, Y., Abrantes, J., Zuo, Y., Esteves, P. J. (2016). Recombination between G2 and G6 strains of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) in China. Arch Virol. 6. pp. 1-4.
- Hukowska-Szematowicz, B., Tokarz-Deptuła, B., Deptuła, W. (2013). Analysis of genetic variability and phylogenetic analysis of selected Czech and French strains of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV). J Appl Genetics 54. pp. 235–248.
- Jung JY, Lee BJ, Tai JH, Park JH, Lee YS. (2000). Apoptosis in rabbit haemorrhagic disease. J Comp Pathol. 123:135-140.
- Kimura T, Mitsui I, Okada Y, Furuya T, Ochiai K, Umemura T, Itakura C. (2001). Distribution of rabbit haemorrhagic disease virus RNA in experimentally infected rabbits. J Comp Pathol. Feb-Apr;124(2-3):134-41. doi: 10.1053/jcpa.2000.0440. PMID: 11222010.
- Lavazza, A., Cavadini, P., Barbieri, I., Tizzani, P., Pinheiro A., Abrantes, J. Esteves, P. J., Grilli, G., Gioia, E., Zanoni, M., Meneguz, P. G., Guitton, J-G., Marchandeau, S., Chiari, M. y Capucci, L. (2015). Field and experimental data indicate that the eastern cottontail (*Sylvilagus floridanus*) is susceptible to infection with European brown hare syndrome (EBHS) virus and not with rabbit haemorrhagic disease (RHD) virus. Veterinary Research. Vol. 4. pp. 1-10.
- Le Gall-Reculé, G., Zwingelstein, F., Boucher, S., Le Normand, B., Plassiart, G., Portejoie, Y., Decors, A., Bertagnoli, S., Guérin, J-L. y Marchandeau, S. (2011). Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France. Veterinary Record. Vol. 168. pp. 137-138. (a)
- Le Gall-Reculé, G., Zwingelstein, F., Fages, M-P., Bertagnoli, S., Gelfi, J., Aubineau, J., Roobrouck, A., Botti, G., Lavazza, A., Marchandeau, S. (2011). Characterisation of a non-pathogenic and non-protective infectious rabbit lagovirus related to RHDV. Virology. Vol. 410. pp. 395–402. (b)

- Le Gall-Reculé, G.; Zwingelstein, F.; Laurent, S.; de Boissésou, C.; Portejoie, Y.; Rasschaert, D. (2003). Análisis filogenético del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo en Francia entre 1993 y 2000, y caracterización de las variantes antigénicas del RHDV. *Arco. Virol.* 148, 65–81.
- Le Pendu, J.; Abrantes, J.; Bertagnoli, S.; Guitton, J.-S.; Le Gall-Reculé, G.; López, AM; Marchandea, S.; Alda, F.; Almeida, T.; Alves, PC; et al. (2017). Propuesta de sistema unificado de clasificación y nomenclatura de lagovirus. *J. General Virol.* 98, 1658–1666.
- Leuthold, M. M., Dalton, K. P., Hansmana, G. S. (2014). Structural Analysis of a Rabbit Hemorrhagic Disease Virus Binding to Histo-Blood Group Antigens. *Journal of Virology.* Vol. 89 Num. 4. pp. 2378-2387.
- Lopes, A. M., Correira, J., Abrantes, J., Melo, P., Ramada, M., Magalhaes, M. J., Alves, P.C., Esteves, P. J. (2015). Is the New Variant RHDV Replacing Genogroup 1 in Portuguese Wild Rabbit Populations? *Viruses.* 7 (1). pp. 27-36. (a)
- Lopes, A. M., Dalton K. P., Magalhães M. J., Parra, F., Esteves, P. J., Holmes, E. C., Abrantes, J. (2015). Full genomic analysis of new variant Rabbit Hemorrhagic Disease Virus (RHDVb) revealed multiple recombination events. *Journal of General Virology.* 96 (6). pp. 1-29. (b)
- López, AM; Dalton, KP; Magalhães, MJ; Parra, F.; Esteves, PJ; Holmes, CE; Abrantes, J. (2015). El análisis genómico completo de la nueva variante del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo reveló múltiples eventos de recombinación. *J. General Virol.* 96, 1309–1319.
- López, AM; Magalhães, MJ; Alves, PC; Esteves, PJ; Abrantes, J. (2017). Una actualización sobre las cepas del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV) que circulaban en Portugal en la década de 1990: detección más temprana de G3-G5 y G6. *Arco. Virol.* 162, 2061–2065.
- López, AM; Marqués, S.; Silva, E.; Magalhaes, MJ; Pinheiro, A.; Alves, PC; Le Pendu, J.; Esteves, PJ; Thompson, G.; Abrantes, J. (2014). Detección de cepas de RHDV

en la liebre ibérica (*Lepus granatensis*): evidencia más temprana de infección entre especies de lagovirus de conejo. *Veterinario. Res.* 45 , 94.

Lopez-Martinez N. (2008). The lagomorph fossil record and the origin of the European rabbit. *Lagomorph Biology: Evolution, Ecology, and Conservation*. Springer-Verlag, Berlin.

Lorenzo, C., Lafón-Terrazas, A., Fernández, J. A., Cervantes, F. A., & Martínez-Meyer, E. (2020). La enfermedad hemorrágica viral del conejo impacta a México y amenaza al resto de Latinoamérica. *Therya*, 11(3), 340-345.

Marques, R. M., Teixeira, L., Aguas, A. P., Ribeiro, J. C., Costa-e-Silvia, A., Ferreira. P. G. (2014). Immunosuppression abrogates resistance of young rabbits to Rabbit Haemorrhagic Disease (RHD). *Veterinary Research*. 45 (14). pp. 1-6

Martin-Alonso, A., Martin-Carrillo, N., Garcia-Livia, K., Valladares, B., Foronda, P. (2016). Emerging rabbit haemorrhagic disease virus 2 (RHDV2) at the gates of the African continent. *Infection, Genetics and Evolution*. 44. pp. 46-50.

Meng J, Wyss AR. (2005). Glires (Lagomorpha, Rodentia). *The Rise of Placental Mammals: Origins and Relationships of the Major Extant Clades*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Meyers, G.; Wirblich, C.; Thiel, HJ. (1991). Virus de la enfermedad hemorrágica del conejo: clonación molecular y secuenciación de nucleótidos de un genoma de calicivirus. *Virología*, 184, 664–676.

Mikami O, Park JH, Kimura T, Ochiai K, Itakura C. (1999). Hepatic lesions in young rabbits experimentally infected with rabbit haemorrhagic disease virus. *Res Vet Sci*. 66:237-242. 100.

Ministerio de agricultura, pesca y alimentación (MAPA). (2019). El sector cunícola español en 2018: principales magnitudes e indicadores económicos. (mar2020) <http://publicacionesoficiales.boe.es/>

Moss S.R., Turner S.L., Trout R.C., White P.J., Hudson P.J., Desai A., Armesto M., Forrester N.L., Gould, E.A. (2002). Molecular epidemiology of Rabbit haemorrhagic disease virus. *J Gen Virol* 83 (Pt 10). pp. 2461-7.

- Müller, A.; Freitas, J.; Silva, E.; Le Gall-Reculé, G.; Zwingelstein, F.; Abrantes, J.; Esteves, PJ; Alves, PC; van der Loo, W.; Kolodziejek, J.; et al. (2009). Evolución del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV) en el conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*) de la Península Ibérica. *Veterinario. Microbiol.* 135, 368–373.
- Neimanis, AS; Ahola, H.; Larsson Pettersson, U.; López, AM; Abrantes, J.; Zohari, S.; Esteves, PJ; Gavier-Widén, D. (2018). Superando las barreras de las especies: un brote de Lagovirus europaeus GI.2/RHDV2 en una población aislada de liebres de montaña (*Lepus timidus*). *Veterinario BMC. Res.* 14, 367.
- Nyström, K., Le Gall-Recule, G., Grassi, P., Abrantes, J., Ruvoen-Clouet, N., Le Moullac-Vaidye, B., y Le Pendu, J. (2011). Los antígenos de los grupos sanguíneos histo actúan como factores de unión de la infección por el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo de una manera dependiente de la cepa del virus. *Patógenos PLoS*, 7 (8), e1002188.
- OIE, (2019). Ficha técnica de la enfermedad. Rabbit haemorrhagic disease. En línea: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease,_cards/RHD.pdf
- OIE. (2012). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (mammals, birds and bees). 2. SEVENTH EDITION. pp. 941-957
- OIE. (2015). Technical Disease Cards. Rabbit Haemorrhagic Disease, (FEB, 2020). (http://web.oie.int/eng/maladies/Technical%20disease%20cards/RHD_FINAL.pdf).
- OIE. (2016). Terrestrial Manual. Chapter 2.6.2 Rabbit Hemorrhagic Disease, (FEB,2020).(http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.06.02_RHD.pdf).
- OIE. (2018). Auto-declaración de México como país históricamente libre de la enfermedad hemorrágica del conejo. (10/04/2020). https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Self-declarations/ESP_Mexico_selfdec_EHC_Nov2018.pdf.

- OIE. (2020). Rabbit haemorrhagic disease, Mexico. (10/04/2020). (https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=33957)(a).
- OIE. (2020). Technical Disease Card for RHD. (15/04/2020). http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/RHD.pdf (b).
- Parra, F., Prieto, M. (1990). Purification and characterization of a calicivirus as the causative agent of the lethal hemorrhagic disease in rabbits. *J Virol.* 64 (8): pp. 4013-5.
- Pinheiro A, Neves F, Lemos de Matos A, Abrantes J, van der Loo W, Mage R, Esteves PJ. (2016). An overview of the lagomorph immune system and its genetic diversity. *Immunogenetics* 68 (2). pp. 83-107.
- Prieto JM, Fernandez F, Alvarez V, Espi A, García Marín JF, Alvarez M, Martín JM, Parra F. (2000). Immunohistochemical localisation of rabbit haemorrhagic disease virus VP-60 antigen in early infection of young and adult rabbits. *Res Vet Sci.* Apr;68(2):181-7. doi: 10.1053/rvsc.1999.0357. PMID: 10756137.
- PRONABIVE (2021). Centro de información VEHC-2-BIVE. Enfermedad hemorrágica viral de los conejos tipo 2 (EHVC-T2). Productora Nacional de Biológicos Veterinarios. 31 de marzo de 2021. Disponible en: [https://www.gob.mx/pronabive/es/articulos/centro-de-informacion-vehc-2-bive?idiom=es#:~:text=Enfermedad%20hemorr%C3%A1gica%20viral%20de%20los%20conejos%20tipo%202%20\(EHVC%2DT2\)&text=La%20enfermedad%20hemorr%C3%A1gica%20viral%20de,s%C3%BAbita%20de%20los%20animales%20afectados](https://www.gob.mx/pronabive/es/articulos/centro-de-informacion-vehc-2-bive?idiom=es#:~:text=Enfermedad%20hemorr%C3%A1gica%20viral%20de%20los%20conejos%20tipo%202%20(EHVC%2DT2)&text=La%20enfermedad%20hemorr%C3%A1gica%20viral%20de,s%C3%BAbita%20de%20los%20animales%20afectados).
- Puggioni, G., Cavadini, P., Maestrale, C., Scivoli, R., Botti, G., Ligios, C., Gall-Reculé, G.L., Lavazza, A., Capucci, L. (2013). The new French 2010 Rabbit Hemorrhagic Disease Virus causes an RHD-like disease in the Sardinian Cape hare (*Lepus capensis mediterraneus*). *Veterinary Research.* 44 (96). pp. 1-7.

- Rocha, G., Alda, F., Pages, A., Merchan, T. (2017). Experimental transmission of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDVa) from rabbit to wild mice (*Mus spretus* and *Apodemus sylvaticus*) under laboratory conditions. *Infection, Genetics and Evolution*. 47. pp. 94-98.
- Rohayem, J., Bergmann, M., Gebhardt, J., Gould, E., Tucker, P., Mattevi, A., Unge, T., Hilgenfeld, R., Neyts, J. (2010). Antiviral strategies to control calicivirus infections. *Antiviral Research*. 87. pp.162-178.
- Ruvoën-Clouet, N., Ganière, J. P., André-Fontaine, G., Blanchard, D., & Le Pendu, J. (2000). Binding of rabbit hemorrhagic disease virus to antigens of the ABH histo-blood group family. *Journal of virology*, 74(24), 11950-11954.
- SADER. (2020). Plan de Emergencia para la Atención de un Brote de la Enfermedad Hemorrágica Viral del Conejo en los Estados Unidos Mexicanos. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/554870/Plan_de_emergencia_para_la_atenci_n_de_un_brote_de_la_EHVC_en_M_xico.pdf
- Selleri, P., Girolamo, N. D., Vogtlin, A., Fileccia, I., Hoop, R., Bongiovanni. (2014). Cutaneous lesions in pet rabbits following subcutaneous administration of a novel bivalent vaccine against myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease. *Vet Dermatol*. 25 (6). pp. 563-e100.
- SENASICA. (2015). Manual de Buenas Prácticas de Producción de Carne de Conejo. Primera Edición. México DF. 64p.
- Shien JH, Shieh HK, Lee LH. (2000). Experimental infections of rabbits with rabbit haemorrhagic disease virus monitored by polymerase chain reaction. *Res Vet Sci*. 68:255-259.
- Simpson, V., Everest, D., Westcott, D. (2014). RHDV variant 2 and *Capillaria hepatica* infection in rabbits. *Veterinary Record*. 174 (19). pp. 486.
- Suckow M. A., Stevens A. K. Wilson R. P. (2012). *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Edit. 1 pp. 978.

- Trzeciak-Ryczek A, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. (2015). The importance of liver lesions and changes to biochemical and coagulation factors in the pathogenesis of RHD. *Acta Biochim Pol* 62 (2). pp.169-71.
- Trzeciak-Ryczek, A., Tokarz-Deptuła, B., Deptuła, W. (2016). Expression of IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- β and GM-CSF in peripheral blood leukocytes of rabbits experimentally infected with rabbit haemorrhagic disease virus. *Veterinary Microbiology*. 186. pp. 71-81.
- Tung, T., Phalen, D., Toribio, J-ALML. (2015). Adverse reactions in a population of Sydney pet rabbits vaccinated against rabbit calicivirus. *Australian Veterinary Journal*. 93 (11). pp. 405-411.
- Westcott, D. G., Choudhury, B. (2014). Rabbit haemorrhagic disease virus 2-like variant in Great Britain. *Veterinary Record*. 176 (3). pp. 1-4.
- Westcott, D. G., Choudhury, B. (2015). Update on rabbit haemorrhagic disease virus 2-like variant in Great Britain. *Veterinary Record*. 178 (26). pp. 662-663.
- Wirblich, C.; Thiel, HJ; Meyers, G. (1996). Mapa genético del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo calicivirus según se deduce de estudios de traducción in vitro. *J. Virol.* 70, 7974–7983.
- Yuan, D., Qu, L., Liu, J., Guo, D., Jiang, Q., Lin, H., Si, C. (2013). DNA vaccination with a gene encoding VP60 elicited protective immunity against rabbit hemorrhagic disease virus. *Veterinary Microbiology*. 164. pp. 1-8.
- Zheng, X., Wang, S., Zhang, W., Liu, X., Yi, Y., Yang, S., Xia, X., Li, Y., Zhang, Z. (2016). Development of a VLP-based vaccine in silkworm pupae against rabbit hemorrhagic disease virus. *International Immunopharmacology*. 40. pp. 164-169.
- Zhu, J., Wang, B., Miao, Q., Tan, Y., Li, C., Chen, Z., Guo, H., Liu, G. (2015). Viral Genome-Linked Protein (VPg) Is Essential for Translation Initiation of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus (RHDV). *Plos One*. 10 (11). pp. 1-13.