



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PESTE PORCINA AFRICANA DEL 2010 – 2022: ESTUDIO DE
REVISIÓN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA VETERINARIA
ZOOTECNISTA

PRESENTA

ZEFERINO GARCIA TANIA ALEJANDRA

Asesora:

MVZ MC Rosalba Carreón Nápoles



Ciudad Universitaria, CD.MX.

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco por este trabajo primero a mi gran esfuerzo y dedicación para terminar la carrera que no fue nada fácil y concluir con un proceso de titulación largo y pesado.

Sin embargo, les agradezco principalmente a mis padres Norma García y Fermín Zeferino, por siempre apoyarme en los proyectos que realizo no solo económica si no emocionalmente, por creer en mí en todo momento y por nunca dejarme sola pues sin ellos estoy segura que mi vida no sería lo que es ahora, que gracias a su esfuerzo y apoyo yo puedo llegar a ser algún día la profesionalista que quiero ser.

Agradezco a mi hermana y mejor amiga Karla por ser un gran soporte emocional, en quien siempre puedo confiar y que me da esos momentos de tranquilidad, desconexión y relajación que siempre es necesario cuando se trabaja duro por algo.

Agradezco a todos mis amigos que me acompañaron durante toda la carrera porque sin ellos nada hubiera sido igual, lo hicieron todo más llevadero y definitivamente hicieron de esta etapa una de las más significativas de mi vida; hay muchas personas a las que este agradecimiento va dirigido, pero Tatiana, Mariel y Miriam... ❤️

Agradezco a mi asesora, la doctora Rosalba Carreón por inducirme en este tema tan interesante y por todos sus consejos y apoyo durante todo el proceso.

Por último, un especial agradecimiento a mis perritos Kiara, Chispita, Frodo, Mougly y Palmolita que estuvieron a mi lado en días de trabajo y noches de desvelo y que sin duda son (junto con Toby, Luna y Yessy) la principal razón del por qué la veterinaria fue, es y siempre será la carrera de mis sueños.

CONTENIDO

RESUMEN.....	7
REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	12
1. HISTORIA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA:.....	12
2. ETIOLOGÍA:	17
• Características físicas y químicas del virus:.....	18
• Genotipo:	20
3. REPLICACIÓN:.....	28
• Entrada del virus a la célula:.....	28
• Replicación de ADN y morfogénesis:	30
4. EPIDEMIOLOGÍA:	33
• Transmisión de la PPA:	33
• Hospedero natural:.....	35
• Vectores:	36
• Alimento contaminado:	39
• Comercialización y turismo:	40
• Resistencia al medio ambiente:	42
5. PATOGENIA:	45
6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:.....	46
• Híper aguda:.....	47
• Aguda:	47
• Subaguda:	48
• Crónica:	48
• Presentación clínica en el jabalí europeo:.....	49
7. INMUNIDAD:	49
• Inmunidad celular:	51
• Inmunidad humoral:.....	53

• Evasión inmune:	53
8. DIAGNÓSTICO:.....	55
▪ Diagnóstico diferencial:.....	55
▪ Muestras para el diagnóstico:.....	56
▪ Pruebas directas:.....	57
▪ Pruebas indirectas:.....	63
9. VACUNACIÓN:	66
• Vacunas tradicionales:.....	67
• Vacunas recombinantes:.....	73
• Estrategias de vacunación:.....	75
• Proyectos de vacunación:	76
10. PREVENCIÓN, CONTROL:.....	78
• Bioseguridad:	80
11. ERRADICACIÓN:	83
12. SITUACIÓN EN MÉXICO:	86
• Impacto económico:	92
13. DISCUSIÓN:	94
14. CONCLUSIÓN:	96
REFERENCIAS	97

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.

Ilustración 1: Mapa de distribución del cerdo asilvestrado <i>Sus scrofa</i> en México	11
Ilustración 2: Situación global de la PPA de 2016-2020.	16
Ilustración 3: Mapa de distribución de la PPA en el mundo 2020 – 02-09-2022	17
Ilustración 4: Estructura multicapa del virus de la PPA. A la izquierda microscopía electrónica de transmisión y a la derecha ilustración del virus.	18
Ilustración 5: Localización y función de las proteínas presentes en el virus de la PPA....	21
Ilustración 6: Árbol filogenético del VPPA basado en el gen B646L (p72)	25
Ilustración 7: Movimiento del VPPA en el mundo.	26
Ilustración 8: Entrada, replicación de ADN y salida del virus de la PPA en una célula del hospedero.....	30
Ilustración 9: Modelo de morfogénesis del virus de la PPA en la fábrica viral.	33
Ilustración 10: Fuentes de infección del VPPA.	34
Ilustración 11: Ciclo de transmisión del VPPA entre la garrapata, el jabalí y el cerdo doméstico.	37
Ilustración 12: Ciclo de transmisión de la PPA con la garrapata.....	38
Ilustración 13: Patogenia de la PPA.....	46
Ilustración 14: Signos clínicos inespecíficos de la PPA.....	47
Ilustración 15: Signos clínicos de la PPA en jabalí europeo	49
Ilustración 16: Inmunidad adaptativa celular ante el VPPA.....	52
Ilustración 17: Signos clínicos de la PPA y la FPC.....	56
Ilustración 18: Vacunación vía oral para la PPA en jabalíes.....	76
Ilustración 19: Principales socios comerciales de México para carne de cerdo en 2020. 86	
Ilustración 20: Principales vías de ingreso de personas y buques procedentes de países con presencia de PPA	88
Ilustración 21: Visitantes extranjeros por país de residencia con presencia de PPA del 2012 a Agosto de 2021.	89
Ilustración 22: Distribución geográfica de las coordinaciones regionales y de la red de laboratorios de la CPA.....	91
Ilustración 23: Proyección de las pérdidas económicas por el ingreso de la PPA en México	93

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Aislamiento de los diferentes genotipos basados en la secuencia del gen B646L (p72)	22
Tabla 2: Tiempo que el virus de la PPA se mantiene activo en diferentes productos de origen porcino	43
Tabla 3: Termoestabilidad del virión de la PPA en diferentes condiciones ambientales ...	43
Tabla 4: Resistencia del virus de la PPA en diferentes materiales, tejidos, órganos y secreciones	44
Tabla 5: Pruebas diagnósticas para la PPA.....	65
Tabla 6: Progreso en el desarrollo de vacunas activas atenuadas para la PPA.....	73

RESUMEN

ZEFERINO GARCIA TANIA ALEJANDRA. Peste Porcina Africana de 2010-2022: Estudio de revisión (bajo la dirección de MVZ MC Rosalba Carreón Nápoles).

La Peste Porcina Africana es una enfermedad viral altamente contagiosa y mortal de los cerdos que ha alcanzado dimensiones pandémicas en los últimos años, actualmente no existe tratamiento disponible y las vacunas comerciales que se encuentran en desarrollo aún no son aptas para su administración en cerdos a nivel mundial. Esto es así a pesar de que ya se están realizando aplicaciones de algunas vacunas en países como Vietnam. Se trata de un virus de gran tamaño de doble cadena de ADN que no genera anticuerpos neutralizantes en el hospedero y, que además, mantiene situaciones epidemiológicas complejas en las que intervienen los cerdos domésticos, cerdos ferales, jabalíes, garrapatas del género *Ornithodoros*, y otros factores externos asociados a la especie humana. Actualmente la enfermedad está presente en más de 50 países de África, Europa, Asia y recientemente en América; no se ha podido erradicar al VPPA mientras se espera por el desarrollo de una vacuna eficiente y segura que permita el control de la enfermedad. Actualmente las medidas de bioseguridad estrictas son indispensables para la prevención y control, aunado a una vigilancia epidemiológica y diagnóstico temprano y confiable.

REVISIÓN SISTEMÁTICA

El estudio de revisión de la Peste Porcina Africana abarca el periodo de tiempo de 12 años de investigación desde el 2010 al 2022, se llevó a cabo mediante la recaudación de información proveniente de publicaciones electrónicas de revistas de divulgación científica que fueron publicadas en los años de interés para la revisión; la información fue extraída de buscadores como Google Scholar, PubMed y la Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información de la UNAM (DGB).

Se reunió información de 92 fuentes bibliográficas entre las que destacan los artículos científicos y páginas web oficiales de difusión de información.

La información recabada se catalogó de manera sistemática en diferentes rubros que abarcaran los temas de etiología, manifestaciones clínicas, epidemiología, inmunidad, métodos para el diagnóstico, vacunación y manejos para el control de la enfermedad que se han realizado y estudiado en aquellos países con PPA presente.

En cada capítulo la información se organizó de manera descriptiva por tema, se realizó un análisis y discusión de cada uno de ellos para cumplir con el objetivo principal de obtener un documento actualizado que resalte los aspectos más importantes de la PPA como enfermedad latente para México y de gran importancia a nivel mundial.

INTRODUCCIÓN

En México la porcicultura representa una actividad económica muy importante pues se encuentra en el lugar número 13 de los países con mayor producción de carne de cerdo en el mundo, para 2021 se registraron en México 2, 142,646.296 toneladas de porcino en pie y 1, 693,006.402 toneladas de carne en canal, siendo los estados con mayor producción: Jalisco, Sonora, Puebla, Yucatán y Veracruz. Además, la carne de cerdo representa una fuente de proteína muy importante para la población mexicana ya que después del pollo, es la segunda carne más consumida en el país con un consumo per cápita de 17.9 kg (*SIAP 2021*)¹.

El mercado nacional e internacional ha presentado condiciones favorables gracias a los constantes esfuerzos de productores, médicos veterinarios y de la guía constante por parte de la Secretaria de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER) a través del Sistema Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) que trabajan para el control y erradicación de enfermedades como la Fiebre Porcina Clásica y la enfermedad de Aujeszky, por esta razón se ha registrado un alza en la producción de un 2% para el 2022 comparado con el año anterior, teniendo como resultado un aumento de oportunidades para las exportaciones nacionales de carne de cerdo, principalmente canales y paletas; el principal cliente para exportación es Japón, seguido de China, Estados Unidos y Corea del Sur (*SENASICA, 2022*)².

China es el mercado de carne de cerdo más importante del mundo, generando casi dos quintas partes del total producido mundialmente, pero desde la llegada de la Peste Porcina Africana (PPA) a territorio Chino en 2018, la nación líder productora ha aumentado la compra de carne de cerdo mexicana convirtiéndose en el segundo cliente más importante para nuestro país (*SIAP, 2021*)³, esto debido a que actualmente, al año 2023, la PPA se considera aún como una enfermedad exótica en México según el “Acuerdo mediante el cual se dan a conocer en los Estados Unidos Mexicanos las enfermedades y plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos” (*DOF, 2018*)⁴.

La PPA, es una enfermedad infecciosa viral del cerdo, altamente contagiosa y mortal. Muchas de las cepas de PPA alcanzan mortalidades del 100% en los cerdos infectados y actualmente no existe ni tratamiento ni vacuna comercial aceptada mundialmente para combatir la enfermedad, a pesar de los grandes avances en su producción y de las pruebas que países como Vietnam ya están realizando.

La PPA es una enfermedad con gran importancia a nivel mundial y, por lo tanto, es un tema que concierne a nuestro país por diferentes razones:

- Es una enfermedad que se ha esparcido de forma rápida y agresiva en los últimos años, por lo que estar preparados para la prevención del ingreso del virus a México, y en su caso para la identificación y diagnóstico de la enfermedad de manera temprana para su subsecuente control y erradicación es indispensable.
- El comercio internacional de productos de origen animal es un sector económico sustancial para el país que se vería altamente afectado en las exportaciones de productos cárnicos si el virus afectara la porcicultura mexicana.
- Las pérdidas económicas por el porcentaje de mortalidad serían muy elevadas, y dicha mortalidad afecta directamente la seguridad alimentaria de los habitantes del país; por otro lado, pérdidas por la inversión necesaria para los programas de control y erradicación serían grandes.
- El impacto ambiental que tiene el virus es representativo al tener como hospedero al cerdo silvestre, ya que a pesar de que actualmente no existe un censo ni rastreo exacto de su movimiento e impacto en la transmisión de enfermedades en México y que falta gran cantidad de investigación en el tema, son animales que se distribuyen significativamente por el país como especie exótica invasora según la Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (*Ilustración 1: CONABIO, 2016*)⁵.



Ilustración 1: Mapa de distribución del cerdo asilvestrado *Sus scrofa* en México (Tomado y modificado de CONABIO, 2016)⁵

El mapa muestra puntos donde se han reportado avistamientos del cerdo silvestre, pero no existe actualmente un rastreo exacto de su distribución y desplazamiento por el país.

- Finalmente en el ámbito social tendría un gran impacto ya que una buena parte de las producciones porcinas en el país son de sistemas de traspatio o de autoconsumo familiar, siendo estas últimas más difíciles de controlar por sus deficientes medidas de bioseguridad y por la falta de información en el censo de animales en estos sistemas, pero que al final es indispensable protegerlas ya que son animales que representan el sustento alimenticio y económico para muchas familias mexicanas.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

1. HISTORIA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA:

La Peste Porcina Africana (PPA) es una enfermedad viral de los cerdos que fue descrita por primera vez en Kenia, África en 1921, Montgomery fue quien reportó por primera vez una nueva enfermedad que estaba generando gran mortalidad en cerdos europeos que recientemente habían sido importados en el continente Africano, desde entonces y durante algunas décadas, esta enfermedad solo había sido reportada en varios países Africanos en la región del sub Sahara hasta 1957 (*Gaudreault NN, 2020*)⁶.

La primera vez que hubo noticias de la PPA fuera de África fue en 1957 ya que en Lisboa se reportó un brote con una mortalidad del 100% en los cerdos domésticos y después de tres años de no tener ni noticias ni seguimiento epidemiológico, se reporta en 1960 otro brote en Lisboa y España desde dónde se expandió a toda la península ibérica y se mantuvo activa por más de 20 años; después de grandes esfuerzos e incontables pérdidas económicas se logra su erradicación en la península ibérica en 1995 con excepción de la isla de Cerdeña en Italia donde la enfermedad permanece endémica desde 1978 hasta la fecha (*Gaudreault NN, 2020*)⁶.

Durante los años que la PPA estuvo presente en la península ibérica, se identificaron brotes de la enfermedad en diferentes países de Europa y América (entre los años 1968-1980) cuya vía de entrada fue principalmente el ingreso de productos cárnicos contaminados, pero todos esos brotes fueron controlados logrando la erradicación de la enfermedad que fue detectada por última vez en Cuba en 1971 y 1980, en Brasil y República Dominicana en 1978 y en Haití en 1979 (*Sánchez-Vizcaíno JM, 2012*)⁷.

Desde la erradicación de la PPA en la península ibérica en 1995 (a excepción de Cerdeña y un caso aislado en Portugal en 1999), la enfermedad quedó nuevamente confinada únicamente en el continente Africano y durante las últimas décadas afectó a gran número de países que anteriormente eran libres de la

enfermedad consiguiendo un aumento en la cantidad de virus circulante y, por lo tanto, mayor cantidad de carne contaminada (*Sánchez-Vizcaíno JM, 2012*)⁷.

Debido al gran alcance que tuvo la enfermedad en África, se dio uno de los saltos epidemiológicos más importantes para la PPA; en 2007, la PPA llega nuevamente al continente Europeo ingresando a Georgia a partir del puerto de Poti y extendiéndose por toda la región Caucásica dónde aún permanece presente sin control (*Arias M, 2018*)⁸.

En el mes de Abril del 2007 se reportó en Georgia un brote de PPA del genotipo II según la p72 compatible con el virus que circulaba en Mozambique, Madagascar y Zambia; se piensa que el virus ingresó vía marítima por embarcaciones internacionales que transportaban alimento contaminado para cerdos que se utilizaba cerca del puerto de Poti en Georgia. Desde su introducción, la enfermedad se diseminó por diferentes países de la región Caucásica: Georgia, Armenia, Azerbaiyán y la Federación Rusa (*Sánchez-Vizcaíno JM, 2012*)⁷.

Para el 2010 las pérdidas económicas en Rusia se estimaron en 25-30 millones de rublos rusos, y algunas de las razones que hicieron de la PPA una enfermedad endémica y de gran importancia en Rusia fueron: la infección de jabalíes por el VPPA, la gran cantidad de movilización y trata ilegal de cerdo y productos cárnicos en el país, alimentación de cerdos con desperdicios, ausencia de adecuados servicios veterinarios, la ineficiencia de la infraestructura en la industria porcina y la falta de trazabilidad; la diseminación sin control que se dio en territorio ruso sin duda aumentó el riesgo de introducción del VPPA a la Unión Europea (*Sánchez-Vizcaíno JM, 2012*)⁷.

A pesar del esfuerzo por reforzar las medidas de bioseguridad de los países vecinos a Rusia, el virus se movilizó e invadió la Unión Europea en 2014 dónde se vieron afectados los cerdos domésticos y jabalíes en Lituania, Polonia, Letonia y Estonia. En 2017 se reportó por primera vez la presencia de la PPA en República Checa y Rumania (*Jurado C, et al. 2018*)⁸². En 2018 hubo un aumento de casos en las zonas ya afectadas y continuó su avance con la aparición por primera vez

en jabalíes en Hungría (abril) y Bélgica (septiembre) y en cerdo doméstico y jabalí en Bulgaria (agosto). Durante 2019, 2020, 2021 y 2022 se puede observar la tendencia de aumento de casos en verano, confirmándose por primera vez a finales de julio de 2019 la presencia de la enfermedad en Eslovaquia y en Serbia, mientras que en 2020 se detectó por primera vez en Grecia en cerdo doméstico (febrero) y en Alemania en jabalí (septiembre). A finales de julio de 2021 se confirmó el primer foco en cerdo doméstico en Alemania. En enero de 2022 se detectó por primera vez en Macedonia del Norte en cerdo doméstico y en el norte de Italia en jabalí (*MAPA, 2023*)⁹.

En Agosto de 2018 fue reportado en China un brote de PPA en la provincia de Shenbei, Shenyang, Liaoning, el brote de la cepa China2018/1 resulto ser del genotipo II que compartía el 100% de nucleótidos de las cepas de los brotes de Georgia, Rusia y Estonia según la p72 y del serogrupo 8 según la CD2v (*Ge S, 2018*)¹⁰. La posible fuente de entrada fueron la importación de lechones provenientes de zonas contaminadas fruto del comercio ilegal (aún se desconoce si provenientes de Europa o Rusia) y la diseminación rápida se debe a diferentes factores como la alimentación de los cerdos con desechos y restos de comida y la baja calidad de la bioseguridad en producciones pequeñas y de mediana escala (*Wu K, 2020*)¹¹. En China antes del brote inicial de PPA, el 60% de la producción porcina venía de granjas de pequeña escala y traspatio, de los cuáles el 50% aún están activas en el país con bajo nivel de bioseguridad (*Ito S, 2022*)¹².

La situación social alrededor del primer brote reportado en China se puede resumir en dos grandes eventos internacionales, en primer lugar el congreso del International Pig Veterinary Society (IPVS por sus siglas en inglés) que tuvo lugar del 11 al 14 de Junio del 2018 en Chongqing China, donde hubo un total de 5,599 participantes de los cuales 1,479 personas venían del extranjero de todas partes del mundo (*IPVS, 2018*)¹³. Por otro lado, el evento de la Copa Mundial de Fútbol del 2018 ocurrido del 14 de junio al 15 de julio en Rusia lo que definitivamente significó un gran flujo de turistas de todo el mundo que asistieron a un país donde la PPA está presente desde 2007 y, dónde además, es endémica; ambos eventos

dieron lugar a gran cantidad de movimiento internacional cercano al primer brote de PPA en China, lo que remarca la importancia de la vigilancia epidemiológica y la trazabilidad de un brote.

Desde su llegada a China, la enfermedad se ha esparcido a 15 países asiáticos más: Mongolia, Vietnam, Camboya, Corea del Norte, Corea del Sur, Laos, Myanmar, Filipinas, Timor Oriental, Indonesia, Papúa Nueva Guinea, India, Malasia, Nepal y Bután (*Ito S, 2022*)¹².

En China la PPA se ha detectado en 32 provincias dónde la principales cepas circulantes pertenecen al genotipo II principalmente la cepa Georgia-2007 que ha prevalecido todos estos años en el país y en general en Asia; sin embargo, en Junio de 2021 se diagnosticaron cerdos de las provincias de Shandong y Henan dónde los animales desarrollaron una infección crónica positivos al VPPA por qPCR y que después de su análisis filogenético según la proteína p72 se identificó la cepa correspondiente al genotipo I (*Sun E, 2021*)¹⁴. La aparición de cepas del genotipo I que causan infección crónica en China puede significar el agravamiento del problema ya que los animales eliminan el virus continuamente y la viremia baja ocasiona menor grado de signos y, por lo tanto, disminuye la eficiencia del diagnóstico temprano haciendo de la erradicación en China un trabajo más complicado (*Sun E, 2021*)¹⁴.

Para 2020 se reporta la llegada de la PPA a nuevos países como Papúa Nueva Guinea y la India (*Blome S, 2020*)¹⁵. (Ilustración 2, *OMSA 2020*)¹⁶.

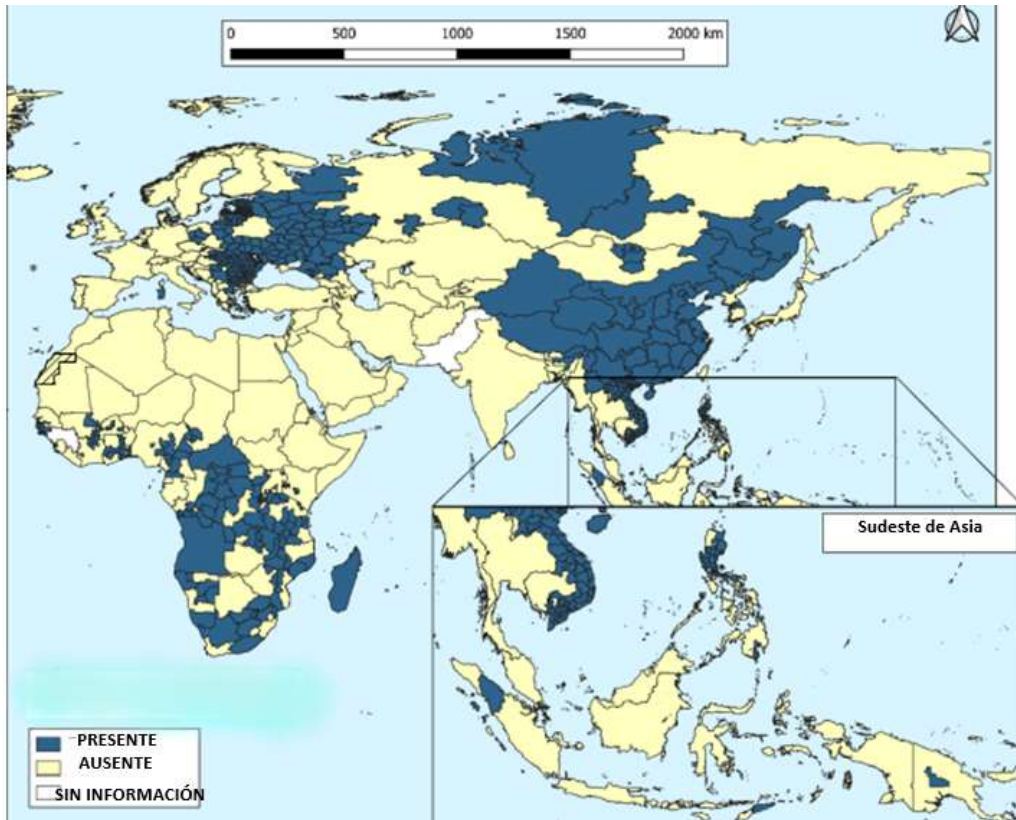


Ilustración 2: Situación global de la PPA de 2016-2020. (Tomado y modificado de OMSA 2020)¹⁶.

Para el 2020 la situación global de la PPA no incluía al continente Americano, donde el virus llegó hasta el año 2021.

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, antes llamada OIE) advirtió sobre la posible introducción de la PPA en el continente americano debido a la presencia de la enfermedad en China desde 2018, y fue así, que después de 40 años de mantener la enfermedad fuera de América, el ministerio de agricultura de República Dominicana confirmó la presencia del virus de la PPA en su territorio el 28 de Julio del 2021 desde dónde a través de la frontera, llegó a Haití confirmando la presencia del virus para el 25 de Agosto del 2021 (SHIC, 2021)¹⁷.

Actualmente la PPA está presente en más de 50 países del mundo afectando a los 5 continentes, siendo ya endémica en varios países de África y algunas partes de Europa del este. (Ilustración 3, OMSA 2022)¹⁸.



Ilustración 3: Mapa de distribución de la PPA en el mundo 2020 – 02-09-2022 (Tomado y modificado de OMSA, 2022)¹⁸

Mapa que muestra la distribución de la enfermedad en el mundo según los reportes que brinda cada país a la OMSA.

El movimiento internacional que se ha visto del virus de la PPA ha alcanzado dimensiones pandémicas con diferentes vías y escenarios epidemiológicos según la región geográfica en la que se presente, por esta razón la PPA representa una de las enfermedades más importantes para la salud y sanidad animal en la actualidad.

2. ETIOLOGÍA:

El virus de la PPA es el único miembro de la familia *Asfaviridae*, género *Asfivirus* y el único arbovirus con genoma ADN que se conoce hasta ahora, pertenece al grupo de los virus nucleocitoplasmáticos de ADN de gran tamaño, virus gigantes o NCLDV por sus siglas en inglés, este grupo incluye a los virus de las familias *Poxviridae*, *Iridoviridae*, *Asfarviridae*, *Phycodnaviridae*, *Mimiviridae*, *Ascoviridae* y *Marseilleviridae*, que comparten la morfología de icosaedro, excepto la *Poxviridae*,

y todos comparten algunos genes conservados como aquel que codifica para la proteína principal de la cápside (Salas ML, 2013)¹⁹.

Los NCLDV infectan un amplio número de hospederos que incluyen mamíferos, artrópodos, peces y el plancton marino, en los que los virus se replican principalmente en sitios especializados del citoplasma llamados “fábricas virales” localizadas cerca del núcleo en el centro organizador de micro túbulos. Son un grupo de virus con suficiente autonomía para codificar la mayoría o hasta todos los componentes para su replicación, algunos incluso codifican el sistema de traducción completa a excepción de los ribosomas (Koonin EV, 2019)²⁰.

- **Características físicas y químicas del virus:**

El virus de la PPA es un virus envuelto con forma de icosaedro gigante. El diámetro de la partícula viral está entre 260 y 300 nanómetros. Se trata de un virus con una estructura en multicapa que incluye una envoltura externa, cápside, envoltura interna, la carcasa del núcleo y el nucleoide (Ilustración 4, Blome S, 2020)¹⁵.

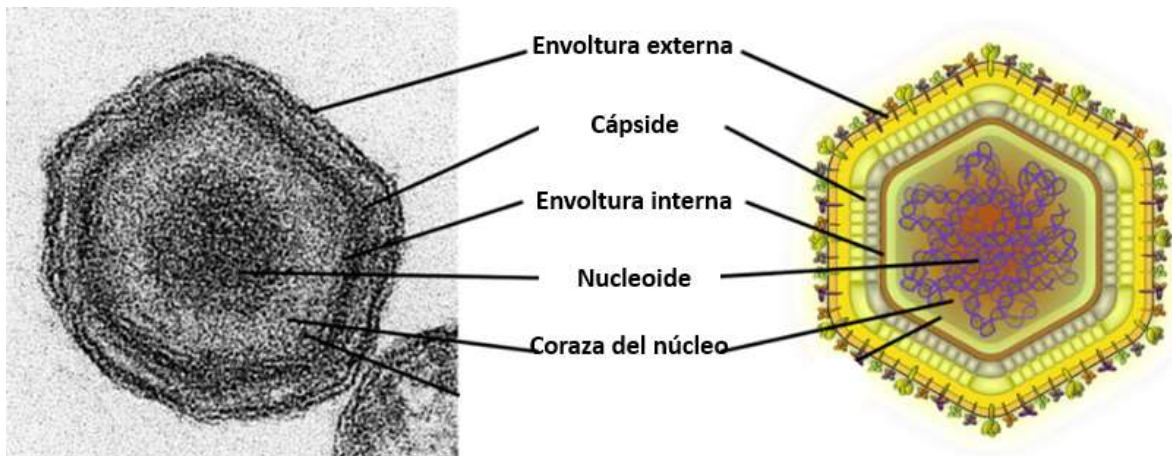


Ilustración 4: Estructura multicapa del virus de la PPA. A la izquierda microscopía electrónica de transmisión y a la derecha ilustración del virus (Tomado y modificado de Blome S, 2020)¹⁵.

1. Envoltura externa: Es la capa más superficial de la partícula viral extracelular y se obtiene a partir de la membrana celular durante la salida del virus de las células del huésped. La proteína principal y único marcador

conocido de la envoltura externa es la proteína CD2v (pEP402R), que se encarga de la hemadsorción en las células infectadas. La proteína p12 promueve la adsorción del virus a las células del hospedero gracias a su unión con receptores específicos de la membrana celular, pero en otros estudios se ha demostrado que la p12 se encuentra en la envoltura interna (Wang Y, 2021)²¹.

2. Cápside: La cápside es la segunda capa de la partícula viral, es una capa proteica rígida capaz de soportar condiciones ambientales adversas. Su diámetro mide alrededor de 250nm y está formada de aproximadamente 2700 capsómeros (Wang Y, 2021)²¹. Las proteínas que establecen su estructura son la pE120R, la pB438L necesaria para formar los vértices de la cápside, y la p72, que es la principal proteína estructural de la cápside codificada por el gen B646L y que es altamente antigénica por lo que ha sido muy útil como antígeno en el diagnóstico serológico (Salas ML, 2013)¹⁹.
3. Envoltura interna: Es una bicapa lipídica gruesa derivada del retículo endoplásmico. Las proteínas presentes en esta capa son las p17, pE183L, p12, pE248R, y pH108R. La p17 y la pE183L ayudan principalmente a la unión con la cápside, mientras que la p12, pE248R y pH108R están involucradas en la entrada del virus a células del hospedero (Wang Y, 2021)²¹.
4. Carcasa del núcleo: La cuarta capa tiene un diámetro de 180nm. Contiene 2 tipos de poli proteínas, pp20 y pp62, que se dividen gracias a la proteasa pS273R en diferentes productos que conforman la carcasa: Las proteínas p150, p37, p34, p14 y p5 se desarrollan a partir de la pp20, mientras que la p35, p15, y p8 se generan de la pp62 (Wang Y, 2021)²¹. Todos estos productos se encuentran en cantidades equitativas y representan el 32% del total de la masa del virión, ésta expresión de genes solo ocurre en virus ADN y es posible que refleje su necesidad de tener un arreglo ordenado de proteínas estructurales en el virus maduro (Salas ML, 2013)¹⁹.

5. Nucleoide: Es la parte más interna del virus de unos $80nm$ de diámetro y contiene al genoma viral. Las nucleoproteínas p10 y pA104R son proteínas de anclaje de ADN parecidas a las histonas que han sido detectadas en el nucleoide viral. El nucleoide, además, contiene la maquinaria para la transcripción del ADN, es decir, para la síntesis del ARN temprano que incluye la ARN polimerasa, enzimas y factores de transcripción (Salas ML, 2013)¹⁹.

- **Genotipo:**

El virus de la PPA es un virus que pertenece al Grupo I de la clasificación de Baltimore por su doble cadena de ADN de entre 170 a 193 kbp que codifican para 150 a 200 proteínas de las cuales al menos 50 son proteínas estructurales, mientras que otras cumplen con funciones especiales para la mantener al virus activo (Ilustración 5, Blome S, 2020)¹⁵. El genoma está dividido en una región variable izquierda, una región conservada central y una región variable derecha. Las diferentes cepas del virus se diferencian gracias a cambios en las diferentes regiones variables del genoma, lo que es muy importante para el análisis evolutivo del virus (Qu H, 2022)²².

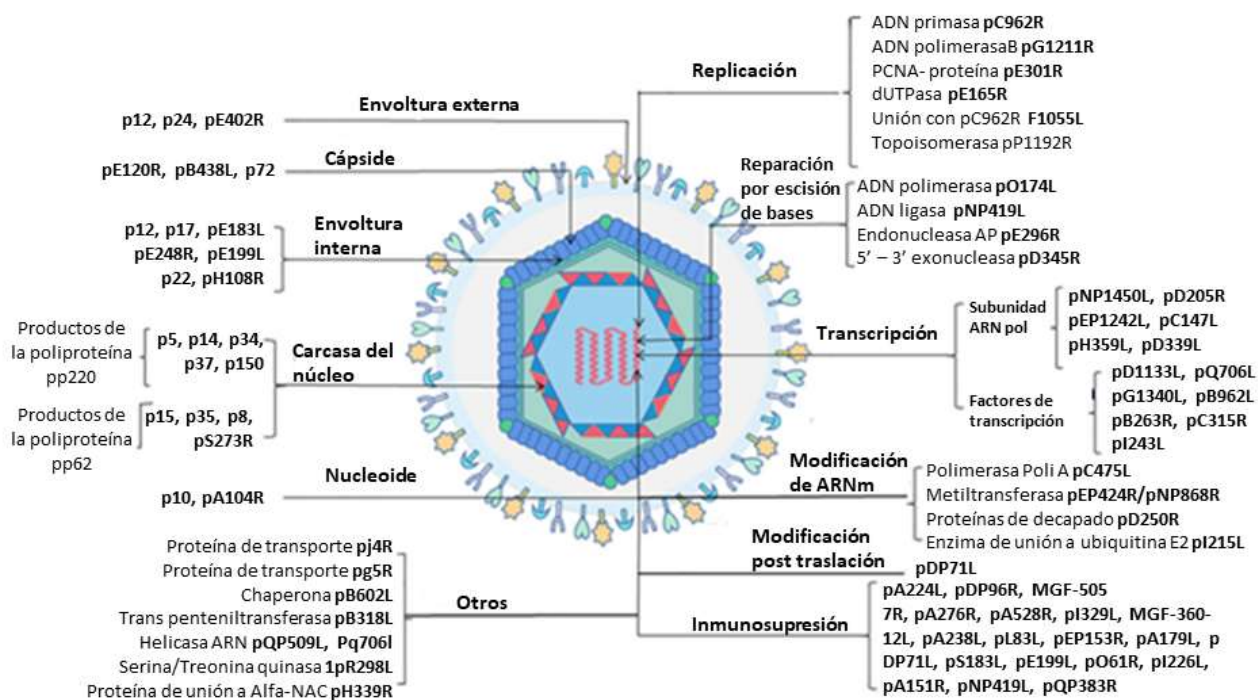


Ilustración 5: Localización y función de las proteínas presentes en el virus de la PPA (Tomado y modificado de Blome S, 2020)¹⁵.

Se observa la localización de las proteínas virales y su función y utilidad para la partícula viral; aún falta bastante investigación en la función exacta de muchas de estas proteínas.

Aun cuando los virus ADN han sido considerados como un grupo de virus con un genoma estable y con un menor grado de mutaciones espontaneas, y tomando en cuenta que el grado de mutación es inversamente proporcional al tamaño del genoma, se ha encontrado que los virus grandes de doble cadena de ADN pueden evolucionar rápidamente y acumular variaciones a lo largo de su gran genoma en un periodo de tiempo similar a los observados en los virus ARN (Faburay B, 2022)²³.

1. Genotipos:

La genotipificación del virus de la PPA durante un brote de la enfermedad es muy importante para conocer el origen de donde proviene el virus y diferenciar la cepa de la que se trata rápidamente. A lo largo de la historia se han utilizado diferentes métodos para la genotipificación de las cepas:

- El uso del gen *B646L* que codifica para la proteína p72 que es la proteína principal de la cápside, fue una de las primeras formas de tipificación para la PPA. En 1996 se hizo la comparación de ácidos nucleicos y proteínas de 4 diferentes cepas de diferentes regiones y se concluyó que este gen es relativamente estable pues su secuencia era altamente consistente entre las cepas, entre un 97.8% y 100% de homogeneidad (Qu H, 2022)²².

Para 2003 se descubrió que había un 9.4% de variación de aminoácidos en la p72 de las diferentes cepas, esto permitió diferenciarlas y representó una forma rápida de determinar el genotipo en los brotes del sur de África (Qu H, 2022)²².

Gracias a este método, hasta ahora se han identificado 24 genotipos, el último descrito en Etiopía, lo que sugiere que más genotipos del virus de la PPA podrían descubrirse en el futuro en África dónde se encuentra la mayor diversidad genotípica del virus de la PPA (Arias M, 2018)⁸. (Tabla 1)

Tabla 1: Aislamiento de los diferentes genotipos basados en la secuencia del gen B646L (p72) (Tomado y editado de Qu H, et al 2022)²²

Cepa	Hospedero dónde fue encontrado	Año de aislamiento	País dónde fue encontrado	Genotipo según la p72
Ndjassi-77	-	1979	Zaire	I
Lisbon/57	Jabalí silvestre	1957	Portugal	I
China/Guangxi/2019/ domestic pig	Cerdo doméstico	2019	China	II
CN201801	Cerdo doméstico	2018	China	II
China/Jilin/2018/boar	Jabalí silvestre	2018	China	II
Korea/Pig/Pajul/2019	Cerdo doméstico	2019	Corea del Sur	II
VN/Pig/TH/411	Cerdo doméstico	2019	Vietnam	II
IND/AS/SD-02/2020	Cerdo doméstico	2020	India	II
Belgium/2018/Etalle	Jabalí silvestre	2018	Bélgica	II
Estonia 2014	Jabalí silvestre	2014	Estonia	II
Bel13/Grodno	Cerdo doméstico	2013	Bielorrusia	II
Georgia 2007/1	Cerdo doméstico	2007	Georgia	II

ZAM/2017/Mbala/1	Cerdo doméstico	2017	Zambia	II
ZIM/2015/01	Cerdo doméstico	2015	Zimbabue	II
BOT/1/99	Cerdo doméstico	1999	Botsuana	III
RSA/1/99/W	Jabalí africano	1999	Sudáfrica	IV
MK200	Cerdo doméstico	1978	Mozambique	V
MOZ/94/1	Cerdo doméstico	1994	Mozambique	VI
SPEC/260	Cerdo doméstico	1993	Sudáfrica	VII
Malawi/1978	Cerdo doméstico	1978	Malawi	VIII
UGA2003/1	Jabalí africano	2003	Uganda	IX
Hinde/1	Jabalí silvestre	1954	Kenia	X
KAB/62	Garrapatas*	1983	Zambia	XI
MFUE 6/1	Garrapatas*	1982	Zambia	XII
SUM/1411	Garrapatas*	1983	Zambia	XIII
NYA/12	Garrapatas*	1986	Zambia	XIV
TAN/1/01	Jabalí silvestre	2001	Tanzania	XV
TAN/2003/2	Jabalí silvestre	2003	Tanzania	XVI
ZIM/92/1	Cerdo doméstico	1992	Zimbabue	XVII
NAM/1/95	Cerdo doméstico	1995	Namibia	XVIII
SPEC/125	Cerdo doméstico	1987	Sudáfrica	XIX
RSA/1/95	Cerdo doméstico	1995	Sudáfrica	XX
RSA/1/96	Cerdo doméstico	1996	Sudáfrica	XXI
SPEC/245	Cerdo doméstico	1992	Sudáfrica	XXII
ETH/1	Cerdo doméstico	2011	Etiopia	XXIII
MOZ_10/2006	Garrapatas* <i>Ornithodoros porcinus porcinus</i> <i>O. p. domesticus</i>	2006	Mozambique	XXIV

*Los genotipos XI, XII, XIII, XIV y XXIV fueron aislados exclusivamente de garrapatas suaves del género *Ornithodoros* encontradas en madrigueras de jabalí Africano (Facóquero común) en Zambia y Mozambique respectivamente (Lubisi BA, 2005 y Quembo CJ, 2018)^{93,94}

Se han utilizado otras vías de genotipificación para lograr ampliar el conocimiento genético del virus:

- CVR: La región central variable del virus de la PPA codifica para repetidos aminoácidos tetrámeros que mediante su análisis del número y composición de estos, es posible identificar diferentes cepas del virus. Esta forma de tipificación se utiliza principalmente para distinguir cepas relacionadas y rastrear su origen; por esta razón, se utiliza como complemento de la vía estándar de la p72 (*Qu H, 2022*)²²
- P54: La proteína p54, codificada por el gen E183L, es otra proteína estructural que también se ha utilizado para la genotipificación en estudios de filogenética, pero el gen puede llegar a mutar después de algunos pases en cultivos celulares (*Qu H, 2022*)²². Sin embargo, la p54 se ha utilizado ampliamente para estudiar las características de la evolución molecular del VPPA (*Shen Z-J, 2022*)²⁴.

Los 24 genotipos han sido identificados en África, principalmente al este y sur del continente. Los genotipos I y II se encuentran principalmente en África central, y el genotipo I en los países del Este de África. En la primera salida del virus de la PPA del continente Africano, las cepas que afectaron a los países europeos en los 60s y del caribe en los 70s, pertenecían al genotipo I, donde fueron erradicadas a excepción de Cerdeña, Italia, donde el genotipo I se mantiene endémico hasta el día de hoy. Desde el escape del virus de África en 2007, donde la PPA se ha esparcido por Europa del Este, Rusia, China, Sureste Asiático y recientemente República Dominicana y Haití, la cepa predominante ha sido la cepa Georgia 2007 perteneciente al genotipo II (*Qu H, 2022*)²².

Debido a que el gen *B646L*, que codifica para la p72 es altamente conservado, no es común que ocurran cambios de genotipos en una zona donde la enfermedad es endémica, pero la genotipificación basada en la p72 es considerablemente útil cuando la enfermedad ingresa a un nuevo territorio, ya que es posible trazar la fuente del virus a nivel molecular, y las posibles rutas de transmisión.

• **ÁRBOL FILOGENÉTICO:**

Debido a que el genoma viral suele evolucionar de manera rápida, a través de mutaciones o recombinaciones con genoma de otras cepas o especies, esto da como resultado nuevos linajes genéticos. La relación de estos linajes biológicos desde un descendiente en común es llamada *filogenia* (Aslanyan L, 2020)²⁵. Un estudio filogenético es muy útil para la investigación viral en cuanto a epidemiología, diagnóstico, estudios forenses, filo-geografía, evolución, tasa de mutaciones y taxonomía (Aslanyan L, 2020)²⁵.

En el caso del VPPA, el estudio filogenético actual se basa principalmente en la secuencia de la proteína p72 (gen B646L) de donde se han obtenido 24 diferentes genotipos diferentes del virus. Otra proteína estructural utilizada para estudiar las características de la evolución molecular del VPPA, es la p54 (gen E183L) que se encarga del transporte viral en el citoplasma a través de microtúbulos y es esencial en la morfogénesis viral (Shen Z-J, 2022)²⁴.

El árbol filogenético muestra la relación que hay entre las diferentes cepas del VPPA durante su evolución; está basado en la secuencia genética de la proteína p72 (gen B646L).

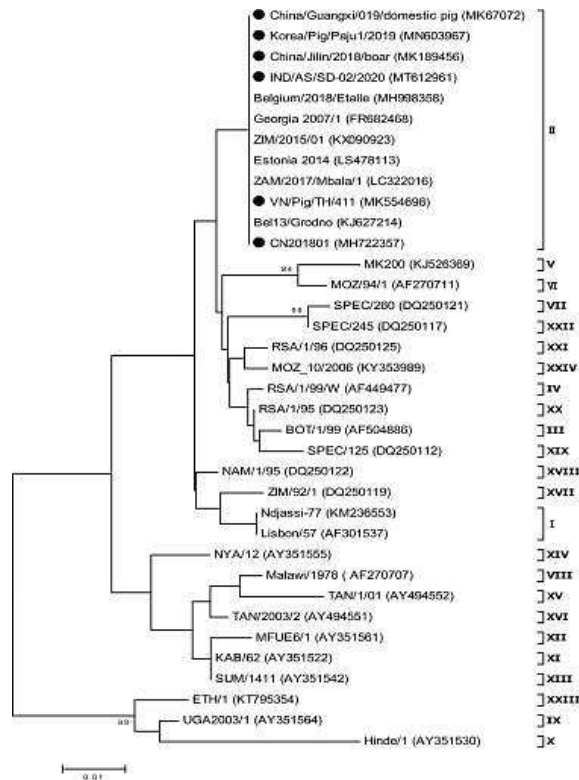


Ilustración 6: Árbol filogenético del VPPA basado en el gen B646L (p72). (Tomado y modificado de Qu H, 2022)²²

A pesar de las diferentes estrategias para el estudio filogenético y el estudio de la evolución, el rastreo demográfico a través de la historia del VPPA aún no está completamente entendido; por ejemplo, la ruta de entrada del virus a China aún resulta ser un misterio a pesar de las similitudes de la primera cepa China con otras presentes en Europa y Rusia (*Shen Z-J, 2022*)²⁴.

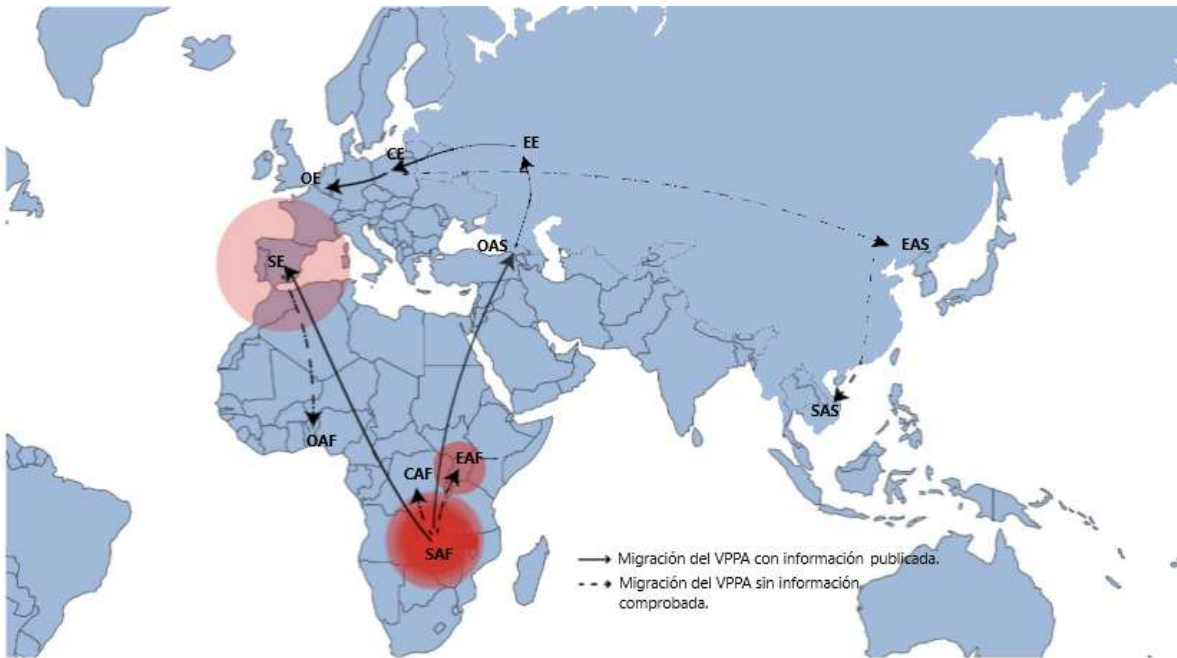


Ilustración 7: Movimiento del VPPA en el mundo (Tomado y modificado de Shen Z-J, 2022)²⁴.

La imagen muestra el movimiento que ha tenido el VPPA desde su salida de África a Europa, las diferentes rutas que ha tomado y las posibles vías de entrada a Asia.

SAF=Sur de África, EAF=Este de África, CAF= Centro de África, OAF=Oeste de África, SE=Sur de Europa, OE=Oeste de Europa, CE=Centro de Europa, EE=Este de Europa, OAS=Oeste de Asia, EAS=Este de Asia, SAS=Sur de Asia.

2. Serogrupos:

El virus de la PPA es uno de los pocos virus que no genera anticuerpos neutralizantes; sin embargo, es un virus capaz de generar hemadsorción principalmente gracias a la glicoproteína externa CD2v que es una proteína homóloga a la proteína CD2 del hospedero; la CD2v junto a la proteína C-tipo lectina son las responsables de la hemadsorción a las células infectadas y también de la asociación de los viriones con glóbulos rojos (*Goatley LC, 2011*)²⁶.

Por esta razón, para la serotipificación se ha utilizado la prueba de inhibición de la hemadsorción (IHA) como prueba estandarizada, pero esta prueba al mismo tiempo tiene diferentes desventajas, es necesario tomar el suero de animales que se encuentran en la última etapa de la enfermedad ya que los anticuerpos que se utilizan para la IHA son producidos tardíamente y en muy baja cantidad (Qu H, 2022)²².

Se han identificado 8 serogrupos basados en un estudio filogenético de las proteínas CD2v codificada por el gen *EP402R* y la proteína C-tipo lectina (codificada por el gen *EP153R*), pues se ha demostrado que estas proteínas están asociadas en la hemadsorción del virus de la PPA (Qu H, 2022)²².

A pesar de que se ha visto que la CD2v y la lectina tipo-C son importantes para la protección cruzada *in vivo*, no proveen una protección homologa completa según el serotipo específico, por lo que aún hace falta más investigación en diferentes marcadores genéticos, incluyendo aquellos relacionados con la evolución de las cepas circulantes del virus de la PPA, especialmente en las regiones donde la enfermedad es endémica; además, nuevos marcadores de virulencia serían muy útiles para las estrategias de control y vacunación para la enfermedad (Arias M, 2018)⁸.

3. Cepas del VPPA:

Las diferentes cepas que han sido identificadas como las causantes de la enfermedad en diferentes partes del mundo deben ser identificadas por su genotipo y serogrupo para poder rastrear su procedencia y realizar un análisis epidemiológico completo. Las cepas varían en su grado de virulencia y de esto depende la gravedad de la presentación clínica en los cerdos según sea el caso.

- Capacidad de generar hemadsorción: La hemadsorción mediada por la proteína CD2v es un factor de virulencia que cuando está presente en las cepas produce signos clínicos visibles y graves como la cepa virulenta Georgia-2007; sin embargo, en cepas como Lv17/WB/Rie1, NH/P68 y OURT88/3 que son cepas atenuadas naturalmente, hay una falta de una sola adenosina en el gen *EP402R* que codifica para la proteína CD2v, esto

produce una proteína ineficiente en sus funciones por lo que infecciones con cepas que no generan hemadsorción producen en los animales signos inespecíficos e incluso algunos son asintomáticos, la viremia es baja y presentan alto título de anticuerpos (Gallardo C, 2019)²⁷.

3. REPLICACIÓN:

La replicación del virus de la PPA se desarrolla en las células fagocíticas mononucleares (principalmente monocitos y macrófagos) aunque puede ocurrir en otras células a lo largo de la infección. La morfogénesis ocurre en lugares especializados del citoplasma llamados “fábricas virales” que se encuentran cerca del núcleo y del centro organizador de microtúbulos, estas fábricas virales se encuentran rodeadas de membranas del retículo endoplásmico, la proteína vimentina y mitocondrias. *(Ilustración 6: Njau EP, 2021)*²⁸

El virus de la PPA no necesita la maquinaria de la célula hospedera para su replicación, es un virus independiente para el proceso de transcripción, ya que codifica alrededor de 20 genes que sirven para la modificación y traducción del ARN mensajero. El propio virión contiene una ARN polimerasa dependiente de ADN capaz de controlar la expresión viral de genes a un ritmo propio *(Revilla Y, et al, 2018)*²⁹.

- **Entrada del virus a la célula:**

El virus entra en las células del hospedero gracias a proteínas estructurales principalmente la p12 que es la encargada de la adsorción viral, es decir, de la unión específica de la proteína viral de superficie p12 con receptores de membrana de células susceptibles donde el virus se une a sitios saturados específicos para ingresar mediante endocitosis *(Jia N, 2017)*³⁰.

La entrada del virus de la PPA a las células del hospedero es un punto clave de estudio para evitar la infección y para el desarrollo de futuras vacunas. La entrada se da principalmente por endocitosis mediada por receptores de membrana o por endocitosis mediada por clatrina requiriendo de dinamina. Por otro lado, también se ha descrito la entrada del virus por macropinocitosis. Sin importar la vía de

entrada del virus a la célula, este requiere características especiales de temperatura, colesterol, energía y pH vacuolar, y a pesar de esto, la entrada ocurre de manera rápida solo en segundos, de hecho, es posible detectar partículas virales en endosomas en los primeros 1-15 minutos post infección. Durante la endocitosis de virus grandes como es el caso del virus de la PPA, son necesarios grandes arreglos en la actina cortical de la membrana celular para formar las vacuolas que permitan la entrada del virus, esto acompañado de la activación de Rac1 en la etapa principal de la infección (*Karger A, 2019*)³¹.

Para que el virus entre a la célula, este tiene que perder la envoltura externa, hacer el desmontaje de la cápside y la fusión de la envoltura interna en el endosoma. El virus de la PPA forma las “fábricas virales” o virosomas que constan de proteínas de replicación codificadas por el virus capaces de interactuar con proteínas claves del citoplasma de la célula, contienen también el genoma viral, y proteínas del hospedero, es aquí donde la morfogénesis se lleva a cabo, estos virosomas son capaces de atraer factores asociados con el estrés celular y mecanismos de defensa, lo que sugiere que el virus de la PPA al crear sitios de replicación, también provoca una alteración en los mecanismos de defensa celular contra el propio virus (*Revilla Y, et al, 2018*)²⁹.

La proteína CD2v del virus de la PPA es responsable de la hemadsorción, pero también se ha identificado que esta proteína se une a la proteína adaptadora 1 (AP-1) que es una proteína del citoplasma encargada del transporte de vesículas mediante el ensamblaje de clatrina, su unión con la CD2v permite la reorganización del tránsito celular y de la red Trans- Golgi durante la infección, esta unión facilita el transporte de vesículas, la replicación viral y la encapsulación del mismo (*Karger A, 2019*)³¹.

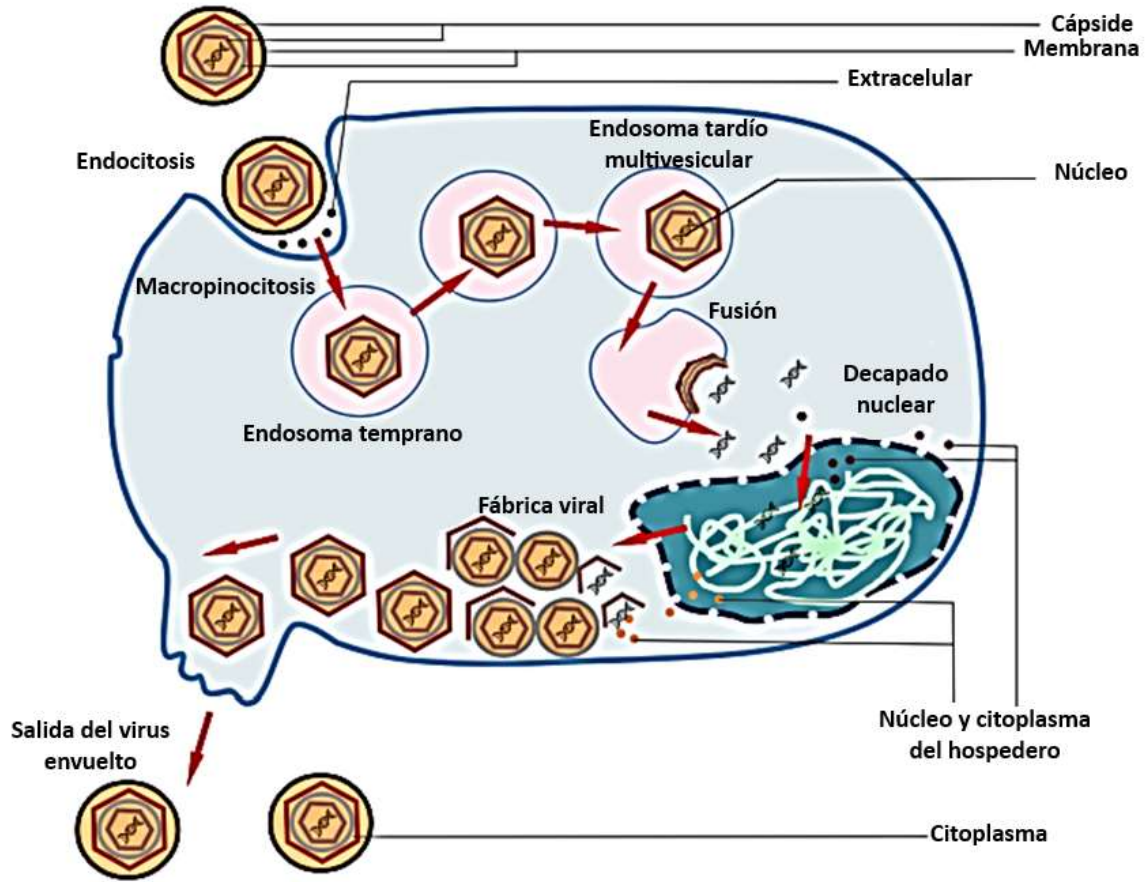


Ilustración 8: Entrada, replicación de ADN y salida del virus de la PPA en una célula del hospedero (Tomado y modificado de Njau EP, 2021)²⁸

- **Replicación de ADN y morfogénesis:**

El proceso de replicación del ADN del virus de la PPA ocurre en mayor parte en el citoplasma en los sitios ya mencionados como fábricas virales o virosomas en la zona alrededor del núcleo de la célula. Una parte de la transcripción temprana del DNA ocurre en el núcleo aunque se ha visto que son fragmentos cortos los que se replican en el núcleo y que aún no se sabe con exactitud el rol que juega esta parte de la replicación, pero si se ha visto que el virus no se replica en células sin núcleo, y que durante esta etapa el virus de la PPA desorganiza el material en el núcleo celular, por lo que es probable que en una etapa temprana de la transcripción, factores nucleares sean necesarios para completar el proceso (Dixon LK, 2013)³².

Existen algunas similitudes en la estructura del genoma y de sus intermediarios de replicación entre el virus de la PPA con la replicación de los Poxvirus, por lo que podrían compartir un modelo de replicación similar que el virus vaccinia (*Dixon LK, 2013*)³².

Mientras la morfogénesis del virus avanza, es posible ver un incremento gradual en el tamaño de la fábrica viral, la cual ocupa mayor espacio en el citoplasma. Lo primero que ocurre es la acumulación de membranas virales dentro de las fábricas que serán precursores de la envoltura interna de la partícula viral. Las proteínas p54 y p17 interfieren en la adquisición y formación de los precursores de la membrana interna, la p54 que se localiza e inserta en el retículo endoplásmico que rodea la fábrica viral lo que permite la modificación de la membrana del RE y la subsecuente formación de los precursores de la membrana interna; por otro lado, la p17 tiene gran afinidad por el RE, y es probablemente la responsable del reclutamiento de este cerca de la fábrica viral, y se ha visto que mediante la eliminación de la expresión de la p17, el proceso de morfogénesis se detiene en esta etapa, impidiendo que los precursores se unan en la forma de icosaedro convencional (*Salas ML, 2013*)¹⁹.

Con microscopía electrónica de transmisión, se observó que la formación de la cápside se da mediante la unión progresiva de las subunidades de P72 a la membrana interna, logrando la forma hexagonal. Este proceso es ATP y Calcio dependiente. Además de la proteína p72, la integración de la cápside también depende de la pB602L que funciona como chaperona para la integración de la p72, y por último la proteína pB438L para los vértices.

Simultáneamente a la formación de la cápside, también comienza a ensamblarse la coraza del núcleo. Los principales componentes son los productos proteolíticos de las proteínas virales pp220 y pp62 junto a la proteasa pS273R. La coraza del núcleo está también unida a una ligera membrana lipídica (*Salas ML, 2013*)¹⁹.

El siguiente paso es la formación del nucleoide, el modelo propuesto dice que es probable que primero el ADN sea encapsulado junto con nucleoproteínas para

después unirse al resto de las capas formando los viriones completos que se observan dentro de la fábrica viral. Mediante experimentos con virus recombinantes, donde se evita la expresión de la pp220 y pp62 se observó que el genoma viral no se puede incorporar sin este paso previo del ensamblaje de la coraza del núcleo; A pesar de esto, la teoría no parece ser totalmente efectiva ya que se han visto viriones “vacíos” listos para ser expulsados por la membrana plasmática de la célula.

Cuando las partículas virales salen de la célula a través de la membrana plasmática, esta provee al virión de una última membrana lipídica. Este proceso de salida involucra un transporte intracelular de las partículas virales desde la fábrica viral hasta la superficie a través del mecanismo de microtúbulos dependiente de la proteína cinesina y la proteína de la cápside pR120R (*Ilustración 7, Salas ML, 2013*)¹⁹.

Es interesante que a pesar de la salida de las partículas virales, no se produzca la lisis celular hasta muy tarde durante la infección, lo que es un mecanismo viral para su egreso de la célula.

Aún falta bastante investigación en esta área, para entender completamente los diferentes procesos para la morfogénesis del virus de la PPA. Entender la estructura, ingreso y morfogénesis del virus podría determinar la futura comprensión de la respuesta inmune del hospedero ante el virus de la PPA.

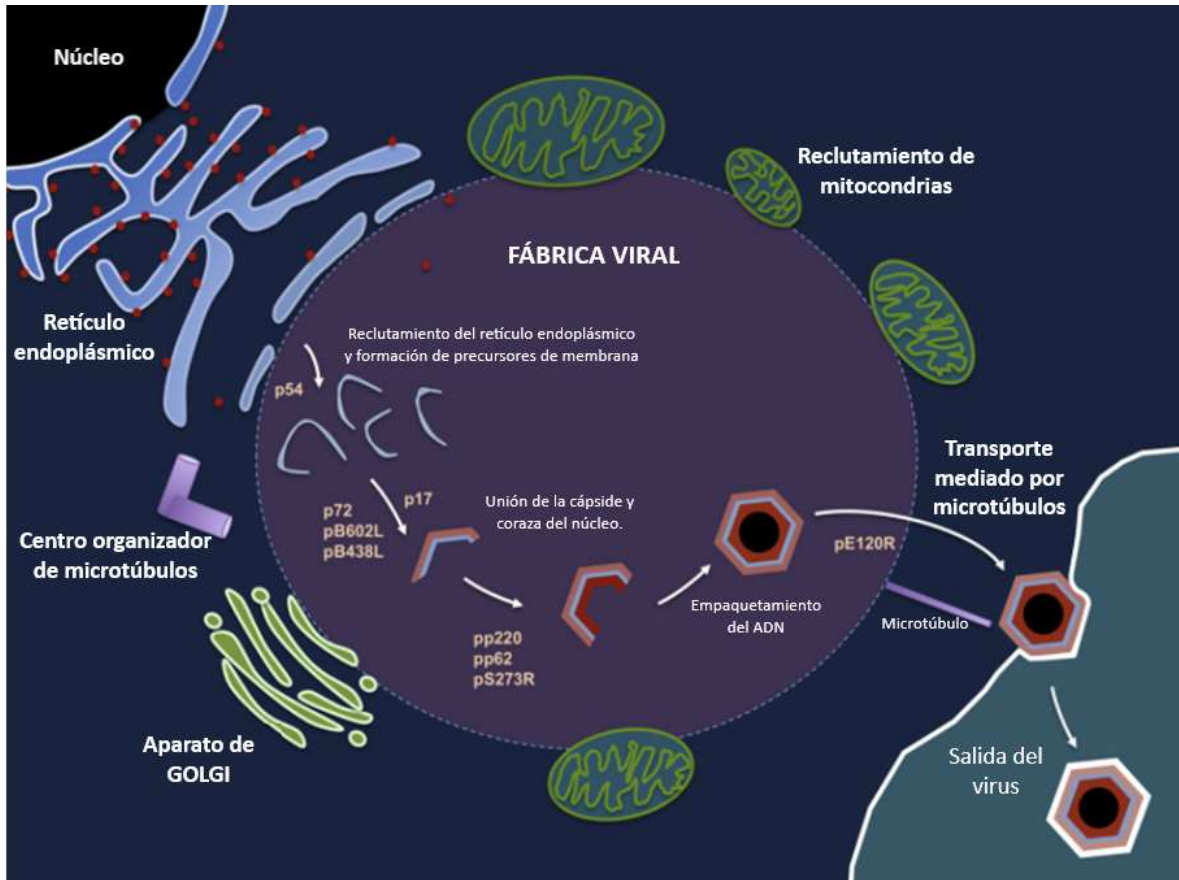


Ilustración 9: Modelo de morfogénesis del virus de la PPA en la fábrica viral. (Tomado y modificado de Salas ML, 2013)¹⁹.

4. EPIDEMIOLOGÍA:

La epidemiología de la PPA es muy complicada debido a sus diversas vías epidemiológicas que presenta la enfermedad según la zona geográfica, por su clima, vida silvestre, fronteras, desarrollo económico, grado de tecnificación en producciones porcinas, turismo, actividades recreativas como la cacería, hábitos de consumo, y responsabilidad ecológica y social.

- **Transmisión de la PPA:**

La dinámica de transmisión de la PPA es compleja e incluye varias especies de garrapatas suaves del género *Ornithodoros* y mamíferos vertebrados silvestres y domésticos de la familia Suidae.

Normalmente la transmisión se da mediante el contacto directo de un animal infectado y otro susceptible, pero el virus de la PPA puede permanecer en tejidos de animales muertos y en el medio ambiente (en secreciones como sangre, heces, orina, moco y saliva) por varias semanas e incluso meses, por lo que la transmisión indirecta mediante vectores, fómites y carne contaminada es también un punto importante en la dinámica de la enfermedad (Golnar AJ, 2019)³³.

Las rutas de transmisión también van a variar dependiendo la región geográfica de la que se trate, ya que no serán las mismas variables involucradas en una zona endémica como África que en otras zonas de Europa. Por ejemplo, en África sub-Sahara, la enfermedad es endémica y circula mediante un ciclo de infección entre cerdos domésticos, los jabalíes africanos reservorios como el Potamoquero de río (*Potamochoerus larvatus*), y el facóquero oriental (*Phacochoerus aethiopicus*), y garrapatas suaves del género *Ornithodoros*, mientras que en la Unión Europea se ha visto que la diseminación de la enfermedad se debe principalmente al jabalí Europeo y el cerdo feral (*Sus scrofa*) y su consumo de alimento contaminado, que en muchas ocasiones es suficiente para la persistencia de la PPA en el continente sin contagios a cerdos domésticos ni ninguna otra vía de transmisión. En Europa del Este, el Báltico y el área Caucásica, el ciclo de transmisión ocurre entre el jabalí Europeo, el cerdo doméstico y los productos cárnicos contaminados (Guinat C, 2016)³⁴.

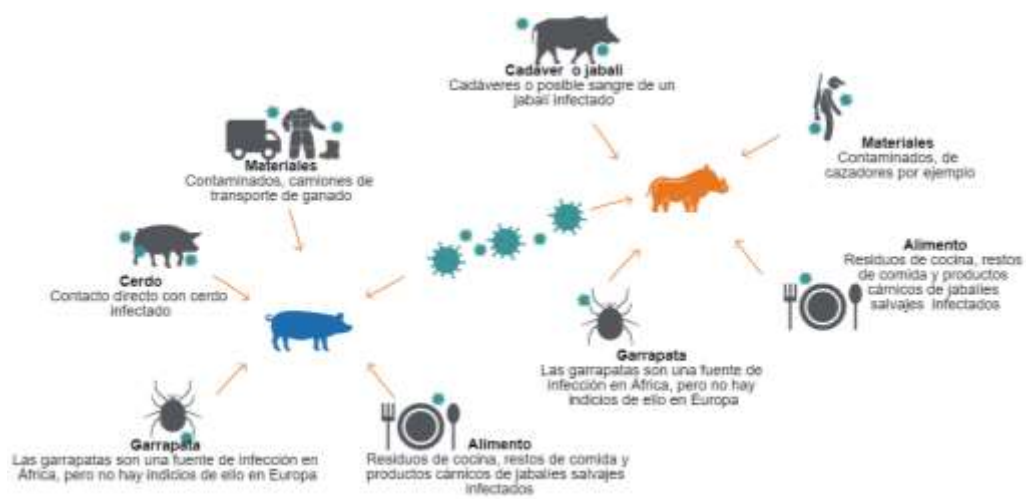


Ilustración 10: Fuentes de infección del VPPA (Tomado de FAO, 2022)³⁵.

La transmisión entre cerdos domésticos (*Sus scrofa domesticus*), es influenciada principalmente por actitudes sociales y aspectos económicos. Debido a la falta de compensación económica por parte de los gobiernos, los productores y porcicultores prefieren vender todos los animales previo a una confirmación del diagnóstico de la PPA, esto para prevenir grandes pérdidas económicas (*Ilustración 8, FAO, 2022*)³⁵.

- Hospedero natural:

Los suidos representan al hospedero natural para el virus de la PPA, por lo que el cerdo doméstico, los cerdos ferales y el jabalí Europeo de cualquier edad, especie o raza, son susceptibles a la infección.

Por otro lado, los jabalíes africanos *Potamochoerus larvatus*, *Potamochoerus porcus*, *Phacochoerus aethiopicus* e *Hylochoerus meinertzhageni* representan a los verdaderos reservorios del virus de la PPA en África; estos animales desarrollan una infección asintomática, y tienen un rol importante en la diseminación de la enfermedad en el continente (*Arias M, 2018*)⁸.

Aun cuando el cerdo doméstico, el cerdo feral y el jabalí Europeo cursan la enfermedad en la que se ha registrado muerte del 100%, puede presentarse de diferentes formas clínicas: de forma hiperaguda, aguda, subaguda, crónica y subclínica, esto se debe a que algunos cerdos han generado una especie de tolerancia a la infección, y esto sumado a la evolución viral que ha generado cepas con una virulencia moderada que permiten una presentación subclínica o crónica, tenemos un patrón epidemiológico complejo con animales portadores que favorecen la diseminación de la enfermedad y su endemidad en ciertas regiones (*Arias M, 2018*)⁸.

Debido al importante papel que juega el jabalí en la epidemiología de la PPA, la transmisión vía jabalí o cerdo doméstico no debe ser infravalorada pues a pesar de que la enfermedad puede llegar a contenerse en una población debido a la alta mortalidad de algunas cepas, el hecho de que hay cepas que han generado

cronicidad, como la última reportada en China, y que los jabalíes cursen con un cuadro crónico hace que la enfermedad pueda ser mucho más difícil de controlar y erradicar (*Cadenas-Fernández E, 2022*)³⁶.

El movimiento de animales hospederos juega un papel importante en la diseminación y la dinámica espacial de las enfermedades ya que estos son libres de moverse por áreas fuera de las zonas con brotes y de esta forma transmitir patógenos a animales susceptibles en otras áreas e incluso traspasar fronteras. Por otro lado, el incremento del rango de hábitat y el aumento de contacto entre individuos en temporada reproductiva también contribuye a la transmisión de enfermedades en vida libre (*Podgórski T, 2018*)³⁷.

El movimiento de hospederos de patógenos representa un punto importante en la dinámica espacial de las enfermedades, y la magnitud de esta va a depender de la movilidad de dicho hospedero (ya que animales con rangos de migración largos son responsables de una rápida diseminación de enfermedades), estación o temporada del año, y las características del patógeno como vías de transmisión, morbilidad y mortalidad (*Podgórski T, 2018*)³⁷. Por esta razón, conocer el rango de movimiento y comportamiento biológico y reproductivo del Jabalí y cerdo silvestre es una herramienta importante en el estudio de la dinámica de la enfermedad, para posteriormente emplearlo en el control y erradicación de la PPA en zonas donde se tenga información de estos animales.

- **Vectores:**

La transmisión de la PPA mediante vectores se da a través de las garrapatas suaves del género *Ornithodoros* que pueden consumir sangre desde el estadio de ninfa y adulto, la evidencia en base a la competencia de vectores ha demostrado que solo las garrapatas *O. maroccanus*, *O. puertoricensis*, *O. coriaceus*, *O. moubata porcinus*, *O. erraticus*, *O. moubata complex*, *O. turicata*, y *O. savignyi* son vectores competentes para adquirir la enfermedad, permitir la replicación y después transmitir al virus de la PPA a hospederos susceptibles. Se debe evaluar igualmente el rango y nivel de contacto con los hospederos para determinar cuáles

especies de garrapata son más probable que transmitan la PPA a los cerdos y jabalíes (Golnar AJ, 2019)³³.

Se sabe que *Ornithodoros moubata* y *O. erraticus* son los principales vectores biológicos y reservorios para la PPA en África y Europa respectivamente. Para *Ornithodoros moubata* se ha observado una transmisión para los hospederos de manera transestadial, transovárica y sexual, mientras que para *O. erraticus* solo se ha registrado la transmisión transestadial. En caso de una ausencia de hospederos susceptibles, las garrapatas permiten la persistencia del virus de la PPA por hasta más de 5 años (Arias M, 2018)⁸ (Ilustración 11, Morales D, 2017)³⁸.

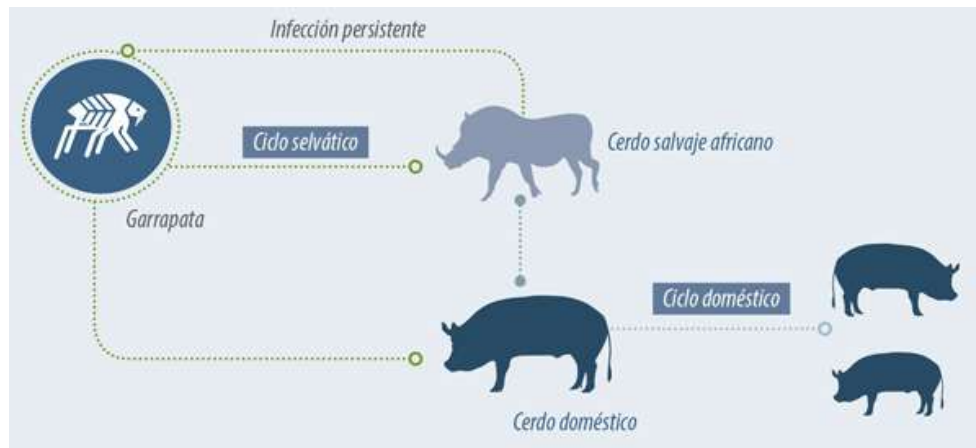


Ilustración 11: Ciclo de transmisión del VPPA entre la garrapata, el jabalí y el cerdo doméstico (Tomado de Morales D, 2017)³⁸.

Existe una teoría que dice que el VPPA se originó en artrópodos y evolucionó en ellos ya que se han encontrado segmentos del ADN del VPPA en el genoma de *Ornithodoros moubata*. Por esta razón las garrapatas tienen un papel muy importante en la transmisión y evolución del VPPA (Lv T, 2022)³⁹.

Debido a que las garrapatas del género *Ornithodoros* son muy importantes en la transmisión de la PPA, es posible plantear una vacuna anti garrapatas para tener un mejor control de la infección vía vectores, pero aún falta bastante investigación acerca de antígenos de garrapata que puedan ser usados para una vacuna (Lv T, 2022)³⁹.

Se han descrito diferentes ciclos de transmisión donde participa la garrapata como vector del VPPA: **el ciclo selvático** ocurre en el sur y este de África dónde intervienen los jabalíes africanos *Phacochoerus africanus* ya que son los principales reservorios naturales del VPPA y las garrapatas *O. moubata* en un ciclo de transmisión cruzada entre los jabalíes jóvenes y las garrapatas cuando estas últimas consumen sangre. Actualmente este ciclo también ocurre en Europa con el Jabalí europeo *Sus scrofa* y la garrapata *O. erraticus*; sin embargo, en Europa la enfermedad puede persistir sin la participación de la garrapata ya que es posible la transmisión horizontal solo entre el jabalí y el cerdo doméstico (Lv T, 2022)³⁹.

El ciclo garrapata – cerdo ha sido descrito principalmente en la región Sub-Sahara y en la península ibérica en la que el contacto entre cerdos domésticos y cerdos silvestres es casi nula, por lo que la presencia de garrapata se considera como factor de alto riesgo para la generación de nuevos brotes de PPA (Lv T, 2022)³⁹.

El ciclo doméstico ocurre en cerdos resguardados en corrales dónde es posible ver la presencia de garrapata durante la noche ya que por el día se esconden en la madera (Lv T, 2022)³⁹. (Ilustración 12).

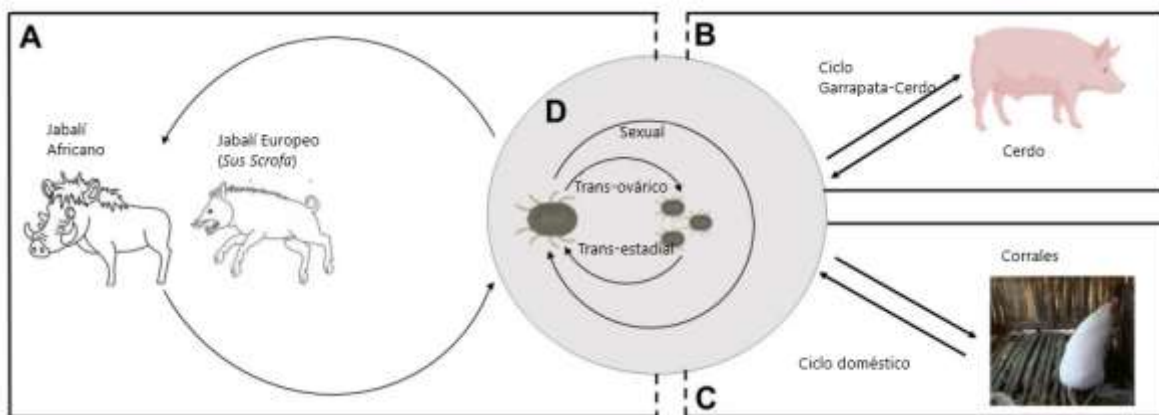


Ilustración 12: Ciclo de transmisión de la PPA con la garrapata. (Tomado y modificado de Lv T, 2022)³⁹

A: Ciclo selvático; B: Ciclo garrapata-cerdo; C: Ciclo doméstico.

- Alimento contaminado:

El virus de la PPA puede permanecer por meses en la carne, grasa, piel y diferentes tejidos del animal, en productos cárnicos de puerco como salchichas y salami conservados; estos productos contaminados pueden ser un riesgo para otros animales susceptibles que pueden adquirir la enfermedad mediante su consumo.

La alimentación a base de restos de comida para cerdos en producciones tradicionales y de traspatio juega un rol muy importante en la transmisión de la PPA en cerdos domésticos. Por esta razón, se observó que los brotes en Rusia primero fueron reportados en sistemas de traspatio previo a los reportados en producciones tecnificadas. Otros estudios en Lituania demostraron que incluso la hierba, semillas, vegetales y diversas plantaciones contaminadas con secreciones de cerdos silvestres, también representan un riesgo para la transmisión de la enfermedad a cerdos domésticos en producciones de traspatio con alimentación no balanceada (*Guinat C, 2016*)³⁴.

Aún no está bien establecido como se da la transmisión mediada por alimentos, ya que son muchos los aspectos a considerar, como el tipo de producción, tipo de alimentación, ingredientes, dosis infectante, virulencia de la cepa, y la ruta de inoculación, ya que se ha visto una mayor incidencia de infección por vía nasal mediante inhalación que por la vía oral mediante la ingestión (*Guinat C, 2016*)³⁴.

Esta vía de transmisión es muy difícil de controlar, ya que mientras en algunas partes del mundo como la Unión Europea está bastante controlada la alimentación a base de restos de comida y son muy pocas las producciones con sistemas tradicionales y de traspatio, otras zonas geográficas tienen aún bastantes porcicultores trabajando bajo estos sistemas sin ningún control o regulación en el tipo de alimentación que se ofrece a los cerdos (*Guinat C, 2016*)³⁴.

En México los sistemas de producción porcina están divididas en sistema tecnificado que abarca el 50%, sistema semi-tecnificado 30% y sistema tradicional o de traspatio que representan un porcentaje importante de 20% del total de

producciones porcinas; en esta última es común que los animales sean alimentados con recursos disponibles como los desperdicios de cocina, de la agricultura e insumos externos, como el uso de escamochas industriales, también es común el uso de desperdicio de panadería, sémola de trigo, tortilla dura, desperdicio de fruta, verdura, etc. (SENASICA, 2021)⁴⁰. En México, se estipula en la NORMA Oficial Mexicana NOM-037-ZOO-1995, Campaña Nacional contra la Fiebre Porcina Clásica que está prohibido alimentar a los cerdos con escamocha sin que sea sometida previamente a cocción por 30 minutos a 100°C (DOF, 1996)⁴¹. La alimentación con escamocha ocurre en los sistemas de traspatio a pesar del alto riesgo de cerrar el ciclo de la PPA y de la prohibición que existe de llevar a cabo esta actividad a nivel nacional e internacional según las recomendaciones de la OMSA y otras instituciones.

- **Comercialización y turismo:**

Para la industria porcina el riesgo de contraer enfermedades como la PPA, la Fiebre Porcina Clásica, Fiebre Aftosa, y PRRS provenientes de otros países es bastante alto y dependerá del tipo de producción y el nivel de bioseguridad y regulación que se aplique en cada país, esto se debe a que el sector porcino se encuentra bastante globalizado y muchos productos de origen animal y diferentes insumos para las producciones se adquieren de forma transnacional con proveedores por todo el mundo.

Las enfermedades transnacionales de los cerdos, pueden alcanzar otros países mediante la comercialización de animales vivos, carne, productos de origen porcino, estiércol, semen, embriones, y de fómites como vehículos de transporte y alimento contaminado, esto mediante la comercialización legal o ilegal de estos insumos (Beltran-Alcrudo D, 2019)⁴².

En el comercio internacional legal, los países involucrados deben seguir las normas y leyes de importación y exportación de cada uno de los casos, estas normas deben seguir los estándares de seguridad de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) con el objetivo de disminuir el riesgo para la salud animal,

la salud humana y el medio ambiente del país importador (*Beltran-Alcrudo D, 2019*)⁴².

Aun cuando existen estas regulaciones, el riesgo de la entrada de un patógeno mediante comercialización legal no es nulo, ya que la eficiencia para evitar el ingreso de amenazas conocidas es buena, pero es menos efectivo en patógenos desconocidos y en la comercialización ilegal. La prueba está en la diseminación de la PPA por algunos países de Europa mediante comercio legal de productos porcinos, cerdos vivos, y movimiento de jabalí (*Beltran-Alcrudo D, 2019*)⁴².

En México, el organismo encargado de hacer vigilancia en el ámbito de importaciones de productos de origen animal o insumos para el consumo animal, es la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER), a través del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA). Esta atribución se da por el artículo 1 y 2 de la Ley Federal de Sanidad Animal y la Ley Federal de Sanidad Vegetal, respectivamente. Todas las leyes, normas y acuerdos, están sustentados en lo dictaminado por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) y por la Organización de Comercio exterior, de las cuáles México forma parte (*SENASICA, 2021*)⁴³.

Específicamente hablando del riesgo de introducción de la PPA, a un país como México, donde actualmente es una enfermedad exótica, está completamente prohibido por parte del SENASICA, el ingreso de cualquier producto de origen porcino y de jabalí al país por parte de viajeros y turistas (*SENASICA, 2021*)⁴³.

El contenido del equipaje de viajeros, es uno de los más grandes riesgos que contribuyen a la llegada transnacional de patógenos, ya que algunos pasajeros pueden llevar consigo productos de origen porcino desde países donde algunas enfermedades son endémicas, estos productos representan un gran riesgo por su uso como alimento de sobras para otros cerdos o por el mal manejo de desechos y basura, muchas veces esto sucede sin que el viajero sea consciente del peligro que trae consigo el transporte de alimentos. Esto puede ser de manera legal o

ilegal, debido a los movimientos de migración de personas de un país a otro (*Beltran-Alcrudo D, 2019*)⁴².

Por otro lado, la importación a gran escala de insumos para la alimentación animal, la importación de material genético y la importación de carne, productos de origen porcino o animales en pie en gran cantidad también representa un riesgo importante para el ingreso de la PPA. Por ejemplo, México obtiene grandes cantidades de carne de cerdo de Estados Unidos, Canadá, España, Brasil y Francia principalmente, la genética se obtiene de empresas como PIC de Gran Bretaña e Hypor de países bajos, es decir, con el comercio globalizado mientras los insumos provengan de diferentes países el riesgo aumenta dependiendo el estado sanitario de cada uno de esos países.

- Resistencia al medio ambiente:

El virus de la PPA puede resistir condiciones medioambientales y persistir por largos periodos de tiempo en secreciones contaminadas como la sangre, heces, orina y moco, además, los fómites como vehículos, instrumental y equipo, representan un medio de transmisión importante, debido a esta resistencia del virus en diferentes superficies contaminadas (*Golnar AJ, 2019*)³³.

Por ejemplo, el virus puede seguir activo por largos periodos de tiempo (incluso meses o años) cuando se encuentra congelado o resguardado a 4°C. Es estable en un amplio rango de pH, algunas cepas incluso resisten desde un pH de 4 a un pH de 13 (*EFSA, 2010*)⁴⁴.

Debido a las características del virus de la PPA, la membrana externa constituida a partir de la membrana celular compuesta de fosfolípidos, el virus puede ser inactivado con tratamiento de calor a 60°C por 30 minutos y muchos solventes y desinfectantes pueden desintegrar la bicapa lipídica de la membrana externa (*Tabla 2 y 3, EFSA, 2010*)⁴⁴.

Tabla 2: Tiempo que el virus de la PPA se mantiene activo en diferentes productos de origen porcino (Tomado y modificado de EFSA, 2010)⁴⁴.

Producto	Tiempo que el virus se mantiene activo (días)
Carne cruda con o sin hueso	105
Carne molida	105
Carne curada con o sin hueso	182
Carne cocida con o sin hueso *Cocida a 70°C al menos por 30 minutos*	0
Carne enlatada	0
Carne seca con o sin hueso	300
Carne ahumada deshuesada	30
Carne congelada	1000
Grasa seca	300
Menudencias / vísceras	105
Piel y grasa	300
Jamón ibérico	140
Paleta ibérica	140
Chuleta ibérica	112
Jamón serrano	140
Jamón Parma	183

Tabla 3: Termo-estabilidad del virión de la PPA en diferentes condiciones ambientales (Tomado y modificado de EFSA, 2010)⁴⁴.

Condición	Tiempo que el virus se mantiene activo
Temperatura de 50°C	3 horas
Temperatura de 56°C	70 minutos
Temperatura de 60°C	20 minutos
pH <3.9 o pH >11.5 en medios libres de suero	Minutos
pH 13.4 en medios sin suero	21 horas
pH 13.4 CON 25% de suero	7 días
Sangre conservada a 4°C	18 meses
Sangre en madera	70 días
Sangre podrida	15 semanas
Heces a temperatura ambiente	11 días
Corrales contaminados	1 mes
Estiércol líquido	1 mes
Clorito de sodio al 0.8%	30 minutos
Hipocloritos 2.3%	30 minutos
Formalina a 0.3%	30 minutos

Orto-fenil-fenol 3%	30 minutos
Estiercol manejado con NaOH o Ca(OH) ₂ al 1% a 4°C	1 minuto
Estiercol manejado con NaOH o Ca(OH) ₂ al 0.5% a 4°C	30 minutos
O-fenil-fenol 1%	1 hora

El virus de la PPA también es resistente a diferentes condiciones ambientales, en el hábitat natural del jabalí, la resistencia del virus representa una fuente de infección indirecta importante para otros jabalíes susceptibles. Se sabe que casi el 50% de las infecciones en jabalíes se da de forma indirecta mediante cadáveres, excreciones, desperdicios de alimento y ambiente contaminado (agua, suelo, vegetación y plantaciones). La evidencia sugiere que el músculo, piel y grasa subcutánea son los principales lugares donde se conserva el virus en periodos de tiempo largos, especialmente a bajas temperaturas, por otro lado, la estabilidad del virus es baja en orina y heces (Tabla 4, Sauter-Louis C, 2021)⁴⁵.

Tabla 4: Resistencia del virus de la PPA en diferentes materiales, tejidos, órganos y secreciones (Tomado y modificado de Sauter-Louis C, 2021)⁴⁵

Material	Tiempo que el virus se mantiene activo
Sangre sin fibrina	140 días
Sangre congelada	6 años
Sangre conservada a 4°C	18 meses
Bazo en suspensión (-20°C)	105 semanas
Bazo, riñón, pulmón congelado	112 días
Bazo, pulmón a 4°C	56 días
Riñón a 4°C	<28 días
Médula ósea y piel congelada	3 meses
Médula ósea a 4°C	1 mes
Músculo congelado	>24 meses
Músculo a 4°C	3 meses
Piel a 4°C	6 meses
Heces a 4°C	159 días
Orina a 4°C	60 días
Heces con orina a 4°C	5 días
Arena	14 días
Lodo	3 días
Cultivos en campo	<2 horas
Alimento	>30 días

Tener conocimiento de los tiempos que el virus se mantiene activo en diferentes productos, condiciones, ambientes y materiales, permite definir los riesgos en diferentes condiciones y lugares de trabajo, de esta forma es información vital para la planeación de programas de bioseguridad, vigilancia epidemiológica, mitigación, control y erradicación de la enfermedad.

5. PATOGENIA:

Después de su replicación principal en los monocitos y macrófagos de los nódulos linfáticos cercanos a la zona de ingreso del virus, la subsecuente viremia comienza de 4-8 días posterior al ingreso del virus y puede persistir por semanas o meses debido a la ausencia de anticuerpos neutralizantes. El avance del virus vía sanguínea o linfática, permite la replicación en sitios secundarios como nódulos linfáticos lejanos, médula ósea, bazo, pulmones, hígado y riñones, no solo en monocitos y macrófagos, sino también en células endoteliales, hepatocitos, células epiteliales de los túbulos renales y en neutrófilos (*Zimmerman J, 2019*)⁴⁶.

El virus ingresa a las células susceptibles mediante endocitosis mediada por receptores y se replica en diferentes áreas del citoplasma cerca del núcleo. Algunas cepas del virus de la PPA se unen a la membrana de los eritrocitos y plaquetas causando hemadsorción en los cerdos infectados. No hay pruebas de infección ni replicación dentro de los linfocitos B y T, a pesar de que en la forma aguda de la enfermedad se observa una linfopenia que está asociada a apoptosis principalmente de los linfocitos T en los órganos linfoides. Esta apoptosis no parece ser asociada con la replicación viral, sino más bien es un proceso mediado por citocinas o mediadores de la apoptosis liberados por los macrófagos infectados con el virus de la PPA (*Zimmerman J, 2019*)⁴⁶.

El periodo de incubación va de 3-19 días donde se expulsa la mayor cantidad de virus en saliva, heces, orina, secreción nasal, conjuntival, descargas genitales y sangre. Los signos clínicos aparecen según la presentación de la enfermedad seguido de la muerte entre el día 1 hasta 3 semanas después de iniciados los signos. El porcentaje de morbilidad y mortalidad de la enfermedad se encuentra entre el 40-100% que depende de la presentación de la misma (hiperaguda,

aguda, subaguda y crónica), la virulencia de la cepa que afecte a la población, dosis de exposición y ruta de infección (*Ilustración 10: Zimmerman J, 2019*)⁴⁶.

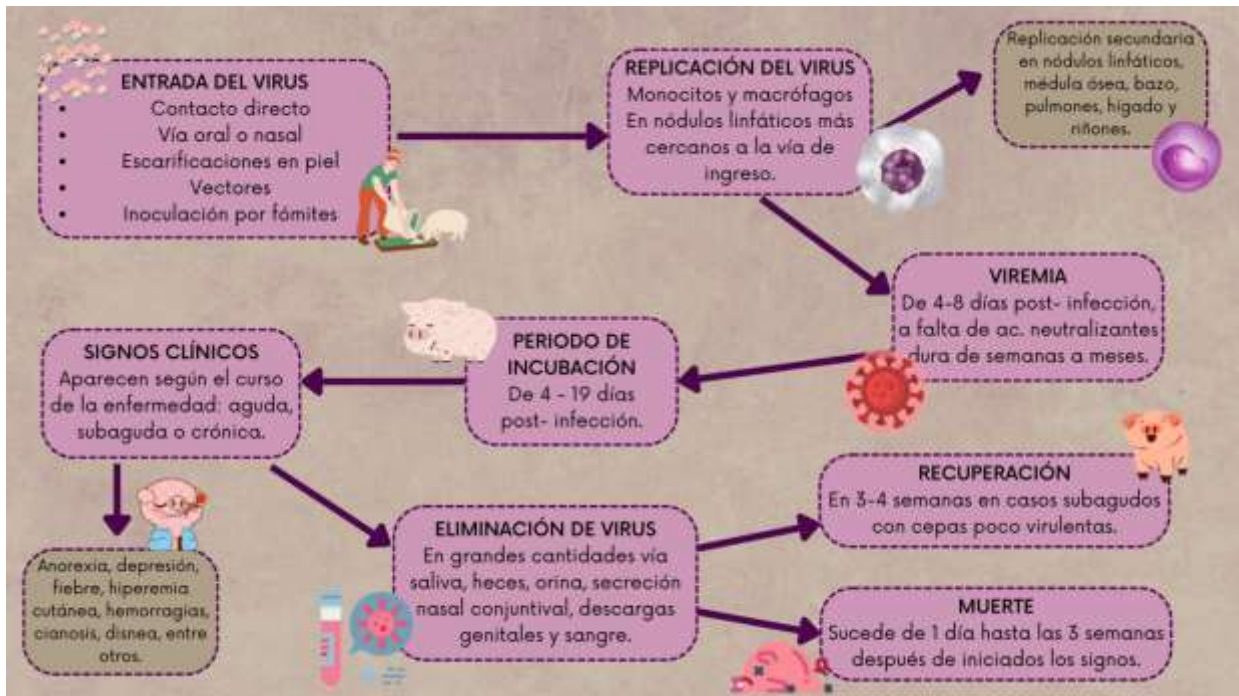


Ilustración 13: Patogenia de la PPA (Basado en Zimmerman J, 2019)⁴⁶

La patogenia de la enfermedad depende de diversos factores como virulencia de la cepa infectante, curso de la enfermedad, vía de ingreso del virus, dosis infectante y el estado de salud de los animales.

6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Cuando la PPA afecta a una nueva piara, se verá una mortalidad masiva en los animales que sigue después de fiebres altas, anorexia, disminución de la actividad y se ven cerdos agrupados. La muerte llega antes de ver cualquier otro signo. Las lesiones que se pueden observar de forma general son hemorragias petequiales y enrojecimiento de la piel en la punta de las orejas, vientre y extremidades. En la necropsia se observará hemorragias internas en diferentes órganos como riñones, hígado, pulmones, nódulos linfáticos, intestino y corazón, además de esplenomegalia marcada (*Ilustración 11, Njau EP, 2021*)²⁸.



Ilustración 14: Signos clínicos inespecíficos de la PPA (Tomado y modificado de Njau EP, 2021)²⁸.

Hemorragias petequiales en orejas y extremidades

Los signos y lesiones que se observan en caso de PPA dependerán del genotipo del virus, tipo de animal, condiciones ambientales, ruta de infección, periodo de incubación y de la presentación de la enfermedad:

- **Híper aguda:**

Se presenta en piaras dónde la cepa viral que causa el problema es una con un grado de virulencia muy alto. Habrá muerte súbita masiva sin tiempo suficiente para observar algún otro signo (OMSA, 2022)⁴⁷.

- **Aguda:**

Los cerdos presentan fiebre que va de 40.5°C a 42°C, leucopenia y trombocitopenia al inicio de la infección en las primeras 48-72 horas; en cerdos blancos se verá enrojecimiento de la piel en puntas de las orejas, cola, en extremidades y parte ventral del abdomen y tórax, hay un aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, anorexia, apatía, cianosis y falta de coordinación en las 24 - 48 horas antes de la muerte. También, es posible ver vómitos y diarreas (a veces con presencia de sangre), secreciones oculares y, además, abortos en hembras gestantes.

La muerte ocurre en un plazo de 6-15 días. En piaras de cerdo doméstico, la mortalidad alcanza un 100%, y la cepa presente es altamente virulenta.

A la exploración post mortem, las lesiones que se observan dependen de la cepa presente, y pueden ser hemorragias pronunciadas de nódulos linfáticos gastro-

hepáticos y renales, hemorragias petequiales en la corteza, médula y pelvis renal, esplenomegalia congestiva, exceso de líquido pleural, pericárdico y/o peritoneal, petequias en las mucosas de la laringe y la vejiga, y en las superficies viscerales de diferentes órganos, edema en las estructuras mesentéricas del colon y vesícula biliar, edema pulmonar, congestión de meninges, cianosis en las zonas libres de pelo y equimosis cutáneas en las piernas y abdomen (*Zimmerman J, 2019*)⁴⁶.

Las lesiones microscópicas que se pueden observar son hemorragias, microtrombosis, daño a células endoteliales y acumulación de células muertas en el subendotelio (*Zimmerman J, 2019*)⁴⁶.

- **Subaguda:**

Se presenta cuando la cepa viral es moderadamente virulenta. Los signos son muy similares a la presentación aguda, pero con menor intensidad, con fiebre moderada, anorexia y depresión, además, hay presencia de abortos. La enfermedad tiene una duración de 5-30 días.

La muerte ocurre en un plazo de 14-45 días, presentando un porcentaje de mortalidad más bajo y variable según la cepa presente que va de un 30 – 70% (*OMSA, 2022*)⁴⁷.

- **Crónica:**

La cepa presente es poco o moderadamente virulenta, y los signos pueden ser muy variables: pérdida de peso, picos febriles, signos respiratorios, necrosis en diferentes zonas de la piel, úlceras cutáneas crónicas e hinchazón de las articulaciones.

La mortalidad es muy baja pues la enfermedad se desarrolla entre 2 y 15 meses. Un porcentaje de cerdos sobrevivientes pueden ser portadores sanos de la enfermedad de por vida (*OMSA, 2022*)⁴⁷.

A la exploración post mortem, es posible ver pericarditis y adherencias pleurales, artritis, necrosis caseosa focal y mineralización en los pulmones y tumefacción de ganglios linfáticos (*Zimmerman J, 2019*)⁴⁶.

- **Presentación clínica en el jabalí europeo:**

La presentación clínica en el jabalí europeo en condiciones experimentales es bastante parecida a la que presenta el cerdo doméstico, fiebre, anorexia, depresión, vómito, diarrea, enrojecimiento de la piel, signos respiratorios y ataxia, la muerte ocurre en 7-14 días y algunos ejemplares pueden recuperarse completamente; algunas cepas tienen una presentación más severa en jabalíes con hemorragias severas y signos neurológicos al final de la enfermedad.

En condiciones de campo, se observan desorientados, caminado sin rumbo a la luz del día, tambaleantes, disminución del miedo y alerta ante la presencia de humanos o perros y dificultad para respirar. Se han encontrado cadáveres cerca de cuerpos de agua, lo que podría significar que buscan lugares frescos debido a la fiebre (*Ilustración 12, Sauter-Louis C, 2021*)⁴⁵.



Ilustración 15: Signos clínicos de la PPA en jabalí europeo (Tomado de Sauter-Louis C, 2021)⁴⁵.

Debilidad, depresión, ataxia, anorexia, fiebre.

7. INMUNIDAD:

Después de una infección de PPA, los cerdos generan primero una inmunidad innata y después una respuesta inmune adaptativa, ambas a cargo de los macrófagos y células dendríticas. Como el genoma del virus de la PPA es ADN, este puede ser reconocido en primera instancia un receptor de reconocimiento de patrones (PRRs) del ADN conocido como GMP-AMP sintasa cíclica cGAS, este

receptor reconoce al ADN como un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP), y se activa la expresión de IFN tipo I, a través de la vía cGAs/STING (*Li D, 2021*)⁴⁸.

Los genes antivirales (de la familia IFIT) que son inducidos por el IFN tipo I, también son activados y expresados. Entonces el IFN tipo I y los genes estimulados por interferón (ISGs) participan en la infección por el virus de la PPA (*Wang Y, 2021*)⁴⁹.

Los macrófagos y las células dendríticas son las principales células efectoras en la respuesta inmune natural inducida por la infección del virus de la PPA. Los macrófagos liberan citocinas como la IL-1a, IL-1b, IL-18 y expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I) para iniciar la respuesta inmune adaptativa. Las células dendríticas plasmocitoides y las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) pueden producir gran cantidad de interferón para resistir la infección (*Wang Y, 2021*)⁴⁹.

Los macrófagos y células dendríticas secretan IFN α e IFN β que son citocinas cruciales para inhibir la replicación de diversos virus ADN o ARN, además, estas citocinas tienen diversas propiedades inmunomoduladoras como promover la maduración de las células dendríticas, incremento en la expresión de receptores MHC llamados SLAs (swine leukocyte antigens por sus siglas en inglés) en células presentadoras de antígenos convencionales y no convencionales, incrementan la actividad citotóxica de las células NK, y promueven la diferenciación de los Th1 (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

En las primeras etapas de la enfermedad, los macrófagos y células dendríticas también liberan otras citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y pro inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α (Factor de necrosis tumoral) que ayudan a la diferenciación de los linfocitos T CD4, la IL-12 e IL-18 promueven la producción de IFN γ e incrementa la actividad citotóxica de los Th1 y las células NK. Las quimiocinas CCL4, CXCL10, y CXCL8 atraen células mononucleares al sitio de

inflamación, además, CCL4 promueve la producción de IFN γ (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

- Inmunidad celular:

A lo largo del tiempo, se ha estudiado la gran importancia que tiene la inmunidad celular ante una infección con el virus de la PPA, exclusivamente el rol esencial que juegan los linfocitos T. Las células T $\alpha\beta$ porcinas se dividen en tres categorías: Células T CD4+ auxiliares (Th), Células T CD8+ citotóxicas (CTLs), y células T CD4+/CD8+ dobles positivos (DP) que pueden secretar perforinas y granzimas que se plantea que podrían ser parte importante en la resistencia a la infección por el VPPA (*Wang Y, 2021*)⁴⁹.

Las células presentadoras de antígenos (APCs) son inicialmente responsables de la inmunidad innata junto a las APCs no convencionales como las células NK y las células T $\gamma\delta$.

La inmunidad adaptativa inicia cuando las APCs presentan los antígenos a los linfocitos T que necesitan 3 señales para su activación: 1) mediante la interacción de los receptores de los Linfocitos T (TCRs) con el antígeno presentado por la molécula MHC llamadas SLAs (swine leukocyte antigens por sus siglas en inglés); 2) mediante moléculas co-estimuladoras y 3) mediante citocinas. Los macrófagos expresan SLAs tipo I en macrófagos derivados de monocitos y SLAs tipo II en macrófagos alveolares porcino, macrófagos derivados de la médula ósea y macrófagos derivados de monocitos, ambas moléculas involucradas en el procesamiento y presentación de antígenos (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

Después de la detección y captación de moléculas desconocidas por parte de las APCs como macrófagos y células dendríticas, que están equipadas con receptores que reconocen patógenos como los receptores tipo Toll (TLRs), los cuales detectan a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), estas células procesan y presentan los antígenos a los linfocitos T, lo que conduce al desarrollo de la respuesta inmune celular adquirida o de memoria ante un antígeno específico (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

Dependiendo de la edad del animal y factores ambientales los linfocitos T porcinos se dividen en los linfocitos T auxiliares CD4+ (Th) que ayudan en la maduración celular y promueve una producción eficiente de anticuerpos, los linfocitos T citotóxicos CD8α+ (CTLs) que reconocen a su respectivo antígeno mediante el SLA tipo I que corresponde a antígenos intracelulares, los CTLs destruyen células infectadas y detienen el avance de patógenos intracelulares obligados como los virus, y por último gran cantidad de linfocitos T dobles positivos CD4+/CD8α+ (DP) que están más enfocados en respuesta de memoria de la inmunidad (*Ilustración 13: Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

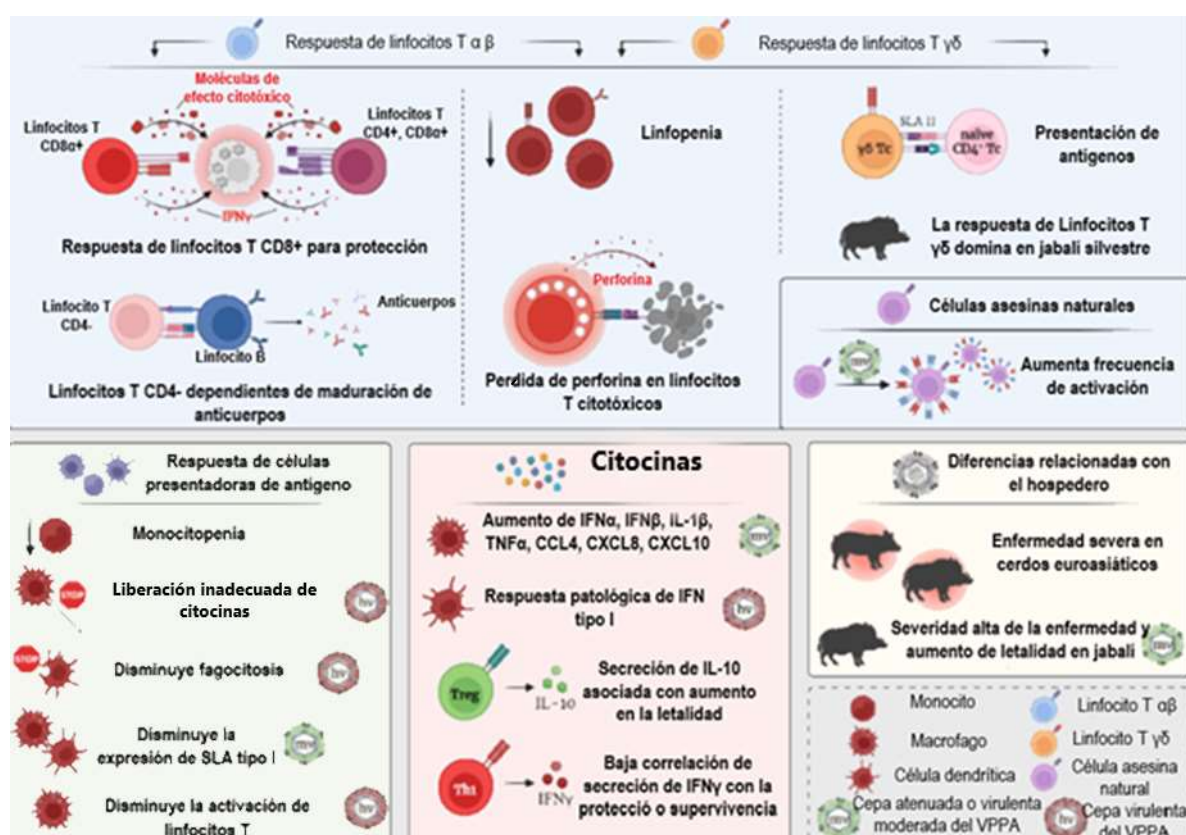


Ilustración 16: Inmunidad adaptativa celular ante el VPPA (Tomado y modificado de Schäfer A, et al, 2022)⁵⁰.

Ilustración que muestra diferentes escenarios de la inmunidad celular generada ante el VPPA. Las principales células efectoras son los linfocitos T CD8+ citotóxicos que secretan perforina y otras moléculas citotóxicas como el IFNγ; los linfocitos T CD4 ayudan a la maduración de anticuerpos. Los linfocitos T y las células NK juegan un rol importante en la presentación de antígenos y como mediadores de la respuesta citotóxica. Se observa también la respuesta de las APC ante cepas de diferente virulencia. A pesar de la importancia de la secreción de citocinas e IFNγ, la presencia de esta última y de la citosina IL-10 han sido encontrados en animales moribundos sin correlación de

protección. Por último se representa el curso de la enfermedad en cerdo doméstico y jabalí silvestre.

- **Inmunidad humoral:**

El virus de la PPA se caracteriza por no generar anticuerpos neutralizantes en el hospedero.

La inmunidad humoral forma parte de la inmunidad adaptativa, y las células responsables de otorgar esta inmunidad son los linfocitos B encargados de producir anticuerpos específicos para un antígeno; después de 8 días de la infección, el nivel de anticuerpos aumenta gradualmente, lo que sugiere que si hay una respuesta inmune humoral en el hospedero. El efecto de los anticuerpos neutralizantes sigue siendo controversial, pero si es claro que los anticuerpos solos no son suficientes para proteger a los animales ante una infección con el virus de la PPA, es por eso que algunas vacunas resultan ser inmunogénicas, es decir que induce la respuesta inmune, pero resultan no ser protectoras (*Wang Y, 2021*)⁴⁹.

Sin embargo, varios estudios defienden la protección humoral ante una infección con el virus de la PPA, esto es debido a la supervivencia de animales ante un desafío letal después de una transferencia de plasma de animales convalecientes o de calostro de cerdas convalecientes aunque este suceso aún no está bien estudiado (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

- **Evasión inmune:**

A pesar de la respuesta inmune que los cerdos generan ante el VPPA, este codifica genes para diversas proteínas que le permiten evadir dicha respuesta inmune y lograr replicarse.

El interferón tipo I (IFN-I) representa una de las primeras líneas de defensa contra la replicación y diseminación viral, protegiendo al hospedero de la infección. Cuando el virus ingresa al hospedero, los PRRs que incluyen a los TLRs, receptores tipo RIG-I (RLRs) y sensores citoplasmáticos del ADN como el cGAS que es una GMP-AMP sintasa cíclica, estos reconocen a los PAMPs lo que

resulta en la activación de la respuesta inmune innata y la liberación de citocinas e IFN (*Wu L, et al. 2021*)⁵¹. Estudios recientes han demostrado que las cepas virulentas del VPPA pueden suprimir la expresión de IFNs y de genes que estimulan el IFN (ISGs) en células infectadas. La familia de multi genes 360 del VPPA (MGF360), MGF530/505, pI329L, pDP96R, pE120R, y pI215L pueden inhibir la respuesta del IFN-I (*Zheng X, et al. 2022*)⁵².

La apoptosis es un proceso programado para dar muerte a las células de un organismo, y juega un rol importante en la patogenia de diversas infecciones virales, ya que se considera un método de defensa natural del hospedero al eliminar células infectadas y evitar la replicación del virus. En el caso de la infección por el VPPA, la apoptosis ocurre de manera marcada en la etapa aguda de la enfermedad pues debido a la gran capacidad de replicación del virus, se activa la apoptosis vía caspasa-12, ATF6 y otras proteínas. Contradictoriamente, se ha comprobado la infección por el VPPA mediante la fagocitosis de cuerpos apoptóticos por los macrófagos sanos, por lo que promover la apoptosis puede llegar a ser una ventaja para el virus (*Zheng X, et al. 2022*)⁵².

Por otro lado, la proteína del VPPA pA224L, es un análogo de las familia de proteínas inhibitoras de la apoptosis (IAP) que inhibe estimuladores externos de la apoptosis como el TNF- α mediante su interacción con la caspasa-3. La pA224L se expresa en la etapa avanzada de la infección por el VPPA. Estudios demostraron que al retirar el gen para la A224L, la actividad de la caspasa 3 incrementa significativamente y promueve la apoptosis celular (*Wu L, et al. 2021*)⁵¹.

El principal objetivo del VPPA son los macrófagos que juegan un rol muy importante en la patogenia de la enfermedad; las cepas del VPPA de diferentes grados de virulencia afectan la expresión de los SLA tipo I en los macrófagos, este cambio en su expresión puede afectar la presentación de antígenos y el desarrollo de la inmunidad adaptativa (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰. Otras cepas pueden no afectar a los SLA tipo I, pero si afectan la liberación de diferentes citocinas y quimiocinas que secretan los macrófagos como IFN α e IFN β lo que debilita la vigilancia inmune en el hospedero, por el contrario macrófagos infectados con

cepas poco virulentas que si llegan a liberar citocinas y quimiocinas, pueden incluso mejorar la respuesta inmune adaptativa (*Schäfer A, et al, 2022*)⁵⁰.

La proteína EP402R (CD2v) es una proteína integrada en la envoltura externa del virión del VPPA. La pEP402R interviene en la adhesión del virus extracelular a los eritrocitos y promueve la diseminación del virus en el hospedero, pero además, la pEP402R puede inhibir la proliferación de linfocitos lo que deprime la inmunidad adaptativa. Por otro lado, la proteína pEP153R inhibe la expresión del MHC-I en la membrana celular, afectando la presentación de antígenos y activación de linfocitos T (*Zheng X, et al. 2022*)⁵².

8. DIAGNÓSTICO:

Debido a que actualmente no existe una vacuna segura y eficiente disponible para la PPA, la prevención, control y erradicación de la enfermedad dependen únicamente de una adecuada vigilancia epidemiológica y la implementación de medidas sanitarias estrictas. Ahora, para una vigilancia epidemiológica exitosa, es esencial disponer de técnicas de diagnóstico apropiadas.

A pesar de que actualmente existen diversas opciones para el diagnóstico de la PPA, la interpretación de este es complejo debido a los diferentes escenarios epidemiológicos y las diferentes formas clínicas que el virus presenta. Por otro lado, no todas las pruebas son totalmente confiables (sensibles y específicas), por lo que el diagnóstico definitivo se basa en la interpretación de diferentes pruebas en conjunto con información de la situación epidemiológica, escenario específico (cepas circulantes en la zona por ejemplo) y signos clínicos (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

- **Diagnóstico diferencial:**

A la sospecha de la presencia de PPA en los cerdos, se deben descartar diferentes enfermedades que cursan con signos y lesiones similares, es decir, se debe tomar en cuenta ante cualquier síndrome febril agudo y hemorrágico en el cerdo. Para distinguir la presencia de cualquiera de estas enfermedades, es esencial recurrir a pruebas de laboratorio (*WOAH, 2019*)⁵⁴.

- Fiebre porcina clásica (cólera porcino): No es posible diferenciar la PPA de la FPC por examen clínico o post mortem. (*Ilustración 14*)
- Síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS).
- Erisipela
- Salmonelosis septicémica
- Enfermedad de Aujeszky (pseudorrabia) en cerdos jóvenes
- Pasteurellosis
- Otras infecciones septicémicas: como la pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), y circovirus (PCV-2).



Ilustración 17: Signos clínicos de la PPA y la FPC, (Tomado y modificado de SENASICA, 2021)^{55,56}.

No es posible diferenciar la enfermedad sin pruebas diagnósticas de laboratorio.

▪ **Muestras para el diagnóstico:**

La muestra adecuada dependerá del tipo de prueba que se esté planeando realizar, el curso que la enfermedad está tomando, el tiempo que ha transcurrido desde el ingreso del virus, el propósito de la toma de muestra ya sea diagnóstico o vigilancia epidemiológica, a qué tipo de laboratorio se mandará la muestra, entre otras consideraciones (*Pikalo J, 2021*)⁵⁷.

Como el virus de la PPA se replica principalmente en células del sistema fagocítico mononuclear, cuando se sospecha de la presencia de la enfermedad, las muestras más adecuadas para mandar al laboratorio para pruebas en donde se quiere detectar al virus directamente son: sangre con anticoagulante como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), así como muestras de bazo, nódulos linfáticos, hígado y tonsilas. Por otro lado, se ha visto que los efectos inhibitorios de la qPCR son menores en muestras de suero que en la sangre con anticoagulante (*Pikalo J, 2021*)⁵⁷. Las muestras deben ser conservadas y transportadas en el estado más frío posible sin congelarse, si esto no fuera posible, será necesario enviar la muestra en el medio de transporte salina glicerol, aunque este puede disminuir la cantidad de virus activo para su aislamiento (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸.

Para las pruebas serológicas se prefiere el suero a la sangre entera con EDTA, ya que el suero es apto para cualquier prueba de anticuerpos (*Pikalo J, 2021*)⁵⁷ y, además, es posible utilizar también muestras de saliva, la cual es mucho más sencilla de obtener disminuyendo el estrés tanto en los animales como en las personas que toman la muestra y es más representativa para un diagnóstico grupal que una muestra de suero individual (*Giménez-Lirola, 2016*)⁵⁹.

Para el jabalí silvestre se han evaluado las muestras de heces, pero se tienen muchas limitaciones para el diagnóstico, por lo que se ha optado por utilizar hisopados de sangre, o muestras de órganos de animales muertos o procedentes de cacería (*Pikalo J, 2021*)⁵⁷.

- **Pruebas directas:**

Debido a las consecuencias agudas que presenta el VPPA, contar con métodos eficientes y efectivos para una detección temprana de la enfermedad es indispensable. Las pruebas para la detección directa del virus son vitales para una rápida implementación de las medidas de control y erradicación.

Para un diagnóstico virológico confiable, idealmente se necesitará más de una prueba para confirmar el diagnóstico. Por un lado, la detección del genoma

mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), detección de antígeno viral mediante un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA por su acrónimo en inglés) de antígeno o mediante la prueba inmunofluorescencia directa (DIF) y la detección directa del virus mediante su aislamiento. Sin embargo, hay muchos países con la presencia de la enfermedad en los que no es posible realizar todas las pruebas, por la inversión económica, o la falta de equipo necesario para realizarlas. Las pruebas más baratas son la ELISA y la DIF, pero estas muestran una sensibilidad significativamente menor que una PCR, es decir, que es posible que no detecte la mayor cantidad de verdaderos positivos.

- Detección del genoma del VPPA: Algo importante a considerar cuando se desarrollan oligonucleótidos específicos para las pruebas moleculares, es que estos deben ser seleccionados de áreas del genoma lo suficientemente conservado para permitir que se detecte todos los genotipos del VPPA, pero lo suficientemente diferentes a otras especies virales que están cercanamente relacionados para evitar una reacción cruzada (por ejemplo con el virus de la Fiebre Porcina Clásica, el virus del PRRS, o el Circovirus porcino).

Actualmente la PCR es la “prueba de oro” para la detección temprana de la enfermedad debido a su alta sensibilidad (detecta la mayor cantidad de verdaderos positivos) y especificidad (identifica como negativos a los verdaderos negativos), y por su amplio rango de muestras que pueden ser utilizadas (sangre en EDTA, órganos y plasma) para la detección del genoma viral en cerdos domésticos, jabalíes y garrapatas, además, la qPCR es la prueba estándar en los laboratorios de referencia de la OMSA ya que detecta un amplio rango de cepas de los 22 diferentes genotipos, aquellas que no generan hemadsorción y las que tienen una baja virulencia (WOAH, 2019)⁵⁴.

La detección del ADN mediante la prueba de PCR es la forma más rápida, ya que se puede tener el diagnóstico en algunas horas posterior a la recepción de la muestra, además, es la forma más sensible de detectar la presencia del agente viral en animales infectados en una etapa temprana de la enfermedad y es útil

para aquellas muestras que no son viables para el aislamiento viral debido a cierta degradación de la misma. Los cerdos que se recuperan de la enfermedad o que presentan la forma crónica, pasan por un estado de viremia largo de varias semanas que hacen a la PCR útil para detectar cepas de baja o moderada virulencia (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸.

Se han desarrollado diferentes pruebas para el VPPA de la PCR convencional y la qPCR, todas tienen como “primer” la región altamente conservada VP72 que codifica para la principal proteína viral, lo que permite un alto potencial de detección de cualquier cepa del VPPA. (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

Diferentes pruebas moleculares se han utilizado para el diagnóstico de la PPA:

1. **PCR convencional:** Se ha descrito la PCR convencional para el diagnóstico de la PPA, pero esta ha sido reemplazada por la qPCR, aunque en algunos laboratorios menos desarrollados se sigue utilizando la PCR convencional a falta del equipo necesario para realizar la qPCR (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸.

Por recomendación de la OMSA la PCR convencional no debe utilizarse ya que muestra menor sensibilidad en la detección de las cepas del genotipo II circulante de alta virulencia (*WOAH, 2019*)⁵⁴. Esto se debe a una discordancia en un nucleótido cercano a la terminación 3' del primer reverso de los virus circulantes (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

2. **qPCR o PCR en tiempo real:** La PCR en tiempo real es una prueba que se ha convertido en la prueba de diagnóstico estándar en varios países.

La qPCR detecta amplificaciones de secuencias de ADN específicas mediante señales fluorescentes de secuencias de oligonucleótidos específicas y que tiene algunas ventajas sobre la PCR convencional, con la qPCR es más rápido obtener resultados, y la sensibilidad y especificidad son considerablemente mayores porque es más precisa en identificar los fragmentos del ADN, se reduce la probabilidad de contaminación cruzada por ser un sistema cerrado y ofrece un resultado cuantitativo (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸.

La qPCR de la OMSA (TaqMan®PCR assay) y la qPCR de Universal probe library, son las pruebas que más se utilizan en los laboratorios de referencia a nivel

mundial, aunque gran cantidad de kits comerciales se han desarrollado a lo largo del tiempo (Tetracore Inc.; Ingenasa S.A; Indical Bioscience; Thermo Fisher; IDDEX; IdVET; Bio-X diagnosis) todos estos kits comerciales representan una alternativa con un cierto grado de homogeneidad en los resultados, pues cada kit debe ser validado siguiendo las recomendaciones internacionales para asegurar que son específicos, sensibles, precisos, reproducibles y que funcionen en casos agudos (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

La mayoría de las pruebas han sido diseñadas para la región de la VP72, que es la región altamente conservada que codifica para la proteína principal P72 para poder detectar potencialmente cualquier cepa del VPPA (*Wang Y, 2020*)⁶⁰.

3. **PCR multiplex:** Han sido desarrollados para la detección simultánea, y para diferenciar en una sola prueba al VPPA con otros patógenos del cerdo como el VFPC. Son especialmente útiles en la vigilancia de áreas libres de PPA, pero con alto riesgo de ingreso de ambas enfermedades, y en casos de zonas con co-circulación de ambos virus, aunque es importante destacar que la sensibilidad disminuye en comparación con pruebas únicas para cada enfermedad (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

Además, la PCR multiplex no solo se ha desarrollado para detectar diferentes patógenos, como es posible amplificar varias secuencias de ADN simultáneamente utilizando múltiples oligonucleótidos específicos, también es posible correr una prueba para diferenciar una cepa de campo de otras cepas modificadas mediante la eliminación de un gen, lo que permitiría diferenciar animales infectados naturalmente con una cepa de campo de animales inmunizados con alguna cepa atenuada (*Lin Y, 2020*)⁶¹.

4. **Microarreglos:** La técnica de microarreglos de ADN se basa en la hibridación de sondas cortas que se unen a secuencias cortas de regiones concretas del ADN de la muestra colocadas sobre un soporte sólido. Estas sondas emitirán fluorescencia que será lo que se detecte en un analizador. La detección de ADN por microarreglos permite analizar simultáneamente un gran número de secuencias de ácidos nucleicos de múltiples patógenos de una única vez (*Xia Y-J, 2022*)⁶².

5. **LAMP:** El método LAMP (por sus siglas en inglés loop mediated isothermal amplification) se ha desarrollado para amplificar ácidos nucleicos bajo condiciones de isoterma y es una alternativa más barata que la qPCR, por lo que puede ser utilizada en laboratorios no especializados que carecen del equipo pertinente; por otro lado, resulta útil en condiciones de campo como prueba rápida (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸. La sensibilidad es buena en casos donde hay presencia de signos clínicos y puede funcionar en casos agudos, pero no se recomienda para animales en recuperación o con enfermedad crónica sin signos ya que el nivel de detección del genoma es significativamente menor que la qPCR (*Wang D, 2020*)⁶³.
- Prueba de hemadsorción (HAD): Es una prueba que se basa en el hecho de que el VPPA es capaz de generar hemadsorción, esto significa que los eritrocitos porcinos se adhieren a la superficie de monocitos o macrófagos porcinos infectados con el VPPA, y mientras más virus exista, se verá más el efecto de hemadsorción, es decir, es posible medir el título de virus infectante en unidades de hemadsorción (UHA) (*Malogolovkin A, 2022*)⁶⁴. Este efecto de hemadsorción se diferencia de la hemoaglutinación debido a que la proteína de la envoltura llamada hemaglutinina, que en el caso del VPPA es la proteína CD2v, se une a una superficie celular (de monocitos o macrófagos en este caso) en lugar de al ácido siálico de las glicoproteínas de los eritrocitos que ocasiona que los glóbulos rojos se aglutinen entre ellos.

Un resultado positivo de la prueba de HAD es definitivo para el diagnóstico de PPA. La prueba se lleva a cabo mediante el manual de la OMSA, una muestra de sangre o de suspensiones de tejido se inocula en un cultivo celular primario de médula ósea porcina, leucocitos o macrófagos alveolares.

El resultado de la prueba puede tardar hasta 6 días para confirmar un diagnóstico negativo, pero si la muestra tiene gran cantidad de virus, la hemadsorción se puede observar en las primeras 24 horas. Además, han emergido cepas virulentas que carecen del efecto de hemadsorción y el efecto citopático, lo que complica la

credibilidad de la prueba, dando posibles falsos negativos. Otra desventaja de la prueba es que es necesario un cultivo celular primario para el procedimiento (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸.

Esta prueba es recomendada como prueba de referencia para confirmar el resultado de resultados previos de ELISA, PCR, DIF u otros métodos de diagnóstico.

- Aislamiento viral: El aislamiento viral es una prueba crítica principalmente para el diagnóstico de pruebas de campo, donde si el VPPA está presente, este se va a replicar en los cultivos celulares y se verá un efecto citopático.

A pesar de que junto a la prueba HAD, se utiliza como prueba confirmatoria, las pruebas que se han hecho de muestras de jabalí silvestre son irregulares comparadas con la prueba de PCR, esto se debe a que las muestras en jabalí se toman principalmente de animales encontrados muertos o procedentes de cacería. Además, tanto el aislamiento viral como la prueba de HAD son costosas y requieren de un equipo especializado y personal capacitado. Por otro lado, se necesita más investigación para establecer otras líneas celulares potenciales para el diagnóstico de la PPA (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

- Detección de antígeno viral: Las pruebas que detectan un antígeno viral se han utilizado para un diagnóstico presuntivo, y siempre deben ser acompañadas de otras pruebas para confirmar el diagnóstico definitivo.

Entre las pruebas que se utilizan están la DIF que detecta antígenos virales en laminillas o crio secciones de tejidos del animal infectado, los antígenos intracelulares son detectados por anticuerpos conjugados específicos, después gránulos o cuerpos de inclusión fluorescentes aparecerán en el citoplasma de células infectadas. Esta prueba es rápida y tiene alta especificidad y sensibilidad tanto para cepas que generan o no hemadsorción en la forma hiperaguda o aguda (*Gallardo C, 2019*)⁵³. Sin embargo, es importante mencionar que la prueba pierde sensibilidad en la forma subaguda o crónica de la enfermedad, ya que después de la primera semana post-infección debido a la formación de complejos antígeno-

anticuerpo en los tejidos de los cerdos infectados que bloquean la interacción del antígeno del VPPA con el conjugado de la prueba (*Oura CAL, 2013*)⁵⁸.

Los antígenos del VPPA también pueden ser detectados mediante una prueba de ELISA de antígeno, que solo se recomienda utilizar en la forma aguda de la enfermedad. Diferentes tipos de pruebas de ELISA se han probado para el diagnóstico de la PPA, ELISA directas, indirectas y tipo sándwich con anticuerpos monoclonales o policlonales, pero actualmente no están en uso. La única prueba ELISA de antígeno comercial que está aprobada actualmente es la ELISA INGEZIM, PPA DAS, Ingenasa España que permite el uso de suero y tejido para procesar; sin embargo, las pruebas demuestran que la sensibilidad es significativamente inferior a la prueba de PCR, por lo que el uso de la ELISA solo debe ser utilizada como una prueba de rebaño y debe ser combinada con otra prueba serológica o virológica (*Gallardo C, 2019*)⁵³.

- Pruebas indirectas:

Debido a la presentación aguda de la enfermedad, muchos animales mueren antes de que sea posible producir anticuerpos en contra del virus que puedan ser detectados y utilizados para el diagnóstico; sin embargo, aquellos animales que sobreviven y se recuperan de la infección o los que cursan la enfermedad de manera crónica, son capaces de producir anticuerpos en contra del VPPA y que pueden ser detectados tempranamente desde el día 7 post infección y persisten por varios meses o incluso años (*Gallardo C, 2019*)⁵³. Debe destacarse que cuando los cerdos se infectan por cepas no virulentas o de baja virulencia, las pruebas serológicas pueden ser el único modo de detectar a los animales infectados (*WOAH, 2019*)⁵⁴.

Las pruebas serológicas son las más utilizadas para el diagnóstico debido a su bajo costo y su simplicidad en cuanto al equipo necesario y la capacitación para su realización, para la PPA el diagnóstico serológico resulta relevante ya que no existen vacunas para la enfermedad por lo que la presencia de anticuerpos contra el VPPA siempre es prueba de infección (*Gallardo C, 2019*)⁵³. Por otro lado, las pruebas serológicas son especialmente útiles para la vigilancia epidemiológica en

la detección de animales supervivientes y esclarecer las características epidemiológicas de la epidemia, por ejemplo, desde hace cuánto tiempo el virus ingresó en la granja o detectar cepas de baja virulencia (*Sánchez Vizcaíno, 2012*)⁷.

- **ELISA:** Es la prueba serológica más utilizada, pues es capaz de detectar los anticuerpos del VPPA en suero y plasma. Las muestras que den positivo en la prueba de ELISA deben siempre confirmarse con otras pruebas, como la inmunofluorescencia directa o indirecta (IFAT) (*Sánchez Vizcaíno, 2012*)⁷.

Actualmente, se dispone de varios kits comerciales de ELISA basados en un formato de competición o indirecto para la detección de anticuerpos contra el VPPA y validados para su uso en distintas situaciones epidemiológicas (*WOAH, 2019*)⁵⁴. La ELISA indirecta se ha mejorado por lo que tiene una mayor sensibilidad cuando se utilizan muestras de suero obtenidas en fases tempranas de la infección, lo cual se ha conseguido ajustando el tiempo de incubación, las temperaturas de incubación, los tampones, las concentraciones del antígeno y las muestras, así como el tipo y concentración del conjugado y el sustrato (*WOAH, 2019*)⁵⁴.

La prueba de ELISA indirecta puede utilizar como muestra tanto el suero como fluidos orales que son mucho más fáciles de obtener y útiles para el diagnóstico (*Giménez-Lirola, 2016*)⁵⁹.

- **Pruebas confirmatorias:** Cuando la PPA es endémica, el diagnóstico de casos sospechosos de enfermedad puede realizarse mediante una prueba serológica estándar (ELISA), siempre combinada con una prueba serológica alternativa (IFAT, IPT) o una prueba de detección de antígeno.

1. **Prueba de inmunoperoxidasa indirecta (IPT):** La IPT es una técnica útil para determinar la formación de complejos de anticuerpo-antígeno a través de la acción de la enzima peroxidasa. Las células Vero o MS son infectadas, se fijan y se utilizan como antígenos para

determinar la presencia de los anticuerpos específicos contra la PPA (WOAH, 2019)⁵⁴.

La IPT debe utilizarse como una prueba confirmativa para sueros procedentes de zonas libres de PPA que son positivos en el ELISA, y para sueros de zonas endémicas que dan resultados dudosos en el ELISA. Dada su superior sensibilidad y su rendimiento, es la mejor prueba para analizar muestras de sangre, líquidos o tejido exudado (Gallardo et al., 2019)³⁷.

2. **Prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFAT):** Esta prueba debe utilizarse como prueba confirmativa para sueros de zonas consideradas libres de la PPA y que den un resultado positivo en el ELISA, y para sueros de zonas endémicas que den un resultado ambiguo en el ELISA (Gallardo et al., 2019)³⁷.
3. **Prueba de inmunotransferencia (IBT):** Esta prueba debe utilizarse como alternativa a la IFA y la IPT para confirmar resultados dudosos de sueros sospechosos. Proporciona resultados adecuados en el caso de muestras débilmente positivas en la detección de anticuerpos contra la PPA a partir de la segunda semana post-infección, pues reacciona con anticuerpos específicos a partir de los 9 días tras la infección (WOAH, 2019)⁵⁴.

Tabla 5: Pruebas diagnósticas para la PPA.

Tipo de prueba	Pruebas primarias	Pruebas complementarias
Pruebas para detectar al virus	qPCR	ELISA para detección de antígeno
		Inmunofluorescencia directa
	Aislamiento viral	Prueba LAMP
		Prueba de hemadsorción
		PCR mltiplex / microarreglos
Pruebas para detectar anticuerpos	ELISA INDIRECTA	Inmunoperoxidasa indirecta
		Inmunofluorescencia indirecta
		Inmunotransferencia

9. VACUNACIÓN:

Aun cuando el virus de la PPA se identificó como una enfermedad de alta morbilidad y mortalidad desde 1921 y que actualmente se trata de una enfermedad de reporte obligatorio debido a las grandes consecuencias económicas y sanitarias que el virus ocasiona, el desarrollo de vacunas para su control ha sido especialmente difícil.

Actualmente no existe una vacuna efectiva para el virus de la PPA porque su desarrollo se ha dificultado por diferentes razones: el virus tiene un nivel de complejidad grande por lo que solo se conoce de manera parcial la estructura y composición del virus, su gran tamaño (200nm) y su gran genoma (170-193 kb) son características que hacen difícil su estudio, el conocimiento sobre genes y proteínas virales es escaso, el mecanismo para el desarrollo de la respuesta inmunitaria no está bien entendido aún y hay brechas en el entendimiento de la interacción virus – hospedero; por otro lado, está la alta mortalidad de hospederos como el cerdo doméstico y el jabalí, no se generan anticuerpos neutralizantes, gran variación genética entre cepas, falta de información sobre protección cruzada entre cepas y alta dificultad en obtener una línea celular estable que permita el crecimiento viral y su estudio *in vitro* (Muñoz-Pérez C, *et al*, 2021)⁶⁵.

Por otro lado, el desarrollo de vacunas para el control de la PPA ha sido a lo largo de la historia poco atractivo para la industria farmacéutica: por un lado, la enfermedad se mantuvo endémica en el continente Africano por mucho tiempo y, por el otro lado, países libres de PPA han implementado una política de no vacunación contra enfermedades de notificación obligatoria de acuerdo a la OMSA. Sin embargo, la entrada del virus a China en 2018 ha cambiado completamente la visión que se tenía en cuanto a la necesidad de una vacuna eficiente para el control de la PPA y a pesar de todas las limitaciones, algunos laboratorios que han trabajado en el desarrollo de vacunas para esta enfermedad, han contribuido con grandes avances para lograr el objetivo (Bosch-Camós L, *et al*, 2020)⁶⁶.

Las características ideales para la generación de una vacuna sería que esta fuera eficiente es decir capaz de ofrecer protección a animales susceptibles, segura para el ambiente, para animales vacunados y para aquellos otros animales con los que tengan contacto, debe ser una vacuna DIVA (Differentiate Infected from Vaccinated Animals), que otorgue protección cruzada para diferentes virus del mismo genotipo o idealmente para los 24 genotipos, debe ser capaz de producirse en gran escala por lo que es necesaria una línea celular estable y de calidad, y debe ser compatible para inmunizar animales silvestres como los jabalíes, todo esto para lograr para el control de la PPA que actualmente representa la principal amenaza global en el ámbito de salud y sanidad animal (*Bosch-Camós L, et al, 2020*)⁶⁶.

A lo largo de la historia, se han planteado diferentes tipos de vacunas para enfrentar el problema de las cuáles se han obtenido diferentes resultados:

- Vacunas tradicionales:

1. Vacunas inactivadas:

Las vacunas inactivadas se han generado a partir de extractos de órganos como el bazo, manejados con calor y sustancias químicas como el cristal violeta, acetiletlenamina y gliceraldehido, entre otros. Se ha visto que los cerdos vacunados con vacunas inactivadas generan anticuerpos en suero y disminuyen ligeramente la viremia y las lesiones en el bazo, pero este tipo de vacunas no protegen a los animales en un desafío. Solo algunos individuos logran sobrevivir al desafío homólogo, pero todos mueren ante un desafío heterólogo (*Muñoz-Pérez C, et al, 2021*)⁶⁵.

Las vacunas inactivadas son interesantes en el ámbito de seguridad, ya que la vacuna no genera signos ni lesiones en los cerdos vacunados, pero están lejos de otorgar una efectividad completa. A pesar de eso, diversos estudios y estrategias han sido propuestos para aumentar la efectividad de las vacunas inactivadas, por ejemplo, el uso de altas dosis de antígeno. El uso de altas dosis de virus

inactivado ha sido relacionado con el incremento de la respuesta inmune y de la protección otorgada ante un desafío.

Sin embargo, Cadenas-Fernández et al, demostró en un estudio que incluso con altas dosis de virus inactivado, los cerdos no presentaron ningún signo clínico durante el periodo post vacuna, pero al enfrentarse a un desafío mortal, el nivel de protección otorgado no fue suficiente para su supervivencia. Por todos los resultados obtenidos en este y otros estudios, las vacunas inactivadas parecen no ser una opción para el desarrollo de una vacuna comercial segura y eficiente para la PPA (Cadenas-Fernández E, et al, 2021)⁷⁷.

2. Vacunas atenuadas:

Comparadas con otro tipo de vacunas, las vacunas activas atenuadas para la PPA han mostrado tener una protección inmune más fuerte, de un 0-70%, mientras que las vacunas de subunidades han tenido una eficacia del 0-60% y las vacunas con vectores virales de un 0-50% (Liu L, 2021)⁶⁷. Además, las vacunas activas atenuadas han mostrado protección homóloga completa y protección heteróloga parcial, lo que representa la mejor apuesta para una futura vacuna eficiente para el control y prevención de la PPA (Wang T, 2021)⁶⁸.

Las vacunas activas atenuadas son aquellas que mediante métodos físicos o químicos, y mediante la modificación genética, es posible disminuir la patogenicidad de una cepa, pero conservando su inmunogenicidad (Liu L, 2021)⁶⁷. Existen diferentes tipos de vacunas atenuadas mediante diferentes métodos:

- **Vacunas atenuadas naturalmente:** La atenuación de una cepa puede ocurrir de manera natural y espontánea durante un brote epidémico de PPA en una población porcina mediante la reducción de la virulencia y manteniendo o no la capacidad de hemadsorción (Wang T, 2021)⁶⁸.

Algunas cepas atenuadas naturalmente se han aislado de garrapatas y cerdos con la forma crónica de la enfermedad, por ejemplo las cepas OUR T88/3 y NH/P68. En general, la protección que otorga una vacuna activa atenuada naturalmente contra una cepa virulenta homóloga, va desde un 66% a un 100% dependiendo de la cepa utilizada para el desafío, la dosis y ruta de aplicación (Liu L, 2021)⁶⁷.

Diversos estudios con vacunas atenuadas naturalmente han demostrado que después de la aplicación, la vacuna genera tanto anticuerpos y linfocitos T CD8 citotóxicos ambos importantes para la protección y, que además, fueron efectivas tanto para un desafío homólogo como para cepas heterólogas; entonces esto indica que es posible generar una vacuna efectiva que además produzca protección cruzada entre diferentes cepas e incluso genotipos.

Sin embargo, a pesar de la efectividad de este tipo de vacunas ante un desafío con una cepa virulenta, también se han visto efectos secundarios en los cerdos vacunados. Por ejemplo, experimentos hechos con la cepa NH/P68 mostraron que algunos cerdos vacunados desarrollaron lesiones necróticas en piel, viremia y fiebre en la última etapa de la enfermedad, pero con altos títulos de anticuerpos; por otro lado, los cerdos asintomáticos no presentaron ni viremia ni fiebre, la concentración de células NK fue alta, pero el título de anticuerpos fue muy bajo. La experimentación con la cepa OUR T88/3 produjo una protección del 83% – 100%, pero los animales vacunados desarrollaron la forma crónica de la enfermedad, del 25%–47% de los cerdos generaron fiebre y edema en articulaciones (*Liu L, 2021*)⁶⁷.

El principal problema para el desarrollo de este tipo de vacunas es la seguridad y los efectos secundarios que producen a corto y largo plazo, esto indica que cierto grado de virulencia se mantiene presente en las cepas atenuadas, por lo que la eliminación de genes asociados a la virulencia de cepas naturalmente atenuadas podría mejorar la seguridad de estas vacunas (*Wang T, 2021*)⁶⁸.

- ***Vacunas atenuadas mediante pases en cultivo celular:*** Otra forma de generar cepas atenuadas es a partir de pases consecutivos en células heterólogas e incluso diferentes hospederos.

Al inicio del brote en Europa, se utilizaron líneas celulares de médula ósea y riñón porcino para atenuar las cepas del virus de la PPA, y a pesar de los buenos resultados en el laboratorio, las pruebas en campo no generaron inmunidad

protectora en los cerdos vacunados, generando en algunos de ellos efectos secundarios como neumonía y la muerte.

A lo largo del tiempo, se han utilizado otro tipo de cultivos celulares como células Vero y células COS-1, entre otras. Diferentes cepas necesitan diferente cantidad de pases en diferentes tipos de cultivos celulares para perder patogenicidad, por ejemplo la cepa Stavropol 01/08 fue atenuada después de 24 y 33 pases en células A4C2/9k y después de 20 pases en células CV-1, la cepa perdió patogenicidad, pero no protegió a los cerdos de una infección. Por otro lado, la cepa altamente virulenta del genotipo II, ASFV Georgia (ASFV-G) perdió su patogenicidad e inmunogenicidad después de 120 pases en células Vero. Por esta razón, la inmunogenicidad y eficacia de las vacunas atenuadas mediante pase celular debe ser investigada y ponerse a prueba en cerdos (*Wang T, 2021*)⁶⁸.

Otro problema para el desarrollo de una vacuna contra el virus de la PPA, es que a pesar de que hay algunas buenas candidatas para vacuna contra la cepa virulenta ASFV-G y sus derivados (3-6, 8, 11), la producción comercial en grandes cantidades se ve detenida debido a que este virus solo se replica eficientemente en macrófagos primarios de cerdos. Entonces, para lograr que una cepa del virus de la PPA se adapte a una línea celular estable, son necesarios una serie de pases en cultivo celular, además, de una modificación significativa de su genoma, estas modificaciones implican eliminación de genes y cambios en su fenotipo. Un ejemplo es que la cepa ASFV-G necesita perder del 10-15% de su genoma para poder replicarse en células Vero, que resulto en casi una completa perdida de la habilidad de replicarse en macrófagos de cerdo, es decir, es una cepa 100% atenuada para el cerdo doméstico. (*Borca MV, 2021*)⁶⁹.

En 2020, Borca et al, desarrolló una candidata de vacuna activa atenuada ASFV-G-DI177L a partir de la eliminación del gen I177L de la cepa ASFV-G (6), esta vacuna mostró ser segura después de su aplicación a bajas y altas dosis, además, fue eficiente por su alto grado de protección en un desafío ante la cepa virulenta ASFV-G; sin embargo, esta se produce únicamente en macrófagos primarios de cerdo. Para 2021, desarrollaron una variante ASFV-G-DI177L/DLVR mediante una

eliminación en la región variable izquierda del genoma, esto permitió su replicación en células epiteliales porcinas Plum Island (PIPEC) la cual es una línea celular porcina estable. Esta nueva candidata es bastante similar en cuanto a seguridad, inmunogenicidad y eficacia que la ASFV-G-DI177L, lo que la convierte en una de las mejores candidatas capaces de producirse a nivel comercial (*Borca MV, 2021*)⁶⁹.

- ***Vacunas atenuadas por eliminación de genes:*** La eliminación de genes de una cepa del virus de la PPA para su atenuación ha sido decisivo en la investigación para generar una vacuna activa atenuada contra la PPA, pues han demostrado que otorgan protección efectiva para cepas virulentas en cerdos.

Los virus genéticamente modificados se basan en la supresión de genes asociados a la virulencia del mismo para producir fenotipos atenuados que ,además, induzcan una respuesta inmune en los cerdos (*López E, 2020*)⁷⁰.

Por ejemplo, la vacuna activa atenuada BA71 Δ CD2v, de la cual se eliminó el gen CD2v puede ofrecer protección contra un desafío homólogo y un heterólogo de la infección, e incluso genero cierto grado de protección ante un desafío con los genotipos XIX y IX, por lo que se confirma que la inmunidad cruzada no solo depende de similitudes en su secuencia, sino que es una característica multifactorial. El nivel de protección que se observó fue dosis dependiente y la inmunidad cruzada que se obtuvo se debe a la capacidad de la vacuna BA71 Δ CD2 de inducir la producción de células CD8+ capaces de reconocer diferentes cepas. Además, los animales inmunizados con esta vacuna, sobrevivieron a un desafío ante la cepa virulenta Georgia 2007 del genotipo II (*Monteagudo PL, 2017*)⁷¹.

Otro ejemplo es la vacuna ASFV-G- Δ I177L del genotipo II, generada a partir de la eliminación del gen asociado a virulencia I177L ha sido una opción segura y altamente eficiente en algunos estudios, de los que se sabe que existe la misma eficacia tanto en aplicación intramuscular como oro-nasal. La eliminación de este gen, genera una atenuación completa del virus en los cerdos. Además, los cerdos

inoculados se mantienen sin signos clínicos durante un periodo de observación de 28 días. Todos los animales vacunados tuvieron bajos títulos de viremia, no hubo transmisión viral y se generó una fuerte y específica respuesta humoral. Esta es una de las más importantes candidatas para una vacuna que proteja ante la cepa Georgia 2007, que actualmente está devastando la porcicultura de Europa y Asia (*Borca MV, 2020*)⁷².

El grupo de investigación China ha generado la vacuna HLJ/18-7GD, de la cepa virulenta HLJ/18 del genotipo II, mediante la eliminación de genes: MGF505-1R, MGF360-12L, MGF360-13L, MGF360-14L, MGF505-2R, MGF505-3R, y CD2v. Esta vacuna demostró ser segura y protectora en animales SPF (Libres de Patógenos Específicos) (*Chen W, 2020*)⁷³.

Ahora del genotipo II, la eliminación de los genes CD2v, NL y UK ha demostrado generar atenuación completa del virus y generar protección ante un desafío homólogo con la cepa virulenta (*Ramírez-Medina E, 2019*)⁷⁴.

A pesar de que existen diferentes investigaciones que mediante la eliminación de ciertos genes, se logra atenuar las cepas del virus de la PPA, hasta ahora la relación de estos virus con la virulencia está lejos de ser totalmente clara. Generalmente al eliminar diferentes genes asociados a virulencia, genera una sobre atenuación de la cepa viral lo que resulta en una disminución de la respuesta inmune que generan los animales. Por esta razón, los esfuerzos por obtener una vacuna activa atenuada que ,además, sea segura y eficaz, deben estar encaminados en encontrar aquellos genes asociados a la virulencia que puedan ser eliminados sin afectar la inmunogenicidad de la misma, este es el verdadero reto para el futuro de las vacunas atenuadas recombinantes (*Wang T, 2021*)⁶⁸.

Tabla 6: Progreso en el desarrollo de vacunas activas atenuadas para la PPA. (Tomado y modificado de Wang T, 2021)⁶⁸.

Cepa	Genotipo	Estrategia de atenuación	Vacuna activa atenuada candidata	Cultivo celular utilizado
NH/P68	I	Natural	NH/P68	PBMs
OURT88/3	I	Natural	OURT88/3	BMs
Lv17/WB/Rie1	II	Natural	Lv17/WB/Rie1	PBMs
BA71	I	DVAG (CD2v)	BA71 Δ CD2v	COS-1
HLJ/18	II	DVAG (MGF505-1R, MGF360-12L, MGF360-13L, MGF360-14L, MGF505-2R, MGF505-3R y CD2v).	HLJ/18-7GD	PAMs
Georgia 2007	II	DVAG (I177L)	ASFV-G- Δ I177L	PAMs
ASFV-G- Δ I177L	II	DVAG (I177L) y pases celulares.	ASFV-G- Δ I177L/ Δ LVR	PIPEC
ASFV-SY18	II	DVAG (CD2v y UK)	ASFV-SY18- Δ CD2v/UK	PAMs
ASFV-SY18	II	DVAG (I226R)	SY18 Δ I226R	PAMs
Georgia 2010	II	DVAG (A137R)	ASFV-G- Δ A137R	PAMs

(DVAG)= Eliminación de genes asociados a virulencia; (PBMs)= Monocitos/macrófagos porcinos; (BMs)= Células de médula ósea porcina; (COS-1)= Células de tejido renal de mono; (PAMs)= Macrófagos alveolares primarios porcinos; (PIPEC)= Células epiteliales porcinas de Plum Island (línea celular de riñón fetal porcino).

- Vacunas recombinantes:

- 1. Vacunas ADN:**

Las vacunas de ADN son capaces de generar inmunidad celular mediada por linfocitos T citotóxicos, estos juegan un rol importante en la inmunidad para la PPA. Para las vacunas ADN también se utilizan como objetivo las proteínas p54 y p30 junto con otros antígenos como el SLA-II, los resultados mostraron que la respuesta inmune que incluía en algunos casos tanto anticuerpos específicos y linfocitos T, ya que este tipo de vacuna simula una infección viral y son bastante potente a nivel celular, pero no fueron efectivos ante un desafío. Los pocos

animales supervivientes tenían en común la presencia de linfocitos T citotóxicos, pero sin anticuerpos neutralizables detectables (*Gaudreault NN, 2019*)⁷⁵.

2. Vacunas VLPs partículas tipo virales (subunitarias):

Otro tipo de vacunas se generan a partir de antígenos específicos del virus como ciertas proteínas, péptidos o polisacáridos. Este tipo de vacunas tienen como principal objetivo inducir la respuesta inmune humoral mediante la generación de anticuerpos neutralizantes que identifiquen un antígeno específico de la partícula viral (*Gaudreault NN, 2019*)⁷⁵.

En el caso del virus de la PPA, se han utilizado proteínas estructurales como la p54, p30, p12, p72, CD2v y sus combinaciones para la generación de vacunas de antígeno viral. Se ha demostrado que la adsorción viral se previene con anticuerpos dirigidos para la p54 y la p72; por otro lado, la endocitosis se detiene con anticuerpos para la p30. A pesar de esto, el efecto de las vacunas de subunidades referente a anticuerpos neutralizantes en el caso de la PPA es aún controversial. Esto se debe a que en diversos experimentos de campo la protección que ofrecen estas proteínas no es suficiente ante desafíos con cepas altamente virulentas (*Turlewicz-Podbielska H, 2021*)⁷⁶.

3. Vacunas de vector viral:

Las vacunas de vector viral son aquellas generadas a partir de la inclusión de genes de un microorganismo patógeno al genoma de otro microorganismo usado como vector. Estos genes transferidos codifican para antígenos protectores para una enfermedad en específico. Esta es una estrategia para generar tanto inmunidad humoral como celular de manera segura, ya que se eliminan o se reemplazan los genes relacionados a la virulencia o bien se impide la replicación del vector, además, los vectores virales capaces de codificar inmunógenos que sirvan como marcadores vacunales, harían posible la diferenciación entre animales vacunados e infectados (DIVA).

Para la PPA, las vacunas activas recombinantes de vector viral se han experimentado con diferentes virus como el virus de la Pseudorabia, vaccinia virus Ankara, Alfavirus y Adenovirus (*Turlewicz-Podbielska H, 2021*)⁷⁶.

A pesar de todas las ventajas que se han visto mediante la aplicación de una vacuna de vector viral en los animales en diferentes estudios, como la generación de altos títulos de anticuerpos, proliferación de células T, secreción de IFN- γ e IL-4, en ninguno de ellos se ha probado aún la eficacia ante un desafío con una cepa de alta virulencia. (*Gaudreault NN, 2019*)⁷⁵.

- Estrategias de vacunación:

.Otro aspecto a considerar cuando se plantea la generación de una vacuna contra el virus de la PPA, es que también debe ser efectiva para el jabalí ya que este animal representa un eslabón importante de la epidemiología y diseminación del virus. (*Ilustración 15*)

Las vacunas dirigidas al jabalí deben ser estrictamente probadas en jabalí y debido a que la aplicación inyectada de una vacuna para jabalí no es una opción viable, es necesaria una presentación comestible que sea estable y disponible para los jabalíes en vida silvestre. Contradictoriamente, casi todos los estudios de vacunación en jabalí se han hecho con vacunas inyectables, el primer estudio con una vacuna comestible fue realizada por Barasona et al, que utilizó el genotipo II con el uso de una cepa naturalmente atenuada Lv17/WB/Rie1217, que produjo 92% de protección ante un desafío con la cepa Arm07. Ningún animal presentó signos ni lesiones, pero el estudio fue realizado con una cantidad muy pequeña de animales (12 jabalíes), además, el estudio demostró que los animales probados con esta vacuna oral, fueron capaces de diseminar el virus vacunal, lo que por una parte, quiere decir que es posible ampliar el rango de animales vacunados sin la necesidad de producir grandes cantidades del inmunógeno, pero por otro lado, es posible convertir a los jabalíes en portadores del virus (*Turlewicz-Podbielska H, 2021*)⁷⁶.

Posteriormente, Borca et al, con su cepa atenuada ASFV-G- Δ I177, realizó experimentos mediante la aplicación de la vacuna vía oro-nasal que resultó en una eficiencia similar a la aplicación intramuscular y, además, se sugiere que los animales vacunados no diseminaron virus suficiente para infectar cerdos susceptibles después de 28 días de contacto, lo que sugiere que esta vacuna

podría tener potencial para la vacunación de cerdos silvestres (*Turlewicz-Podbielska H, 2021*)⁷⁶.



Ilustración 18: Uso de cebos para la aplicación de vacuna vía oral para la PPA en jabalíes (Tomado de Relimpio D)⁷⁸.

Los resultados negativos en la eficacia de vacunas inactivadas y las vacunas de subunidades podrían explicarse por el hecho de que la inmunidad celular juega un rol muy importante en la protección contra el virus de la PPA. Para obtener una respuesta celular, es necesaria la replicación viral en el hospedero, lo que podría explicar al mismo tiempo la efectividad de las vacunas de virus activo atenuado, y por qué actualmente son estas las que están en primera fila de ser las candidatas para desarrollar una vacuna segura, eficiente, DIVA para contrarrestar los efectos de la epidemia de PPA; por otro lado, las vacunas de ADN (ácidos nucleicos) también han mostrado un efecto fuerte para generar inmunidad celular ya que de la misma forma que las vacunas de virus activo atenuado, simulan una infección viral en el hospedero.

- **Proyectos de vacunación:**

Actualmente existen diferentes proyectos de investigación para el desarrollo de una vacuna contra la PPA, entre ellos se encuentra el proyecto VACDIVA lanzado en 2019 ante la Unión Europea, con este proyecto se pretende desarrollar una vacuna efectiva, segura y DIVA en los próximos 4 años contra el virus de la PPA

para cerdos domésticos y jabalí silvestre para diseñar estrategias de control y erradicación en diferentes escenarios epidemiológicos alrededor del mundo, este proyecto está a cargo de la coordinación del doctor José Manuel Sánchez-Vizcaíno profesor de Salud Animal en la Universidad Complutense de Madrid así como director del laboratorio de referencia de la OMSA para la PPA, el proyecto está unido a la compañía farmacéutica MSD Animal Health y con la compañía de diagnóstico Ingenasa; hoy por hoy el proyecto cuenta con 3 vacunas activas atenuadas piloto listas para autorización, se encuentra en proceso de validar pruebas y desarrollar estrategias de costes-beneficios, vigilancia eficaz y vacunación, además, el proyecto está en una fase de realizar experimentos de campo en Kenia, Lituania y China (*VACDIVA, 2020*)⁷⁹.

Por otro lado, está el proyecto estadounidense a cargo del Servicio de Investigación de Agricultura (ARS) del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) bajo la dirección del científico Manuel Borca. El proyecto está asociado desde 2020 con NAVETCO para el desarrollo comercial de la vacuna en Vietnam. En abril del 2022 el proyecto de la ARS con la vacuna activa atenuada candidata ASFV-G-DI177L con el nombre NAVET-ASFVAC, pasó las pruebas de seguridad requeridas para su aprobación regulatoria, es decir, mostró que no es capaz de revertir su virulencia en animales vacunados, lo que la deja más cerca de su disponibilidad comercial, actualmente se consiguió su aprobación de su uso en Vietnam y posteriormente se espera su aprobación en otros lugares del mundo (*USDA, ARS, 2022*)⁸⁰.

Recientemente en enero del 2023 el Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de Vietnam anunció que se distribuirá a nivel nacional una vacuna contra la PPA bajo el nombre AVAC ASF LIVE, la cual fue investigada y desarrollada por la farmacéutica local AVAC. Durante el año 2022, la farmacéutica colaboró con la empresa CP Livestock Joint Stock Company (CP Vietnam) para inocular a 600,544 animales en 545 de sus instalaciones; dicho ejercicio arrojó que 93.34% de las muestras tomadas cumplieron con los requisitos técnicos. El 31 de enero de 2023 fueron administradas 600,000 dosis de la AVAC ASF LIVE pertenecientes a 10

lotes para verificar su calidad, los cuales son monitoreados permanentemente por el Ministerio para evaluar su efectividad en cerdos de entre 9 y 10 semanas de edad (AVAC, 2023)⁸¹.

Existen muchos otros proyectos para el desarrollo de vacunas seguras y eficientes para el control de la enfermedad, pero estos son algunos ejemplos de vacunas que han avanzado significativamente en sus pruebas de efectividad y calidad.

10. PREVENCIÓN, CONTROL:

Según la OMSA, las *medidas de control* son aquellas opciones seguras para eliminar o reducir riesgos específicos, mientras que las *medidas de prevención* son acciones que se toman para evitar riesgos específicos. Por otro lado, un *riesgo* se define como la probabilidad de que ocurra y la posibilidad de la magnitud de consecuencias biológicas y económicas de un evento adverso que afecte la salud animal o humana (Jurado C, et al. 2018)⁸².

El riesgo de introducción y exposición al VPPA depende de las características epidemiológicas de cada país, área, zona geográfica, y el tipo de granja ya que en general la producción porcina es altamente heterogénea con diferentes estándares de bioseguridad y niveles productivos.

De acuerdo a las vías de ingreso del virus a una granja, hay tres importantes puntos clave en los que se debe poner especial atención para evitar la transmisión del VPPA: Primero, la fuente de infección que puede ser cerdos domésticos, jabalí silvestre, garrapatas suaves, alimento contaminado, agua, semen, productos de origen animal, basura, personal, vehículos y herramientas de trabajo son las principales fuentes de infección para el VPPA y en cada uno de ellos, el tiempo de en el que el virus se mantiene activo varía por lo que es un punto clave para implementar medidas que ayuden a la prevención de la enfermedad, por ejemplo, en un estudio hecho en China, se reportó que de 100 casos positivos a la infección, 42% fueron causados por alimento de sobras de origen porcino y basura, el 40% por personal y vehículos contaminados, 16% por cerdos infectados e insumos contaminados y el 2% por jabalí silvestre (Liu Y, et al. 2021)⁸³. El papel

del jabalí depende de otros factores como la presencia de garrapata y factores humanos como la cacería y la remoción de cadáveres a otras zonas, por lo que los cazadores deben tener un entrenamiento en bioseguridad (*Jurado C, et al. 2018*)⁸².

El siguiente punto clave es la ruta de transmisión que pueden ser por vía oral, aerosoles, vectores, iatrogenia, por semen, y la posible transmisión vertical, ya que a pesar de que no se han reportado casos, aún no está bien estudiado la transmisión a través de la placenta; sin embargo, se deben de tomar en cuenta todas las posibles rutas para implementar medidas de prevención y control. El último punto clave son los animales susceptibles, el virus de la PPA infecta a los miembros de la familia *Suidae* como el cerdo doméstico, cerdo salvaje, jabalí silvestre ,además, de a las garrapatas del género *Ornithodoros*, pero solo hay presencia de signos clínicos en el cerdo doméstico, cerdo salvaje y jabalí Europeo, mientras que en los jabalíes africanos como *Phacochoerus africanus*, *P. aethiopicus*, *Potamochoerus porcus*, *P. larvatus* y el *Hylochoerus meinertzhageni* son portadores asintomáticos de la enfermedad que cumplen como reservorios de la PPA (*Liu Y, et al. 2021*)⁸³.

Igualmente, el personal en rastros y mataderos debe existir la educación de limpieza y bioseguridad para disponer de los desechos y buenas prácticas de manufactura de productos de origen porcino (*Penrith M-L, et al. 2021*)⁸⁴.

Una vez que una granja es diagnosticada como positiva al VPPA, debe haber un radio de 3 kilómetros de protección alrededor de la granja y otros 10 kilómetros de vigilancia estricta por lo que el transporte de animales en estas áreas debe ser restringida. La granja debe ser despoblada totalmente y los animales muertos deben ser incinerados, enterrados a profundidad o manejados en composta para después toda la granja vacía, así como el equipo e instalaciones deberán ser limpiados, desinfectados y secados por al menos 40 días. Posteriormente, la repoblación de una granja necesita arduo trabajo y altos niveles de bioseguridad: el personal deberá ser muestreado en ropa, cabello, y accesorios hasta que las

pruebas para el VPPA salgan negativas, y se deberá seguir estrictamente todas las recomendaciones (*Liu Y, et al. 2021*)⁸³.

En general, la eficacia de las medidas de prevención y control están relacionadas con la percepción de su importancia por parte de todo el personal involucrado en una producción para asegurarnos que estas medidas sean cumplidas al pie de la letra.

- **Bioseguridad:**

La bioseguridad se define, según la OMSA como aquellos manejos y medidas físicas diseñadas para reducir el riesgo de introducción, establecimiento y diseminación de agentes patógenos que afecten la salud animal, vegetal, salud humana, medioambiental, económica o de la comunidad. (*Jurado C, et al. 2018*)⁸².

Por otro lado, la bioseguridad también reduce la magnitud de las pérdidas económicas que siguen a la infección de una población de cerdos susceptibles y dentro del ámbito de la ganadería, la bioseguridad se refiere a evitar la entrada y diseminación de patógenos dentro de una producción animal. En una granja, la bioseguridad se centra en aquellos manejos para la bio-contención o la bioseguridad interna que evita la propagación de enfermedades entre grupos de animales dentro de la granja o evitar que estas salgan de la misma (*Mutua F, 2021*)⁸⁵.

Existen diferentes niveles de bioseguridad, pero los principales que deben cumplirse para evitar el riesgo del ingreso, diseminación o salida del VPP dentro de una granja son:

1. **Segregación:** Se refiere a la creación y mantenimiento de barreras físicas que mantengan a los animales de la granja aislados del exterior, de esta manera se limita la entrada de animales infectados o material contaminado a una zona libre del virus.
 - Control de la entrada de otros cerdos provenientes de otras granjas, zonas o países.

- Evitar el contacto del jabalí silvestre, la garrapata y los cerdos domésticos.
 - Implementar área y tiempo de cuarentena para los cerdos recién adquiridos.
 - Limitar la cantidad de reemplazo de mercancía o productos almacenados, para contar con alimento no contaminado.
 - Bardear la granja para evitar el ingreso de personas ajenas, así como animales silvestres: aves, roedores, murciélagos, gatos, perros, jabalí, etc.
 - Mantener adecuada distancia entre las granjas.
 - Uso de ropa y calzado exclusivo para la granja.
 - Mantener una producción con sistema todo dentro – todo fuera.
2. Limpieza: Se refiere a la limpieza profunda y a consciencia de los diferentes materiales que se utilizan en la granja, esto incluye vehículos y equipos que entran y salen de un sitio con el propósito de eliminar toda la suciedad y materia orgánica visible.
- Realizado adecuadamente, la limpieza elimina hasta el 90% de los microorganismos y mejora la eficacia de la desinfección.
 - Enfocado en instalaciones (edificios, corrales, rejas), vehículos, equipos, ropa y calzado.
3. Desinfección: Tiene el propósito de eliminar o inactivar todo patógeno de las superficies y materiales previamente limpios (OMSA, 2022)⁸⁶.

Además, de las medidas de bioseguridad a nivel de granja, es importante considerar un alto nivel de bioseguridad estricto a nivel de zonas geográficas y entre países, en los que es de suma importancia la vigilancia de puertos, aeropuertos internacionales y puntos de control en carreteras para evitar el ingreso de cualquier producto de origen porcino por parte de pasajeros extranjeros. Además, la basura producida en vuelos, barcos o trenes internacionales debe ser manejada y desechada adecuadamente (Liu Y, et al. 2021)⁸³.

La bioseguridad y los buenos manejos pecuarios son esenciales para evitar el ingreso, diseminación o salida de cualquier agente infeccioso, pero para la prevención del ingreso de la PPA a territorios nuevos se han empleado medidas más específicas como los análisis de riesgos que ha realizado el Organismo Internacional Regional de Sanidad Agropecuaria (OIRSA) mediante la identificación de peligros, realizar árboles de escenarios con diferentes variables como el inventarios de porcinos domésticos y silvestres, la importaciones de pie de cría, productos y subproductos de origen porcino, decomisos de mercancías porcinas de importación en puertos, aeropuertos y fronteras terrestres, alimentación de cerdos con escamocha, vigilancia epidemiológica de las enfermedades presentes, laboratorios de diagnóstico, trazabilidad de mercancías porcinas, legislación actual aplicable, entre otras para tener un panorama más amplio de los riesgos a los que se enfrenta cada país (OIRSA, 2020)⁸⁷.

Aún con todas las recomendaciones establecidas por organizaciones internacionales como la OMSA, existen muchas granjas y producciones principalmente de pequeña escala o de traspatio en diferentes partes del mundo que no mantienen un buen nivel de bioseguridad, lo que provoca que la tarea de prevención, control y erradicación de la PPA sea mucho más difícil, y existen muchas razones por las que esto es así, convirtiendo el problema en uno mucho más grande:

- Falta de conocimiento y conciencia acerca de la gravedad del problema: La falta de información confiable y accesible para cualquier persona es de los principales problemas, ya que el conocimiento de las medidas básicas de bioseguridad por parte de los diferentes miembros de la cadena de producción (granjeros, transportistas, encargados de la matanza de animales, vendedores, etc.), es clave para mantener bajo control la enfermedad, ya que con conocimiento cambia la percepción que tienen para con los riesgos del ingreso de la PPA y aumenta su conciencia sobre la importancia de la bioseguridad. Además, diversos estudios han demostrado que la productividad de las granjas aumenta gracias a la

educación y capacitación a los porcicultores sobre bioseguridad y buenas prácticas pecuarias para el manejo de riesgos de enfermedades (*Mutua F, 2021*)⁸⁵.

- Limitaciones económicas: En el caso del sector pecuario basado en pequeñas producciones y producciones de traspatio, el implemento de medidas de bioseguridad suficientes para evitar la entrada de la PPA, resulta ser bastante costoso, por lo que algunos de estos productores serán incapaces de contar con un servicio veterinario de calidad y de implementar todas las medidas necesarias sin incentivos financieros o compensación por los altos costos. Por otro lado, es importante promover la bioseguridad como una forma de mejorar la producción y, por lo tanto, aumentar las ganancias económicas (*Mutua F, 2021*)⁸⁵.
- Factores socio-culturales: El compromiso, capacidad y responsabilidad para adoptar medidas de bioseguridad, dependen del área geográfica, el nivel de educación y factores socio-culturales como los roles de género, ya que la mujer juega un papel importante en la crianza de animales y vigilancia de enfermedades en producciones a pequeña escala, mientras que los hombres cumplen con tareas de construcción o trabajo pesado dentro de las mismas, por lo que la educación en cuanto a bioseguridad debe otorgarse tanto a hombres como mujeres para un cuidado integral de los animales (*Mutua F, 2021*)⁸⁵.

En general, la bioseguridad es la única forma de prevenir y controlar la PPA a falta de una vacuna eficiente y segura, y tomando en cuenta que las actividades humanas son las vías principales para la transmisión del VPPA, se sabe que es posible controlar la enfermedad gracias a la educación, conciencia del problema, actitud de todos los involucrados y las prácticas que se lleven a cabo para contrarrestar los estragos de la enfermedad o evitar su ingreso a una producción.

11. ERRADICACIÓN:

A lo largo de la historia de la PPA, la enfermedad solo se ha logrado erradicar en 8 diferentes países entre los años 50s y 90s en los que existieron diferentes

escenarios epidemiológicos y culturales que intervinieron en el tiempo que la enfermedad estuvo presente antes de su erradicación, el cual va desde 1 año hasta los 40 años aun cuando la tecnología para la vigilancia y el diagnóstico no eran tan eficientes como ahora (*Danzetta ML, 2020*)⁸⁸.

Las medidas de control y erradicación que se utilizan actualmente son aquellas medidas basadas en las actividades clásicas para el control de enfermedades en general, lo que incluye la vigilancia epidemiológica activa y pasiva, investigación epidemiológica, rastreo de cerdos domésticos y jabalí, y la eliminación del virus en zonas con la infección, todo esto con estrictas medidas de bioseguridad y el control de movilidad animal. Además, la identificación temprana de la enfermedad tanto en cerdos domésticos como en jabalí silvestre es crucial para mantener un área libre de la PPA y representa el aspecto más difícil para una vigilancia adecuada.

Los países que lograron la erradicación de la PPA en el pasado fueron Portugal que detectó la enfermedad por primera vez en 1957 y logró erradicarla en 1999, España desde 1960 con el primer brote de la enfermedad que se mantuvo endémica hasta 1995, Francia tuvo un brote en Abril de 1964 y se erradicó en Mayo de 1964, un segundo brote en 1967 en la región de los Pirineos que duró hasta 1974, en Italia la enfermedad apareció en 1967 siendo erradicada para 1983 excepto en la isla de Cerdeña donde desde 1978 se mantiene endémica, Cuba fue el primer país de América en presentar un brote de PPA en 1971 logrando su erradicación hasta 1980, la enfermedad llegó a República Dominicana y Haití en 1978, pero fue erradicada en República Dominicana en 1981 y Haití en 1982, Malta notificó la presencia de la enfermedad en 1978 y para 1979 no quedaban cerdos en la isla después de la muerte de 2/3 de la población porcina y mediante la matanza del resto logrando así su erradicación, en Brasil la enfermedad se detectó por primera vez en 1978 donde se logró eliminar en 1984 y por último Bélgica tardó solo 6 meses desde la confirmación a la erradicación en 1985.

En la pandemia actual solo La Republica Checa ha logrado erradicar la enfermedad en poblaciones de jabalíes silvestres, teniendo el último reporte

positivo en Abril del 2018, esto gracias a que desde la confirmación de la presencia de la enfermedad en 2017 se realizó el manejo enfocado en la delimitación de áreas infectadas y de alto riesgo, gran esfuerzo en la vigilancia epidemiológica pasiva mediante la búsqueda y manejo sistemático de los cadáveres de jabalíes muertos, la prohibición de cacería en zonas infectadas y de alto riesgo, además, de compensación económica para los cazadores, altas medidas de bioseguridad, caza efectiva y regulada con francotiradores y mediante campañas de concientización para cazadores, veterinarios y población en general (*Danzetta ML, 2020*)⁸⁸.

Cada caso tuvo diferentes escenarios y características epidemiológicas, por ejemplo la presencia de íntima asociación entre la garrapata *O. erraticus*, jabalíes y cerdos domésticos en el caso de Portugal y España, lo que hizo que la erradicación fuera larga y costosa. En otros casos, la erradicación se logró en un tiempo considerable a corto gracias a las medidas clásicas de vigilancia y prevención. En el caso especial del segundo brote en Francia, la presencia de los Pirineos sirvió como barrera natural para evitar la diseminación de la enfermedad ayudando a la erradicación en una misma zona (*Danzetta ML, 2020*)⁸⁸.

Lo que se aprendió de la erradicación en diferentes países en el pasado, es que la vigilancia y las estrategias de intervención es lo más efectivo para lograr la erradicación en un territorio. Se puede observar que de las diferentes formas de vigilancia, la vigilancia pasiva de cadáveres de jabalí y la vigilancia en la mortalidad del cerdo doméstico ha sido la más útil y efectiva para el control de la diseminación del VPPA, mientras que la remoción de cadáveres de jabalí y la matanza de las piaras infectadas junto con la prohibición de la movilidad animal entre regiones son las estrategias de intervención más efectivas.

En general, se ha concluido que la erradicación no es posible desestimando las reglas establecidas por la legislación de cada país y aquellas recomendadas por la OMSA, como una bioseguridad estricta, registro efectivo de los animales existentes, contrarrestar prácticas ilegales, así como factores del comportamiento humano por la falta de información sobre el problema.

12. SITUACIÓN EN MÉXICO:

A nivel internacional, México es el 9° productor de cerdos y el 13° en carne porcina. En 2020, se exportaron 262 mil toneladas de carne en canal, lo que representó un incremento de 48.6% respecto al 2019, mientras que las importaciones fueron de 871 mil toneladas, 1.4% menos respecto al año anterior (SENASICA, 2021)⁸⁹.

El principal comprador de la carne de porcino mexicana en el año 2020 fue Japón, con una participación de 44.8%, seguido de China con 40.7%, Estados Unidos de América y Corea del Sur, con 10.5% y 2.5%, respectivamente; siendo el mercado asiático el que acaparó el 88.4% del volumen en este concepto. Por otro lado, los principales países proveedores son: Estados Unidos de América con una participación de 90.3%, seguido de Canadá con 9.6%, España y Chile con el 0.03% y 0.003%, respectivamente (*Ilustración 19: SENASICA, 2021*)⁸⁹.



Ilustración 19: Principales socios comerciales de México para carne de cerdo en 2020 (Tomado y modificado de SENASICA, 2021)⁸⁹

Al día de hoy la PPA continúa siendo una enfermedad exótica para México, pero desde su posterior aparición en China en 2018 y en el continente Americano en República Dominicana y Haití en 2021, el riesgo de aparición en el país ha aumentado significativamente, lo anterior equivale a un riesgo en las relaciones comerciales internacionales para el país.

El Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) realiza permanentemente una vigilancia epidemiológica, con el propósito de detectar oportunamente enfermedades en los animales, que pongan en riesgo el patrimonio pecuario y la salud pública de nuestro país. Entre 2010 y 2021, la inversión federal en vigilancia epidemiológica zoonosana fue de 1,033 millones de pesos, con un presupuesto asignado para el año 2021 de 85 millones de pesos, 34% más que en 2020 (*SENASICA, 2021*)⁸⁹.

Se han realizado estudios de probabilidad y análisis de riesgo para el ingreso de la PPA a territorio mexicano llevado a cabo por la Dirección General de Inspección Fitozoosanitaria (DGIF) del SENASICA que analizaron los principales puntos de ingreso de personas y embarcaciones que provienen de países con presencia de PPA: Los principales puertos de ingreso fueron Manzanillo, Veracruz, Tampico, Lázaro Cárdenas, Ensenada, Topolobampo, Coahuila, Puerto progreso, Mazatlán y Tuxpán; los países asiáticos tienen mayor actividad en la costa del Pacífico mientras que los europeos ingresan por el Golfo de México. Los principales aeropuertos para la llegada de turista son Cancún, Ciudad de México, Guadalajara, Tijuana y Monterrey (*Ilustración 17, SENASICA, 2021*)⁵⁵.



Ilustración 20: Principales vías de ingreso de personas y buques procedentes de países con presencia de PPA (Tomado y modificado de SENASICA, 2021)⁵⁵.

Los principales puertos de ingreso son Manzanillo, Veracruz, Tampico, Lázaro Cárdenas, Ensenada, Topolobampo, Coatzacoalcos, Puerto Progreso, Mazatlán y Tuxpan. Los principales aeropuertos de ingreso son Cancún, Ciudad de México, Guadalajara, Tijuana y Monterrey.

El riesgo principal para el ingreso de la PPA a territorio mexicano es debido al turismo de personas provenientes de países con presencia del VPPA para los que el DGFI ha implementado algunas medidas en puertos y aeropuertos como:

- Colocación de tapetes sanitarios.
- Desinfección e inutilización de comisariatos (comida de aviones) y alimentos.
- Desinfección e incineración de basura.
- Inspección no intrusiva y física de equipaje.
- Inspección de perros y gatos.
- Destrucción por incineración de productos retenidos.
- Sellado de bodegas de alimentos.
- Supervisión para que no se desembarquen alimentos ni basura.

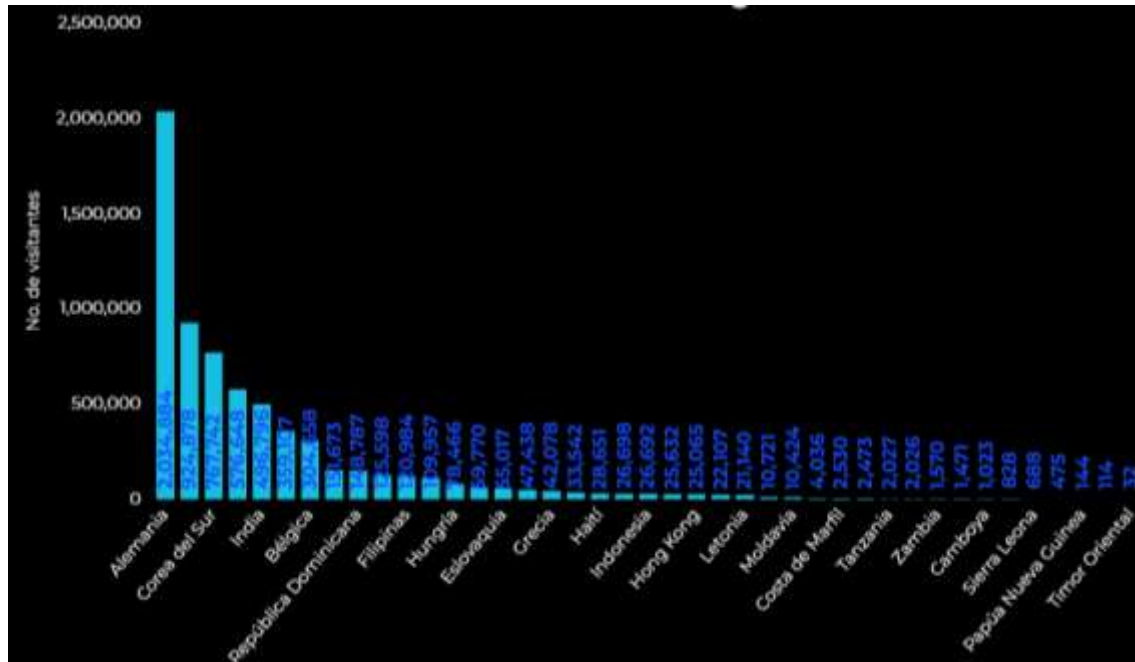


Ilustración 21: Visitantes extranjeros por país de residencia con presencia de PPA del 2012 a Agosto de 2021 (Tomado de SENASICA, 2021)⁵⁵.

Además, desde la llegada de la PPA a América en República Dominicana y Haití, se debe tomar en cuenta el riesgo que esto representa para México mediante la llegada de turistas provenientes de estos países y sus puntos de ingreso respectivamente (*Ilustración 18*).

En México de 2,511 unidades de producción tecnificadas y semi-tecnificadas activas que existen en el país, 51.79% se encuentran en Jalisco y 13.10 en Sonora. Se clasificaron las granjas de acuerdo a su capacidad (número de hembras reproductoras), suponiendo que las unidades con mayor número de hembras cuentan con las medidas de bioseguridad correspondientes y de las cuales 2,070 se encuentran a menos de 3 km de distancia entre sí (82%), mientras que solo 441 a más de 3 km (18%). (*SENASICA, 2021*)⁵⁵. Por esta razón los siguientes factores de riesgo son los más representativos en cuanto al establecimiento de la PPA en México:

- Capacidad instalada en la UPP (Unidad de Producción porcina) (bioseguridad) 40%
- Proximidad geográfica entre unidades de producción 21%

- Densidad de traspatios 20%
- Densidad de población rural 11%
- Distribución potencial de jabalí 3%
- Nicho ecológico de garrapatas *O. moubata* y *O. erraticus* 3%
- Nicho ecológico de *O. coriaceus*, *O. turicata*, *O. puertoricensis* 2%

Debido a que la PPA es una enfermedad exótica y de notificación inmediata obligatoria clasificada en el Grupo 1: "Enfermedades y plagas exóticas y de notificación inmediata" del Acuerdo de enfermedades de notificación obligatoria de la SENASICA, en caso de sospecha la notificación debe ocurrir en un lapso no mayor a 24 horas a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIVE) el cuál notificará a la coordinación de la CPA más cercana (Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales), la CPA tomará muestras para mandarlas al laboratorio de Bioseguridad Nivel 3 de la CPA, especializado en el diagnóstico de enfermedades exóticas en la Ciudad de México y en caso de tener un resultado positivo a PPA, la Ley Federal de Salud Animal en el artículo 78 establece que la Secretaría activará, integrará y operará el Dispositivo Nacional de Emergencia de Sanidad Animal (DINESA) cuando se detecte o tenga evidencia científica sobre la presencia o entrada inminente de enfermedades y plagas exóticas y de notificación obligatoria (*Ilustración 19, Mega simulacro SENASICA 2019*)⁹⁰.



Ilustración 22: Distribución geográfica de las coordinaciones regionales y de la red de laboratorios de la CPA (Tomado y modificado de Mega simulacro SENASICA 2019)⁹⁰.

LBS2: Laboratorio de seguridad nivel 2; LBS3: Laboratorio de seguridad nivel 3; LIBCM*: Laboratorio de Inmunología, Biología Celular y Molecular.

Para la operación del DINESA, la Secretaría podrá solicitar el apoyo de los servicios veterinarios de otros países u organismos regionales (Participación de otras dependencias: Secretaría de Gobernación (SEGOB), Secretaría de Relaciones Exteriores (SER), Secretaría de Defensa Nacional (SEDENA), Secretaría de Marina (SEMAR), Guardia Nacional, Secretaría de Hacienda y Crédito Público (SHCP), Secretaría de la Función Pública (SFP), Secretaría de Salud (SSA), Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), Secretaría de Comunicaciones y Transportes (SCT), y la SADER) o internacionales como la OMSA.

Para llevar a cabo el DINESA, se convocan Grupos Estatales de Emergencia de Sanidad Animal (GEESA) donde labora personal técnico oficial del SENASICA y de los Organismos Auxiliares en Salud Animal (OASA), que deben estar capacitados sobre los procedimientos de emergencia necesarios para atender una contingencia sanitaria (*Mega simulacro SENASICA 2019*)⁹⁰.

Al detectarse o identificarse una emergencia de salud animal por PPA, la SADDER establecerá las medidas zoonosanitarias correspondientes, las prohibiciones o requisitos para la movilización, importación y exportación de animales, bienes de origen animal, productos para uso o consumo relacionados con la PPA.

- Cuarentena de la UPP, conforme al tiempo y lugar que determine el SENASICA.
- Despoblación de la UPP mediante destrucción o matanza zoonosanitaria de las piaras afectadas.
- Disposición de cadáveres, carcasas, productos y subproductos de origen porcino.
- Establecimiento de un vacío sanitario, mínimo de 57 días.
- Introducción de cerdos centinelas a la UPP afectada.
- Repoblación de la UPP afectada.
- Investigación epidemiológica para identificar, durante el brote, el número de focos, animales eliminados, hasta su cierre, conforme a los requisitos para su notificación internacional.
- Limpieza, lavado y desinfección de las instalaciones, conforme a lo establecido por el SENASICA para cada caso, y bajo supervisión de un médico veterinario oficial.
- Inactivación de los desechos orgánicos e inorgánicos de la explotación, conforme a lo que establezca el SENASICA para cada caso.
- Vigilancia epidemiológica específica en las UPP.
- Las establecidas en la Ley Federal de Sanidad Animal y demás normatividad aplicable.

Impacto económico:

Se han hecho proyecciones del impacto económico que habría en caso de la llegada de la PPA a diferentes países como México, Estados Unidos y Canadá, estas proyecciones se basan en los reportes que se han publicado de las pérdidas en países que si han tenido PPA en su territorio como China y países de la unión europea.

El impacto que la PPA puede tener al ingresar a un territorio nuevo se puede clasificar en impacto sanitario, comercial, social, cultural, político y económico que dependerán del grado de virulencia de la cepa presente, la densidad poblacional de cerdos y de unidades de producción, sistemas de producción y de comercialización, tiempo en su detección y confirmación, del tipo, calidad y tiempo de respuesta ante el brote dónde es importante considerar la capacitación del personal involucrado, base legal, infraestructura diagnóstica, humana, recursos materiales y presupuesto económico para enfrentar un brote de PPA (SENASICA, 2021)⁹¹.

Además, el impacto económico se divide en dos: el impacto directo que afectara directamente el inventario porcino y la producción de carne, y el impacto indirecto que afectará el comercio, industria de alimento balanceado, industria de medicamentos y otros insumos, generación de empleo y costos de campañas de control y erradicación (SENASICA, 2021)⁹¹.

Para realizar proyecciones económicas se debe tomar variables como la tasa de infección y la tasa de letalidad que podría presentarse según la cepa infectante; por otro lado, deben tomarse variables para realizar el estudio estadístico de: inventario nacional, producción de carne, valor de la producción por cada zona porcícola del país (SENASICA, 2021)⁹¹.



Ilustración 23: Proyección de las pérdidas económicas por el ingreso de la PPA en México (Tomado y modificado de SENASICA, 2021)⁹¹

La imagen muestra la pérdida en millones de pesos que habría por cada zona porcícola de México según su inventario de animales y con tres diferentes tasas de infección a 3%, 23% y 49%.

13. DISCUSIÓN:

A pesar de que la PPA es una enfermedad que ha sido subestimada a lo largo de su historia debido a que por mucho tiempo estuvo localizada solo en África, desde su segunda y tercera salida del continente en 2007 y 2013 respectivamente aunado a su entrada a China en 2018, se ha tornado en un problema pandémico que amenaza la porcicultura a nivel mundial.

Desde su primera aparición la PPA es una enfermedad que no ha dejado de emerger en nuevos territorios como lo prueban los recientes brotes en América latina. El impacto que ha tenido la PPA en los países afectados y que puede llegar a tener en caso de presentarse en territorios nuevos es una de las mayores preocupaciones para la industria porcina en la actualidad pues desde su llegada a China, que es el principal productor, consumidor y comerciante internacional de carne de cerdo, el riesgo de propagación al resto del mundo es mayor (*Ito S, 2022*)¹⁵.

De la bibliografía revisada para esta tesis, la información que existe acerca del agente viral es amplia y detallada en el conocimiento general sobre su estructura, el genoma, su replicación, la función de las proteínas virales, genes relacionados a la virulencia, evasión inmune, e inactivación viral, pero el virus y su genoma son tan grandes y complejos que aún falta bastante investigación para entender completamente los procesos específicos que el virus lleva a cabo, y falta profundizar en el estudio de los genes y proteínas virales que podrían ayudar a desarrollar una vacuna efectiva (*Li Z, 2022*)⁹².

La epidemiología de la enfermedad ha sido estudiada ampliamente ya que es la base para comprender el movimiento, evolución y comportamiento que ha tenido la enfermedad a lo largo de su historia; por ejemplo, la importancia del jabalí y la garrapata está bien descrita por los ciclos de transmisión de la PPA en los que participan.

Desde los años 90s no se ha logrado la erradicación completa de la enfermedad de una zona geográfica, ha habido algunos logros recalables como la baja

incidencia de la enfermedad en el cerdo doméstico de la unión europea, pero en el jabalí silvestre la enfermedad sigue siendo un problema grave en Europa, lo que confirma la gran importancia que tiene el jabalí en la epidemiología de la enfermedad, y recientemente con la llegada a de la PPA al continente Americano y la aparición de cepas poco virulentas que generan una infección crónica en China, el riesgo de diseminación a nuevos territorios aumenta, haciendo de la erradicación una tarea mucho más complicada.

Por otro lado, también está bien descrito como la actividad humana representa un riesgo más para la diseminación de la PPA, pues algunas actividades pueden ser catalogadas como fómites que funcionan como vectores del virus como el turismo, introducción de subproductos porcinos, el manejo de cadáveres y desechos, la cacería, el transporte de animales, y la falta de medidas de bioseguridad (Ito S, 2022)¹⁵.

En años recientes, la información nueva que se ha generado va enfocada principalmente a la investigación para producir vacunas eficientes y seguras para poder controlar la enfermedad, a pesar de que ha habido buenos resultados y que existen diferentes ramas de investigación que están muy cerca de conseguir la vacuna, aún no se tiene la certeza de cuándo empezará a producirse de manera comercial, por lo que el diagnóstico certero y temprano para poder iniciar con manejos de control y erradicación es indispensable, la información que existe para el diagnóstico es muy amplia, incluso hay recomendaciones internacionales para las muestras que deben tomarse para diferentes pruebas diagnósticas en laboratorios de referencia.

En definitiva existe muchísima información relacionada a la PPA que se ha generado desde su aparición en 1921; sin embargo, aún hay espacios en blanco que faltan por profundizar y que representan grandes oportunidades para la generación de nuevo conocimiento.

14. CONCLUSIÓN:

Al no existir tratamiento para la enfermedad y el hecho de que las vacunas comerciales aún se encuentren en desarrollo o en pruebas de eficiencia, calidad y seguridad para su distribución y aplicación alrededor del planeta, la PPA se convierte en el problema más importante para la industria porcina mundial ya que la PPA es una enfermedad con diversas y complicadas rutas epidemiológicas en las que intervienen los cerdos domésticos y silvestres, jabalíes, garrapatas y actividades de la especie humana y, además, tiene efectos negativos a diferentes niveles: sanitario, comercial, económico, ecológico, social y de seguridad alimentaria de impacto internacional.

Es por esto que el control de la enfermedad requiere el esfuerzo continuo en diferentes áreas: difusión de información verídica y generación de conocimiento científico mediante organizaciones mundiales, laboratorios de referencia, autoridades de gobierno y autoridades sanitarias de cada país, la intervención de médicos veterinarios zootecnistas con el apoyo de las grandes empresas porcinas, pequeñas producciones y hasta la población en general para evitar que la enfermedad se disemine en países donde se encuentra presente y disminuir el riesgo de ingreso a otros países donde la enfermedad es exótica como en el caso de México donde trabajos como el presente y estudios de análisis de riesgos son esenciales para estar preparados en caso del ingreso de la PPA a nuestro país.

REFERENCIAS

1. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP). Anuario Estadístico de la Producción Ganadera. [Internet]. 2021. Disponible en: http://nube.siap.gob.mx/cierre_pecuario/
2. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA). Crece la producción de carne de cerdo en México. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/senasica/articulos/crece-la-produccion-de-carne-de-cerdo-en-mexico?idiom=es>
3. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP). Panorama Agroalimentario 2021. [Internet]. 2021; 164-165. Disponible en: https://nube.siap.gob.mx/panorama_siap/pag/2021/Panorama-Agroalimentario-2021
4. DOF - Diario Oficial de la Federación. ACUERDO mediante el cual se dan a conocer en los Estados Unidos Mexicanos las enfermedades y plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos. [Internet]. 2018. Gob.mx. [citado 21 Febrero del 2023]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5545304&fecha=29/11/2018
5. CONABIO. Jabalí europeo [Internet]. Enciclovida.mx. 2016. [citado 2023 Mar 7]. Disponible en: <https://enciclovida.mx/especies/37136-sus-scrofa>
6. Gaudreault NN, Madden DW, Wilson WC, Trujillo JD, Richt JA. African swine fever virus: An emerging DNA arbovirus. Front Vet Sci [Internet]. 2020; 7:215. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2020.00215>
7. Sánchez-Vizcaíno JM, Mur L, Martínez-López B. African swine fever: an epidemiological update: African swine fever: An epidemiological update. Transbound Emerg Dis [Internet]. 2012; 59 Suppl 1:27–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01293.x>

8. Arias M, Jurado C, Gallardo C, Fernández-Pinero J, Sánchez-Vizcaíno JM. Gaps in African swine fever: Analysis and priorities. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2018; 65 Suppl 1:235–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12695>
9. MAPA (MINISTERIO DE AGRICULTURA, PESCA Y ALIMENTACIÓN). SITUACIÓN DE LA PESTE PORCINA AFRICANA. DG Sanidad de la Producción Agraria, SG Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://carnica.cdecomunicacion.es/wp-content/uploads/2023/01/informe-del-mapa-sobre-la-situacion-de-la-peste-porcina-africana-enero-2023.pdf>
10. Ge S, Li J, Fan X, Liu F, Li L, Wang Q, et al. Molecular characterization of African swine fever virus, China, 2018. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2018; 24(11):2131–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2411.181274>
11. Wu K, Liu J, Wang L, Fan S, Li Z, Li Y, et al. Current state of global African swine fever vaccine development under the prevalence and transmission of ASF in China. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2020; 8(3):531. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030531>
12. Ito S, Bosch J, Martínez-Avilés M, Sánchez-Vizcaíno JM. The evolution of African swine fever in China: A global threat? *Front Vet Sci* [Internet]. 2022; 9:828498. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2022.828498>
13. IPVS. China: Report of IPVS 2018 Congress [Internet]. Theipvs.com. [citado Abril 2023]. Disponible en: <http://www.theipvs.com/wp-content/uploads/2019/05/Report-of-IPVS-2018-Congress.pdf>
14. Sun E, Huang L, Zhang X, Zhang J, Shen D, Zhang Z, et al. Genotype I African swine fever viruses emerged in domestic pigs in China and caused chronic infection: Emergence of genotype I ASFVs in China. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021; 10(1):2183–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1999779>

15. Blome S, Franzke K, Beer M. African swine fever - A review of current knowledge. *Virus Res.* 2020; 287(198099):198099.
16. OMSA: World Organisation for Animal Health. GLOBAL SITUATION OF AFRICAN SWINE FEVER. Report N°47: 2016 – 2020. OMSA. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2022/01/asf-situation-report-18062020.pdf>
17. Swine Health Information Center. Swine Disease Global Surveillance Report Immediate release – July 29, 2021. University of Minnesota. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.swinehealth.org/wp-content/uploads/2021/07/SHIC-109-GSDMR-ASF-in-DR-7-29-21.pdf>
18. World Organisation for Animal Health. African swine fever (ASF) Situation report 20. OMSA. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2022/09/asf-report20.pdf>
19. Salas ML, Andrés G. African swine fever virus morphogenesis. *Virus Res* [Internet]. 2013; 173(1):29–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.09.016>
20. Koonin EV, Yutin N. Evolution of the large nucleocytoplasmic DNA viruses of eukaryotes and convergent origins of viral gigantism. *Adv Virus Res* [Internet]. 2019 [citado 2022 Sep 21]; 103:167–202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nucleocytoplasmic-large-dna-virus>
21. Wang Y, Kang W, Yang W, Zhang J, Li D, Zheng H. Structure of African swine fever virus and associated molecular mechanisms underlying infection and immunosuppression: A review. *Front Immunol* [Internet]. 2021; 12:715582. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.715582>
22. Qu H, Ge S, Zhang Y, Wu X, Wang Z. A systematic review of genotypes and serogroups of African swine fever virus. *Virus Genes* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11262-021-01879-0>

23. Faburay B. Genome plasticity of African swine fever virus: Implications for diagnostics and live-attenuated vaccines. *Pathogens* [Internet]. 2022; 11(2):145. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11020145>
24. Shen Z-J, Jia H, Xie C-D, Shagainar J, Feng Z, Zhang X, et al. Bayesian phylodynamic analysis reveals the dispersal patterns of African swine fever virus. *Viruses* [Internet]. 2022; 14(5):889. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v14050889>
25. Aslanyan L, Avagyan H, Karalyan Z. Whole-genome-based phylogeny of African swine fever virus. *Vet World* [Internet]. 2020; 13(10):2118–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2020.2118-2125>
26. Goatley LC, Dixon LK. Processing and localization of the african swine fever virus CD2v transmembrane protein. *J Virol* [Internet]. 2011; 85(7):3294–305. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01994-10>
27. Gallardo C, Soler A, Rodze I, Nieto R, Cano-Gómez C, Fernandez-Pinero J, et al. Attenuated and non-haemadsorbing (non-HAD) genotype II African swine fever virus (ASFV) isolated in Europe, Latvia 2017. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2019; 66(3):1399–404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.13132>
28. Njau EP, Machuka EM, Cleaveland S, Shirima GM, Kusiluka LJ, Okoth EA, et al. African swine fever virus (ASFV): Biology, genomics and genotypes circulating in sub-Saharan Africa. *Viruses* [Internet]. 2021; 13 (11): 2285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v13112285>
29. Revilla Y, Pérez-Núñez D, Richt JA. African Swine Fever Virus biology and vaccine approaches. *Adv Virus Res* [Internet]. 2018; 100:41–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.10.002>
30. Jia N, Ou Y, Pejsak Z, Zhang Y, Zhang J. Roles of African swine fever virus structural proteins in viral infection. *J Vet Res* [Internet]. 2017; 61(2):135–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jvetres-2017-0017>

31. Karger A, Pérez-Núñez D, Urquiza J, Hinojar P, Alonso C, Freitas FB, et al. An update on African swine fever virology. *Viruses* [Internet]. 2019; 11(9):864. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v11090864>
32. Dixon LK, Chapman DAG, Netherton CL, Upton C. African swine fever virus replication and genomics. *Virus Res* [Internet]. 2013; 173(1):3–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.10.020>
33. Golnar AJ, Martin E, Wormington JD, Kading RC, Teel PD, Hamer SA, et al. Reviewing the potential vectors and hosts of African swine fever virus transmission in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2019; 19(7):512–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2018.2387>
34. Guinat C, Gogin A, Blome S, Keil G, Pollin R, Pfeiffer DU, et al. Transmission routes of African swine fever virus to domestic pigs: current knowledge and future research directions. *Vet Rec* [Internet]. 2016; 178(11):262–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/vr.103593>
35. FAO. Peste Porcina Africana [Internet]. 2022. Fao.org. [citado 18 Enero 2023]. Disponible en: <https://www.fao.org/americas/prioridades/peste-porcina-africana/es/>
36. Cadenas-Fernández E, Ito S, Aguilar-Vega C, Sánchez-Vizcaíno JM, Bosch J. The role of the wild boar spreading African swine fever virus in Asia: Another underestimated problem. *Front Vet Sci* [Internet]. 2022; 9:844209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2022.844209>
37. Podgórski T, Śmietanka K. Do wild boar movements drive the spread of African Swine Fever? *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2018; 65(6):1588–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12910>
38. Morales D. La amenaza de una vieja conocida - Peste Porcina Africana [Internet]. *porciNews*, la revista global del porcino. 2017 [citado 2023 Feb]. Disponible en: <https://porcinews.com/una-vieja-conocida-peste-porcina-africana/>

39. Lv T, Xie X, Song N, Zhang S, Ding Y, Liu K, et al. Expounding the role of tick in Africa swine fever virus transmission and seeking effective prevention measures: A review. *Front Immunol* [Internet]. 2022; 13:1093599. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1093599>
40. SENASICA. Estudio para determinar el impacto económico de la PPC en México. [Internet]. gob.mx. 2021. [citado Abril 2023]. Disponible en: https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2021/enero/An%C3%A1lisisSocioecon%C3%B3micoFPC_876a8d25-0d1b-4fa8-94e4-18d59e932257.pdf
41. DOF - Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-037-ZOO-1995, Campaña Nacional contra la Fiebre Porcina Clásica. [Internet]. gob.mx. 1996. [citado Abril 2023]. Disponible en : https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4904090&fecha=29/10/1996
42. Beltran-Alcrudo D, Falco JR, Raizman E, Dietze K. Transboundary spread of pig diseases: the role of international trade and travel. *BMC Vet Res* [Internet]. 2019; 15(1):64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12917-019-1800-5>
43. SENASICA. Servicio Nacional de Sanidad, Agroalimentaria I y. C. Peste Porcina Africana [Internet]. gob.mx. 2021. [citado 2023 Mar 7]. Disponible en: <https://www.gob.mx/senasica/acciones-y-programas/peste-porcina-africana-259814?state=published>
44. EFSA Panel on Animal Health and Welfare; Scientific Opinion on African Swine Fever. *EFSA Journal* [Internet]. 2010; 8(3): 149 pp. doi:10.2903/j.efsa.2010.1556. Disponible en: www.efsa.europa.e
45. Sauter-Louis C, Conraths FJ, Probst C, Blohm U, Schulz K, Sehl J, et al. African swine fever in wild boar in Europe-A review. *Viruses* [Internet]. 2021; 13(9):1717. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v13091717>
46. Zimmerman J. *Diseases of Swine*. Wiley & sons Inc. Ed. 11. 2019.

47. Organización Mundial de Sanidad Animal, OMSA. Ficha técnica: Peste Porcina Africana. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/09/sp-ficha-tecnica-de-la-oie-para-la-peste-porcina-africana.pdf>
48. Li D, Yang W, Li L, Li P, Ma Z, Zhang J, et al. African swine fever virus MGF-505-7R negatively regulates cGAS-STING-mediated signaling pathway. *J Immunol* [Internet]. 2021; 206(8):1844–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2001110>
49. Wang Y, Kang W, Yang W, Zhang J, Li D, Zheng H. Structure of African swine fever virus and associated molecular mechanisms underlying infection and immunosuppression: A review. *Front Immunol* [Internet]. 2021; 12:715582. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.715582>
50. Schäfer A, Franzoni G, Netherton CL, Hartmann L, Blome S, Blohm U. Adaptive cellular immunity against African swine fever virus infections. *Pathogens* [Internet]. 2022; 11(2):274. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11020274>
51. Wu L, Yang B, Yuan X, Hong J, Peng M, Chen J-L, et al. Regulation and evasion of host immune response by African swine fever virus. *Front Microbiol*. 2021; 12:698001.
52. Zheng X, Nie S, Feng W-H. Regulation of antiviral immune response by African swine fever virus (ASFV). *Virol Sin* [Internet]. 2022; 37(2):157–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virs.2022.03.006>
53. Gallardo C, Fernández-Pinero J, Arias M. African swine fever (ASF) diagnosis, an essential tool in the epidemiological investigation. *Virus Res* [Internet]. 2019; 271(197676): 197676. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197676>
54. WOAHA. Infección por el virus de la Peste Porcina Africana. Manual Terrestre de la OMSA. [Internet]. 2019. Disponible en:

https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.08.01_Peste_porcina_africana.pdf

55. SENASICA. Peste Porcina Africana (Análisis). [Internet]. Gob.mx. 2021. [citado enero 2023]. Disponible en: https://dj.senasica.gob.mx/AtlasSanitario/storymaps/ppa_pnmr.html
56. SENASICA. Fiebre Porcina Clásica. [Internet]. Gob.mx. 2021. [citado enero 2023]. Disponible en: <https://dj.senasica.gob.mx/AtlasSanitario/storymaps/fpc.html>
57. Pikalo J, Deutschmann P, Fischer M, Roszyk H, Beer M, Blome S. African swine fever laboratory diagnosis—lessons learned from recent animal trials. *Pathogens* [Internet]. 2021; 10(2):177. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10020177>
58. Oura CAL, Edwards L, Batten CA. Virological diagnosis of African swine fever—Comparative study of available tests. *Virus Res* [Internet]. 2013; 73(1):150–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.10.022>
59. Giménez-Lirola LG, Mur L, Rivera B, Mogler M, Sun Y, Lizano S, et al. Detection of African swine fever virus antibodies in serum and oral fluid specimens using a recombinant protein 30 (p30) dual matrix indirect ELISA. *PLoS One* [Internet]. 2016; 11(9):e0161230. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161230>
60. Wang Y, Xu L, Noll L, Stoy C, Porter E, Fu J, et al. Development of a real-time PCR assay for detection of African swine fever virus with an endogenous internal control. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2020; 67(6):2446–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.13582>
61. Lin Y, Cao C, Shi W, Huang C, Zeng S, Sun J, et al. Development of a triplex real-time PCR assay for detection and differentiation of gene-deleted and wild-type African swine fever virus. *J Virol Methods* [Internet]. 2020;

- 280(113875):113875. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.113875>
62. Xia Y-J, Xu L, Zhao J-J, Li Y-X, Wu R-Z, Song X-P, et al. Development of a quadruple PCR-based gene microarray for detection of vaccine and wild-type classical swine fever virus, African swine fever virus and atypical porcine pestivirus. *Virology* [Internet]. 2022; 19(1):201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-022-01933-9>
63. Wang D, Yu J, Wang Y, Zhang M, Li P, Liu M, et al. Development of a real-time loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay and visual LAMP assay for detection of African swine fever virus (ASFV). *J Virol Methods* [Internet]. 2020; 276(113775):113775. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.113775>
64. Malogolovkin A, Sereda A. African swine fever virus hemadsorption inhibition assay. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2022; 2503:159–67. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-2333-6_11
65. Muñoz-Pérez C, Jurado C, Sánchez-Vizcaíno JM. African swine fever vaccine: Turning a dream into reality. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2021; 68(5):2657–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.14191>
66. Bosch-Camós L, López E, Rodríguez F. African swine fever vaccines: a promising work still in progress. *Porcine Health Manag* [Internet]. 2020; 6(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40813-020-00154-2>
67. Liu L, Wang X, Mao R, Zhou Y, Yin J, Sun Y, et al. Research progress on live attenuated vaccine against African swine fever virus. *Microb Pathog*. 2021; 158(105024):105024.
68. Wang T, Luo R, Sun Y, Qiu H-J. Current efforts towards safe and effective live attenuated vaccines against African swine fever: challenges and prospects. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021; 10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-021-00920-6>

69. Borca MV, Rai A, Ramirez-Medina E, Silva E, Velazquez-Salinas L, Vuono E, et al. A cell culture-adapted vaccine virus against the current African swine fever virus pandemic strain. *J Virol* [Internet]. 2021; 95(14):e0012321. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00123-21>
70. Lopez E, van Heerden J, Bosch-Camós L, Accensi F, Navas MJ, López-Monteagudo P, et al. Live attenuated African swine fever viruses as ideal tools to dissect the mechanisms involved in cross-protection. *Viruses* [Internet]. 2020; 12(12):1474. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v12121474>
71. Monteagudo PL, Lacasta A, López E, Bosch L, Collado J, Pina-Pedrero S, et al. BA71ΔCD2: A new recombinant live attenuated African swine fever virus with cross-protective capabilities. *J Virol* [Internet]. 2017; 91(21). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01058-17>
72. Borca MV, Ramirez-Medina E, Silva E, Vuono E, Rai A, Pruitt S, et al. Development of a highly effective African swine fever virus vaccine by deletion of the I177L gene results in sterile immunity against the current epidemic sterile immunity against the current epidemic Eurasia strain. *J Virol*. 2020. 94:e02017-19
73. Chen W, Zhao D, He X, et al. A seven-gene-deleted African swine fever virus is safe and effective as a live attenuated vaccine in pigs. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(5):623-634. doi:10.1007/s11427-020-1657-9
74. Ramirez-Medina E, Vuono E, O'Donnell V, Holinka LG, Silva E, Rai A, et al. Differential effect of the deletion of African swine fever virus virulence-associated genes in the induction of attenuation of the highly virulent Georgia strain. *Viruses* [Internet]. 2019; 11(7):599. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v11070599>

75. Gaudreault NN, Richt JA. Subunit vaccine approaches for African swine fever virus. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2019; 7(2):56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines7020056>
76. Turlewicz-Podbielska H, Kuriga A, Niemyjski R, Tarasiuk G, Pomorska-Mól M. African swine fever virus as a difficult opponent in the fight for a vaccine-current data. *Viruses* [Internet]. 2021; 13(7):1212. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v13071212>
77. Cadenas-Fernández E, Sánchez-Vizcaíno JM, van den Born E, Kosowska A, van Kilsdonk E, Fernández-Pacheco P, et al. High doses of inactivated African swine fever virus are safe, but do not confer protection against a virulent challenge. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021;9(3):242 .Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9030242>
78. Relimpio D. Desarrollo de cebos para la administración oral de vacunas y otros medicamentos a jabalíes. *Csic.es*. 2020. [citado 2023 Mar 3]. Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/264794/1/desarrojabal.pdf>
79. Vacdiva [Internet]. VACDIVA. 2020 [citado 2022 Dic 21]. Disponible en: <https://vacdiva.eu/>
80. USDA. African Swine Fever virus vaccine passes tests required for regulatory approval : USDA ARS. 2022. [Internet]. Usda.gov. [citado 2022 Dic 21]. Disponible en: <https://www.ars.usda.gov/>
81. AVAC. Vacuna para la Peste Porcina Africana AVAC ASF LIVE. 2023. [Internet]. [citado marzo 2023]. Disponible en: <http://www.avac.com.vn/tin-tuc-su-kien/tiem-thu-nghiem-vaccine-dich-ta-lon-chau-phi/>
82. Jurado C, Martínez-Avilés M, De La Torre A, Štukelj M, de Carvalho Ferreira HC, Cerioli M, et al. Relevant measures to prevent the spread of African swine fever in the European union domestic pig sector. *Front Vet Sci* [Internet]. 2018; 5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2018.00077>

83. Liu Y, Zhang X, Qi W, Yang Y, Liu Z, An T, et al. Prevention and control strategies of African swine fever and progress on pig farm repopulation in China. *Viruses* [Internet]. 2021; 13(12):2552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v13122552>
84. Penrith M-L, Bastos A, Chenais E. With or without a vaccine-A review of complementary and alternative approaches to managing African swine fever in resource-constrained smallholder settings. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021; 9(2):116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9020116>
85. Mutua F, Dione M. The context of application of biosecurity for control of African swine fever in smallholder pig systems: Current gaps and recommendations. *Front Vet Sci* [Internet]. 2021; 8:689811. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2021.689811>
86. OMSA. Infección por el virus de la Peste Porcina Africana. [citado 2023 Mar 3]. Whoa.org. 2022. Disponible en: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_asf.pdf
87. OIRSA. Análisis de riesgo sobre la probabilidad de ingreso, establecimiento y diseminación del virus de la peste porcina africana en la porcicultura de los países de la región de la OIRSA. Oirsa.org. [citado Abril 2023]. Disponible en: https://www.oirsa.org/contenido/2020/AR_PPA_Edici%C3%B3n%20revisada%2001_07_20.pdf
88. Danzetta ML, Marenzoni ML, Iannetti S, Tizzani P, Calistri P, Feliziani F. African swine fever: Lessons to learn from past eradication experiences. A systematic review. *Front Vet Sci* [Internet]. 2020; 7:296. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2020.00296>
89. SENASICA. Estudio para determinar el impacto económico de la Peste Porcina Africana, ante un posible brote en México. [Internet]. Gob.mx. 2021.

- [citado Enero 2023]. Disponible en: https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2021/junio/Estudioparadeterminarelimpaectoecon%C3%B3micodelaPestePorcinaAfricana,anteunposiblebrotee nM%C3%A9xico_e35512c9-dff1-4185-847b-04ef5a8c6942.pdf
90. SENASICA. PLAN DE EMERGENCIA PARA LA ATENCIÓN DE UN BROTE DE PESTE PORCINA AFRICANA EN MÉXICO. [Internet]. DGSA, SENASICA. Gob.mx. 2021. [citado enero 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/660359/Plan_de_emergencia_CPA_FINAL_compressed_1.pdf
91. SENASICA. Análisis de posibles impactos económicos por Fiebre Porcina Africana en las zonas porcícolas de México [Internet]. Gob.mx. 2021. [citado Abril 2023]. Disponible en: https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2022/mayo/An%C3%A1lisisdeposiblesimpactosecon%C3%B3micosporFiebrePorcinaAfricanaenlaszonasporc%C3%ADcolasdeM%C3%A9xico_227c42cc-d52f-4895-adff-ebf55b487b5b.pdf
92. Li Z, Chen W, Qiu Z, Li Y, Fan J, Wu K, et al. African swine fever virus: A review. *Life (Basel)* [Internet]. 2022; 12(8):1255. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/life12081255>
93. Lubisi BA, Bastos ADS, Dwarka RM, Vosloo W. Molecular epidemiology of African swine fever in East Africa. *Arch Virol* [Internet]. 2005; 150(12):2439–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-005-0602-1>
94. Quembo CJ, Jori F, Vosloo W, Heath L. Genetic characterization of African swine fever virus isolates from soft ticks at the wildlife/domestic interface in Mozambique and identification of a novel genotype. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2018; 65(2):420–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12700>