

Gastroenteritis víricas en el ganado porcino: situación actual en España

■ Héctor Puente, Héctor Argüello, Oscar Mencía-Ares, Manuel Gómez-García, Lucía Pérez, Pedro Rubio y Ana Carvajal.

Grupo Digesporc. Departamento de Sanidad Animal. Universidad de León



Fuente: Euronit

► **Resumen**

Los procesos entéricos están incluidos entre las principales enfermedades de origen infeccioso, tanto por su frecuencia de aparición como por el coste económico que representan para la industria porcina. Entre los virus con un papel relevante en la etiología del complejo entérico se encuentran los coronavirus y los rotavirus, que causan diarrea aguda, deshidratación e incluso vómitos en ocasiones, pudiendo provocar mortalidades significativas en los lechones neonatos y retraso del crecimiento en cerdos de más edad.

En este trabajo se ha estudiado la prevalencia de estos agentes en explotaciones porcinas españolas con brotes activos de diarrea en los que se sospechaba una etiología vírica entre enero de 2017 y marzo de 2019.

Palabras clave: Patología digestiva de origen vírico; porcino; prevalencia en España.

► **Summary**

Viral gastroenteritis in pigs: current situation in Spain

Enteric disorders are included among the main infectious diseases, because of their prevalence and their economic cost for the pig industry. Among the viruses with a relevant role in the etiology of the enteric complex there are coronaviruses and rotaviruses, which cause acute diarrhea, dehydration and even vomiting at times, and can cause significant mortalities in neonatal piglets and growth delay in older pigs.

In this work, the prevalence of these agents has been studied in Spanish pig farms with active outbreaks of diarrhea in which a viral etiology was suspected between January 2017 and March 2019.

Keywords: Digestive pathology of viral origin; swine; prevalence in Spain.

Contacto con el autor: Héctor Puente; hpuef@unileon.es.

INTRODUCCIÓN

Las gastroenteritis están incluidas entre las principales enfermedades de etiología infecciosa del ganado porcino, tanto por su frecuencia de aparición como por el coste económico que representan para la industria porcina. Producen un cuadro clínico caracterizado por la rápida aparición de diarrea, que puede acompañarse de vómitos y deshidratación, y puede causar letalidades importantes en los primeros días de vida de los lechones, así como retraso del crecimiento en los cerdos de más edad. En los últimos años, la emergencia y reemergencia de diferentes virus entéricos, unidas a la ausencia de vacunas comerciales para la prevención de estas infecciones entéricas virales de los cerdos, ha complicado el control de los procesos entéricos, aumentando el impacto de estas enteritis víricas sobre las explotaciones porcinas.

Entre los virus entéricos con un papel relevante para la producción porcina se encuentran los coronavirus. La aparición de cepas del virus de la diarrea epidémica porcina (VDEP) de mayor virulencia en Asia en 2010, la emergencia de este mismo coronavirus en EE.UU. en 2013 y su reemergencia en Europa en el invierno 2014-2015, así como la aparición de nuevos coronavirus entéricos porcinos han traído a este grupo de virus al foco de atención. También los rotavirus se reconocen mundialmente como importantes agentes causales de diarrea en los animales y en el hombre, siendo rotavirus A (RVA) y rotavirus C (RVC) los más relevantes desde el punto de vista clínico. Recientemente ha emergido otro rotavirus, rotavirus H (RVH), cuya implicación en el complejo entérico porcino está aún por esclarecer.

VIRUS DE LA DIARREA EPIDÉMICA PORCINA (VDEP)

El VDEP se incluye en el género *Alphacoronavirus* y se caracteriza por producir en los cerdos de cualquier edad una diarrea acuosa que se acompaña de vómitos, anorexia y depresión. En los lechones más jóvenes, en la primera semana de vida, procedentes de poblaciones sin inmunidad previa el VDEP puede producir hasta un 100 % de letalidad.

Las primeras descripciones clínicas se realizaron en Reino Unido en 1971 y el VDEP fue identificado en 1977. Posteriormente, en los 80 y 90, se extendió por la mayoría de los países productores de cerdos de Asia y Europa. Desde entonces, la infec-

ción pasó a ser esporádica en Europa, con la única excepción de un brote epidémico que afectó a más de 60 explotaciones en el norte de Italia en 2005-2006, mientras que el VDEP se ha mantenido como una causa importante de brotes de diarrea en las explotaciones porcinas de Asia.

En América, el VDEP se detectó por primera vez en abril de 2013 en EE.UU. y se propagó rápidamente por todo el país, afectando a más de 5.000 granjas en 25 estados en el primer año. Además, se diseminó a otros países del continente como México, Perú, Canadá, Colombia o Ecuador. El VDEP se asoció a una alta mortalidad en los lechones (valores de hasta el 90 %-95 %) y causó enormes pérdidas económicas a la industria porcina del país. Dos años después de su emergencia, más del 50 % de las explotaciones porcinas de EE.UU. se habían infectado habiéndose determinado que el movimiento de animales, así como el personal en contacto con los animales, los camiones de transporte o el pienso contaminados fueron las principales fuentes de infección implicadas en esta vertiginosa difusión.

El origen de la epidemia en el continente americano se atribuye, probablemente, al tránsito de materias primas del pienso procedentes de Asia, siendo muy similares las cepas descritas en el continente americano y las presentes en Asia.

En el invierno 2014-2015, tras la aparición y expansión del VDEP en el continente americano, este virus reemergió en diferentes países europeos (Alemania, Países Bajos, Bélgica, España, Portugal, etc.), generando gran alarma entre los productores y las autoridades sanitarias. A pesar de que *a priori* cabría pensar que la población porcina europea carecería, en su gran mayoría, de anticuerpos específicos, dada la escasa o nula circulación de este virus antes de esta reemergencia, tanto el impacto clínico como la difusión del VDEP en el continente europeo han sido limitados. Es importante conocer que se han descrito dos variantes fundamentales del VDEP, en función de la presencia de una serie de inserciones y deleciones en la región que codifica para la proteína S de este virus. Los denominados aislados INDEL o S-INDEL (también denominados G1) se han asociado a brotes de enfermedad con menor mortalidad y duración mientras que los aislados no-INDEL (G2) parecen tener mayor virulencia y se asocian a letalidades próximas al 100 % en los lechones de las

explotaciones afectadas. Ambas variantes se han descrito en Asia y en América, mientras que en Europa no se detecta la presencia de la variante no-INDEL, con la única excepción de un aislado recuperado de un brote ocurrido en Ucrania en 2014.

NUEVOS CORONAVIRUS PORCINOS EMERGENTES

Recientemente, se ha descrito la existencia de un virus quimérico producido por la recombinación del genoma del virus de la gastroenteritis transmisible (VGET) y del VDEP en diversos países europeos. Este virus, identificado como coronavirus entérico porcino (CoVep o SeCoV en su abreviatura en lengua inglesa), se describió por primera vez en Italia durante el periodo 2009-2012. En 2012 se detectó en una explotación porcina de Alemania con un cuadro clínico compatible con DEP y en 2015 en otra explotación de Eslovaquia. Un trabajo reciente de nuestro grupo ha demostrado que este virus quimérico ha circulado en España durante los años 90 y hasta 2014. Está constituido, mayoritariamente, por el genoma del VGET, estando substituido el gen de la proteína S de este virus por el del VDEP y supone un reto para el diagnóstico puesto que da lugar a identificaciones erróneas si solo se emplean técnicas dirigidas frente a uno de estos dos virus o si las dianas empleadas para su identificación no son las adecuadas. Los pocos datos disponibles hasta el momento sugieren una menor virulencia con respecto a las cepas del VDEP coetáneas, aunque son necesarios más estudios que permitan conocer en profundidad el efecto clínico y epidemiológico de esta recombinación.

En 2014, coincidiendo con el brote epidémico de DEP en los EE.UU., se identificó la presencia de un nuevo coronavirus del género *Deltacoronavirus* como causa de algunos brotes de diarrea, asociándose con un cuadro clínico indistinguible del de la DEP, con diarrea acuosa, vómitos y deshidratación en los lechones afectados. Estudios experimentales confirmaron la patogenicidad de este nuevo virus, identificado como deltacoronavirus porcino (DCoVP). Además, el análisis del genoma de los aislados de DCoVp permitió demostrar una homología del 99 % con aislados descritos en China en 2012, a los cuales en un principio no se les atribuyó relevancia clínica. Desde entonces, el DCoVp ha continuado su difusión en las explotaciones porcinas de Norteamérica

ca, aunque de forma más limitada que el VDEP. Es importante señalar que en una proporción significativa de las granjas infectadas por DCoVP se demuestra la existencia de confección con VDEP, pero en aquellos casos en los que se encuentra como único agente causal de la diarrea, la morbilidad y la mortalidad asociadas son bastante inferiores a las observadas en los casos de DEP, permitiendo sugerir una menor virulencia de este nuevo coronavirus. Además de en EE.UU. y China, el DCoVP ha sido descrito en explotaciones porcinas de Tailandia y Corea, pero hasta el momento nunca ha sido detectado en Europa.

Finalmente, en 2017 se ha identificado en China un nuevo coronavirus como agente etiológico de cuadros graves y frecuentemente mortales de diarrea en lechones neonatos. Se trata de un *Alphacoronavirus* y se ha identificado como alfacoronavirus entérico porcino (ACoVEP o SADSCoV, en su abreviatura en lengua inglesa). Aunque por el momento tan solo ha sido identificado en China, la capacidad demostrada por estos virus para implicarse en episodios de transmisión internacional hace necesario mantener activos sistemas de vigilancia que puedan impedir o dificultar su potencial expansión mundial.

ROTAVIRUS

Los rotavirus (RV) son miembros de la familia *Reoviridae* e importantes agentes etiológicos de gastroenteritis en el hombre y en animales en todo el mundo. Según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, el género *Rotavirus* se divide en nueve grupos o especies antigénicamente distintas, identificados con las letras A a J (RVA, RVB, RVC, RVD, RVE, RVG, RVH, RVI y RVJ) en función de la diversidad de su secuencia de la proteína de la cápside intermedia (VP6). En los cerdos se han identificado RVA, RVB, RVC y RVH.

La infección por rotavirus es muy frecuente en las explotaciones de cerdos. De hecho, se considera que estos virus circulan de forma habitual en casi todas las explotaciones porcinas de un tamaño significativo. Los rotavirus A son los más comunes y se implican en cuadros entéricos en cerdos jóvenes, generalmente entre las 5 y las 8 semanas de vida, cuando desaparece la inmunidad pasiva transferida por las reproductoras. Los estudios más recientes señalan que los rotavirus de tipo

C son los más frecuentemente implicados en brotes de diarrea neonatal, durante la primera semana de vida. La detección de los rotavirus B aumenta con la edad del animal, siendo más común identificarlos en diarreas de transición y cebo. En cualquier caso, se ha comprobado que los tipos más prevalentes varían en función de la localización geográfica y también a lo largo del tiempo para una misma localización.

Adicionalmente, los rotavirus A se subdividen en serotipos o genotipos G y P en función de la secuencia de los genes que codifican las proteínas VP4 y VP7, respectivamente, ambas localizadas en la cápside más externa de estos virus. Esta variabilidad es importante desde un punto de vista práctico, puesto que la respuesta inmunitaria del hospedador en las infecciones por rotavirus se dirige fundamentalmente a las proteínas estructurales VP6, VP7 y VP4 y, por tanto, protege frente a la infección por virus del mismo tipo pero no de tipos diferentes.

Los rotavirus H se describieron en China en 1997 como nuevo rotavirus de la diarrea del adulto, causando un brote de gastroenteritis en el hombre. La secuen-

ciación del gen VP6 permitió clasificarlo, posteriormente, como RVH. Entre 1997 y 2002 se identificaron tres cepas humanas de RVH en China y Bangladesh, así como una cepa de RVH de origen porcino en Japón. Desde entonces, se ha notificado la presencia de RVH en cerdos de Sudáfrica (2007), EE.UU. (2008), Brasil (2012) y Vietnam (2012). Un estudio realizado en 2012 por un grupo de investigación de EE.UU. detectó una prevalencia significativa de RVH en granjas porcinas con brotes de diarrea, aunque en muchos casos en co-infecciones con rotavirus A, B o C. A día de hoy, el papel de estos RVH en la etiología de cuadros de diarrea en porcino no ha sido completamente esclarecido, siendo necesarios más estudios para determinar la prevalencia de esta infección y su relevancia clínica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó entre enero de 2017 y marzo de 2019 en 112 explotaciones porcinas españolas con brotes activos de diarrea en los que se sospechaba una etiología vírica. Los brotes afectaron a lechones lactantes (< 21 días) (34 explotaciones), cerdos postdestete (21-70 días)

Figura 1: Distribución de los brotes de diarrea con sospecha de implicación viral investigados en este estudio (área sombreada). Se indica el número de explotaciones muestreadas (círculo verde) y las explotaciones positivas (círculo rosa) a alguno de los agentes víricos investigados por provincia.

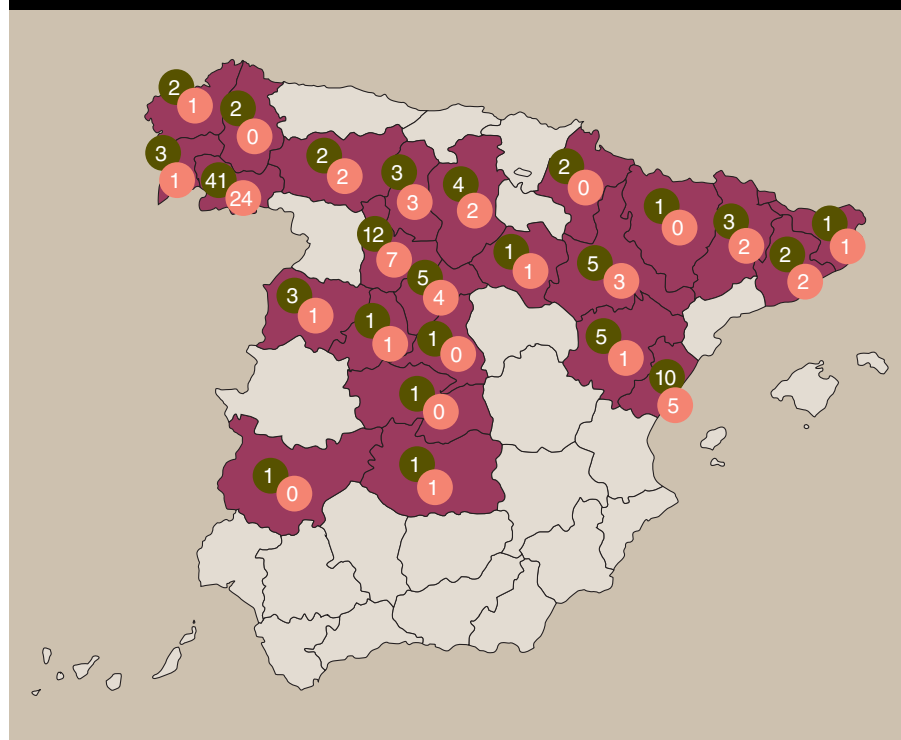


Tabla 1. Agentes entéricos víricos investigados mediante RT-PCR en las muestras de heces procedentes de explotaciones con brotes de enfermedad entérica (compatibles clínicamente con una etiología viral) en el curso de este estudio.

Agente	Gen diana de la RT-PCR	Género	Familia
Virus de la diarrea epidémica porcina (VDEP)	Espícula (S)	Alphacoronavirus	Coronaviridae
Virus de la gastroenteritis transmisible (VGET)	Nucleoproteína (N)		
Coronavirus entérico porcino (CoVEP)	Espícula (S) y Nucleoproteína (N)		
Alfacoronavirus entérico porcino (ACoVEP)	ARN polimerasa dependiente de ARN		
Deltacoronavirus porcino (DCoVP)	Nucleoproteína (N)	Deltacoronavirus	
Rotavirus A (RVA)	NSP 2	Rotavirus	Reoviridae
Rotavirus B (RVB)	NSP 1		
Rotavirus C (RVC)	VP 7		
Rotavirus H (RVH)	VP 6		

NSP: proteína no estructural; VP: proteína viral.

(19 explotaciones) o cerdos de cebo (> 70 días) (59 explotaciones). Las explotaciones se repartieron en 24 provincias de la mitad norte del país, siendo Orense la provincia con mayor número de granjas estudiadas (41), seguida de Valladolid (12) y de Castellón (11) (*figura 1*). De cada granja se remitieron entre dos y seis muestras de heces individuales que fueron mezcladas para preparar una única muestra conjunta y representativa de cada explotación.

La extracción del ARN de cada pool de muestras se realizó con un kit comercial y, seguidamente, se analizó mediante PCR

precedida de transcripción inversa (RT-PCR) la presencia de los agentes que se relacionan en la *tabla 1*.

RESULTADOS

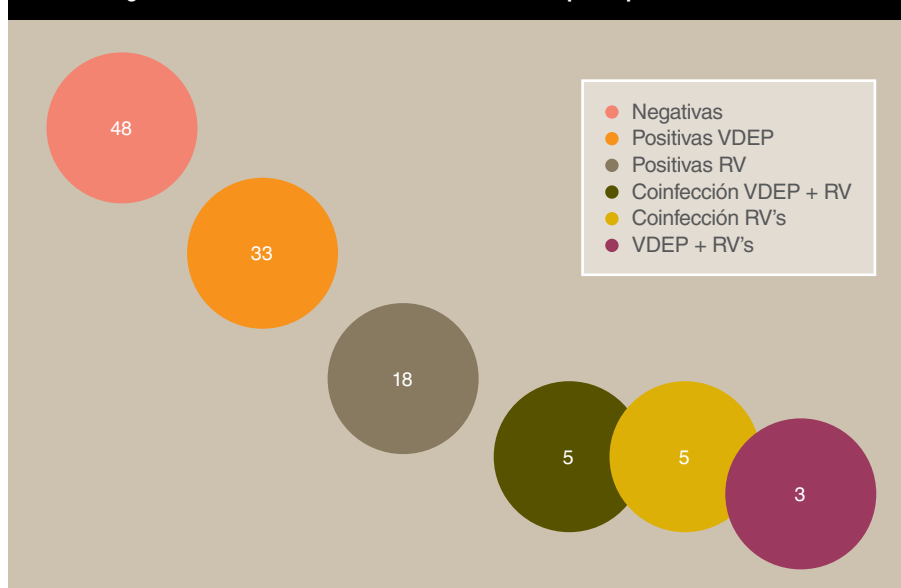
No conseguimos identificar la presencia de ninguno de los coronavirus o rotavirus investigados en un total de 48 de los 112 brotes de diarrea investigados mediante RT-PCR (42,8 %) (*figura 2*). Por el contrario, en 64 explotaciones se confirmó la etiología viral (57,2 %), correspondiendo el 45,5 % de los casos a infecciones por un único agente, bien coronavirus o rotavirus, el 4,5 % a coinfecciones entre

el VDEP y un rotavirus, el 4,5 % a coinfecciones entre dos tipos de rotavirus y el 2,7 % a la coinfección entre VDEP y dos tipos diferentes de rotavirus.

Entre los coronavirus, el VDEP fue el único detectado, participando en el 36,6 % de los brotes investigados (41 de las 112 explotaciones investigadas). No se detectó la presencia del VGET, ni del virus quimérico o recombinante entre VDEP y VGET (CoVEP), ni los recientemente identificados DCoVP o ACoVEP.

Se identificaron rotavirus en 31 de las 112 explotaciones afectadas (27,7 %), correspondiendo la mayor prevalencia a RVA (11,6 %), seguido de RVC (8,9 %) y RVB (6,3 %) (*figura 3*). Resulta destacable la detección de RVH en un total de 9 explotaciones (8,0 %), siendo esta la primera descripción de este tipo de rotavirus en explotaciones porcinas europeas.

Atendiendo a la distribución por edades que se muestra en la *figura 4*, el mayor porcentaje de brotes con confirmación de participación viral se obtuvo en postdestete (68,4 %, 13 granjas positivas de 19 investigadas) en comparación con las etapas de lactación y cebo (56,7 y 54,0 % respectivamente). Como se observa en la *figura 5*, la prevalencia más elevada para todos los agentes investigados se observó en el destete, con la única excepción de RVC que únicamente fueron detectados en la etapa de lactación. El conjunto de acontecimientos que ocurren en el destete del lechón y

Figura 2: Número de virus entéricos detectados por explotación afectada.

que incluyen anorexia y enlentecimiento del tránsito digestivo a consecuencia del cambio brusco de dieta, la pérdida progresiva de la inmunidad pasiva transferida por las madres, la alteración de la microbiota o el estrés asociado a la mezcla

de animales se asocian a un compromiso generalizado de la funcionalidad digestiva y favorecen el mayor impacto de los procesos entéricos en esta etapa. Estas condiciones parecen favorecer la multiplicación y difusión de diferentes virus

implicados en la etiología del complejo entérico.

CONCLUSIONES

- Investigar la etiología viral en los brotes de diarrea en todas las fases de la producción es necesario para poder llevar a cabo un correcto manejo del complejo entérico porcino. En algo más de la mitad de los brotes de diarrea en los que se sospechaba, clínicamente, una etiología vírica (57,2 %) se ha confirmado dicha etiología, detectando al menos uno de los virus entéricos investigados.
- Nuestros resultados confirman al coronavirus de la diarrea epidémica porcina o VDEP, detectado en el 36,6 % de los brotes, como el principal y probablemente el único coronavirus entérico que está circulando de forma significativa en las explotaciones porcinas españolas en los años más recientes.
- La infección por rotavirus en las explotaciones porcinas es relativamente común, detectándose estos virus en una de cada cuatro explotaciones investigadas. Dentro de este grupo de virus, los rotavirus A (RVA) fueron los más frecuentes, identificándose en brotes de diarrea posdestete y en

Figura 3: Prevalencia de coronavirus entéricos y rotavirus en explotaciones porcinas españolas con diarrea.

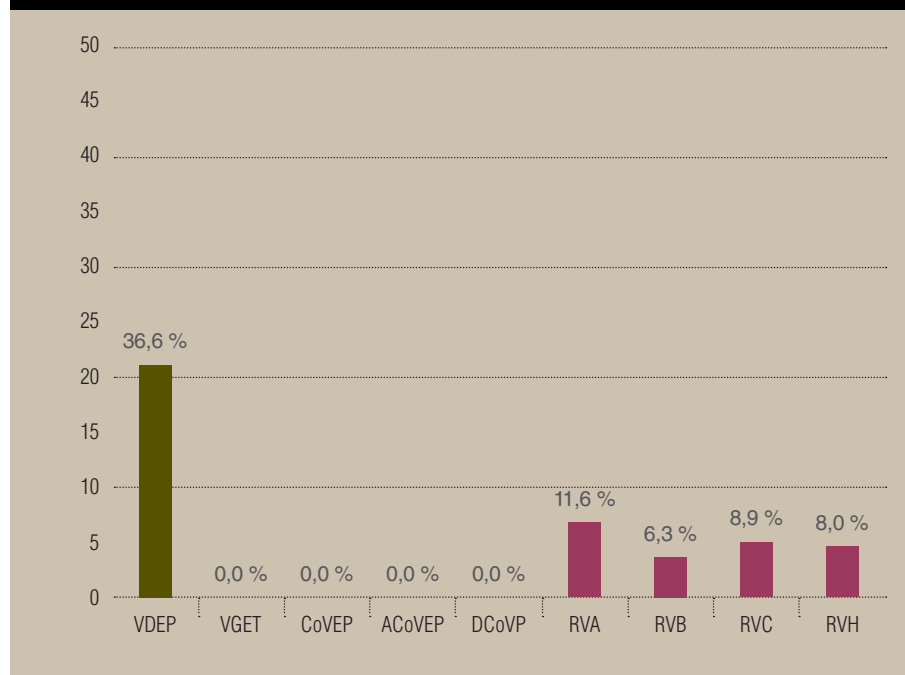


Figura 4: Distribución de las explotaciones porcinas positivas con brotes de diarrea por cada fase de edad.

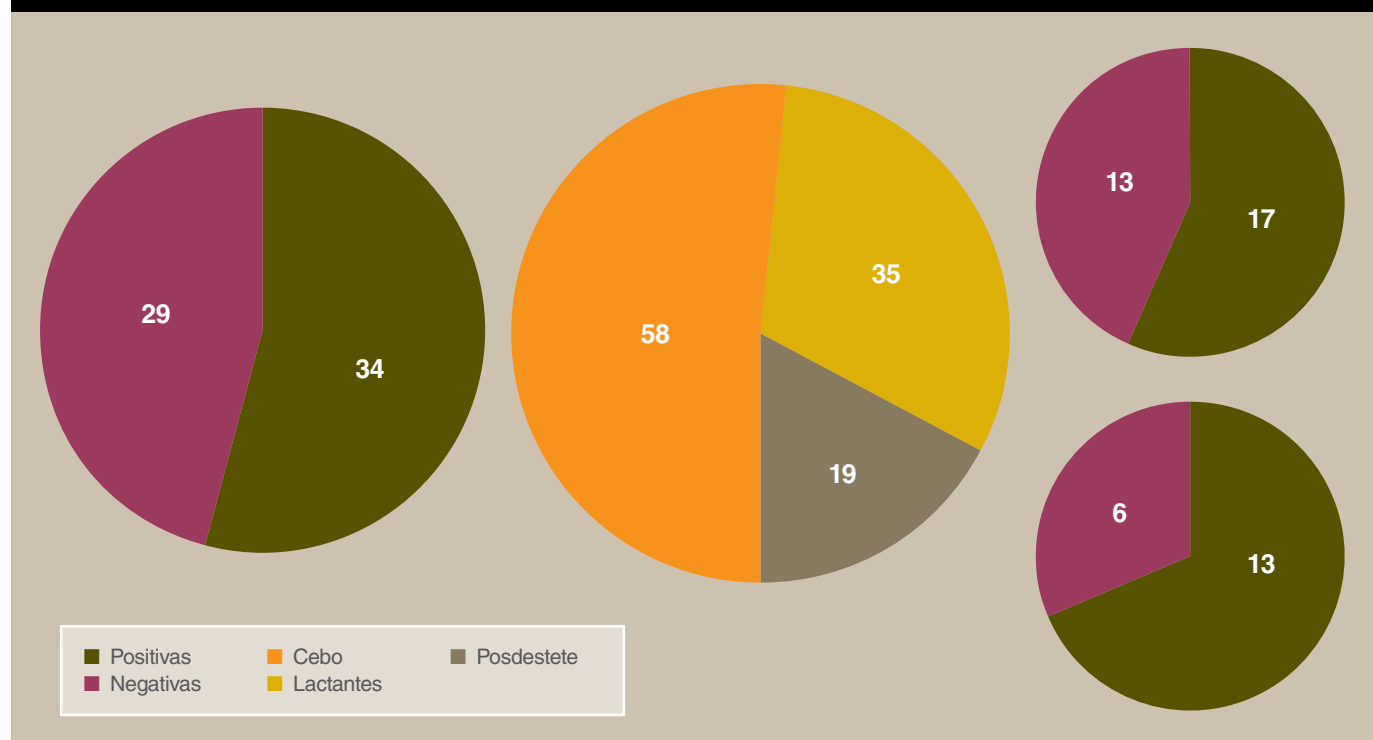
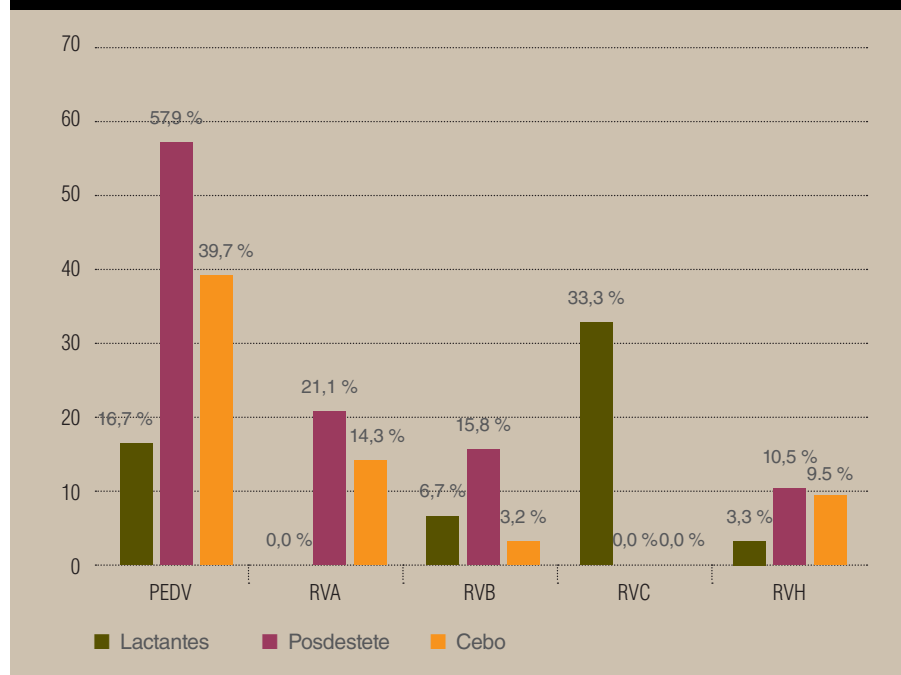


Figura 5: Prevalencia de los virus entéricos investigados en las diferentes etapas de la producción porcina.



cebo. Por su parte, los rotavirus de tipo C (RVC) solo fueron detectados en brotes de diarrea neonatal. Resulta imprescindible actualizar las técnicas para la detección de rotavirus, incluyendo tipos de estos virus diferentes de RVA. Así, se debe incorporar de forma rutinaria a RVC en los paneles de diagnóstico neonatal, mientras que RVA, RVB y RVH deben incluirse en los paneles de diagnóstico de diarrea posdestete y en cebo.

- Se deben llevar a cabo estudios que permitan revelar la relevancia de los rotavirus H (RVH) como agentes etiológicos de procesos entéricos en porcino, así como determinar su incidencia en las explotaciones porcinas de España y Europa.

Este artículo incluye datos publicados en *Transboundary and Emerging Diseases* (doi: 10.1111/tbed.13992) y en *Frontiers in Veterinary Science* (doi: 10.3389/fvets.2021.651999).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carvajal A, Argüello H, Martínez-Lobo FJ, Costillas S, Miranda R, de Nova PJG *et al.* *Porcine epidemic diarrhoea: new insights into an old disease.* *Porc Heal Manag.* (2015) 1:1–8. doi: 10.1186/s40813-015-0007-9. de Nova PJG, Cortey M, Díaz I, Puente H, Rubio P, Martín M *et al.* *A retrospective study of porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) reveals the presence of swine enteric coronavirus (SeCoV) since 1993 and the recent introduction of a recombinant PEDV-SeCoV in Spain.* *Transbound Emerg Dis.* (2020) 67:2911–22. doi: 10.1111/tbed.13666

Estes, M. & Kapikian, A. (2007). Rotaviruses. En M. M. *et al.* D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, & R. A. Lamb (Ed.), *Fields Virology*. (5 ed., pp. 1917–1974).: Lippincott Williams & Wilkins.

Jiang, S., Ji, S., Tang, Q., Cui, X., Yang, H., Kan, B., & Gao, S. (2008). *Molecular characterization of a novel adult diarrhoea rotavirus strain J19 isolated in China and its significance for the evolution and origin of group B rotaviruses.* *Journal of General Virology*, 89, 2622–2629. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/001933-0>.

Marthaler, D., Rossow, K., Culhane, M., Goyal, S., Collins, J., Matthijnssens, J., & Ciarlet, M. (2014). *Widespread rotavirus H in domesticated pigs, United States.* *Emerging Infectious Diseases*, 20, 1195–1198. <https://doi.org/10.3201/eid20.07.140034>.

Molinari, B. L. D., Lorenzetti, E., Otonel, R. A. A., Alfieri, A. F., & Alfieri, A. A. (2014). *Rotavirus detected in piglets with.* *Emerging Infectious Diseases*, 20, 1019–1022. <http://dx.doi.org/10.3201/eid20.06.130776>.

Nagashima, S., Kobayashi, N., Ishino, M., Alam, M. M., Ahmed, M. U., Paul, S. K., Wang, Y. H. (2008). *Whole Genomic Characterization of a Human Rotavirus Strain B219 Belonging to a Novel Group of the Genus Rotavirus Shigeo.* *Journal of Medical Virology*, 80, 2023–2033. <https://doi.org/10.1002/jmv>.

Nyaga, M. M., Peenze, I., Potgieter, C. A., Seheri, L. M., Page, N. A., Yinda, C. K., Mphahlele, M. J. (2016). *Complete genome analyses of the first porcine rotavirus group H identified from a South African pig does not provide evidence for recent interspecies transmission events.* *Infection, Genetics and Evolution*, 38, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.11.032>.

Pan Y, Tian X, Qin P, Wang B, Zhao P, Yang Y-L, *et al.* *Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China.* *Vet Microbiol.* (2017) 211:15–21. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.09.020.

Phan, M. V. T., Anh, P. H., Cuong, N. V., Munnink, B. B. O., van der Hoek, L., My, P. T., Cotten, M. (2016). *Unbiased whole-genome deep sequencing of human and porcine stool samples reveals circulation of multiple groups of rotaviruses and a putative zoonotic infection.* *Virus Evolution*, 2, 1–15. <https://doi.org/10.1093/ve/vew027>.

Puente H, Argüello H, Mencia-Ares Ó, Gómez-García M, Rubio P and Carvajal A (2021) *Detection and Genetic Diversity of Porcine Coronavirus Involved in Diarrhoea Outbreaks in Spain.* *Front. Vet. Sci.* 8:651999. doi: 10.3389/fvets.2021.651999.

Puente H, Cortey M, de Nova PJG, *et al.* *First identification and characterization of rotavirus H in swine in Spain.* *Transbound Emerg Dis.* 2021;00:1–15. doi:10.1111/tbed.13992.

Saif LJ, Wang Q, Vlasova AN, Jung K, Xiao S. *Coronaviruses.* In: Zimmerman JJ, Krieger LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, Zhang J, editors. *Diseases of Swine.* Hoboken: John Wiley and Sons. (2019) p. 488–523. doi: 10.1002/9781119350927.ch31.

Stevenson GW, Hoang H, Schwartz KJ, Burrough ER, Sun D, Madson D, *et al.* *Emergence of Porcine epidemic diarrhoea virus in the United States: clinical signs, lesions, and viral genomic sequences.* *J Vet Diagnostic Invest.* (2013) 25:649–54. doi: 10.1177/1040638713501675.

Suzuki, T., & Inoue, D. (2018). *Full genome-based genotyping system for rotavirus H and detection of potential gene recombination in non-structural protein 3 between porcine rotavirus H and rotavirus C.* *Journal of General Virology*, 99, 1582–1589. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001162>.

Wakuda, M., Ide, T., Sasaki, J., Komoto, S., Ishii, J., Sanekata, T. & Taniguchi, K. (2011). *Porcine rotavirus closely related to novel group of human rotaviruses.* *Emerging Infectious Diseases*, 17, 1491–1493. <https://doi.org/10.3201/eid17.08.101466>.

Zhang J. *Porcine deltacoronavirus: overview of infection dynamics, diagnostic methods, prevalence and genetic evolution.* *Virus Res.* (2016) 226:71–84. doi: 10.1016/j.virusres.2016.05.028.