

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



SÍNDROME RESPIRATORIO Y REPRODUCTIVO PORCINO VIRAL
(ARTERIVIRUS PORCINO)

SERVICIO PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Presenta:

P. MVZ. FRANCISCO VENEGAS FLORES

ASESOR

MC FERNANDO PINTOR RAMOS

Morelia, Mich. Mayo 2009

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



SÍNDROME RESPIRATORIO Y REPRODUCTIVO PORCINO VIRAL
(ARTERIVIRUS PORCINO)

SERVICIO PROFESIONAL

Que para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA:

P. MVZ. FRANCISCO VENEGAS FLORES

Morelia, Mich. Mayo 2009

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



SÍNDROME RESPIRATORIO Y REPRODUCTIVO PORCINO VIRAL
(ARTERIVIRUS PORCINO)

SERVICIO PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Presenta:

P. MVZ. Francisco Venegas Flores

ASESOR

MC FERNANDO PINTOR RAMOS

Morelia, Mich. Mayo 2009

AGRADECIMIENTOS

Primeramente gracias a Dios por permitirme cumplir con esta ultima etapa académica.

Con gratitud a la Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por abrirme sus puertas y permitirme adquirir los conocimientos necesarios en beneficio de mi superación.

Gracias a mis padres Ana Maria y Luis, por su amor, su apoyo incondicional y por su ejemplo de trabajo y honestidad.

Gracias a mi esposa Araceli por su apoyo, comprensión y paciencia.

Gracias a mis hijos Ana Luisa y David por que con su sola presencia me ayudaron a ser mejor persona.

Gracias a mis hermanos: Sara, Luis, Ricardo, Guadalupe, Antonio, Ana y Alicia por su apoyo incondicional en toda circunstancia.

Con gratitud para mi asesor MC Fernando Pintor Ramos por su colaboración.

A mí jurado con todo respeto.

De todo árbol del huerto podrás comer;

Mas del árbol de la ciencia del bien y del mal no comerás;

Por que el día que de el comieres, ciertamente morirás.

Génesis 2:16-17

INDICE

	PAG.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. SÍNDROME RESPIRATORIO Y REPRODUCTIVO VIRAL (PRRSV)	2
1.2. ETIOLOGÍA	3
1.3. Propiedades de las partículas virales	3
1.4. Características físico químicas de PRRSV	4
1.5. Organización genómica	4
1.6. Proteínas estructurales mayoritarias del virón	5
1.7. Otras proteínas estructurales minoritarias.	5
1.8. EPIDEMIOLOGÍA	6
1.9. Especies susceptibles	7
1.10. LESIONES	7
1.11. TRANSMISIÓN	11
1.12. Persistencia de PRRSV en una explotación	11
1.13. Mosquitos	12
1.14. Aves y mamíferos no porcinos	12
1.15. Aerosoles	13
1.16 Vehículos de transporte	15
1.17. PATOGENIA	15
1.18. SIGNOS CLÍNICOS	20
1.19. METODOS DE DIAGNÓSTICO	21
1.20. Tests antigénicos	21
1.21. Tests de anticuerpos	23

1.22. TRATAMIENTO, CONTROL Y PROFILAXIS	24
1.23. Vacunación	26
1.24. Suero	27
1.25. Manejo	27
1.26. Aislamiento y aclimatación de reemplazos	28
1.27. Reposición de cerdas/verracos sin inmunizar	29
1.28. ERRADICACIÓN	29
1.29. La despoblación / reposición	29
1.30. La serología y eliminación	30
1.31. El aislamiento de la granja	30
2. CONCLUSIONES	32
3. LITERATURA CITADA	33

1. INTRODUCCION.

A raíz de la apertura del libre comercio, los productores agropecuarios nacionales se han visto sometidos a una tremenda presión por parte de los productores de nuestros socios comerciales de Canadá y EU. Este problema de competitividad se ve acentuado por la diversidad de patógenos con los que convivimos, tratamos, e intentamos erradicar, esto ocasiona que nuestros costos de producción se incrementen.

Especialmente la porcicultura nacional enfrenta varias presiones como las mencionadas anteriormente, actualmente una enfermedad viral conocida como complejo respiratorio porcino PRRSV que afecta a los cerdos de varias formas, reproductivamente ocasiona abortos, disminuye el número de lechones nacidos vivos, se incrementan los lechones nacidos muertos, momias, lechones débiles, incremento de hembras repetidoras. En su forma respiratoria se incrementa la mortalidad predestete, desarrollo y engorda. Ocasiona además, retrasos en el desarrollo y por consiguiente bajos pesos al mercado, se incrementan los días al mercado y afecta en general la conversión alimenticia.

Otro problema es la asociación con uno o varios patógenos, dentro de estos se destacan *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*, *Haemophilus paraseis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, Ojo Azul, Aujeszky y Fiebre porcina clásica.

Es una enfermedad de alto impacto económico que se debe conocer la manera en que actúa e interactúa con otros patógenos, así como conocer las medidas de prevención para su control y erradicación. Que el MVZ tenga los elementos de conocimiento de replicación del virus, de las medidas de control, que pueda tomar las medidas necesarias para enfrentar este problema tan extendido en las explotaciones porcinas de nuestro país.

El objetivo que se pretende con el presente trabajo es el de recopilar la información bibliográfica más actualizada sobre el complejo respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV), que sirva de consulta a estudiantes, productores y MVZ.

1.1 SÍNDROME RESPIRATORIO Y REPRODUCTIVO PORCINO VIRAL (PRRSV) ARTERIVIRUS PORCINO.

El síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV) es una enfermedad económicamente significativa cuyo coste estimado para la industria Estadounidense alcanza aproximadamente 467 millones de euros al año. (Dee S. 2006).

Es posiblemente, la enfermedad económicamente más importante de cuantas han afectado al ganado porcino durante la última década.

En 1987 se describía como una nueva enfermedad en Carolina del Norte, EE.UU. que se denominó “enfermedad misteriosa del cerdo”. En 1990 se detecta la misma enfermedad en Canadá, en Alemania (donde se designó “aborto epizootológico de las cerdas”) y a finales de ese mismo año en Holanda, donde se denominó “aborto azul”. Otras denominaciones a la enfermedad han sido “enfermedad de la oreja azul”.

El origen de esta enfermedad fue durante los primeros años desconocida, se consideraron diferentes agentes etiológicos, tanto víricos como bacterianos. En 1991, Wensvoot aisló el virus causal en Holanda que se denominó virus Lelystad.

En 1992 la enfermedad fue definitivamente denominada síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS). El término “arterivirus de los cerdos” también se encuentra en la literatura, esta denominación está mas en armonía con las reglas de la nomenclatura del comité internacional sobre la taxonomía del virus. (Albina et al, 1998; Legeay et al 1997).

A nivel nacional; Estrada, Díaz, y Corona realizan en 1992 el primer reporte así como la primera descripción clínica de la enfermedad en México, presentando éste un cuadro de problema reproductivo y mortalidad en la línea de producción. Ese mismo año Correa y su grupo de trabajo reportaron también la presencia de seroconversión en muestras de cerdos, tomadas en cerdos en rastro.

En 1997 Doporto et al., realizan la primera descripción clínica, epidemiológica y productiva de la enfermedad y ese mismo año Ramírez Necochea, Sierra y Ávila reportan el primer aislamiento del virus de PRRS a partir de muestras obtenidas en

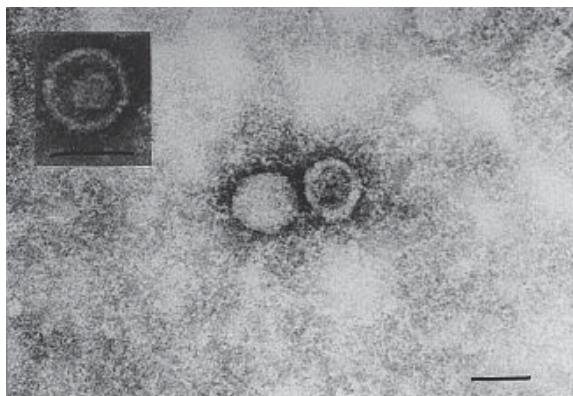
cuatro estados de la República Mexicana (Guanajuato, Veracruz, Estado de México y Puebla).

En marzo de 1999 la autoridad realiza el reconocimiento oficial de la presencia de la enfermedad en México (la OIE en el 2000 reclasificó a la enfermedad del PRRS dentro de la lista B en el grupo de enfermedades con un real impacto económico). (Díaz et al., 2001).

1.2 Etiología

El virus del PRRS (PRRSV) es un pequeño virus RNA con envoltura, de cadena simple y polaridad positiva, clasificado en la familia; **Arteriviridae**, **género Arterivirus**, **grupo Nidovirus**. (Zimmerman J. Et al 2006)

Virus del PRRSV por microscopía electrónica;



(Distancia de 50 nm).

Obtenida en: ([www. Vetsci. Sdstate. Edu/](http://www.Vetsci.Sdstate.Edu/))

1.3 Propiedades de las partículas virales.

Tamaño de la partícula viral: 50 – 72 nm (nanómetros)

Tamaño de la cápside(envoltura): 20 – 30 nm

Densidad: 1,18 – 1,19 g/ml en CICs (cloruro de cesio)

Densidad: 1,13 – 1,15 g/ml en gradiente de sacarosa

(Benfiel et al 1992; Dee S. 2006)

Dada la gran diversidad existente entre los distintos aislados de PRRSV, estos se clasifican en dos grandes tipos antigénicos, europeo (**virus de lelystad**) y americano (**VR – 2332**). (Zimenman et al 2006)

1.4 Características físico químicas del PRRSV.

- ❖ Estable a temperaturas de – 70 y 20°C. La infectividad se pierde lentamente cuando se almacena a 4°C (se detectan todavía bajos niveles de virus infeccioso hasta 1 mes a esta temperatura).
- ❖ Estable a pH 6.5 – 7.5.

Inactivantes / Desinfectantes:

- ❖ Sensible al tratamiento con cloroformo y éter.
- ❖ Soluciones con baja concentración de detergentes.
- ❖ Procedimientos de limpieza y desinfección habitual son suficientes para inactivar el virus.

(Dee et al 2006)

1.5 Organización genómica.

La organización genómica es similar a la de otros arterivirus. El genoma es aproximadamente 15 KB (longitud de kilobases). Es una molécula de ARN lineal de banda única, y polaridad positiva (secuencia homologa al UNAM viral). Que ha sido secuenciado en su totalidad, en varios aislados americanos y en el aislado europeo de Lelystad. Contiene 8 fases de lectura abierta (ORFs marco de lectura compuesta únicamente de tripletes y que codifica un polipéptido incluye un codón de iniciación en el extremo 5' y un codón de finalización en el extremo 3') solapantes, denominados ORF1a, ORF1b, y ORFs 2 a 7 en sentido 5' a 3', organizados de forma similar a los coronavirus.

(Nelsen et al 1999 ; Wootton et al 2000).

Las ORF1a y ORF1b se encuentran situadas en el 5' del genoma, Representan el 80% del genoma del virus, y codifica para proteínas con actividad en la replicación del RNA y en la transcripción, incluyendo la RNA polimerasa.

Las ORF2 a ORF6 son solapantes y codifican para una serie de polipéptidos con características típicas de proteínas de membrana.

Las ORF7 codifican para la proteína de la nucleocápside, que encapsida al ARN.

La expresión y replicación del PRRSV requiere la producción de al menos 6 fragmentos subgenómicos de ARNm, cada uno de los cuales codifica para una proteína viral. (Dee S. 2006).

Existen importantes diferencias en la secuencia de nucleótidos y aminoácidos entre aislados americanos y europeos. La homología de secuencia aminoacídica entre los aislados americanos es del 90% o incluso superior, para las regiones ORF 2 a 7.

Región	%
ORF2	76
ORF3	72
ORF4	80
ORF5	80
ORF6	91
ORF7	74

(Dee S. 2006)

1.6 Proteínas estructurales mayoritarias del virón (partículas del virus completas):

GP5: Glicoproteína de la envoltura, 25 Kda, codificada por el ORF5, (Ostroski et al 2002; Wissik et al 2003; Plageman 2004).

Proteína **M:** También proteína de membrana, no glicolizada de 18 Kda codificada por el ORF6, (Bastos et al 2002; Delputte et al 2002)

Proteína **N:** Proteína de la nucleocapside, de 15 Kda, codificada por la ORF7. (Rowland 2003; Yoo et al 2002).

1.7 Otras proteínas estructurales minoritarias son la GP2 (29 KDa), GP3 (42 Kda) y GP4 (31 Kda), todas ellas glicolizadas, codificadas por los ORF2, ORF3 y ORF4 respectivamente. (Meulenbeg 2000).

La proteína **N** es altamente antigénica y la mas abundante en la partícula viral, con una región conservada en todos los aislados europeos y americanos, lo que la convierte en candidata para el diagnóstico general de todos los aislados.

Cada proteína estructural posee determinantes antigénicos comunes y de tipo específico que posibilita la diferenciación entre aislados europeos y americanos.

Las **GP5**, **GP4**, inducen anticuerpos neutralizantes en los animales infectados.

El virus infecta naturalmente a cerdos de todas las edades replicando en el citoplasma de células del sistema mononuclear fagocítico: Los monocitos y macrófagos porcinos donde origina un efecto citopático (trastorno) en las células infectadas. Los viriones maduros son liberados de la célula infectada por exocitosis (secreción de la vesícula citoplasmática) a partir de las 9 – 12 horas de la infección celular.

Dos líneas celulares no porcinas, los subclones MARC –145 y CL 2621, derivadas de la línea celular MA104, de riñón de mono verde, son utilizadas para la propagación del virus “in Vitro”. Los aislados europeos son más eficientemente aislados y propagados en cultivos primarios de macrófagos alveolares produciendo la lisis celular, mientras que los aislados americanos, son aislados preferentemente en las líneas establecidas mencionadas, donde la infección produce un efecto citopático. (Dee s. 2006).

1.8 Epidemiología

Mientras que los análisis de diagnóstico llegaron a estar disponibles durante los 90, los estudios serológicos retrospectivos encontraron que PRRSV estaba presente en Canadá antes de 1979, en los EE.UU. Antes de 1985, para la República Alemana antes de 1987 (Ohlinger et al 2000).

En Asia, los anticuerpos de PRRSV fueron documentados retrospectivamente en sueros de cerdos importados de la República de Corea en 1985, y en muestras de suero recolectados en 1987 en Taiwán y en muestras recolectadas en Japón en 1988. En todos los casos la evidencia serológica encuentra que PRRSV estaba en la población de cerdos antes del reconocimiento del PRRSV clínico.

Algunas regiones aun están libres de PRRSV en Europa incluyen Suecia, Noruega, Finlandia (Bother 2003) y Suiza. También Oceanía, Nueva Caledonia, Nueva Zelanda y Australia son libres.

Otros lugares libres de PRRSV en Sudamérica, la **Argentina** (Perfumo y Saguinetti 2003), **Brasil** (Ciacchi – Zanelia 2004), **Cuba** (Alfonso et al 2003), y algunas áreas de la zona del mar Caribe pueden estar libres de PRRSV.

Las estimaciones exactas del predominio de la infección con el virus de campo en países o regiones no están fácilmente disponibles, pero dentro de las regiones infectadas, el 60 – 80% las manadas están típicamente infectadas (Mateausen et. Al. 2002).

EL uso de las vacunas vivas modificadas del virus ha hecho difícil la estimación, los anticuerpos del virus vacunal no se diferencian con el PRRSV de campo. (Astrup 2002)

1.9 Especies susceptibles.

Se asume que el PRRSV se relaciona con los cerdos domésticos, todavía no se identifica en cerdos salvajes. Un número de especies que no son susceptibles a PRRSV, incluyen ratones, las ratas y los cerdos de Guinea (Zimenmand j., los datos inéditos).

No se encontraron evidencias de la replicación de PRRSV en gatos, perros, ratones, ratas, gorriones de casa. Divulgación de que los patos del Mailard (*Platyrrhynchos* de Anas) eran susceptibles a PRRSV, solamente los trabajos subsecuentes no han replicado estos resultados (Trincado et al 2004).

1.10 LESIONES

El PRRSV causa una enfermedad multisistémica (Rossow y col 1995) y se ha demostrado la presencia del antígeno viral y su capacidad de multiplicación en macrófagos de cornetes nasales, pulmón, nódulos linfáticos, corazón, timo, vasos sanguíneos, bazo, hígado, glándulas adrenales, riñones, intestino, cerebro y testículos (Sur y col 1997); sin embargo, se multiplica preferentemente en MAPs inmaduros o recientemente activados (Molitor y col 1997).

Las lesiones más comunes se producen en los pulmones y órganos linfoides, aunque macroscópicamente las lesiones pulmonares resultan poco evidentes ya que pueden ser inaparentes o presentar consolidación difusa en los lóbulos craneales asociado,

principalmente, a infecciones bacterianas secundarias. Los linfonodos aumentan 2 a 10 veces su tamaño normal (Rossow y col 1995). Histológicamente la lesión más característica de los pulmones corresponde a neumonía intersticial con engrosamiento de los septos (tabiques), hiperplasia e hipertrofia de los neumocitos tipo II, hiperplasia del tejido linfoide peribronquial y peribronquiolar e infiltrado perivascular linfoplasmocitario. Las lesiones en linfonodos y bazo se caracterizan por hiperplasia de centros germinales, depleción y **apoptosis (muerte celular)**. También se han descrito rinitis, miocarditis, hepatitis y meningoencefalitis no purulentas, (Rossow y col 1995).

Lesiones postnatales. PRRSV virulento postnatal produce consistentes lesiones gruesas de neumonía intersticial y aumento de los de linfonodos a mayor edad de los cerdos. Estas lesiones nos indican la presencia de PRRSV, pero no son de diagnóstico ya que una variedad viral y enfermedades bacterianas pueden causar lesiones similares. Las lesiones microscópicas típicas de PRRSV en ocasiones permiten un acercamiento al diagnóstico. De cualquier modo, la diagnosis definitiva requiere siempre de la demostración de PRRSV.

Las lesiones similares están descritas en todas las edades de cerdos con la infección de PRRSV. La severidad y la distribución de las lesiones varían de acuerdo a la virulencia de la variedad de virus. La mayoría de las inoculaciones estudiadas de las cuales se han descrito las lesiones en lactancia o cerdos destetados 1 - 70 días de la edad. Las lesiones grandes y microscópicas son constantemente observadas desde 4 a 28 DPI en los nódulos del pulmón y linfa, donde ocurre la réplica viral. Más adelante, solamente las lesiones microscópicas son inconsistentes, observado una inclinación, comenzando en aproximadamente 7 a 14 días, en el riñón, cerebro, corazón, y a otra parte donde hay mucho menos virus; sobre todo en macrófagos perisvasculares, intravasculares y células endoteliales. Las lesiones microscópicas están también en el útero de cerdas después de la falla reproductiva y en los testículos de verracos. Las lesiones únicas a los cerdos inoculados en 13 días de la edad incluyen el edema periocular, postinoculación de los días 6-23, el edema escrotal en la postinoculación de los días 11-14, el edema subcutáneo postinoculación de los días 2-7 (Rossow et al. 1995).

Los pulmones tienen neumonía intersticial desde los 3 a 28 días la mayoría de los casos severos 10 -14 días. Las lesiones leves están en pulmones o difunden a los lóbulos craneales. Las lesiones severas se distribuyen difusamente, el parénquima es rojo-bronceado. Los linfocitos y las células del plasma forman los puntos alrededor de vías aéreas y de vasos sanguíneos. Raramente, el antígeno de PRRSV se describe en pocas células epiteliales la hinchazón y pérdida de cilios. En casos del campo de PRRSV, especialmente en camadas y cerdos de finalización, las lesiones pulmonares de PRRSV son a menudo complicadas por las lesiones de enfermedades bacterianas y/o virales concurrentes.

Los linfonodos tienen lesiones a partir de 4-28 días o más DPI. Muchos linfonodos en cerdos en su mayoría son agrandados 2-10 veces su tamaño normal. En la post inoculación temprana, los nódulos están agrandados, moderados y firmes. Al comienzo en el curso de la infección, los centros germinales son necróticos y agrandados. Después los centrosomas germinales son muy grandes e integrados por linfocitos. Los centros pueden contener pequeños espacios císticos que son variables. Las cortezas pueden contener pequeños enquistados acomodados de manera variable en línea y contiene fluido proteico, linfocitos y procariontes multinucleares. Al microscópico, puede haber necrosis, agotamiento, y /o linfoides suaves e hiperemia en el timo, en las envolturas linfoides periarterial del bazo, y en folículos linfoides en amígdala.

La encefalitis envuelve al cerebelo y/o, cerebro, puede desarrollar 7 días posterior a la infección. Puede haber tos con sangre o coágulos por los linfocitos y macrófagos la gliosis (formación de cicatrices) multifocal. La vasculitis de necrotización también fue descrita en un apartado del caso de PRRSV con enfermedad clínica neurológica (Thanawongnuwech et al 1998).

Los riñones ocasionalmente presentan agregados periglomerular y peritubular y linfocitosis a partir de 14- 42 días. Reunido líquido proteico subendotelial, necrosis intermedia del fibrinoide, y agregados inmaduros perivascular de linfocitos y de macrófagos.

Las lesiones microscópicas son frecuentes en el útero de puercas gestantes con PRRSV natural o experimental. El miometrio y/o el endometrio son edematosos con

Infosistiosis perivascular. La atrofia de túbulos seminíferos se considera en verracos de 5 a 6 meses en 7-25 días de infección (Sur et al. 1997).

Los túbulos atrofiados tienen el antígeno de PRRSV y ácido nucleico en las células epiteliales germinales con 2-15 núcleos, y apoptosis y depleción de las células germinales. (Zimmanmand et al 2006)

Lesiones fetales.

La falla reproductiva por PRRSV debe ser sospechada cuando son partos de 100 días de gestación, antes del término y presente proporciones variables de cerdos clínicamente normales, pequeños normales, cerdos débiles normales, muertos y momias. Las lesiones en fetos y cerdos nacidos muertos son infrecuentes y contribuyen raramente a una diagnosis definitiva de PRRSV. Una ausencia de lesiones en fetos no excluye PRRSV.

Las camadas PRRSV-infectadas contienen números variables de cerdos normales, de cerdos débiles, pequeños, cerdos que son nacidos muertos (muertos preparto), (muertes intraparto), o fetos parcialmente momificados o totalmente momificados. Los cerdos muertos están cubiertos con una mezcla gruesa café de meconio y del líquido amniótico; Un encuentro no específico sugiere estrés y/o la hipoxia fetal. La mayoría de las lesiones en fetos no son específicas y en útero son debidas a esterilidad con autólisis.

Las lesiones grandes de PRRSV-especificas y lesiones microscópicas son pocas e inconsistentes. Éstas se observan mejor en fetos con poco o nada autólisis del útero. Las lesiones se ven más comúnmente en nacidos vivos con PRRSV-infectadas que mueren o son sacrificados dentro de algunos días después del nacimiento. Las lesiones fetales grandes incluyen el edema perirenal, el edema del ligamento esplénico, edema mesentérico, ascitis del tórax. Las lesiones microscópicas son suaves y no supurativas e incluyen arteritis y periarteritis segmental en pulmón, corazón, y riñón, neumonía intersticial multifocal con hiperplasia ocasional del tipo II con neumocitos, hepatitis periportal suave miocarditis con pérdida de fibras del miocardio y leucoencefalitis mulifocal. (Zimmanmand 2006).

1.11 TRANSMISIÓN

Entre los medios de transmisión de la enfermedad, se consideran los más frecuentes el contacto directo entre cerdos enfermos y sanos, el movimiento de cerdos entre granjas, la transmisión vía transplacentaria de la madre al feto, y la transmisión por semen de animales infectados.

Vías más frecuentes de transmisión del PRRSV:

- ❖ El contacto directo entre cerdos enfermos y sanos (Le potier et. al.1997)
- ❖ El movimiento de cerdos entre granjas, (Dee S. 2006)
- ❖ Vía transplacentaria de la madre al feto, (Wagstrom et. al. 2001)
- ❖ Por semen contaminado (Zinnmenmand et al 2006)
- ❖ Fomites (Dee S. 2006)
- ❖ Insectos; Mosquitos y moscas.
- ❖ Aerosoles.

El virus causa una infección persistente en los animales infectados. Los animales aparentemente sanos, recuperados clínicamente de la infección pueden todavía mantener infecciones de tipo subclínico durante varios meses, actuando como fuente de infección para otros animales sanos. Estos animales portadores del virus juegan un papel muy importante en el control de la enfermedad.

1.12 Persistencia de PRRSV en una explotación

- ❖ Los animales infectados, con síntomas clínicos o recuperados que actúan como portadores inaparentes, se mantienen virémicos durante semanas y meses actuando de reservorios para lechones destetados que han perdido la inmunidad maternal.
- ❖ Las cerdas infectan sus lechones en el útero o en el posparto.

- ❖ Los lechones nacidos virémicos pueden transmitir en pocos días el virus a toda la camada.
- ❖ En ocasiones lechones de explotaciones endémicamente infectadas escapan a la infección inicial, siendo infectados semanas o incluso meses más tarde.
- ❖ Las reposiciones pueden continuar la cadena de infección.

1.13 Los insectos mosquitos (*Aedes vexans*) y moscas (*Mosca doméstica*); se encuentran de forma normal en las explotaciones porcinas durante los meses de verano y se ha demostrado, bajo condiciones experimentales, que pueden transmitir mecánicamente el virus del PRRSV desde cerdos infectados hacia cerdos que no habían tenido contacto con el virus. En los insectos el virus se alberga en el tracto intestinal. Los insectos no son vectores biológicos del PRRSV; por lo tanto, la duración de la retención del PRRSV en el tracto intestinal dependerá de la carga vírica post-ingesta y de la temperatura ambiental. El transporte del PRRSV por parte de los insectos a través de zonas agrícolas se ha descrito hasta 2,4 Km. tras el contacto con una población de cerdos infectados. Por último, el control de los insectos en la explotación puede realizarse utilizando una combinación de mallas en las entradas de aire junto con el uso de insecticidas y ciertas pautas de manejo. (Dee S. 2006).

1.14 Aves y mamíferos no porcinos.

Varios estudios anteriores han investigado sobre el papel de varios mamíferos (roedores, perros, gatos, mofetas) y pájaros (gorriones) en la transmisión del PRRSV. Los resultados de estas investigaciones indicaron que ninguna de estas especies fue capaz de servir como vector mecánico o biológico. Sin embargo, las aves acuáticas migratorias han sido propuestas como vectores de transmisión del PRRSV entre explotaciones, debido a su naturaleza migratoria y su tendencia a anidar cerca o de las mismas lagunas de purines (parte líquida del estiércol formada por orines estiércol y agua de lluvia). Esta parece ser una hipótesis plausible si tenemos en cuenta que el PRRSV puede llegar a sobrevivir en el agua hasta 11 días y en los afluentes de las lagunas de purines hasta 7 días; sin embargo, se han

publicado estudios con resultados opuestos sobre la capacidad de patos silvestres de replicar y eliminar el PRRSV de cerdos vía feco-oral. Por lo tanto, en la actualidad, esta cuestión queda sin resolver, serán necesarios más estudios. (Dee S. 2006).

1.15 Aerosoles.

Actualmente, la transmisión del PRRSV entre explotaciones mediante aerosol sigue siendo una cuestión polémica. Datos anteriores recogidos durante brotes de la enfermedad en Inglaterra habrían mostrado que el virus puede ser propagado mediante aerosoles hasta una distancia de 3 Km. y datos recientes de un estudio epidemiológico a gran escala también sugirieron los aerosoles como vía potencial de transmisión indirecta entre zonas productoras de cerdos. A menudo los aerosoles han sido inculcados como "propagadores locales" del PRRSV, un término usado para describir la transmisión del virus a través de una región mediante vías indeterminadas. Sin embargo, los resultados de experimentos que evaluaban la transmisión del PRRSV a través de aerosoles no han sido consistentes, obteniendo resultados diferentes en pruebas de campo y experimentales.

Estudios realizados bajo condiciones de laboratorio han demostrado que la transmisión mediante aerosoles puede darse a distancias cortas; se ha observado que cerdos infectados de forma experimental podían transmitir el virus a grupos de cerdos próximos o, mediante contacto indirecto, a grupos separados 46 ó 102 cm. Varios estudios más han demostrado que cerdos infectados experimentalmente podían infectar cerdos centinela vía aerosoles a distancias de 1m. Recientemente se ha demostrado también que el virus viable podría ser transportado hasta 150 m usando un modelo con un tubo que permitía la circulación de aire por presión negativa, dando como resultado la infección de cerdos centinela. Sin embargo, a pesar de estos datos, la transmisión del PRRSV mediante aerosoles ha sido difícil de probar bajo condiciones de campo controladas. Se realizaron experimentos de campo que tenían como objetivo transmitir el PRRSV a través de aerosoles a cerdos centinela que no habían tenido contacto con el virus pero no tuvieron éxito, a pesar del uso de poblaciones grandes de cerdos infectados de forma experimental y condiciones comerciales. Sin embargo, todos estos estudios utilizaron

la misma variante del PRRSV, un aislado de baja virulencia conocido como MN-30100 procedente de una cerda con infección persistente de una explotación endémica. Esta observación condujo a la pregunta de si la eliminación y la transmisión del PRRSV pueden ser dependientes del aislado. Esta hipótesis se encuentra apoyada por datos publicados con anterioridad que implicaban el uso de un aislado de referencia de virulencia leve (VR-2332) y de otro aislado altamente virulento (MN-1b). Los resultados mostraron diferencias en los índices de seroconversión, recuperación del virus a partir de animales infectados y transmisión del PRRSV a animales que no habían tenido contacto con el virus. Recientemente se ha demostrado que la patogenicidad del aislado afecta de forma significativa a la concentración del virus en los aerosoles, la frecuencia de eliminación y la transmisión del virus en aerosoles. En estos experimentos se evaluaron 2 aislados del PRRSV: el MN-184 (altamente virulento) y el MN-30100 (virulencia baja). Los resultados mostraron diferencias significativas en la frecuencia de eliminación y en la transmisión en aerosoles de los cerdos infectados experimentalmente con el MN-184 en comparación con los aerosoles recuperados de cerdos infectados con el MN-30100. Sin embargo, las diferencias en la concentración del PRRSV en aerosoles de animales infectados con los 2 aislados eran bajas y no significativas. Estos resultados muestran la importancia del potencial de la transmisión mediante aerosoles en Norteamérica y ofrecen una explicación de por qué esta vía de transmisión es tan difícil de reproducir de forma experimental. También sugieren que tanto el tamaño de la población como el nivel de infección; junto con la patogenicidad del aislado, pueden ser factores de riesgo importantes para la transmisión del PRRSV mediante aerosol en condiciones de campo. Sin embargo, se hace necesario realizar más investigaciones sobre la frecuencia de la transmisión por aerosoles, las condiciones ambientales necesarias que permiten la supervivencia del virus en los aerosoles y la distancia que el PRRSV puede viajar mediante esta vía indirecta. Debido a la tendencia del PRRSV a circular y replicarse en la circulación sanguínea, **las agujas para inyecciones** han sido también reconocidas como medios indirectos de transmisión del PRRSV entre cerdos. Finalmente, se ha demostrado también transmisión mecánica del PRRSV, tanto en tiempo frío como cálido, mediante una

secuencia de eventos coordinados que implicaban los fórmites (botas, refrigeradores y envases, envíos de paquetes y vehículos) y determinadas pautas de comportamiento del personal. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que ciertas estrategias de intervención, como la utilización de calzado desechable, pediluvios, uso de guantes y monos desechables diseñados para entrar en las explotaciones reducen de forma significativa el nivel de contaminación por PRRSV en la superficie de objetos y en consecuencia su propagación mecánica. (Dee S. 2006).

1.16 Vehículos de transporte.

Los vehículos de transporte han sido investigados recientemente como vías potenciales en la transmisión mecánica del PRRSV. Un estudio utilizando un modelo de vehículo a escala 1:150 mostró como cerdos no infectados podían infectarse con el PRRSV a través del contacto con el interior del vehículo contaminado y como el secado del vehículo redujo la infección. Recientemente, un método para mejorar el secado de los vehículos mediante la utilización de aire caliente de alta velocidad (sistema termo-asistido de sequedad y descontaminación) se ha mostrado como eficaz en la eliminación del PRRSV del interior del vehículo contaminado. Junto con el secado, los desinfectantes también pueden utilizarse para esterilizar a los vehículos tras su uso; sin embargo, se han observado diferencias en la eficacia de los desinfectantes utilizados. De acuerdo con estos estudios, parece que los **peroxígenos** y las combinaciones de **cloruros de amonio cuaternario** y **cloruros de glutaraldehído-amonio cuaternario** son productos altamente eficaces. (Dee S. 2006).

1.17 PATOGENIA

El período de incubación es muy variable, desde 3 días a varias semanas, dependiendo de la edad de los animales, que también va a ser decisiva en la presentación clínica de la enfermedad.

A pesar de las diferencias observadas en cuanto a la virulencia de distintos aislados de PRRSV, incluso dentro de un mismo grupo, el tropismo hacia los distintos tejidos

y la distribución de antígenos y del ác. Nucleico viral es muy similar. Se han descrito cepas apatógenas de PRRSV y también cepas que muestran importantes diferencias en cuanto a su virulencia para causar problemas reproductivos, y que son dependientes de la cepa. Recientemente se han descrito en EE.UU casos de PRRSV agudo o PRRSV atípico, de alta virulencia lo que demuestra que algunas de las cepas circulantes actuales son más virulentas que las de hace unos años. La cronología de la infección viral de PRRSV ha sido descrita en infecciones severas, estudios en granjas libres de cerdos obtenidos por cesárea privados de calostro o cerdos convencionales (Duan et al. 1998).

Después de la exposición, la replicación viral ocurre primeramente en macrófagos susceptibles locales y después se separa rápidamente a tejido linfoide y pulmones y en menor cantidad a otros tejidos finos. Las exposiciones virulentas de PRRSV causan viremia desde 12 horas en algunos cerdos y en todos los cerdos a 24 horas postinoculación junto con pulmón y tejidos linfoides. Los títulos virales aumentan rápidamente y desarrollan en el suero, nódulos linfa, y el pulmón 7-14 DPI con 10^2 - 10^5 TCID₅₀ virus detectado por el ml de suero o gramo de tejido. Los títulos virales más altos se divulgan constantemente en pulmón.

Las infecciones bacterianas o virales pueden causar anemia, producto de las reacciones inflamatorias que ejercen estos agentes en los tejidos, la cual estaría mediada por citocinas (proteínas o glicoproteínas solubles) secretadas durante la inflamación, lo que trae como consecuencia una menor disponibilidad de hierro, disminución en la supervivencia de los eritrocitos y menor respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina. Al respecto, se ha demostrado que los cerdos infectados con el PRRSV presentan un aumento de citocinas inflamatorias, liberadas desde los macrófagos, las cuales podrían iniciar y mediar la disminución del VG. A su vez, estos cambios también podrían explicarse a través del efecto directo sobre la médula ósea que ejercería el PRRSV como consecuencia de la replicación viral, lo que produciría la inhibición de los precursores eritroides; sin embargo, la presencia del PRRSV en la médula ósea no ha sido demostrada eficientemente, por lo cual este mecanismo no está claramente establecido. (Labarque y col 2003).

El aumento del fibrinógeno en la sangre es un claro indicador de inflamación aguda, ya que en estos procesos la medición de proteínas de fase aguda se presenta aumentada.

El aumento en el recuento de leucocitos totales asociado a un incremento en los monocitos circulantes podría ser explicado por la mayor demanda de estas células asociado a la replicación viral en macrófagos y el efecto citolítico que este ejerce sobre ellas, establecen que la afinidad del PRRSV por macrófagos alveolares gatilla el reclutamiento de otras poblaciones de macrófagos. Para que ello ocurra, necesariamente debería aumentar la población de monocitos circulantes; sin embargo, se ha demostrado que el virus causa leucopenia (reducción del número de leucocitos) entre los 3 y 7 DPI, debido a una disminución en los linfocitos, monocitos y neutrófilos (Rossow y col 1995).

El PRRSV se replica primeramente en paquetes bien diferenciados de células derivadas monocitos (macrófagos inmaduros) estas exhiben un receptor glicoproteico al cual el PRRSV se liga y entra mediante el receptor por endocitosis (transportada al interior de la célula) (Nauwynck et al. 1999; Wissink 2003a).

Se sabe las células que se distinguen para apoyar la replicación incluyen los **macrófagos alveolares pulmonares (PAM)** y **macrófagos intravasculares (PIM) en pulmón** (Thanawongnuwech et al. 1998) y **macrófagos en tejidos finos linfoides** (Thanawongnuwech et al. 1998; Duan et al 1997).

La madurez y/o la activación de macrófagos alveolares pulmonares y presumiblemente de otros macrófagos, se requieren para la replicación de PRRSV (Duan et al. 1997; Molitor et al 1997; Thacker et al. 1998).

El PRRSV se replica en los paquetes de los macrófagos alveolares pulmonares diferenciados con una habilidad máxima para fagocitar bacterias y producir aniones superóxidos para matar bacterias en los fagolisosomas (Molitor et al. 1996). El **PAM** y **PIM** ambos recolectados de cerdos más jóvenes replican PRRSV a títulos más altos comparados a cerdos más viejos (Thanawongnuwech et al. 1998).

PRRSV también replicará en microglia (pequeñas células fagocitatorias) (Molitor et al. 1997), pero no replicará en todas las células derivadas monocitos, incluyendo monocitos de la sangre periférica, macrófagos peritoneales, o en células madre de la

médula (Duan et al. 1997). La cantidad de antígeno viral de PRRSV y/o ácido nucleico se observa en pulmones y linfonodos, pero también se observa constantemente en macrófagos perivasculares e intravasculares en corazón, cerebro y no son comúnmente observados en epitelio alveolar, bronquial y nasal, endotelio, espermatides y espermatozoides, (Sirinarumit et al. 1998; Sur et al 1997). Generalmente, las muertes clínicas y las lesiones consistentes corresponden al lugar y al tiempo de los títulos virales más altos, es decir post inoculación del día 7-14 en nódulos del pulmón y de linfa.

Después de alcanzar, los títulos virales más altos, las concentraciones en suero disminuyen rápidamente. La mayoría de los cerdos no son viremicos al día 28 DPI, aunque el RNA viral ha sido detectado en suero por PCR hasta 251 DPI (Duan et al. 1997b; Wills et al. 2003). La duración del viremia puede ser levemente más larga en cerdos infectados congénitamente, constantemente siendo demostrado por el aislamiento del virus hasta por 48 días después del nacimiento y frecuente mente por PCR a 228 días (Rowland et al. 2003).

Después de la viremia, la infección congénita y postnatal en cerdos, es persistente el virus en amígdala (Wills et al. 1997c) y/o de linfonodos, especialmente el inguinal y esternal (Bierk et al. 2001; Xiao et al. 2004), por períodos del tiempo extendidos. El virus ha sido detectado por el aislamiento del virus por 132-157 DPI (Rowland et al. 2003; Allende et al. 2000b).

Los mecanismos de lesión de la replicación del virus de PRRSV en macrófagos en pulmón y tejidos linfoides tisulares, y en un grado inferior otros tejidos finos estos incluyen la apoptosis de células infectadas, muerte apóptica de las células próximas no infectadas, de la inducción de citocinas inflamatorias, de la inducción y la activación de células del B policlonales, y de la reducción de fagocitosis bacteriana, la destrucción por los macrófagos resulta en susceptibilidad creciente a septicemia (también probablemente debido a otras formas de inmunomodulación de PRRSV).

La apoptosis directa e indirecta es la causa mayor de la muerte celular en PRRSV. Durante la infección aguda cuando los títulos del virus son altos, sólo una porción pequeña de macrófagos en focos dispersados se infecta con PRRSV (Duan et al. 1997).

El gen producto del de PRRSV ORF5 (GP5) induce apoptosis in vitro cuando este se expresa en línea de células de simio COS-1 in vitro y puede ser la causa del apoptosis en macrófagos infectados PRRSV in vivo (Suárez et al. 1996). La causa del PRRSV-inducido causa apoptosis indirecta y no es bien conocida, pero es probablemente debido a las sustancias relacionadas, o secretadas cerca a los macrófagos infectados (Choi y Chae 2002; Labarque et al. 2003; Suárez 2000).

La secreción de citocinas proinflamatoria de los macrófagos infectados por PRRSV resulta en **efectos positivos** (reclutamiento de leucocitos, a la iniciación de la inmunorespuesta, y de la reducción en la replicación viral) y **efectos negativos** (permeabilidad vascular creciente dando por resultado edema pulmonar y constricción bronquial). Los estudios demostraron elevaciones variables en niveles de citocinas en lavado bronco alveolar de PRRSV infectado contra cerdos control, no infectados incluyen **IFN** (interferón) **gamma**, **TNF-alfa**, IL-1, IL-6, IL-8, el IL-12 (Choi et al. 2001; Suradhat 2003; Thanawongnuwech et al. 2003; Van et al. 2003).

Los estudios que usaban la hibridación in situ también han demostrado la producción variables de citocinas es predominante por macrófagos situados en tabiques alveolares en focos de inflamación y también al lado de los linfocitos positivos para la gamma de IFN (Choi et al. 2001; Thanawongnuwech et al. 2003).

De estas citocinas, la TNF-alfa, IL-1, e IL-6 son proinflamatorios y conocidos por promover afluencia y la activación de leucocitos, incremento de la permeabilidad microvascular creciente (edema pulmonar), y de la inducción de efectos sistémicos tales como pirexia, anorexia, y letargo. La TNF-alfa e IL-1 pueden también causar hiperactividad bronquial y constricción bronquiales con asma como síntomas.

La replicación de PRRSV en órganos linfoides es también asociada con la activación de células B policlonales. Esto aparece como hiperplasia nodular linfática y microscópicamente como hiperplasia folicular linfoide (Lamontagne et al. 2001).

La inoculación de cerdos gnotobióticos neonatales con PRRSV da lugar a la hiperplasia linfoide, elevados niveles de dos las clases de las inmunoglobulinas séricas (de cuáles son específicos solamente 1% para PRRSV), (Lemke et al. 2004).

1.18 SIGNOS CLÍNICOS

Los brotes de PRRSV incluyen episodios de falla reproductiva (abortos en el tercer trimestre, partos prematuros y niveles elevados de momificados, nacidos muertos y muertes neonatales) así como reducciones en el crecimiento y mortalidad elevada debida a problemas respiratorios.

Sin embargo, la intensidad de la enfermedad parece variar en función del aislado, y esta variación en la patogenia de la virulencia del PRRSV que se ha observado en animales infectados de forma experimental. Varios estudios han mostrado como cerdos infectados de forma experimental con 9 aislados estadounidenses diferentes mostraban diferencias importantes en la enfermedad clínica, temperatura rectal y lesiones pulmonares micro y macroscópicas. En estos estudios, los animales infectados con aislados del virus Ielystad de virulencia leve mostraron pirexia transitoria, disnea y taquipnea mientras que la infección con aislados altamente virulentos indujo respiración fatigosa, pirexia, letárgica y anorexia. Además, varios estudios han mostrado que el impacto sobre el rendimiento reproductivo puede ser dependiente del aislado. Finalmente, el grado de PRRSV clínico puede estar relacionado con una elevada concentración viral en sangre y tejidos, secundaria a la capacidad de los aislados de elevada virulencia de replicarse de forma más eficaz en el huésped. La infección de cerdos susceptibles con aislados altamente virulentos del PRRSV da lugar a largos periodos de viremia, aumento de la severidad de los signos clínicos y de la mortalidad así como una carga viral significativamente mayor en sangre y tejidos en comparación con los infectados con aislados de virulencia leve o atenuados.

Otros factores como la edad del animal y las coinfecciones bacterianas pueden afectar sobre la replicación vírica y sobre los signos clínicos. Estudios en los que se comparaban los efectos de la edad mostraron que los cerdos jóvenes (4-8 semanas de vida) infectados con el PRRSV tenían una viremia más larga y unas tasas de eliminación y replicación viral en los macrófagos mayores en comparación con cerdos de mayor edad (16-24 semanas de vida). Además, se ha determinado que algunos agentes bacterianos, como *Bordetella bronchiseptica* y *Mycoplasma*

hyopneumoniae parecen aumentar la duración y severidad de la neumonía y lesiones pulmonares inducidas por el PRRSV. Por otro lado, la infección por PRRSV aumenta la susceptibilidad de los cerdos frente a la infección por *Streptococcus suis* tipo 2, aumenta la severidad de la infección por *Salmonella choleraesuis*, y, junto con la coinfección con el circovirus porcino tipo 2, aumenta el desarrollo del síndrome del desmedro (PMWS, post-weaning multi-systemic wasting syndrome). Por lo tanto, los veterinarios porcinos deben realizar investigaciones específicas en la explotación para poder determinar el papel del PRRSV y la identidad de agentes oportunistas presentes en el complejo de la enfermedad. (Dee S. 2006).

1.19 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A causa de los adelantos en técnicas de laboratorio, se han comercializado múltiples métodos para diagnosticar la presencia de PRRSV en todo el mundo.

Este artículo se centra en métodos de detección de antígenos y anticuerpos basándose en su uso por veterinarios de campo en los Estados Unidos,

1.20 Tests antigénicos

Aislamiento vírico: PRRSV puede crecer en un limitado número y tipo de líneas celulares, entre las que se incluyen macrófagos alveolares porcinos o clones altamente permisivos de células MA-104. Su habilidad para replicarse en diferentes líneas celulares es variable; de este modo el uso de macrófagos alveolares porcinos junto a células MA-104 mejora la sensibilidad de los aislamientos víricos de PRRSV. Mientras que el suero, la capa leucocitaria, los pulmones, los lavados alveolares, los ganglios linfáticos y las tonsilas son las muestras de elección para el aislamiento vírico, la eficacia de la detección en semen mediante cultivos celulares se ve limitada por la citotoxicidad del semen.

La presencia de PRRSV en cultivos celulares se confirma por la observación de efectos citopáticos (ECP). Los ECP se suelen observar entre los 2 y los 6 días. Debido a que el aislamiento vírico requiere la presencia de virus viable, la sensibilidad de la prueba puede estar afectada por el proceso de toma de muestras,

incluyendo la temperatura a la que son conservadas y el intervalo transcurrido desde la recogida.

PCR

La PCR es un método enzimático *in vitro* que permite la amplificación exponencial de una secuencia específica de ácidos nucleicos mediante ciclos repetidos a diferentes temperaturas.

La transcripción reversa-PCR (RT-PCR) se ha utilizado para detectar ARN de PRRSV de diversas muestras incluyendo suero, tejidos y semen. Se considera un método muy sensible y rápido para la detección de PRRSV, ya que proporciona resultados en 24-48 h. El uso de PCR ha mejorado la detección de PRRSV en semen de verracos.

La RT-PCR anidada se ha descrito como una técnica extremadamente sensible para la detección de bajas concentraciones de PRRSV en semen de verracos. El número mínimo de viriones de PRRSV por unidad de volumen detectados por RT-PCR anidada es de 10^{-30} partículas infecciosas/ml, mientras que la concentración de PRRSV por unidad de volumen era de 10^{-2} a 10^2 TCID₅₀/ml. Pese a un alto grado de sensibilidad y especificidad, el aumento de falsos positivos debido a la contaminación de los amplicones es la principal desventaja de la RT-PCR anidada. En EEUU, hay un acuerdo general sobre las bondades del uso de TaqmanTM PCR para detectar ARN de PRRSV. La sensibilidad de TaqmanTM PCR se ha descrito como similar a la de la RT-PCR anidada (10^{-2} a 10^{-1} TCID₅₀/ml). El uso de TaqmanTM PCR elimina la necesidad de analizar los productos de la PCR en gel de agarosa, ya que las muestras se leen automáticamente por un sensor fluorescente, utilizando un sistema de tubo cerrado, lo que previene de contaminaciones. Esto aumenta la velocidad y rendimiento. (Dee S. 2006).

Secuenciación del ADN:

Los avances recientes en diagnóstico molecular permiten la caracterización de regiones de ORF (marco abierto de lectura) 5 mediante secuenciación molecular. El

ORF 5 codifica para la proteína de envuelta vírica, es la porción más variable del genoma vírico y muta con frecuencia. Esto lo convierte en una herramienta útil para la caracterización genética de distintos aislados. Los avances recientes en diagnóstico molecular permiten la caracterización de regiones de ORF (marco abierto de lectura) 5 mediante secuenciación molecular. El ORF 5 codifica para la proteína de envuelta vírica, es la porción más variable del genoma vírico y muta con frecuencia. Esto lo convierte en una herramienta útil para la caracterización genética de distintos aislados de PRRSV. Cuanto mayor es el porcentaje de homologías entre aislados, se considera que están más próximos genéticamente. La secuenciación permite a los veterinarios llevar a cabo investigaciones epidemiológicas en brotes de PRRSV así como comprender mejor la epidemiología de PRRSV en granjas infectadas crónicamente que tienen un historial de fallo reproductivo recurrente secundario a PRRSV. (Dee S. 2006).

1.21 Tests de anticuerpos

Los anticuerpos de PRRSV pueden detectarse mediante ELISA y tests serológicos, incluyendo IPMA, IFI (inmunofluorescencia indirecta) y tests de seroneutralización. Sin embargo, en EEUU, el más utilizado en porcino es el ELISA.

En estos momentos, el uso de IDEXX ELISA en el diagnóstico de la presencia de anticuerpos de PRRSV tras la infección de PRRSV se ha extendido a muchos países, incluyendo EEUU, Canadá, Asia y Latinoamérica. El IDEXX ELISA ha demostrado tener altos niveles de sensibilidad (100 %) y de especificidad (99,5 %) y la automatización permite tener resultados de muestras grandes en 24 h. Como sucede con los tests de alta sensibilidad, IDEXX ELISA puede producir falsos positivos en condiciones de campo, por lo que es importante indicar que debe aplicarse más a la detección de anticuerpos a nivel de explotación, que a la detección individual.

La presencia de anticuerpos de PRRSV por IDEXX ELISA se determina midiendo el ratio s/p (muestra de suero/control positivo). Una s/p de 0,4 ó mayor, se considera positiva a infección por PRRSV. ELISA detecta los anticuerpos (IgG) contra PRRSV a partir de los 7-14 días post-infección, alcanzando el máximo entre los 30-50 días. A

partir de entonces los títulos declinan hasta llegar a niveles indetectables en el 4-6º mes post-infección.

La vacunación frente a PRRSV, edad y prevalencia regional deben ser consideradas al interpretar los resultados serológicos debido a que ni ELISA ni los otros tests serológicos distinguen los anticuerpos de a PRRSV entre los cerdos vacunados y los infectados. Además, los lechones pueden tener anticuerpos pasivos de sus madres hasta la 3-4ª semana de edad. Finalmente, los anticuerpos de PRRSV detectados por ELISA sólo son indicativos de la exposición al virus, no de que exista protección frente a PRRSV.

(Dee2004; Dufresne et al. 2003; Roberts 2003).

1.22 TRATAMIENTO, CONTROL Y PROFILAXIS.

El objetivo de los programas de la prevención de PRRSV es parar EVITAR la introducción de PRRSV en las manadas negativas o la introducción de nuevas infecciones en las manadas PRRSV-infectadas (Dee et el al. 2001).

Los animales y el semen se han considerado las fuentes primarias de PRRSV (Le Potier et al. 1997), pero la importancia de otras fuentes de la infección ha llegado a ser evidente (Desrosiers 2004; Torremorell et el al.2004) encontraron que sobre el 80% de nuevas infecciones que ocurrían en granjas comerciales en los EE.UU no eran debido a los cerdos o al semen, pero si al área separación de las unidades vecinas, del movimiento de cerdos en transportes infectados PRRSV, de la carencia de la aplicación de los protocolos de bioseguridad, o de la posible introducción vía insectos.

Bajo condiciones ideales, el comienzo de la bioseguridad con el establecimiento de de las unidades de producción en áreas aisladas, pero sin importar la localización de la manada, la bioseguridad debe poner énfasis particular en los procedimientos que implican el movimiento de las entradas y salidas de las granjas, fuentes de los cerdos, y materiales, alimentación, agua, personal, retiro del abono, y recuperaciones. Porque PRRSV persiste en condiciones húmedas (Dee et el al. 2003), al equipo y el material usado en la granja o para el transporte de cerdos debe ser limpio y seco (Dee et el al. 2004 b).

Las unidades deben también excluir la entrada de parásitos tales como, insectos, y pájaros a los edificios.

En adición a los animales reproductores se deben aislar correctamente en las instalaciones de aclimatación/cuarentena por un mínimo de 30 días antes de probar la introducción en la manada.

El semen para la inseminación artificial debe venir de verraco PRRSV-negativos. Los verracos deben ser supervisados para la infección de PRRSV. Para detectar infecciones tempranas, se recomienda que el suero o el semen de verracos esté probado con un análisis de PCR- basado antes del uso para detectar la infección temprana.

Los tratamientos específicos para PRRSV no están disponibles. Por lo tanto, el objetivo del control de PRRSV es limitar los efectos del virus en las varias etapas de la producción. Incluso así el control consistente de PRRSV es problemático.

PRRSV completa un ciclo en manadas endémico infectadas porque, en cualquier hora dada, los animales están en varias etapas de infección y de la inmunidad de infección. La circulación del virus en la manada de crianza da lugar a PRRSV-infectado cochinitos. Por lo tanto, el primer paso en la circulación del virus que se rompe en la manada de crianza es utilizar los animales del reemplazo que se han expuesto a PRRSV y desarrollado inmunidad antes de su introducción en la manada (Dee 2003).

La aclimatación constante de los animales reproductores entrantes a PRRSV da lugar a la estabilización clínica, y muestra mejoras en parámetros de la producción, y la producción de los cochinitos negativos de PRRSV en el destete.

La introducción de la cerda joven es la llave al control de PRRSV (Fitz et al 2003). Esto primeramente se alcanza con los pasos de la gerencia que implican la preparación de la cerda joven. Los reemplazos serológicamente negativos se exponen a PRRSV en la aclimatación o la unidad del aislamiento y son alojados para recuperarse de la infección. Estos animales entonces se introducen en la manada de crianza después de que estén inmunes, cuando no son viremicos y no constituyen una fuente de la infección para reunirse a compañeros. Diversos métodos para la aclimatación de la cerda joven se han descrito (Fitz et al 2003).

Se acepta generalmente que es seguro la exposición temprana (2-4 meses de edad) dé lugar a la protección de los animales y de la introducción expuestos de los animales del reemplazo en un momento en que el vertimiento ha parado. Los métodos descritos en esta sección utilizan cerdos negativos de PRRSV como el punto de partida. Sin importar el método de exposición, un desafío importante está alcanzando la infección consistente de PRRSV.

Las unidades de flujo continuo del desarrollo de la cerda joven que confían en la exposición del contacto de reemplazos previamente infectados positivos de PRRSV a la negativa nuevamente entrante de PRRSV los animales no rinden siempre resultados constantes. En los cerdos destetados y las puercas segregadas también se utilizan como fuentes dispensadoras del material infeccioso. Sin embargo, en un cierto plazo y como la manada de crianza llega a ser inmune, la transmisión del virus dentro de las manadas de crianza y la producción de los animales negativos de PRRSV en el destete aumenta.

Los métodos adicionales de la exposición en cerdas jóvenes del reemplazo pueden incluir métodos tales como exposición con los tejidos finos de los cochinitos y de los partos muertos, lechones débiles, muertos momificados, y de la inoculación de los animales negativos del reemplazo con el suero recogido de cerdos viremicos de la misma granja (Batista et al 2002; Dee 2003; Fitz et al 2003; Thacker et al. 2003).

1.23 Vacunación.

Las vacunas comerciales contra PRRSV pueden utilizarse como ayuda para reducir las consecuencias clínicas de la infección. Normalmente se encuentran disponibles tanto vacunas vivas modificadas, como muertas para ser administradas a madres y cerdos. Sin embargo la inmunidad no es completa contra todas las formas heterólogas de virus. Ambos tipos tienen sus ventajas e inconvenientes. Las muertas son seguras, especialmente en las cerdas gestantes, además es posible realizar autovacunas muertas. Sin embargo, las vacunas muertas requieren revacunaciones y no inducen la inmunidad celular, lo que es esencial para la protección contra PRRSV. (Dee S. 2006)

Las vivas modificadas se multiplican en el animal, por lo que sí inducen una respuesta mediada por células; sin embargo no son tan seguras como las muertas y

pueden pasar de animales vacunados a no vacunados si se usan de modo incorrecto.

Es imprescindible un manejo adecuado de las vacunas en la granja, como mantenerlas refrigeradas, evitar su exposición a temperaturas extremas, utilizar una aguja adecuada para asegurar la deposición intramuscular del producto y controlar las fechas de caducidad. (Dee S. 2006).

1.24 Suero. Recientemente, en el medio-oeste de EEUU, ha ganado importancia la inoculación de sueros para el control de PRRSV en cerdas nulíparas. Este método consiste en la inyección intramuscular de toda la reposición y/o de todas las madres de la explotación, con suero de cerdos en la fase aguda de la infección (infectados con la cepa específica de la explotación). Este método asume que la protección de los cerdos infectados es completa tras la reexposición a la variante homóloga de PRRSV. Sin embargo, hay muy pocos estudios científicos que justifican la eficacia y la seguridad de este método. (Dee S.2006)

1.25 Manejo

La técnica McRebel ha demostrado su eficacia para el control de PRRSV a nivel de la sala de parto. Esta técnica consiste en varias estrategias para reducir el riesgo de diseminación del virus antes del destete. Algunas de estas estrategias consisten en evitar las adopciones tras las 24 h de vida, sacrificio humanitario de los cerdos infectados con PRRSV, manejo de las jeringas y realización de un todo dentro-todo fuera estricto dentro de la sala de partos. La aplicación de este protocolo ha demostrado mejorar el rendimiento post-destete de los lechones debido a la reducción de la transmisión horizontal antes del destete. (Dee S.2006)

Los científicos han llegado a la conclusión que la aplicación de técnicas de manejo adecuadas permiten su control: flujo de cerdos todo dentro/todo fuera (TD/TF) en función del estadio de producción, etc. Igualmente, la puesta en práctica de otras medidas ha posibilitado una importante reducción tanto de su incidencia como de su gravedad.

Los expertos insisten en que resulta crucial establecer un programa de manejo efectivo para determinar el estado de la explotación en cada fase productiva (cría/gestación, parto, cerdos destetados, crecimiento, engorde y acabado). En este sentido, resulta importante que todos los grupos (edades) de la explotación se comprueben para determinar por dónde circula el virus y cuándo infecta a cada grupo. Para determinar el estado de salud de la explotación mediante serología se recomienda obtener el siguiente número de muestras: cría/gestación 10-30; destetados 10; levante 10; engorde 10 y engorde/acabado 10. La serología es un método fiable para determinar el estado actual de una población no vacunada. La Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y el ELISA son dos análisis serológicos disponibles en muchos laboratorios para tal fin. (Dee S. 2006).

Entre las técnicas de manejo que han permitido controlar con éxito la enfermedad se encuentran:

1.26 Aislamiento y aclimatación de las cerdas de reemplazo. Probablemente, el aislamiento y aclimatación adecuados de los animales de reemplazo sea la medida más efectiva en el control del PRRSV. Se han realizado diversas pruebas con respecto a las condiciones de mantenimiento de estos animales y se ha comprobado que los problemas pueden ser clasificados en dos categorías: los causados por cerdas/verracos no inmunizados, y aquellos ocasionados por cerdas/verracos PRRSV positivos. En cualquier caso, estos animales ejercen un efecto importante sobre las subpoblaciones que habitualmente coexisten en las explotaciones PRRSV positivas. Si los productores compran animales de reposición deberán determinar siempre la situación de la explotación de origen para instaurar el programa más adecuado de aislamiento y aclimatación. Por su parte, la gestión adecuada debe diseñarse también de acuerdo con la información obtenida. Si las cerdas de reposición se crían en la propia granja, se recomienda su comprobación rutinaria. La determinación del estado actual de estos animales ayuda a planificar el programa de aislamiento y aclimatación requerido para una introducción con éxito en la explotación. Muchas de las reposiciones producidas en la granja diferirán de este

punto (inmunidad frente a infectividad) en comparación con la explotación de cría. (Dee S. 2006).

1.27 Reposición de cerdas/verracos sin inmunizar.

Los animales de reposición sin inmunizar que se quieran introducir en una explotación negativa no deben ser vacunados si la intención es mantener la explotación serológicamente libre. Por su parte, los animales no inmunizados no serán introducidos directamente en una explotación PRRSV positiva. Los animales que no se hayan aclimatado adecuadamente, mediante la exposición al virus del PRRSV, transmitirán el virus a otros animales, incluyendo subpoblaciones susceptibles y lechones. Este hecho perpetuará la circulación del virus en la explotación. (Rollo M. 2004).

1.28 ERRADICACIÓN

Recientemente se han desarrollado varios métodos de erradicación para negativizar explotaciones frente a PRRSV, que han sido probados con éxito en explotaciones comerciales.

Métodos efectivos para la erradicación de PRRSV

- ❖ Despoblación/repoblación completa de toda la explotación
- ❖ Aislamiento de la granja
- ❖ Aislamiento de la granja + inoculación de suero
- ❖ Aislamiento de la granja + vacunación
- ❖ Serología y eliminación
- ❖ Destete precoz segregado

1.29 La despoblación/repoblación ha demostrado ser efectiva para eliminar un amplio abanico de patógenos en cerdos. Aunque es posible erradicar el PRRSV mediante esta estrategia, presenta dos grandes handicaps: el coste y la imposibilidad de conservar la genética y la dinámica de partos de la granja. Por ello este método puede ser ideal en explotaciones relativamente pequeñas que hayan tenido múltiples

problemas infecciosos, incluyendo PRRSV, pero no para los núcleos de genética.

1.30 La serología y eliminación.

De los animales positivos se ha descrito en varios núcleos de genética. Esta técnica se basa en analizar todos los reproductores, identificar los portadores y eliminarlos de la explotación, evitando la transmisión vertical del PRRSV. Pueden usarse análisis séricos mediante ELISA, para detectar anticuerpos, y PCR, para detectar el ácido nucleico viral, en combinación para identificar los animales a eliminar. Pese a su alta efectividad, esta técnica presenta varias desventajas, incluyendo un alto coste diagnóstico (7,8 € por cerda analizada), mucho trabajo en los días de la extracción y la eliminación prematura de cerdas potencialmente negativas a PRRSV debido a la incapacidad de ELISA para distinguir los portadores crónicos de los que han estado infectados con anterioridad pero ya han eliminado el virus. Finalmente, es imposible distinguir serológicamente los animales vacunados de los infectados. Es por ello que la eficacia de esta técnica en explotaciones vacunadas es desconocida.

1.31 El aislamiento de la granja.

Se ha utilizado a menudo para reducir la prevalecia de PRRSV en las maternidades infectadas y se han descrito numerosos éxitos a nivel de campo. Esta estrategia se basa en no realizar reposiciones durante un largo periodo de tiempo (4-8 meses), estabilizando la infección dentro de la granja y eliminando los portadores. Tras el periodo de aislamiento se introducen las núlparas de reposición. Previamente a esta nueva entrada, pueden utilizarse animales centinela para garantizar que no haya transmisión vertical dentro de la explotación. La ventaja de esta estrategia es la preservación del material genético y la reducción del coste diagnóstico y de mano de obra, en comparación con la serología y eliminación. Sin embargo, la principal desventaja del aislamiento de la granja es la pérdida económica debida al largo periodo sin poder entrar reposición y a la alteración de la dinámica de partos. Pese a que esto puede solventarse mediante el uso de una nave de cría externa, esto también conlleva un coste extra de mano de obra e instalaciones. Finalmente es

importante tener en cuenta que la capacidad de esta técnica para conseguir una eliminación a largo plazo de PRRSV dependerá de la habilidad para detener la transmisión vertical y horizontal del virus de los animales portadores a las subpoblaciones todavía no expuestas que puedan coexistir en la explotación infectada.

Finalmente, tras el cese de la transmisión vertical/horizontal de PRRSV entre las cerdas y su camada, es esencial una despoblación parcial (transición-engorde) para la erradicación del virus del engorde. Esto incluye la confirmación de la circulación del virus en la transición, el traslado de la población a una instalación externa, limpieza, desinfección y espera de 1-2 días antes de volver a instalar los animales en su nave habitual. Las ventajas de la despoblación parcial son una mejora de la mortalidad post-destete, del crecimiento, de la eficiencia alimentaria y una reducción en el coste de vacunas/antibióticos. Implica muy poca interrupción del ciclo de los animales, pero es necesario disponer de una instalación externa. (Dee S. 2006).

2. CONCLUSIONES.

- ❖ El PRRSV es una enfermedad que se encuentra presente en la porcicultura nacional.
- ❖ Es un problema que se encuentra de forma endémica en México.
- ❖ Es una enfermedad de alto impacto económico.
- ❖ El control de la enfermedad en las explotaciones es tener providencia de todas las medidas de bioseguridad.
- ❖ La erradicación de este problema permitirá mejorar los parámetros productivos de la porcicultura con la consiguiente rentabilidad de los costos de producción.

3. LITERATURA CITADA

Albina E, Carratc, Charley B. 1998. Interferón- alpha response to swine arterivirus (POAV), The porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Jinterferon cytokine, res 18 : 485 490.

Alfonso p, Freias-Leporeau MT. 2003. PRRSV in central American and the Caribbean region. In the PRRS compendium (2nd edition) J Zimmerman, K-J Yoon. Eds. Des Moines, Iowa: National Pork Board, pp. 217-220

Allende R. Laegreid WW. Kutish GF. Galeota JA. WILLS RW, Osorio FA. 2000 b.Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: Description of persistence in individual pigs upon experimental infection. J virol 74: 10834- 10837.

Astrup P, Riising H.J. 2002. Porcilis PRRSV: A laboratory assessment of vaccinal virus spread. Proc Congr Int Pig Vet Soc 2:380.

Bastos RG, Dellagostin OA, Barletta RG, Doster ar, Nelson E, Osorio FA, .2002. Construction and immunogenicity of recombinant Mycobacterium Boris BCG expressing GP5 and M protein of porcine reproductive respiratory syndrome virus. Vaccine 21:21-29

Batista L. Pijoan C. Torremorell M. 2002. Experimental injection of gilts with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. During acclimatization. J. Swine Health Prod. 10 (4): 147- 150.

Benfield DA, Nelson E. Collins JE. Harris I. Goyal SM. Robidson D. Christianson WT. Morrison RB. Goyca D. Chladek D. 1992. Characterizacion of swine infertility and respiratory syndrome (SIRS) Virus (isolate ATCC VR- 2332). Vet diagn Invest 4:127-133.

Biek MD. Dee SA. Rossow KD. Oake S.Collins JE. Molitor TW. 2001. Transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus from persistently infected sows to contact controls. Can J Vet Res 65; 261- 266.

Botner A. 2003. The PRRSV situation in denmark, Norway , Finland, and zweden. In the PRRS compendium (2nd edition). J Zimmerman, K.J Yoon, eds. Des Moines, Iowa: National Pork Board, pp. 233-238

Choi C. Cho W. Kim B. Chae C. 2001. Expression of interferongamma and tumour necrosis factor-alpha in pigs experimentally infected with PRRSV. J Comp Path 127:106-113.

Ciacchi-Zanella JR, trombetta C, Vargas I, Mariano de Costa DE, 2004. Lack of evidence of PRRSV infection in domestic swine in Brazil. Cicncia Rural 34:449-455.

Dee SA, Torremorell M, Rossow K, Mahlum C, Otake S, Faaberg K. 2001. Identification of genetically diverse sequences (ORF 5) of PRRSV in a swine herd. Can J Vet Res 65:254-260.

Dee SA, Deen J, Rossow K, Weise C, Eliason R, Otake S, Joo HS, Pijoan C, 2003. Mechanical transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus throughout a coordinate sequence of events during weather. Can J Vet Res 67:12-19.
Dee SA, Deen J, Otake S, Pijoan C, 2004b. An experimental model to evaluate the role of transport vehicles as a source of transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus to susceptible pigs, Can J Vet Res 68:128-133.

Dee SA, Deen J, Pijoan C. 2004a. Evaluation of four intervention strategies to prevent the mechanical transmitin of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Can J Vet Res 68: 19-26.

Dee Scott A. Etiología y signos clínicos (01- 03- 2006) Universidad de Minesota. EE: UU. Vías de transmisión indirectas (10- 04- 2006). Métodos de diagnóstico (20- 04- 2006). Bioseguridad (23- 05- 2006). Erradicación (07- 06- 2006). Experiencias norteamericanas en la erradicación del PRRSV (21- 06- 2006). www.3tres.com.

Delputte PL, Vanderheijden N, Nauwynck HJ, Pensaert MB. 2002. Involvement of the matrix protein in attachment of PRRS alveolar macrophages. J Virol 76:4312-4320.

Desrosiers R. 2004. Transmission pathogens: WE, veterinarians, should change our tunnel international Pigletter "(4):NO.2c.

Diaz E. Rodríguez S. Lara H. 2001. Situación actual de la enfermedad de PRRS en México. Boehringer Ingelheim. Seminario PRRS. Precongreso AMVEC, Queretaro

Duan X, Nauwynck H, Favoreel H, Pensaert M. 1998. Identification of a putative receptor for PRRSV on porcine alveolar macrophages. J Virol 72:4520-4523.

Duan X, Nauwynck H, Pensaert H, 1997a. Effects of origin and state of differentiation and activation of monocytes/macrophages on their susceptibility to PRRSV. Arch Virol 142:2483-2497.

Dufresne L, Polson DD, Holck JT, Roberts J. 2003. Serological monitoring in negative and low prevalence populations. In the PRRS Compendium (2nd edition) J Zimmerman, K-J Yoon, ed. Des Moines, Iowa: National Pork Board, pp, 87-101

Fitz Simmons MA, Daniels CS. 2003. Control in large systems. In the PRRSV Compendium (2nd edition) J Zimmerman, K-J Yoon, eds. Des Moines, Iowa, National Pork Board, pp. 137-142.

Labarque G, Van Gucht S, Nauwynck H, Van Reeth K, Pensaert M. 2003. Apoptosis in the lungs of pigs infected with PRRSV and associations with the production of apoptogenic cytokines. Vet Res 34:249-260.

Lamontagne L, Page C, Larochelle R, Longtin D, Magar R. 2001. Polyclonal activation of B cells occurs in lymphoid organs from PRRSV infected pigs. Vet Immunol Immunopathol 82:165-181.

Le Potier M F. Blanquefort P. Morvah E. Albina E. 1997. Results of a control programme for the porcine reproductive and respiratory syndrome in the French "Pays de la Loire" region. *Vet Microbiol* 55:355- 360.

Legeay o. Bounaxixs, Denis M. Arnauld C. Hutet E. Carrolet r. Albina e. Jestin A. 1997. Development of an rt – PCR test couples with a microplate colorimetric assay for the detection of a swine arterivirus (PRRSV) in boar semen j. *viros methods* 68 : 65 – 80.

Lemke C. Haynes j. Speate R. Adolphson D. Vorwald A. Lager K. Butler J. 2004. Lymphoid Hyperplasia resulting in immune dysregulation is caused by porcine reproductive and respiratory syndrome virus in neonatal pigs. *J Immunol* 172:1916-1925.

Mateusen B, Maes D, Nauwynck H, Balis B, Verdonck M, de Kruift A. 2002.

Meulenberg JJ. Bos de Ruitjer JN. Wensvoort G. Moormann RJ. 1998. An infectious DNA clone of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Adv Exp Med Biol* 440: 199- 206.

Molitor TW. Bautista EM: Choi CS. 1997. Immunity to PRRSV: Double edged Sword. *Vet Microbiol* 55: 265- 276.

Nauwynck H, Duan X, Favorel HW, van Oostveldt P, Pensaert MB, 1999. Entry of porcine reproductive and respiratory syndrome virus into porcine alveolar macrophages via receptor-mediated endocytosis. *J Gen Virol* 80:297-305.

Nelsen CJ. Murtaugh MP. Faberg KS. 1999. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus comparison: Divergent evolution on two continents. *J Virol* 73: 270-280.

Ohlinger VF, Pesh S, Bischoff C. 2000. History, occurrence, dynamics, and current status of PRRSV in Europe. *Vet Res* 31 : 86 – 87.

Otroski M, Galeota JA, Jar AM, Platt KB, Osorio FA, Lopez OJ. 2002. Identification of neurofrazing and nonneutralizing epitopes in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 ectodomain. J. Virol 76: 4241- 4250.

Perfumo CJ, Sanguinetti HR. 2003. Argentina: serological studies on PRRSV Compendium (2nd edition). J Zimmerman, K-J Yoon, eds. Des Moines, Iowa: National Pork Board, pp. 209-211.

Plagemann PG, 2004. GP5, ectodomain epitope of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, strain Lelystad virus, Virus res 102:225-230.

Roberts J, 2001. Applying PRRSV sequencing to field cases. Proc Allen D Leman Swine Conf 28:75-78.

Robinson D. Virus del PRRSV por microscopia electronica. South Dakota state University. Obtenida en (www.vetsci.sdstate.edu/).

Rollo Morella. 2004. Sistema de manejo para el control del syndrome respiratorio reproductivo porcino. CENIAP HOY. Revista digital del centro Investigaciones Agropecuarias de Venezuela. No. 4 enero abril. Investigadora INIA- CENIAP- Sanidad Animal .nelvade@cantv.net

Rossow KD, Collins JE, Goyal SM, Nelson EA, Christopher Hennings J, Benfield DA. 1995. Pathogenesis of PRRSV infection in gnotobiotic pigs. Vet Pathol 32:361-373.

Rowland R, Lawson S, Rossow K, Benfield D. 2003. Lymphoid tissue tropism of PRRS virus replication during persistent infection of pigs originally exposed to virus In utero. Vet Microbiol 96:-219-235.

Sirinarumitr T, Zhang Y, Kluge J, Halbur P, Paul P.1998. A pneumovirulent United States isolate of PRRSV induces apoptosis in bystander cells both in vitro and in vivo. J of Gen Virol 79:2989-2995.

Suarez P. 2000. Ultrastructural Pathogenesis of the PRRS virus. *Virus Res* 31:47-55.

Sur J-H, Doster AB, Chirstian JS, Galeota JA; Wills RW, Zimmerman JJ, Osorio FA. 1997. PRRSV replicates in testicular germ cells, alters spermatogenesis, and induces germ cell death by apoptosis, *J Virol*, 71:9170-9179.

Thacker E, Thacker B, Wilson W, Ackerman M. 2003. Control with inactivated virus PRRS vaccine. In the PRRSV Compendium (2nd edition). J Zimmerman, K-J Yoon, eds. Des Moines, Iowa: National Pork Board, pp. 151-155.

Thacker EL, Halbur PG, Paul PS, Thacker BJ. 1998. Detection of intracellular PRRSV nucleocapsid protein in porcine macrophages by flow cytometry. *J Vet Diagn Invest* 10:308:311.

Thanawongnwech R, Damrongwatanapokin S, Horcharoen a. 2003. PRRSV in the republic f korea. In the PRRS compendium (2nd edition) J Zimmerman, K-J Yoon, eds, Des Moines, Iowa: National pork Board, pp. 269-273.

Thanawongnwech R, Rungspipat A, Disatian S, Saiyasombat R, Napakanaporn S, Halbur P.2003. Immunohistochemical isaining of IFN-y positive cells in PRRSV infected lungs. *Vet Immunol Immunophatol* 91:73-77.

Thanawongnwech R. 1998b. Influence of pig age on virus titer and bactericidal activity of PRRSV infected pulmonary intravascular macrophages (PIMs). *Vet*

Microbiol 3:177-187.

Torremorell M, Comroy P. 2003. Case study: Application of sequencing to investigate an infection in a boar stud and the herds that received semen from it. *Proc AD Leman Swine Conf*, pp 44-45.

Torremorell M, Geiger JO, Thompson B, Christianson WT.2004.Evaluation of PRRS outbreaks in negative herds. *Proc Congr Int Pig Vet Soc* 1:103.

Trincado C, Dee S, Jacobson L, Otake S, Rossow K, Pijoan C, 2004a.attempts to transmit PRRSV by aerosols under controlled fields conditions. Vet Rec 154:294-297.

Trincado C, Dee S. Rossow K, Halvorson D, Pijoan C. 2004b. Evaluation of the role of mallard ducks as vectors of PRRSV. Vet Rec 154:233-237.

Van Der Linden I, Voermans J Van DEr Linden-bril E, Bianchi A, steverink P. 2003^a. Virological kinetics and immunological responses to a PRRSV infection of pigs at different ages. Vaccine 21:1952-1957.

Wagstrom Ea, Chang CC, Yoon KJ, Zimmerman JJ, 2001.Shedding of PRRSV in mammary gland secretions of sows, Am J Vet Res 62.1876-1880.

Wills RW, Doster AR, Galeota JA, Sur J-H, Osorio FA. 2003. Duraron of infectin and proportion of pigs persistently infected with PRRSV. J Clin Microbiol 41:58-62.

Wills RW, Zimmerman JJ, Yoon KJ, Swenson SL, McGinley MJ, Hill HT, Plat KB, Christopher-Hennings J, Nelson EA.1997c. PRRSV: A persistent infection, Vet Microbiol 55:231-240.

Wissink EH, van Wijk HA, Kroese MV,Weiland E, Meulenberg JJ, Rottier PJ, van Rijn PA. 2003b. The major envelope protein, GP5, of a European PRRSV contains a neutralization epitope in its N-terminal ectodomain. J Gen Virol 84:1535-1543.

Wootton S, Yoo D, Rogan D. 2002. Full-length sequence of a Canadian PRRSV isolate. Arch Virol 145:2297-2323.

Xiao Z, Batista L, Dee S, Halbur P, Murtaght MP.2004. The level of virus-specific T-cell and macrophage recruitment PRRSV infection in pigs is independent of the virus load. J Virol 78:5923.5933.

Yoo D, Wootton SK, Li G, Song C, Rowland RR.2003. Colocalization and interaction of the porcine arterivirus nucleocapsid protein with the small nucleolar RNA-associated protein fibrillarin. J Virol 77:12173-12183.

Zimmerman J. Benfield D. Murtaugh M. Osorio F. Stevenenson G. Torremoreli M. 2006. Disease swine. Capitulo 24, porcine reproductive and respiratory syndrome virus (porcine arterivirus) paginas 387 – 417. Universidad de Aiwa, EE:UU: