

Síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (PRRS). Revisión

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS). Review

Sandra Maricruz López-Heydeck^a, Rogelio Alejandro Alonso-Morales^b, Hugo Mendieta-Zerón^a, Juan Carlos Vázquez-Chagoyán^c

RESUMEN

El síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (PRRS), es una enfermedad de origen viral que ocasiona fallas reproductivas severas en cerdas gestantes, con menos grado en la calidad del semen en verracos y problemas respiratorios en cerdos de todas las edades pero principalmente en lechones; también se asocia o incrementa la manifestación de otras enfermedades respiratorias. Es una de las enfermedades de mayor importancia económica mundial, en la mayoría de los países de producción de porcinos, donde en gran parte de ellos permanece endémico. El virus de PRRS (PRRSV) presenta un alto grado de mutabilidad, por lo que hay una gran diversidad genética de cepas del linaje norteamericano (PRRSV NA) y entre el PRRSV NA y el linaje europeo (PRRSV EU), lo que afecta la homogeneidad y poca o nula antigenicidad cruzada para vacunas; el virus vacunal modificado, único comercialmente accesible para generar algún grado confiable de inmunidad, ha mostrado la capacidad de revertirse a patógeno, con replicabilidad y recombinación con virus de campo; las vacunas sólo se utilizan para disminuir el grado de afección de la enfermedad; el virus muestra una capacidad de inmunosupresión e inmunoregulación que le permite, prolongar el tiempo de viremia en los animales enfermos, quienes eliminan el virus por saliva, secreciones transplacentarias, mamarias y muy posiblemente excremento, siendo la transmisión principal por contacto directo o por objetos contaminados; además presenta una posterior selectividad a pocos tejidos linfoides, que le permite permanecer inadvertido hasta que, en condiciones favorables, vuelve a manifestarse la enfermedad, ya sea como pequeños brotes, o como pandemia.

PALABRAS CLAVE: Síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo.

ABSTRACT

The porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS), is a viral disease that is manifested in severe reproductive failure in pregnant sows, lower levels of semen quality in boars, and respiratory problems in pigs of all ages but mainly piglets. Economically it is one of the most important diseases worldwide and is present in the majority of porcine producing countries, where, in most of them, it is still endemic. The PRRS virus (PRRSV) has a high mutation rate, reason why there is great genetic diversity in the North American lineage strains (NA PRRSV), and between the NA PRRSV and the European (EU PRRSV) lineages. This affects strain homogeneity and gives few or null cross antigenicity among strains, which is important for a successful vaccine. The modified virus vaccine, is the only commercially available vaccine that provides some level of immunity confidence, but it has shown the possibility to revert to pathogenicity by mutation or recombination with field strains. The commercially available vaccines are only used to diminish the level of impact of the disease. The virus shows the capacity of immune suppression and immune regulation, which allows the virus to extend the viremia period in infected animals. The virus spreads through saliva, trans placental and mammal secretions and with a high probability feces, been the main transmission by direct contact and secondary by infected objects; also shows a posterior selectivity toward a limited lymphoid tissue, this enables it to remain unnoticed until favorable conditions allow the disease to develop into an outbreak or pandemic.

KEY WORDS: Porcine reproductive and respiratory syndrome.

Recibido el 22 de mayo de 2013. Aceptado el 30 septiembre de 2013.

^a Centro de Investigación en Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México. Jesús Carranza No. 205 Col. Universidad, 50130, Toluca, Méx., México. Teléfono y fax: 52(722) 219 4122, 219 3675. heydeck@hotmail.com. Correspondencia al primer autor.

^b Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, México DF, México.

^c Universidad Autónoma del Estado de México. México.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad viral del Síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (SRRP o siglas en inglés PRRS) fue descrita clínicamente por primera vez, en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) en 1987^(1,2), nombrándola enfermedad misteriosa del cerdo o enfermedad de la oreja azul, posteriormente se reconoció en Canadá y en 1990 en países de Europa⁽³⁾, en los a que también fue identificada clínicamente. La enfermedad se esparció rápidamente por casi todo el mundo. En 1991 se aisló el virus por primera vez en Holanda⁽⁴⁾ y en EUA^(5,6), posteriormente en China en 1996⁽⁷⁻¹⁰⁾. Sin embargo estudios serológicos recientes de sueros almacenados, remontan su origen a 1979, en Canadá⁽¹¹⁾; a 1985, en EUA⁽¹¹⁾ y en Corea del Sur, siendo en este último de animales importados⁽¹²⁾; y a 1988, en Japón de sueros de reportes de brotes⁽¹³⁾ y en Alemania⁽¹⁴⁾.

En México el PRRS fue clínicamente descrito por primera vez en 1992, coincidiendo como enfermedad pandémica, aunque se sospecha pudo entrar a finales de la década de 1980 y confundirse con enfermedades como ojo azul, influenza porcina A y Aujeszky⁽⁸⁾ y originarse de animales importados según un reporte de la presencia de anticuerpos contra PRRSV en México en 1992⁽¹⁵⁾.

Actualmente está presente en casi todos los países de producción porcina permaneciendo endémico en su mayoría; sólo se ha notificado libre de la enfermedad Australia⁽¹⁰⁾, Suecia, Noruega y Nueva Caledonia⁽¹⁶⁾.

El PRRS es considerado una de las enfermedades con mayor repercusión económica para los poricultores en todo el mundo⁽¹⁷⁾; por ejemplo, los brotes ocasionan pérdidas económicas del 10 % de la producción anual de lechones y se considera una pérdida de US \$239 a \$300 por cerda por año en EUA, Alemania y Holanda^(8,18,19).

Ocasiona pérdidas económicas significativas a la granja, independientemente de la

INTRODUCTION

The porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS or SRRP in Spanish) was clinically described for the first time in the USA in 1987^(1,2), known by the name of mysterious porcine disease or blue ear disease, and lately it was clinically recognized in Canada and on 1990 in European countries⁽³⁾. The disease was spread fast almost worldwide. In 1991 the virus was isolated for the first time in The Netherlands⁽⁴⁾ and in The USA^(5,6), followed by China on 1996^(7,8,9,10). However, recent serological studies of stocked serum, takes back its origin to Canada in 1979⁽¹¹⁾; to USA⁽¹¹⁾ and South Korea in 1985, been on the last one from imported animals⁽¹²⁾; to Japan from serum of outbreak reports⁽¹³⁾ and to Germany⁽¹⁴⁾ in 1988.

In México PRRS was clinically described for the first time in 1992, coinciding as a pandemic disease, although it could have entered the country in the late 80s when it was possibly confused with diseases such as blue eye disease, porcine Influenza type A or Aujeszky⁽⁸⁾, and had its origin from imported animals according to a report of PRRSV antibodies presence on 1992 in Mexico⁽¹⁵⁾.

Today the disease is found in almost all porcine producing countries and is endemic in most of them, with the exception of Australia⁽¹⁰⁾, Sweden, Norway and New Caledonia⁽¹⁶⁾ which are the only countries reported as free of PRRS.

PRRS is one of the diseases with the most economical repercussion impact on porcine industry worldwide⁽¹⁷⁾; for example, the outbreaks can cause an economic loose of 10 % on the annual piglets production and its considered to cause losses from \$239 to \$300 US dollars per sow per year in USA, Germany and Holland^(8,19,18).

Independently to the pathogenicity of the strain, the infection is able to cause significant economic losses to the farms, since after the initial economic loss in an outbreak, there are

patogenicidad de la cepa, ya que una primo infección puede ocasionar las pérdidas de un brote y a esto se suman las pérdidas por la permanencia de la enfermedad en forma endémica, con posibilidades de reemerger como brote agudo después de un largo período del último brote y son brotes que duran 2 a 3 meses en remitir^(18,19). Las pérdidas en la granja por la forma endémica son leves, pero constantes por disminución en los índices de fertilidad y de ganancia de peso, e incrementa los costos asociándose a otras enfermedades respiratorias.

Especies susceptibles

Los cerdos de todas las edades son susceptibles⁽²⁰⁾, pero en granjas endémicas es más manifiesta en animales jóvenes^(9,21). Aunque aún en controversia, se ha observado susceptibilidad a la infección en algunas especies aviares, en particular los patos, en quienes algunos han observado eliminan el virus durante semanas en excremento^(16,10), mientras que otros contradicen esta observación⁽²²⁾. Esta patología se reporta más comúnmente en granjas tecnificadas que en granjas de traspatio, sugiriéndose como posible explicación la diferencia en densidad poblacional entre los sistemas de explotación intensivo y extensivo⁽²³⁾.

Agente etiológico

El virus del PRRS (PRRSV) pertenece a la orden *Nidovirales*, familia *Arteriviridae*, género *Arterivirus*, siendo un virus pequeño envuelto, de ARN de una cadena de sentido positivo con alrededor de 15 kb con 9 marcos de lectura abiertos (siglas en inglés ORF) conocidos. Presenta en el extremo 5' una región corta no traducible (UTR, por sus siglas en inglés, *untranslated region*) seguida de los denominados ORF1a, ORF1b, ORF2a, ORF2b, ORF3, ORF4, ORF5, ORF6, ORF7 y también en el extremo 3' tiene una UTR seguida de una cola de poli A^(17,24-26).

Mientras que UTR 5' y UTR 3' son elementos regulatorios importantes del genoma⁽²⁵⁾. Los

losses caused by endemic persistence of the disease, with the possibility of reemerging as an acute outbreak after a long period of the last outbreak; and this outbreaks can last two to three months^(18,19). The economic losses in the farm caused by the endemic form are mild but constant due to the decrease in fertility, weight gain and increase in other respiratory diseases.

Susceptible species

Pigs of all ages are susceptible to PRRS⁽²⁰⁾, but in endemic farms young pigs manifest the disease the most^(9,21). Although is still in debate, it has been proposed that some avian species are susceptible to infection, particularly ducks, which have been related to virus spread for weeks through their feces^(16,10), others do not agree with this observation⁽²²⁾. This pathology has been reported most frequently in technified farms than in family farms, it has been suggested that a possible explanation would be the difference in population density between extensive and intensive production systems⁽²³⁾.

Aethiologic agent

The PRRS virus (PRRSV) belongs to the order of *Nidovirales*, *Arteriviridae* family, and to the *Arterivirus* genus, it is a small enveloped virus, single stranded RNA of positive sense and with approximately 15 kb of nine known open reading frames (ORF). At the 5' end there is a short untranslated region (UTR) followed by the denominated ORF1a, ORF1b, ORF2a, ORF2b, ORF3, ORF4, ORF5, ORF6, ORF7, and in the 3' end it also has an UTR which is followed by a poli A tail^(24,17,25,26).

UTR 5' and UTR 3' are important genomic regulatory elements⁽²⁵⁾. ORF1a and ORF1b are replicase-associated genes and take 75 % of the genome size, they codify for polyproteins with diverse activities such as RNA polymerase, proteins that can be structural or not structural (nsp), proteins with proteolytic activities attached to other nsp and for viral transcription and

genes asociados a la replicasa ORF1a y ORF1b constituyen aproximadamente el 75 % del tamaño del genoma, que codifican poliproteínas con diversas funciones como actividad de ARN polimerasa, forman parte de proteínas no estructurales (nsp), participan en actividades proteolíticas que procesan otros productos de unión nsp y en actividades en la transcripción y replicación viral^(24,25). Los ORF 2a, 2b y 3 a 7 codifican para las glicoproteínas estructurales (GP) 2a, GP3, GP4, GP5 y las proteínas no glicosiladas: 2b, la E y M de la membrana; y la N de la nucleocápside⁽²⁴⁾. Se ha mencionado principalmente que GP5, pero se dice que también GP4 y M, además de un reporte de GP3, contienen epítopes neutralizantes, es decir, promueven la formación de anticuerpos neutralizantes (AcN)^(27,28). Se dice que GP2 y GP3 son poco antigénicas⁽²⁸⁾.

ORF 1 (especialmente 1a)⁽²⁹⁾ se ha utilizado para secuenciar aunque con menos frecuencia que ORF 5 y ORF 7⁽³⁰⁾. En investigaciones de campo la mayoría de los puntos de corte para recombinación se han presentado en ORF 5, pero algunos pueden presentar una divergencia en toda la secuencia por lo que también se necesita secuenciar todo el genoma⁽¹⁰⁾.

En este sentido ORF 5 codifica para la mayor glicoproteína de envoltura, conocida como glicoproteína de la cápsula, de 200 aminoácidos, que es la que adhiere el virus a los macrófagos y es un blanco importante para los AcN, exhibe una variación genética muy marcada dentro de su secuencia relativamente corta de 600 pares de bases, por lo que es comúnmente utilizado para la identificación y la construcción de árboles filogenéticos^(10,20,30). La variabilidad en GP5 podría expresar la ineficiencia a una protección cruzada de las vacunas⁽³¹⁾.

Aunque no se sabe como persiste la enfermedad, se sospecha de variantes virales que llevan a la selección de clones que escapen de las defensas del hospedero por medio de mecanismos como resistencia a AcN, o modificaciones en el tropismo del virus en

replication activities^(25,24). ORF 2a, 2b, and 3 to 7 codify for the structural glycoprotein's (GP) 2a, GP3, GP4, GP5 and for non-glycosylated proteins of the membrane (E and M) and as well as for nucleocapsid (N)⁽²⁴⁾. Neutralizing epitopes promote formation of neutralizing antibodies (NAb), these epitopes have been mentioned mainly on GP5, but are also found on GP4 and M and there is one report on GP3^(27,28). Although GP2 and GP3 have been reported as poorly antigenic⁽²⁸⁾.

ORF 1 (especialmente 1a)⁽²⁹⁾ had been used for sequencing although less frequently than ORF 5 and ORF 7⁽³⁰⁾. On field research, most of recombinant cut points have been in ORF 5, but some can have divergence points in all the sequence, for what the complete genome needs to be sequenced⁽¹⁰⁾.

On these sense, ORF 5 codify for the mayor envelope glycoprotein, known as capsule glycoprotein, of 200 amino acids, that enables the virus to adhere to macrophages, becoming an important target for NAb, it has been shown that ORF 5 has a high genetic variation in its relative short sequence of 600 bp, therefore, it is commonly used for identification and for phylogenetic analysis^(10,20,30). GP5's variability might express the inefficient cross protection of vaccination⁽³¹⁾.

Although it is unclear how the disease persists, it is suspected that viral variants of selected clones can escape host defenses using mechanisms like Nab resistance or virus tropism modifications infecting other tissues like lymphoid and male reproductive tract, the latter being of more difficulty for the immune system to penetrate⁽³²⁾.

ORF 7 has 372 bp and is also used for genetic analysis; it is a more preserved gene than ORF 5⁽³⁰⁾. The N protein encoded by ORF7⁽²⁴⁾, has 123 amino acids, and is considered the most immunogenic protein, which is ideal for detection of infected pigs by serological tests⁽²⁴⁾. Up to date, it is considered the base

específico a otros tejidos, como tejido linfoide y tracto reproductor masculino, siendo en el último de más difícil acceso para el sistema inmune⁽³²⁾.

ORF 7 tiene 372 pares de bases y también se utiliza para análisis genéticos, siendo un gen mucho más conservado que el ORF 5⁽³⁰⁾. La proteína N codificada por ORF7⁽²⁴⁾, presenta 123 aminoácidos, es considerada la proteína más inmunogénica y por lo tanto la ideal para pruebas serológicas para detectar cerdos infectados⁽²⁴⁾; actualmente es en la que se basa el "kit" de diagnóstico serológico Idexx HerdChek PRRS 2XR, por el método de enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA), ampliamente utilizado para la detección de anticuerpos producidos en respuesta a la infección con los tipos I o Europeos (EU) y tipos II o Norteamericanos (NA); sin embargo con preocupación se han observado resultados positivos en granjas seronegativas⁽²⁵⁾, por lo que actualmente está en estudio utilizar proteínas nsp, pues algunos han mostrado alta antigenicidad y resultados mejores, por más tiempo y homogéneos como nsp 1 y 2, e incluso diferenciando los dos tipos de PRRSV, como nsp 7^(24,25). Los anticuerpos contra la proteína N aparecen alrededor de la primera semana posinfección y persisten por algunos meses, pero no se correlacionan con protección^(24,27). Después del día 126 los títulos con el kit bajan gradualmente⁽²⁵⁾.

Las diferencias en las secuencias genómicas del PRRSV lo dividen en dos genotipos, Europeo (EU o tipo I) representado por la cepa prototipo Lelystad y Norteamericano (NA o tipo II) representada por la cepa prototipo VR-2332; estos tipos comparten el 63 % de su identidad genómica (con variaciones del 55 al 70 % comparando todo el genoma)^(10,24,25). Hay una gran diversidad genética de cepas NA y una gran diversidad genética entre las cepas europeas EU y NA, lo cual ocasiona problemas en la vacunación y en el diagnóstico⁽¹⁷⁾. Aún cuando a la infección clínicamente se manifiestan de manera similar, difieren significativamente en

of the serological diagnostic kit Idexx HerdChek PRRS 2XR, by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, and widely used to detect antibodies of European or Type I virus and North American (NA) or Type II virus infection. However, there is a concern that false-positive results are obtained from seronegative farms⁽²⁵⁾. For this reason studies are being developed to use nsp proteins, which had been shown more antigenic and provide better results, in longer periods of time and with homogeneity, like nsp 1 and nsp 2, and even some can differentiate between both PRRSV types like nsp 7^(24,25). Anti N protein antibodies appear around the first week post infection and can last for several months, although it does not correlate with protection^(24,27); after d 126 the antibody titers detected by the kit fall gradually⁽²⁵⁾.

Differences on PRRSV genomic sequences divides the virus into two main genotypes: European (EU or type I) represented by the Lelystad strain as prototype and North American (NA or type II) represented by VR-2332; these two genotypes share 63 % of genomic identity (with variations of 55 to 70 % in the whole genomic sequence)^(10,24,25). There is a wide genetic diversity within the NA strains and between the EU and NA strains, which causes problems in vaccination and diagnosis⁽¹⁷⁾. Although the different genotype strains manifest the infection clinically similar, there are important antigenic and genomic sequence differences⁽¹⁰⁾, possibly due to rapid genetic variations or recombination^(33,34).

Pathogenesis

The virus enters by oronasal and genital routes, it gets into nasal epithelia, tonsils, lung macrophages and uterine endometrium. It has an incubation period of 3 d to several weeks and adding periods of latency in endemic cases; which varies according on pig's age, immunity and infective dose. It reaches the regional lymphoid tissues and is subsequently distributed systemically via blood and/or lymphatic streams, circulating freely or bound to circulating monocytes

términos de propiedades antigénicas y contenido genético⁽¹⁰⁾; pudiendo presentarse rápidas variaciones genéticas o recombinaciones^(33,34).

Patogenia

El virus entra por vía oronasal y genital; penetra a epitelios nasal y tonsilar, a macrófagos pulmonares y a endometrio uterino. Tiene un período de incubación de tres días a varias semanas, sumadas con etapas de latencia en casos endémicos, que varía según la edad de los animales, la dosis infectante y la inmunidad. Alcanza los tejidos linfoides regionales y posteriormente se distribuye a nivel sistémico por las vías sanguínea y linfoide, circulando libre o ligado a monocitos circulantes produciendo leucopenia. Las células en las que sucede la replicación del virus de PRRS se encuentran en diferentes órganos y tejidos, siendo los macrófagos alveolares el principal tipo celular en que se realiza su replicación y de importancia para su patogenia así como en células dendríticas y monocitos^(20,35). Dependiendo de la virulencia del virus, produce en mayor o menor grado neumonía, miocarditis, encefalitis, rinitis, vasculitis, linfadenopatías, etc.⁽⁹⁾. El virus es eliminado principalmente por saliva, orina, semen, secreciones mamarias, trasplacentarias y excremento⁽⁹⁾. La infección persistente raramente dura más de 200 días.

Transmisión de la enfermedad

La transmisión de PRRS es mecánica por contacto directo con animales enfermos, o con material contaminado por su saliva, orina, semen, secreciones mamarias, trasplacentarias y excremento⁽⁹⁾, entre los que destacan agua limpia contaminada estática⁽³⁶⁾; moscas alimentadas con animales infectados⁽²⁾ y agujas contaminadas⁽²⁾; hay transmisión tras placentaria a partir de la implantación (día 13 a 14 de gestación, posibilitando la transferencia de embriones antes de ello)⁽⁹⁾.

El virus muestra alta capacidad de infección, poca capacidad de contagio; por ejemplo la dosis infectante 50 (TCID 50) con el aislado de

producing leucopenia. PRRSV replication occurs in the cells of different organs and tissues; alveolar macrophages, dendritic cells and monocytes are the main cell types where replication occurs and are also the most relevant for pathogenesis^(20,35). Depending on the virus virulence it produces a greater or lesser degree of pneumonia, myocarditis, encephalitis, rhinitis, vasculitis, lymphadenopathy, etc.⁽⁹⁾. The virus is eliminated primarily by saliva, urine, semen, mammary secretions, trans placental and feces⁽⁹⁾. Persistent infection rarely lasts more than 200 d.

PRRS disease transmission

PRRSV is transmitted mechanically by direct contact with sick animals or with contaminated material by their saliva, urine, semen, mammary secretions, placental debris or feces⁽⁹⁾; and most commonly by contaminated, static and apparently clean water⁽³⁶⁾, flies fed from infected animals⁽²⁾ and contaminated needles⁽²⁾. Transplacental transmission occurs to the implanted embryo, enabling the embryo transference, before the placental development (13 to 14th d of gestation)⁽⁹⁾.

The virus shows high capacity of infection and low capacity of transmission, for example the infectious dose 50 (TCID 50) with the PRRSV isolate VR-2332 in 3-wk old piglets is of 2.0×10^5 orally, while only 1.0×10^4 intranasal is sufficient⁽³⁷⁾ and although it is known that transmission may be airborne as far as 2 km of distance, it is experimentally difficult to infect animals as close as 2 m if they have no physical contact, because of viral liability^(18,19). The virus immunosuppression and immunoregulation capacity allows for long periods of viremia, and variables depending on the age, promotes a longer transmission time, being from one to two weeks in adults and 10 to 12 wk or even several months in young piglets^(18,19,34).

Signs

A pig with PRRS manifests fever, chills, dyspnea, skin flushing, coarse hair, eyelid edema,

PRRSV VR-2332 en lechones de 3 semanas de edad es de 2.0×10^5 por vía oral y sólo una veinteaava parte de éste por vía intranasal, por la que son suficientes 1.0×10^4 (37) por vía intranasal, pero aunque se sabe que puede transmitirse por vía aérea hasta 2 km, experimentalmente resulta difícil contagiar animales tan próximos como 2 m si no tienen contacto físico, porque el virus es muy lábil(18,19). La capacidad de inmunosupresión o inmunoregulación del virus le permite largos periodos de viremia variables en función de la edad de los animales, que promueve un mayor tiempo de transmisión, siendo de una a dos semanas en adultos y 10 a 12 semanas o hasta varios meses en lechones jóvenes(18,19,34).

Signos

Los cerdos afectados por PRRS manifiestan fiebre, escalofríos, disnea, enrojecimiento de la piel, pelaje áspero, edema en párpados, conjuntivitis, depresión, anorexia y diarrea(35), correspondientes a diferentes grados de neumonía, miocarditis, encefalitis, rinitis, vasculitis, linfadenopatías, etc.(9).

A nivel granja, en el área de reproducción aumentan las tasas de aborto (a finales de la gestación), momias, mortinatos, nacidos débiles y repeticiones de celo; en sementales disminuye la calidad del semen; en lechones lactantes incrementa la tasa de mortalidad; en animales en crecimiento problemas respiratorios por sí mismo, asociado a infecciones bacterianas, o incrementando la prevalencia de agentes bacterianos y virales que ocasionan cuadros respiratorios(8,9,18,19); y en general baja ganancia de peso(8,9,18,19,38).

En forma endémica ocasiona pérdidas constantes por baja ganancia de peso, nacimientos no logrados o débiles, problemas de fertilidad, gastos por medicamentos incluso cuando se asocia a otras enfermedades infecciosas(18,19).

Los cerdos infectados pueden estar asintomáticos o presentar signos generales que

conjuntivitis, depresión, anorexia and diarrhea(35), corresponding to different degrees of pneumonia, myocarditis, encephalitis, rhinitis, vasculitis, lymphadenopathy, etc.(9).

At the farm level, in the reproduction area there are increments in abortion (late gestation), mummification, stillbirths, weak births and estrous repetitions rates; there is a reduction in the quality of hog semen; and increment in piglet mortality rate; in growing animals respiratory problems by PRRSV itself, or associated with bacterial infections, or increasing prevalence of bacterial agents and viral infections that causes respiratory signs(8,9,18,19); and also causing an overall low weight gain(8,9,18,19,38).

Endemic farms have constant losses because of low weight gain, weak births, no births achievement, fertility problems, drug therapy costs by PRRSV itself or associated infectious diseases(18,19).

Infected pigs may be asymptomatic or have general symptoms indistinguishable from those of swine flu, pseudorabies (Aujeszky's disease), classical swine fever, parvovirus, encephalomyocarditis, chlamydiosis and mycoplasmosis.

The most common secondary infections found associated with PRRSV are: *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, encephalomyocarditis virus, Aujeszky respiratory coronavirus, paramyxovirus, etc.(9).

In the USA, PRRSV is one of the most common etiologic agents isolated of porcine respiratory disease complex (PRDC), such as is swine influenza A (SIV), porcine circovirus type 2 (PCV2), *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Actinobacillus (Haemophilus) parasuis*(39); which are required to be isolated from a pneumonic lesion in order to be considered as a causative etiologic agent(40).

son indistinguibles de aquéllos por influenza porcina, pseudorabia (enfermedad de Aujeszky), fiebre porcina clásica, parvovirus, encefalomiocarditis, clamidiosis y mycoplasmosis.

Como infección secundaria más comúnmente asociada a PRRSV se puede encontrar a: *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, virus de la encefalomiocarditis, Aujeszky, coronavirus respiratorio, paramixovirus, etc.⁽⁹⁾.

En EUA el PRRSV es uno de los agentes etiológicos más frecuentemente aislado del complejo respiratorio porcino (CRP), como lo es el virus de la influenza porcina tipo A (SIV), circovirus porcino tipo 2 (PCV2), *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y (*Haemophilus*) *parasuis*⁽³⁹⁾; requiriéndose ser aislado de lesión neumónica para determinar ser agente etiológico causal⁽⁴⁰⁾.

Lesiones

Se pueden presentar lesiones por diferentes grados de neumonía, miocarditis, encefalitis, rinitis, vasculitis, linfadenopatías, etc.⁽⁹⁾. A la histopatología los pulmones se observan con neumonía intersticial con engrosamiento del septo alveolar e infiltración de células inmunológicas, como neutrófilos en banda, leucocitos CD4+, CD2+, CD8+ de memoria y completamente diferenciados en killer (efector); células T CD4+ que atraen a los linfocitos T citotóxicos⁽³⁵⁾. La presencia de células en apoptosis se ha asociado a la infección por virus de PRRS, estando presentes en diferentes tejidos infectados que incluyen pulmón, testículos y nódulos linfáticos⁽²⁰⁾.

Respuesta inmune

En el aspecto inmunológico, ante una infección de este tipo, se desarrolla una respuesta humoral rápida y fuerte, pero estos anticuerpos iniciales no confieren protección e incluso pueden ser dañinos, por mediar un incremento

Necropsy

Varying on degree of injury, pneumonia, myocarditis, encephalitis, rhinitis, vasculitis, lymphadenopathy, etc. can be observed⁽⁹⁾. Histopathological studies show lungs with interstitial pneumonia, thickening of the alveolar septum and infiltration of immune cells, such as band neutrophils, presence of CD4+ and CD2+ leukocytes, CD8 + memory cells and fully differentiated killer cells (effector), as well as CD4 + T cells that attract cytotoxic T lymphocytes⁽³⁵⁾; the presence of cells in apoptosis has been associated with infection by a PRRS virus, and is found in different infected tissues including lung, testis and lymph nodes⁽²⁰⁾.

Immune response

Immunologically, PRRSV causes a quick and strong humoral response, but these initial antibodies do not provide protection and may even be harmful, because it mediates an antibody-dependent increase (ADE), this increases viral replication, because antibodies coat the virus and can facilitate the virus to enter macrophages, as observed in target cells *in vitro*⁽³⁵⁾.

It has been observed that cells infected by a PRRSV NA, significantly induce IgG and Fcγ receptors, considering that IgG opsonizes viral particles and facilitate their entry into monocytes and macrophages through these receptors, and probably the CD163 receptor to PRRSV on macrophages, which determines the efficiency of replication and subsequent pathogenicity of PRRSV. Internalization of virus in this way can induce the expression of IL-10 and in turn induce the expression of CD163 in the neighboring redifferentiated monocytes, increasing the susceptibility to PRRS⁽³⁵⁾. The infection of macrophages, monocytes and dendritic cells are essential for an immune response, but also appear to be the key component of pathogenicity for PRRSV NA⁽³⁵⁾.

Although it is known that virus-infected cells induce expression of type I interferons (such

dependiente de anticuerpo (ADE) que incrementa la replicación viral, debido a que estos anticuerpos al cubrir al virus pueden facilitar la entrada de virus a macrófagos, como se ha observado en células blanco *in vitro*⁽³⁵⁾.

Las células infectadas por PRRSV NA inducen significativamente a IgG y receptores Fcg, planteándose que las IgG opsonizan las partículas virales y facilitan su entrada a monocitos y macrófagos a través de estos receptores y probablemente el receptor CD163 a PRRSV en macrófagos, determinen la eficiencia de replicación y subsecuente patogenicidad de PRRSV. La internalización del virus por esta vía puede inducir la expresión de IL10 y en turno inducir la expresión de CD163 en los monocitos rediferenciados vecinos, incrementando la susceptibilidad a PRRS⁽³⁵⁾. La infección de macrófagos, monocitos y células dendríticas son esenciales para la función inmune, pero también parecen ser la llave en los componentes de patogenicidad de PRRSV NA⁽³⁵⁾.

Aunque se conoce que las células infectadas por virus inducen la expresión de interferones tipo I (como son $IFN\alpha$ e $IFN\beta$) que producen una respuesta antiviral innata, y que $IFN\alpha$ inhibe la replicación de PRRSV; diversos estudios han mostrado que PRRSV inhibe a interferones tipo I (como $INF-\alpha/\beta$ y "short porcine type I interpheron" o spl IFN), especialmente $IFN\alpha$, e induce a la interleucina 10 (IL10)^(35,41-43).

En células infectadas con PRRSV NA se ha observado supresión en la expresión de spl IFN y disminución en la abundancia del transcrito de $IFN\alpha$, así como disminución en la abundancia del transcrito de IRF3, que se sabe juega un papel importante en la expresión de los genes para INF I; en células infectadas por PRRSV NA se observó la inhibición de IRF3 y posteriormente disminución en la expresión génica de $INF\beta$ ⁽³⁵⁾.

Como hipótesis se ha dicho que, quizá un incremento en moléculas proinflamatorias seguido de un aumento de moléculas

as $IFN\alpha$ and $INF\beta$) producing an innate antiviral response, and that $INF\alpha$ inhibits PRRSV replication, several studies have shown that PRRSV inhibits type I interferons (like $INF-\alpha/\beta$ and "short porcine type I interpheron" or spl IFN), especially $IFN\alpha$, and induces interleukin 10 (IL10)^(35,41-43).

In PRRSV NA infected cells suppression of the expression of spl IFN, has been observed, as well as a decrease in the $INF\alpha$ transcript abundance; and also a decrease in the IRF3 transcript abundance, known to play an important role in the expression of genes for INF I; in PRRSV NA infected cells inhibition of IRF3 and subsequent decrease in the gene expression of $INF\beta$ was observed⁽³⁵⁾.

Hypothetically, an increment of pro inflammatory molecules followed by an increment of anti-inflammatory molecules is a normal progression of events in some PRRSV infections; several PRRSV studies on infected cells indicate that there is an over expression of pro inflammatory molecules that contributes to the PRRSV pathogenesis⁽³⁵⁾. *In vivo* experimentally infected cells show an over expression of CASP1, nuclear factor kappa B (NF-kB) and IL-1 β genes; NF-kB induces a robust activation of the CASP1 iflamosoma and the subsequent release of IL-1b which causes fever and inflammation; NF-kB also increases the expression of the matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9), a phenomenon that is also observed in PRRSV infected cells. The MMP overexpression facilitates the infiltration of inflammatory cells and increases the inflammation⁽³⁵⁾. In addition PRRSV-infected cells, after acute infection has an over expression of IL8 (CXCL8) that attracts and produces the infiltration of neutrophils and other polymorphonuclear leukocytes⁽³⁵⁾. It has been observed that other chemokines such as CCL2 (MCP1), CXCL9, CXCL10 (IP10), also increase significantly, which could also be crucial for the infiltration of macrophages and lymphocytes⁽³⁵⁾. Continued to the last, there is an increase in the abundance of anti-

antiinflamatorias es un proceso normal de eventos en algunas infecciones por PRRSV; varios estudios de infecciones por PRRSV en células, indican una sobreexpresión de moléculas proinflamatorias que contribuyen a la patogénesis de PRRSV⁽³⁵⁾. Experimentalmente en las células infectadas *in vivo* hay sobreexpresión de los genes para CASP1, factor nuclear Kappa B (NF-kB) e IL-1 β ; NF-kB induce una activación robusta del iflamasoma CASP1 y la liberación subsecuente de IL-1 β , que ocasiona fiebre e inflamación; NF-kB también incrementa la expresión de metaloproteinasas matrix (MMP2 y MMP9), fenómeno observado también en células infectadas por PRRSV; esta sobreexpresión de los MMP facilita la infiltración de células inflamatorias e incrementa la inflamación⁽³⁵⁾. Además células infectadas por PRRSV, después de la infección aguda presentan la sobreexpresión de IL8 (CXCL8), que atrae y produce la infiltración de neutrófilos y otros leucocitos polimorfonucleares⁽³⁵⁾. Otras quimiocinas como CCL2 (MCP1), CXCL9, CXCL10 (IP10), se observan aumentadas significativamente, lo cual también podría ser crucial para la infiltración de macrófagos y linfocitos⁽³⁵⁾. Seguido a lo último, se observa un incremento en la abundancia de moléculas antiinflamatorias como IL10 (mARN y proteína) y PGE2^(20,35).

La sobreexpresión de IL10 podría sesgar la respuesta inmune protectora de células Th1 a una respuesta no protectora de células Th2, impidiendo la eliminación del virus beneficiando la infección viral⁽³⁵⁾. En abordajes de infección experimental se ha observado reducción de la regulación en la expresión de CD80/86 (moléculas coestimuladoras y moléculas de histocompatibilidad mayor clase II o MHC-II) y reducción de la estimulación alogénica de células T⁽²⁰⁾.

En casos de infección con PRRSV la inducción de anticuerpos neutralizantes (AcN) se ve severamente retardada y sus niveles se mantienen bajos, lo cual no permite la eliminación efectiva de las células infectadas⁽³⁵⁾; los AcN no solucionan la viremia, pero sí son

inflammatory molecules as IL10 (mRNA and protein) and PGE2^(20,35).

Overexpression of IL10 could skew the protective immune response of Th1 cells to a non-protective Th2 response, preventing the removal of virus benefiting viral infection⁽³⁵⁾. In experimental infection approaches, reduction in expression regulation of CD80/86 (costimulatory molecules and major histocompatibility molecules class II or MHC-II) and reduction of allogeneic stimulation of T cells, have been observed⁽²⁰⁾.

In cases where PRRSV infection are present the induction of neutralizing antibodies (NAb) is severely delayed and NAb levels remain low, this does not allow an effective elimination of the infected cells⁽³⁵⁾; the NAb do not solve viremia but they are important for prevention of infection⁽²⁴⁾, NAb cannot be detected by virus neutralization tests in the first 4 wk post-infection (PI), in fact detection is made at d 28 PI or later for EU and NA types⁽²⁷⁾.

Paradoxically, PRRSV infected cells, can have the not apoptotic and apoptotic mechanisms states simultaneously, which could reflect a balance between both. Perhaps PRRSV actively induce an antiapoptotic state to complete its viral replication cycle and once completed it induces apoptosis so that virus cells load is released. In PRRSV-infected cells over expression of the antiapoptotic genes BCL2A1, MCL1, CHFR, NF-kB, ADM, IL10, is observed. The activated CTL and NK cells release perforin (PFR) and granzymes, whose collaborative effects act on target cells by inducing apoptosis; in PRRSV-infected cells it has been observed that there is an increment in transcript abundance of PFR1 and granzymes, as well as over expression of the proapoptotic molecules XAF1, BID, CytoC, CASP 10 AIFM2, that can induce apoptosis of cells infected with PRRSV⁽³⁵⁾.

The apoptosis in infected cells causes immunosuppression by two mechanisms: reduction in the number of immune cells that compromises

importantes para evitar la infección⁽²⁴⁾; estos no son detectables por pruebas de virus neutralización en las primeras cuatro semanas posinfección (PI), de hecho se detectan al día 28 PI o más tarde para tipos EU y NA⁽²⁷⁾.

Aunque en células infectadas por PRRSV resulta paradójica la presencia simultánea de los mecanismos de estados no apoptoico y apoptoico, podría ser el reflejo de un balance entre ambos, y quizá PRRSV induzca activamente un estado antiapoptoico para completar su ciclo de replicación viral y una vez finalizado induce la apoptosis de células cargadas de virus para su liberación. En células infectadas por PRRSV se observa la sobreexpresión de genes antiapoptóticos, como es para BCL2A1, MCL1, CHFR, NF-kB, ADM, IL10, etc. Los CTL y las células NK activados liberan perforinas (PFR) y granzimas, cuyos efectos colaborativos actúan induciendo apoptosis en células blanco; en células infectadas por PRRSV se ha visto incrementada la abundancia del transcrito de PFR1 y granzimas, así como sobreexpresión de las moléculas proapoptoicas XAF1, BID, Cytoc, CASP 10, AIFM2, que podrían inducir la apoptosis de células infectadas por PRRSV⁽³⁵⁾.

La apoptosis que se observa en las células infectadas ocasionan una inmunosupresión por dos mecanismos: disminuye el número de células inmunes que comprometen la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, haciendo no posible erradicar la infección primaria; e induce efectos inmunosupresivos en las células sobrevivientes⁽³⁵⁾.

Aspectos epidemiológicos

La inmunosupresión (o inmunoregulación) que ocasiona el virus genera varios problemas epidemiológicos: una enfermedad con inmunidad de instauración lenta que permite prolongados tiempos de viremia que favorece su diseminación^(18,19,35); formación de portadores con el virus limitado en algunos tejidos linfoides, quienes presentan un bajo grado de replicación vírica, pero que constituyen una persistencia

both innate and adaptive immune responses, making it impossible to eradicate the primary infection; and inducing immunosuppressive effects on the surviving cells⁽³⁵⁾.

Epidemiological aspects

The PRRSV effect of immunosuppression (or immunoregulation) generates several epidemiological problems such as: Disease with slow onset on immunity that allows prolonged viremia that favors viral transmission^(18,19,35); some pigs develops an imperceptible disease of a viral infection limited to specific lymphoid tissues, where the virus is shown to have a low of replication and maintains a persistent infection in the farm^(18,19); reonset of the disease in the farm because of limited immune effect due to PRRSV genetic variability^(18,19).

Due to the particular immune response, and genetic variability, several groups of animals can be identified in an endemic farm: 1) uninfected animals; 2) animals in the process of viral infection and excretion; 3) animals recovered from infection and thus protected; 4) animals recovered from infection on which have surpassed protection phase and reverted to susceptibility; 5) bearing animals^(18,19).

PRRSV does not significantly affect an endemic farm composed mainly of protected animals, it only infects a few animals, and the problem arises when the changes between groups are abrupt or a group of susceptible animals predominate.

In China, PRRSV has been endemic since 1996, an epidemic outbreak occurred in 2006 followed by outbreaks in other different regions in 2009. Studies of the strains isolated in 2009, determined that they belonged to the North American genotype, and phylogenetic studies showed the existence of genetic diversities of which the most variable regions were Nsp2, GP3 and GP5 genes relative to NA PRRSV VR2332, and slightly less frequently on 5' UTR and 3' UTR genes; 2009 isolates were highly homologous to those found in the year 2006⁽²⁶⁾.

de la infección en la granja^(18,19); y recaídas por el efecto inmune limitado debido a la variabilidad génica del PRRSV^(18,19).

Debido a la peculiar respuesta inmune y variabilidad genética, en una granja endémica se observan varios grupos de animales en cambio constante: 1) animales no infectados; 2) animales en proceso de infección y excreción vírica; 3) animales recuperados de infección y que están protegidos; 4) animales recuperados de infección en fase de pérdida de protección y que vuelven a ser susceptibles; 5) animales portadores^(18,19).

El PRRSV no afecta tanto a la granja cuando predominan los animales protegidos y hay pocas infecciones; el problema surge cuando estos cambios de grupo son bruscos o predomina el grupo de animales susceptibles.

En China el PRRSV es endémico desde 1996; se presentó una epidemia en 2006 y posteriormente se observaron brotes en diferentes regiones en 2009. Al estudiar las cepas de 2009, pertenecieron al genotipo norteamericano, con diversidades genéticas que a estudios filogenéticos mostraron que las regiones más variables se presentaron en los genes Nsp2, GP5 y GP3 en relación al PRRSV NA VR2332, y en poco menor frecuencia en los genes de UTR 5' y UTR 3'; los aislados de 2009 tuvieron alta homología con los aislados de 2006⁽²⁶⁾; se cree que los virus domésticos pasaron por variaciones graduales y acumulación de cambios genómicos; debido a que la patogenicidad de PRRSV se sabe depende de múltiples factores, se mantiene la pregunta de si hay una relación con estas variaciones genéticas⁽²⁶⁾; el mismo autor menciona que el recientemente reportado deletado 1-nt en UTR 5' y UTR 3' posiblemente esté relacionado con la replicación, transcripción y virulencia de PRRSV altamente patógenos⁽²⁶⁾. La epidemia de 2006, en China, fue una nueva variante de PRRSV altamente patógena (HP-PRRSV) caracterizada por dos deletados discontinuos de 30-aa en Nsp2, que ocasionó fiebres altas

It is believed that the domestic virus underwent gradual variations and accumulation of genomic changes, and because it is known that the pathogenicity of PRRSV depends on multiple factors, questions remain of whether there is a relationship between these genetic variations⁽²⁶⁾. The same author mentions that the recently reported 1-nt deletion on 5' and on 3'UTR's is possibly related to replication, transcription and high virulence of highly pathogenic PRRSV strains⁽²⁶⁾. The 2006 epidemic in China, was a highly pathogenic new variant of PRRSV (HP-PRRSV) characterized by two discontinuous deletions of 30-aa in Nsp2, which caused high fevers associated with a high mortality rate. Subsequently it became endemic and was spread to other countries such as Vietnam, Lao's Republic and from here to Thailand in 2010, where initially the same signs mentioned in the first outbreak were observed for 2 wk in a farm, and then the infection was spread to 19 small neighboring farms and after that to 20 provinces, where in most cases infection was initially found in the breeding stage, with a one month lasting period and the mortality occurring during the 3rd week. The initial signs were 40 to 42 °C fever, followed by skin redness and abortion, with variations of 50 to 100 % in morbidity, 8.4 to 52.8 % in abortions and most of the deaths occurring after one week of the onset of signs; in some farms it was confined to the nursing stage, where affected piglets were sick for one week, and reaching 60 % of mortality by the second week⁽⁴⁴⁾.

In 2010 there is a reference of a highly pathogenic PRRSV being isolated from a farm in Belarus called "Lena", it was considered a new European PRRSV isolate, east subtype 3, because it showed pathogenic, genetic and antigenic differences; the prominent signs were high fever, anorexia and depression, cough in some cases, and killing 4 out of 10 animals⁽⁴⁵⁾.

Diagnosis

The diagnosis is difficult because of the heterogeneity of the strains and the predisposition of acutely infected pigs to develop

asociadas a un alto índice de mortalidad. Subsecuentemente se volvió endémica y se diseminó a otros países como Vietnam, la República Popular de Laos y de ésta en 2010 a Tailandia, en donde después de dos semanas de los mismos primeros signos de brote, se manifestó en 19 pequeñas granjas vecinas y posteriormente en 20 provincias; donde en la mayoría fue observada inicialmente en reproductoras, durando 1 mes, la mayoría de las muertes sucedieron en la 3ª semana. Los signos iniciales fueron fiebre de 40 a 42 °C, seguido de enrojecimiento de la piel y aborto, con variaciones de 50 a 100 % de morbilidad, 8.4 a 52.8 % de abortos, y la mayor parte de las muertes a una semana de iniciados los signos; en algunas granjas estuvo confinada a lactancia, en donde se manifestaron enfermos durante una semana alcanzando, el 60 % de mortalidad a las dos semanas⁽⁴⁴⁾.

En 2010 refieren el aislamiento de un PRRSV altamente patógeno de una granja de Bielorrusia, al que denominaron "Lena", que consideran un aislado de PRRSV Europeo nuevo, Subtipo del Este 3, al mostrar diferencias patógenas, genéticas y antigénicas; los signos prominentes fueron fiebre alta, anorexia y depresión, algunos con tos, y 4/10 murieron⁽⁴⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico resulta difícil por la heterogenicidad de las cepas y por la predisposición del cerdo infectado de forma aguda en desarrollar infección persistente (portadores), donde el virus es difícil de detectar por escasa viremia y bajos títulos virales en tejidos⁽¹⁶⁾. En EUA en donde se observa el linaje NA, se han observado granjas con introducción del linaje EU; por el contrario en Europa se han observado granjas que presentan simultáneamente linajes NA y EU, requiriéndose por lo tanto el diagnóstico de ambos linajes⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico se basa en métodos serológicos junto con técnicas que determinan la presencia del virus, proteínas virales o el ARN viral, como

persistent infection (carriers) where the virus is difficult to detect because of low viremia and low viral titers in tissues⁽¹⁶⁾. In the U.S. where the NA lineage is common, introduction of EU lineage in farms have also been detected; and in Europe, both EU and NA lineages have been observed in the same farm; therefore diagnosis of both lineages is required⁽¹⁷⁾.

The diagnosis is based on serology and besides of methods that determine the viral presence, such as detection of viral proteins or RNA, viral isolation, immunohistochemistry or reverse transcription PCR (RT-PCR)⁽¹⁷⁾. Virus isolation requires 7-14 d, diagnostic samples are difficult to obtain and some field strains are difficult to isolate, all of this reduces the sensitivity of the test⁽⁴⁶⁾. RT-PCR has shown better diagnostic results, in more samples and in more advanced stages of infection, than viral isolation⁽¹⁷⁾. Implementation of real time or quantitative RT-PCR (qRT-PCR), allows higher sensitivity, speed and precision⁽¹⁷⁾.

Diagnosis in most farms with endemic forms of infection which lack the presence of symptoms, is performed through ELISA and RT-PCR to determine de presence and circulation of the virus in the farm; it is considered normal if both assays on the same animals do not concur in the final results^(9,21,47). Detection of anti PRRSV antibodies cannot be considered a definitive prove of disease diagnosis, if paired serologic samples analysis was not conducted few weeks ahead, showing either previous negativity or a significant increment in seroconversion, without previous vaccination. Therefore, in serologically positive farms, circulating virus must be detect⁽⁹⁾. For RT-PCR, besides tissue samples obtained from necropsy, on alive pigs, serum and blood individual samples have successfully been used to detect viremia, and with little success rate (12 to 27 % of sensitivity) from semen samples for reproductive control; in the latter it is considered that the virus is only perceptible if it is well established in the reproductive system, in the shedding phase, and if pools of five samples

son aislamiento viral, inmunohistoquímica o transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)⁽¹⁷⁾. El aislamiento viral requiere 7 a 14 días, las muestras diagnósticas son difíciles y algunas cepas de campo son difíciles de aislar, lo que disminuye la sensibilidad de la prueba⁽⁴⁶⁾. El RT-PCR ha diagnosticado en más muestras y en estadios más avanzados de infección que el aislamiento viral⁽¹⁷⁾. La implementación del RT con PCR tiempo real o cuantitativo (RTqPCR), permite mayor sensibilidad, rapidez y precisión⁽¹⁷⁾.

Para el diagnóstico en granjas que la presentan en forma endémica con animales que no presentan sintomatología, la mayoría realiza diagnóstico con ELISA y RT-PCR para determinar presencia y circulación del virus en la granja, considerando normal que ambas pruebas en el mismo animal podrían no concordar en sus resultados^(9,21,47). La detección de anticuerpos frente al virus de PRRS no se puede considerar como un diagnóstico de la enfermedad si previamente no se han realizado análisis serológicos en tomas pareadas de sueros, que hayan resultado negativos pocas semanas antes o que demuestren un aumento significativo en la seroconversión, sin que esto tenga que ver con la aplicación de vacunas, por lo que en las explotaciones serológicamente positivas es necesario recurrir a la detección del virus circulante⁽⁹⁾. Para RT-PCR, además de muestras de tejidos obtenidos a la necropsia, en el animal vivo se han utilizado con éxito muestras individuales de suero o de sangre para viremia y con poco éxito de semen (12 a 27 % de sensibilidad) para control en reproducción; en este último se considera que sólo es perceptible si el virus está establecido en el aparato reproductor en fase de eliminación, y si se pretende realizar pools de cinco muestras, considerar que la sensibilidad de la prueba bajará en un 6 a 8 %^(47,48).

En el estudio de Duinhof *et al.*⁽²¹⁾ en Holanda, para muestras de suero, consideraron ELISA con una sensibilidad del 97.6 % y especificidad

are made, the test sensitivity will decrease 6 to 8 %^(47,48).

In a study by Duinhof *et al.*⁽²¹⁾, in Holland, for serum samples ELISA was considered with a sensitivity of 97.6 % and a specificity of 98.6 %, and in comparison, RT-PCR had a 100 % sensitivity and specificity^(49,50). When analyzing sows in early and late pregnancy, pigs of 9, 16 and 22 wk of age, it was determined that an economically and dependable study of the viremic stage of a farm with approximately 330 sows, 1,400 fattening pigs and gilts, with a viral circulation between 22 to 40 % could be analyzed (active virus in 22 % of pigs, with 95% confidence, with variations in 6 to 237 samples) should be performed with 6 to 12 samples coming from animals of each age of 9 and 16 wk of age, to prevent participation of maternal or vaccine antibodies, to enable detection in 8 of 9 farms (88 %) infected with PRRSV; 6-12 samples of just one of these two ages enabled detection in 7 of 9 farms (77 %). The author considers it necessary to process a larger number of samples for animals older than 22 wk of age, because the viral prevalence of these is much lower, even if seroprevalence is higher in animals 16 and 22 wk old. In a study made in Mexico by Sierra *et al.*⁽⁵¹⁾, 100 serum samples per farm of pigs of all ages were analyzed, samples were obtained from eight farms highly suspicious of PRRSV, virus isolation was done in all farms, isolation frequency in animals from different production stages was found as follows: Sows of 6th parturition (8/8), lactating piglets (7/8), 1-mo old (7/8), 3-mo old (5/8), sows of 1st and 5th parturition (5/8); all farms were 4 to 82 % seropositive through ELISA test. In both previously mentioned studies, as well as in others, seronegative but viremic animals were found; therefore, it is relevant to use both laboratory diagnostic techniques.

Sequencing along with the use of alignments and dendograms (phylogram, radial dendogram) are useful in the evaluation of PRRS outbreaks and to differentiate resident viruses, from newly

de 98.6 % y RT-PCR con una sensibilidad y especificidad del 100 %^(49,50); analizando cerdas en gestación temprana, cerdas en gestación tardía, cerdos de 9, 16 y 22 semanas de edad, determinaron que un estudio económico y confiable del estado virémico de una granja con aproximadamente 330 vientres, 1,400 cerdos de engorde y reemplazos, con un 22 a 40 % de circulación viral, podría analizarse (virus activo en el 22 % de cerdos con un 95% de confianza, en variaciones de 6 a 237 muestras) con 6 a 12 muestras de cada edad de 9 semanas y 16 semanas, para evitar la participación de anticuerpos maternos o vacunales, esto permitió detectarlo en 8 de 9 granjas (88 %) con PRRSV; 6 a 12 muestras de una sola de estas dos edades permitió detectarlo en 7 de 9 granjas (77 %). Dicho autor considera que se requeriría un número de muestras mucho mayor para animales mayores de 22 semanas de edad, debido a que la prevalencia viral en estas edades es mucho menor, aunque la seroprevalencia es mayor a 16 y 22 semanas de edad. En el estudio de Sierra *et al*⁽⁵¹⁾ en México, analizando 100 muestras de suero por granja, de todas las edades en ocho granjas altamente sospechosas de PRRSV, en todas hubo aislamiento viral, siendo más frecuente en el siguiente orden: en cerdas de 6° parto (8/8), lechones lactantes (7/8), 1 mes de edad (7/8), 3 meses de edad (5/8), cerdas de 1er parto (5/8) y 5° parto (5/8); todas las granjas fueron ELISA seropositivas en 4 a 82 %. En los dos últimos estudios mencionados, así como en otros, se observaron animales virémicos seronegativos, de allí la importancia de utilizar ambas técnicas de diagnóstico de laboratorio.

La secuenciación junto con la utilización de alineaciones y dendogramas (filograma, dendograma radial) permiten la evaluación de brotes de PRRS para diferenciar virus residentes, virus nuevo introducido a la granja, cepas vacunales y cepas de campo; no habiendo aún una relación comprobada entre la secuencia del virus y las características del virus, sobretodo en cuanto a virulencia⁽³⁰⁾.

introduced virus, vaccine strains and field strains; until now, it has not been demonstrated an existing relationship between viral sequence and characteristics to pathogenicity⁽³⁰⁾.

Control and prevention

For control in an endemic farm it is recommended to conduct sampling to detect viremic animals by RT-qPCR to try to eliminate or isolate them, as well as ELISA (pigs of 9 to 16 wk of age to avoid maternal and vaccine antibodies). To detect viremic animals choose 12 to 24 animals per farm from gilts (or fattening pigs) 9 to 16 wk old, including medium size farms, with 22 % or more of viral circulation⁽²¹⁾, or of younger animals, if piglets were found to have low growth rates, or presenting respiratory problems, or if reproductive problems such as abortions, heat repetitions, small litters, stillbirths and mummified births were found among sows; hogs and semen must be included in the study; also for the antibody analysis through ELISA assay, determine infection in 20 animals (16 to 22 wk old), either non vaccinated or without history of vaccination during the last 6 mo⁽²¹⁾.

Prevention of disease relies more in all general sanitary control methods related to transmission, than in vaccination.

The virus is sensitive to treatment with chloroform, ether, and solutions with low detergent concentration, the virus gradually loses infectivity at 4 °C and drastically at pH outside de 6.5 to 7.5 range, it is stable in temperatures from -70 to -20 °C⁽⁹⁾ and is rapidly inactivated by desiccation^(9,36).

The genetic diversity of the virus, the variation in cross antigenicity and possibly vaccine virus transmission causes a great deal of difficulty to effectively control the disease^(9,24). Commercial vaccines still do not guarantee sufficient protection, efficiency is reduced due heterologous confrontations. The use of vaccines only guarantees, to a higher or lower extent, reduction of clinical signs, viremia length and

Control y prevención

Para el control en una granja endémica se recomienda dirigir el muestreo para detectar animales virémicos por RT-qPCR para eliminarlos o aislarlos, así como por ELISA (9-16 semanas de edad para evitar anticuerpos maternos y vacunales). Para detectar animales virémicos seleccionar 12 a 24 animales por granja de reemplazos (o engorde) de 9 a 16 semanas, incluso para diagnóstico en una granja mediana, con 22 % o más de circulación viral⁽²¹⁾, o bien de menor edad, y si se presentara el caso de lechones con retraso en el crecimiento, lechones con problemas respiratorios, vientres con abortos, repeticiones, partos no numerosos con nacidos muertos y momificados, incluir sementales y semen; y además para el análisis de anticuerpos por ELISA determinar 20 animales de 16 a 22 semanas de edad no vacunados o al menos a seis meses pos vacunación⁽²¹⁾. La prevención de la enfermedad se basa más en todos los controles sanitarios generales relacionados a su transmisión, que en la vacunación.

El virus es sensible al tratamiento con cloroformo, éter y soluciones con baja concentración de detergentes, pierde infectividad gradualmente a 4 °C y drásticamente a pH fuera del rango 6.5 a 7.5, es estable a temperaturas de -70 y -20 °C⁽⁹⁾ y es rápidamente inactivado por desecación^(9,36).

La diversidad genética del virus, la variación en la antigenicidad cruzada y la posible transmisión del virus vacunal, ocasionan problemas para el control de la enfermedad^(9,24). Las vacunas del mercado aún no garantizan una protección satisfactoria, su eficiencia cae drásticamente frente a confrontaciones heterólogas; el uso de vacunas sólo garantiza disminuir en mayor o menor grado los signos y síntomas clínicos, duración de la viremia y duración de eliminación del virus^(10,52); no se recomienda el uso de vacunas de virus vivo para prevención en granjas negativas a PRRSV⁽⁵²⁾ y donde, se debe estar consciente, que el uso de vacuna de virus inactivado puede presentar casos de nula

duration of the virus shedding phase^(10,52). The use of live virus vaccines is not recommended for prevention in negative PRRSV farms⁽⁵²⁾, and it must be bearded in mind that use of dead virus vaccine in a situation of high risk of infection⁽⁵²⁾ could present cases of null or limited protection⁽²⁴⁾.

There are two types of commercially available vaccines, live modified virus (MLV) and killed virus (KV)⁽⁵²⁾. The licensed MLV vaccines used in US are derived from PRRSV NA and include Ingelvac® PRRS MLV (with license of use in Mexico) and ReproCyc® PRRS-PLC, both from the VR-2332, and JA-142, Ingelvac® PRRS ATP, all produced by Boehringer Ingelheim, Germany^(10, 52). The MLV vaccines with license of use in Europe are only derived from the PRRSV EU and are from DV Merck® Porcilis PRRS. From All-183, Syva® Pyrsvac-183 and from VP-046 are Hipra® Amervac-PRRS and Hipra® Unistrain-PRRS^(9,52). The MLV vaccines with license of use in other countries may not be restricted to one of the two genotypes and could be available for both PRRSV genotypes⁽⁵²⁾. The dead virus vaccine used in Europe is Hipra® Suipravac-PRRS in oil emulsion o/w as an adjuvant. It has been observed that the virus of the attenuated virus vaccines is able to replicate, revert to pathogenicity, cause viremia, shed and infect healthy susceptible animals^(10,53), while the inactivated virus vaccine although it does not replicate, nor does it produce viremias, cases of null protection have been reported⁽²⁴⁾.

Transmission of vaccine virus has been reported in susceptible animals, reaching 10 % prevalence in Quebec and more than 33 % in Ontario. Field research has also proven that transmitted vaccine viruses may not share the same phenotype as the paternal attenuated strain and that may revert to virulence⁽¹⁰⁾. Further, natural recombination between the vaccine virus and field virus has been reported⁽⁵³⁾.

Recommendations from Arias *et al*⁽⁹⁾, are: when vaccination program is adopted, it is to initiate in gilts at early ages and reach farrowing with

protección⁽²⁴⁾, en el caso de utilizarla por un alto riesgo de infección⁽⁵²⁾.

Comercialmente hay dos tipos de vacunas, las de virus vivo modificado (MLV) y las de virus muerto (KV)⁽⁵²⁾; las vacunas MLV que tienen licencia de uso en EUA son derivadas de PRRSV NA que incluyen, Ingelvac® PRRS MLV (con licencia de uso en México) y ReproCyc® PRRS-PLE, ambas de VR-2332, y de JA-142 Ingelvac® PRRS ATP, todas producidas por Boehringer Ingelheim, Alemania^(10,52); las vacunas MLV con licencia de uso en países de Europa se derivan sólo de PRRSV EU y son, de DV, Merck® Porcilis PRRS, de All-183, Syva® Pyrsvac-183 y de VP-046 están Hipra® Amervac-PRRS e Hipra® Unistrain-PRRS^(9,52); las vacunas MLV con licencia de uso en otros países podrían no estar restringidas a uno de los dos genotipos y podría estar disponible para ambos genotipos de PRRSV⁽⁵²⁾; entre las vacunas de virus muerto está en Europa Hipra® Suipravac-PRRS en emulsión oleosa o/w como adyuvante. El virus de vacunas de virus atenuado se ha observado que puede replicarse, cambiar a patógeno, generar viremia eliminarse y ocasionar infecciones a animales sanos susceptibles^(10,53); mientras que con el virus de vacuna inactivada aunque no se replica ni produce viremias, presenta casos de protección nula⁽²⁴⁾.

Se han observado virus vacunales transmitidos a animales susceptibles que han alcanzado una prevalencia del 10 % en Quebec y mayor al 33 % en Ontario. También se ha comprobado en campo que estos virus vacunales transmitidos pueden no compartir el mismo fenotipo de atenuado paterno y revertirse al tipo virulento⁽¹⁰⁾; así como la posible recombinación natural del virus vacunal con el virus de campo⁽⁵³⁾.

Las recomendaciones de Arias *et al*⁽⁹⁾, si se decide vacunar, es iniciar los programas de vacunación a edades tempranas de reposición y llegar al parto con revacunaciones. Para granjas endémicas que han manifestado brotes se puede utilizar: a) vacuna viva atenuada,

boosting vaccines. For endemic farms, which have had outbreaks in the past, the following recommendations are suggested: a) Live attenuated vaccine, used in 3 to 16 wk old pigs (when vaccinating animals 10 wk or younger, a boost must be repeated in 4 to 6 wk); in adults, it is important not to vaccinate in the last third of pregnancy, so that the fetus of non-immune sows are not infected. b) Inactivated virus, for use in replacement gilts, and for non-infected farms with a high risk of infection.

For farms free of virus and with no history of outbreaks, and at high risk of infection, an inactivated virus vaccine may be used, keeping in mind that there are reports of null protection, but with the certainty that virus will not replicate and will not cause viremia.

Batista⁽³⁰⁾, recommends the following control strategies, either single or in combination: a) Use of homologous serum in replacement gilts during adaptation period; b) Use of homologous serum in sows (only in case of outbreak); c) Vaccination of females (live modified or inactivated virus vaccines); d) Temporary closure of the farm; e) Pregnancy of the replacements out of the farm (off site breeding); f) Use of gilts farm production for replacements; g) Partial depopulation of weaning or fattening areas (only when the farm is stable); h) Depopulation/repopulation (for some authors this is not justified by the single PRRSV presence); i) Consideration of control and eradication in a regional system or clusters.

Situation in Mexico

PRRSV is a virus that affects pigs in Mexico endemically, (some technified farms have remained free but are in constant risk)^(8,51); although there are no references for the situation in every State of the country, there are reports in Yucatan^(38,55,56); in Nuevo León 36 % prevalence in growth stage, and 56 % in the fattening phase were reported⁽⁵⁷⁾. In Sonora, PRRSV NA isolates have been reported with a viral sequences similar to that of the

aplicable a lechones de 3 a 16 semanas de edad en emplazamientos diferentes de las cerdas reproductoras (en menores de 10 semanas repetir a los 4-6 semanas), y para adultos, siendo importante no vacunar en el último tercio de la gestación para no infectar al feto de cerdas no inmunes; b) vacuna inactivada, aplicable para cerdas primerizas de introducción, o para granjas libres en alto riesgo de infección.

Para granjas que no ha manifestado brotes pero se sabe en riesgo de contraerla y se desea vacunar, se podría optar utilizar vacuna de virus inactivado, tomando en cuenta que hay casos de protección nula pero que al menos este virus no se replica ni ocasiona viremias.

Batista⁽³⁰⁾, recomienda las siguientes estrategias de control, solas o combinadas: a) uso de suero homólogo en la aclimatación de la reposición; b) uso de suero homólogo en las reproductoras (únicamente en caso de brote), c) vacunación de hembras (vacuna viva modificada o muerta); d) cierre temporal de granja; e) gestación del reemplazo fuera de sitio (off-site breeding); f) implementación del uso de granja de primerizas; g) despoblación parcial del destete, del cebo o de ambos (sólo cuando ya se tiene una piara estable); h) despoblación/repoblación (para algunos autores no justificable sólo por la presencia de PRRSV); i) considerar un testigo y erradicación en un sistema regional de racimos o conglomerado ("clusters").

Situación en México

El PRRSV es un virus que afecta a los cerdos en México de manera endémica, (permaneciendo algunas granjas tecnificadas libres y en constante riesgo)^(8,51); aunque no se tiene referencias de la situación en todos los Estados, hay reportes en Yucatán^(55,56,38); Nuevo León con una seroprevalencia del 36 % en la etapa de desarrollo y 56 % en la etapa de engorde⁽⁵⁷⁾; Sonora, donde reportan PRRSV NA y semejante al virus vacunal MLV⁽²⁸⁾; Puebla⁽⁵⁸⁾; y en el Estado de México se sabe presente en granjas de traspatio⁽⁸⁾, así como

MLV vaccine virus⁽²⁸⁾. In Puebla⁽⁵⁸⁾ and in the State of Mexico the virus has been reported in non-technified⁽⁸⁾, as well as in technified farms, where NA and EU types have been identified and NA was manifested sub clinically, with embryonic reabsorption evidenced as heat repetitions, sporadic abortions and several light respiratory problems⁽⁵⁹⁾.

In conclusion, it is clear that special attention should be paid towards the quality of the general sanitary-technical measures adopted to avoid outbreaks and pandemics caused by newly introduction of the virus or introduction of a different strain. Since many farms have already been economically hit by the disease, even those with asymptomatic presentations of the disease, and many farms who have remain free of infection are under constant risk, it is recommended to keep keen attention in measures of prevention and control such as having close surveillance on the sanitary quality of the animals and semen introduced to the farm and to maintain and improve the technical-sanitary measures of the internal control and of the facilities^(59,60), as well as tight clinical, husbandry, laboratory and epidemiological surveillance of endemic PRRSV or on the appearance of any new strain of this virus.

It must be considered that best technified farms are the ones that face the most serious problems, since they can be the most affected. At least in the State of Mexico, there is a low incidence in small pig production farms, which is most likely due to the knowledge or perception of this problem in reproduction by the farmers, and therefore their preference to base their production in buying pigs for fattening from technified farms (López-Heydeck 2013, unpublished data). Since they can choose the best selling option, they do not have the need to face infection problems during the reproduction and weaning phases, although, all animals can eventually a spreading media for the agent.

It is important to deep in the research and surveillance in a way that helps reduce economic

en granjas tecnificadas, en donde se reporta la presencia de los tipos NA y EU, manifestándose el NA de manera subclínica, con algunas repeticiones que podrían ser reabsorción embrionaria, abortos esporádicos y algunos problemas respiratorios ligeros⁽⁵⁹⁾.

Con todo lo discutido, está claro que se debe poner especial atención en la calidad de las medidas técnico-sanitarias generales para evitar un brote o una pandemia por la introducción del virus o de una cepa distinta. Siendo que de por sí ya merma en algún nivel la economía de las granjas que lo padecen, o la han padecido pudiendo tenerla de manera asintomática y que las granjas libres están en constante riesgo, se sugiere poner mayor atención en evitar, controlar y vigilar al máximo la introducción y calidad sanitaria de animales y semen externo, cuidar y mejorar sus medidas técnico-sanitarias de control interno e instalaciones^(59,60), así como vigilancia clínica, zootécnica, de laboratorio y epidemiológica de PRRSV o de una nueva variedad de éste.

Hay que considerar que la mayor necesidad de confrontación es por las explotaciones más tecnificadas, que se saben más afectadas y que al menos, en el Estado de México, la menor afección de porcicultores de traspatio posiblemente se deba a que, estos, conocedores o perceptores de este problema en reproducción, basan su producción en la compra, a granjas tecnificadas, de lechón para engorde, ("observación inédita" del trabajo de López-Heydeck⁽⁵⁹⁾) que pueden seleccionar y no tienen necesidad de la mayor confrontación de este problema, en la etapa de reproducción y cría, aunque sí son un medio más para el agente.

Es importante profundizar en la investigación y vigilancia que permita aliviar esta merma económica a los sistemas de producción porcina tecnificada, iniciando al menos por Estado, como lo es, entre estos, la secuenciación de los virus, elaboración de dendogramas, un plan de control y erradicación por granja y regional a manera

losses in the technified production systems, implementing at least initially by State, virus sequencing, dendograms elaboration, control and eradication programs at farm and regional levels by clusters, as well as the elaboration of effective vaccines against native strains, to mention some of them.

End of english version

de conglomerados, así como de elaboración de vacunas efectivas a cepas nativas.

LITERATURA CITADA

1. Keffaber KK. Reproductive failure of unknown etiology. *Am Assoc Swine Pract Newsl* 1989;1:1-19.
2. Hill H. Overview and history of mystery swine disease (swine infertility respiratory syndrome). In: *Proc Mystery Swine Disease Committee Meet 1990*, Denver, CO. Livestock Conservation Institute, Madison, WI. 1990:29-31.
3. OIE. Office International des Épizooties. *World Animal Health 1991*. Animal health status and disease control methods (Part one: Reports). 1992;7(2):126.
4. Wensvoort G, Terpstra C, Pol JM, ter Laak EA, Bloemraad M, de Kluyver EP, *et al*. Mystery swine disease in The Netherlands: The isolation of Lelystad virus. *Vet Q* 1991;13:121-130.
5. Collins JE. Diagnostic note: newly recognized respiratory syndromes in North America swine herds. *Amer Assoc Swine Pract Newsletter* 1991;3:7-11.
6. Collins J, Benfield DA, Christianson WT, *et al*. Isolation of swine infertility and respiratory syndrome virus (isolate ATCC VR-2332) in North America and experimental reproduction of the disease in gnotobiotic pigs. *J Vet Diagn Invest* 1992;4:117-126.
7. Baoqing G, Zhangshui C, Wenxing I, Yizhu C. Isolation and identification of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) Virus from aborted fetuses suspected of PRRS. *Chin J Prev Vet Med* 1996:1-5.
8. Morilla A, González-Vega D, Diosdado F, Estrada E. Seroepidemiology of PRRS in México. 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases. Rome. 2003:59.
9. Arias M, Barceló J, Muñoz A, Sánchez-Vizcaino JM. Síndrome respiratorio reproductivo porcino. Sánchez-Vizcaino JM editor. Curso digital de enfermedades infecciosas porcinas. CDroom 2003. <http://www.sanidadanimal.info/cursos/curso/9/9-prrs.htm>. Consultado 29 Nov, 2011.
10. Shi M, Lam TT-Y, Hon Ch-Ch, Murtaugh MP, Davies PR, Hui RK-H, *et al*. Phylogeny-based evolutionary, demographical,

- and geographical dissection of north American type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome viruses. *J Virol* 2010;84:8700-8711.
11. Hill H, Owen W, Eernisse K, Zimmerman J, Uhlenhopp E, Frey M. Prevalence of SIRS in Iowa swine herds. *Am Assoc Swine Pract Newsl* 1992;4:47.
 12. Shin JH, Kang YB, KIM YJ, Yeom SH, Kweon CH, Lee WY, *et al.* Sero-epidemiological studies on porcine reproductive and respiratory syndrome in Korea: detection on indirect fluorescent antibodies. *J Agr Sci* 1993;35:572-576.
 13. Hirose O, Kudo H, Yoshizawa S, *et al.* Prevalence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Chiba prefecture. *J Jpn Vet Med Assoc* 1995;48:650-653.
 14. Ohlinger VF, Pesch S, Bischoff C. History, occurrence, dynamics, and current status of PRRS in Europe. *Vet Res* 2000;31:86-87.
 15. Milian-Suazo F, Canto-Alarcón GJ, Weimersheimer-Rubí JE, Coba-Ayala MA, Correa-Girón P, Anaya-Escalera AM. Estudio seroepidemiológico para determinar la presencia de anticuerpos contra el virus del Síndrome Disgenésico y Respiratorio del Cerdo en México. *Tec Pecu Mex* 1994;32(3):139-144.
 16. Zimmerman J, Yoon K-J, Stevenson G, Dee SA. The 1998 PRRS compendium: A comprehensive reference on Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome for pork producers, veterinary practitioners, and researchers. 1st ed. Des Moines Iowa: National Pork Producers Council; 1998:1-128.
 17. Kleiboeker SB, Schommer SK, Lee S-M; Watkins S, Chittick W, Polson D. Simultaneous detection of North American and European porcine reproductive and respiratory syndrome virus using real-time quantitative reverse transcriptase-PCR. Brief communication. *J Vet Diagn Invest* 2005;17:165-170.
 18. Benfield DA, Collins JE, Dee SA, Halbur PG, Joo HS, Lager KM, *et al.* Porcine reproductive and respiratory syndrome. In: Straw B, *et al* editors. *Diseases of swine*. 8th ed. Ames, Iowa, USA: Iowa State University Press; 1999:201-232.
 19. Callen A. La problemática del control del PRRS en granjas de reproducción. 2006. http://www.porcicultura.com/porcicultura/home/articulos_int.asp?cve_art=388. Consultado 30 Nov, 2011.
 20. Flores-Mendoza L, Silva-Campa E, Reséndiz M, Osorio FA, Hernández J. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infects mature porcine dendritic cells and up-regulates interleukin-10 production. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:720-725.
 21. Duinhof TF, Van Schaik G, Van Esch 1 EJB, Wellenberg GJ. Detection of PRRSV circulation in herds without clinical signs of PRRS: Comparison of five age groups to assess the preferred age group and sample size. *Vet Microbiol* 2011;150:180-184.
 22. Trincado C, Dee S, Rossow K, Halvorson D, Pijoan C. Evaluation of the role of mallard ducks as vectors of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Rec* 2004;154(8):233-237.
 23. Cruz MC, Mogollón JD, Rincón MA, Peña NB, Ruiz S, Lora AM. Prevalencia serológica del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) en cerdos de explotaciones extensivas de Colombia. *Rev Med Vet Zoot* 2006;53:33-41.
 24. Flores-Mendoza L, Hernández J. Vacunas contra el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV): escribiendo una historia. *Vet Méx* 2010;41:139-159.
 25. Brown E, Lawson S, Welbon C, Gnanandarajah J, Li J, Murtaugh MP, *et al.* Antibody response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV), nonstructural proteins and implications for diagnostic detection and differentiation of PRRSV Types I and II. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:628-635.
 26. Zhoua Z, Nia J, Caoa Z, Hana X, Xiaa Y, Zia Z, *et al.* The epidemic status and genetic diversity of 14 highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus (HP-PRRSV) isolates from China in 2009. *Vet Microbiol* 2011;150:257-269.
 27. Mateu E, Díaz I. The challenge of PRRS immunology. *Vet J* 2007;177:345-351.
 28. Macías MJ, Yépiz-Plascencia G, Osorio F, Pinnelli-Saavedra A, Reyes-Leyva J, Hernández J. Aislamiento y caracterización del gen ORF 5 del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) en México. *Vet Méx* 2006;37(2):197-208.
 29. Amonsin A, Kedkovid R, Puranaveja S, Wongyanin P, Suradhat S, Thanawongnuwech R. Comparative analysis of complete nucleotide sequence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) isolates in Thailand (US and EU genotypes). *Virol J* 2009;6:143.
 30. Batista L, Murtaugh M, Pijoan C. Variación Genética de PRRSV. *Rev Anaporc* 2003;23(236):52-60.
 31. Lunney JK, Benfield DA, Rowland RRR. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: An update on an emerging and re-emerging viral disease of swine. *Virus Res* 2010;154(1-2):1-6.
 32. Rowland RRR, Lawson S, Rossow K, Benfield DA. Lymphoid tissue tropism of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication during persistent infection of pigs originally exposed to virus in uterus. *Vet Microbiol* 2003;96:219-235.
 33. Goldberg TL, Lowe JF, Milburne SM, Firkins LD. Quasispecies variation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus during natural infection. *Virology* 2003;317:197-213.
 34. Thanawongnuwecha R, Suradhatb S. Progress in porcine respiratory and reproductive syndrome virus biology and control. *Virus Res* 2010;154(1-2):133-140.
 35. Xiao S, Jia J, Mo D, Wang Q, Qin L, He Z, *et al.* Understanding PRRSV infection in porcine lung based on genome-wide transcriptome response identified by deep sequencing. *PLoS One*. 2010;5(6): e11377.
 36. Zimmerman JJ. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: epidemiology. In: Morilla A, *et al* editors. *Trends in emerging viral infections of swine*. 1st ed. Iowa State Press, USA: Wiley J & Sons; 2008:331-338.
 37. Hermann JR, Muñoz-Zanzi CA, *et al.* Probability of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection as a function of exposure route and dose. *Vet Microbiol* 2005;110(1-2):7-16.
 38. Rovelo-Celorio A, Alzina-López A, Rodríguez-Buenfil JC, Segura-Correa JC, Villegas-Pérez S. Prevalencia y factores de riesgo asociados con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino en sementales de granjas porcinas en el sureste de México. *Revista Científica, FCV-LUZ*, 2010;20(1):17-23.

SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO DEL CERDO (PRRS). REVISIÓN

39. Hansen MS, Pors SE, Jensen HE, Bille-Hansen V, Bisgaard M, Flachs EM, *et al.* An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease complex in Denmark. *J Comp Path* 2010;143:120-131.
40. Palzer A, Ritzmann M, Majzoub M, Wolf G, Hermanns W, Heinritzi K. Frequency of occurrence of pneumonia associated agents and their correlation with clinical and pathological-anatomical findings in pigs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2007;120(11-12):483-489.
41. Albina E, Carrat C, Charley B. Interferon-alpha response to swine arterivirus (PoAV), the porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:485-490.
42. Suradhatb S, Thanawongnuwecha R, Poovorawan Y. Upregulation of IL-10 gene expression in porcine peripheral blood mononuclear cells by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Gen Virol* 2003;84:453-459.
43. Suradhatb S, Thanawongnuwecha R. Upregulation of interleukin-10 gene expression in the leukocytes of pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Gen Virol* 2003;84:2755-2760.
44. Nilubol D, Tripipat T, Hoonsuwan T, Kortheerakul K. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, Thailand, 2010-2011. *Emerg Infect Diseases* 2012;18(12):2039-2043.
45. Karniyuchuk UU, Geldhof M, Vanhee M, Doorselaere J van, Saveleva TA, Nauwinck HJ. Pathogenesis and antigenic characterization of a new east european subtype 3 porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate. *BMC Vet Res* 2010;6:30-40.
46. Mengeling WL, Lager KM. A brief review of procedures and potential problems associated with the diagnosis of porcine reproductive and respiratory syndrome. *Vet Res* 2000;31:61-69.
47. Rovira A, Clement T, Christopher-Hennings J, Thompson B, Engle M, Reicks D, *et al.* Evaluation of the sensitivity of reverse-transcription polymerase chain reaction to detect porcine reproductive and respiratory syndrome virus on individual and pooled samples from boars. *J Vet Diagn Invest* 2007;19:502-509.
48. Wasilk A, Callahan JD, Christopher-Hennings J, Gay TA, Fang Y, Dammen M, *et al.* Detection of U.S., Lelystad, and European-like porcine reproductive and respiratory syndrome viruses and relative quantitation in boar semen and serum samples by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4453-4461.
49. Wellenberg GJ. Review: diagnostic methods for the detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infections. *Tijdschr. Diergeneeskd* 2006;131(16):566-572.
50. van Maanen C, von Banniseht-Wysmuller TE, van Esch EJB, Wellenberg GJ. Comparison and validation of selected conventional and real-time PCR methods for the detection and differentiation of European and American-type PRRSV in field samples. *Proc ESVV Congress Lisbon 2006*:24-27.
51. Sierra N, Ramírez R, Mota D. Aislamiento del virus de PRRS en México: Estudio clínico, serológico y virológico. *Arch Med* 2000;32(1):1-9.
52. Charerntantanakul W. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines: Immunogenicity, efficacy and safety aspects. *World J Virol* 2012;1(1):23-30.
53. Wenhul L, Zhongyan W, Guanqun Z, Zhili L, Jing-Yun M, Qingmei X, *et al.* Complete genome sequence of a novel variant porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) strain: Evidence for recombination between vaccine and wild-type PRRSV strains. *J Virol* 2012;86(17):9543.
54. Batista L. ¿Control o erradicación del virus del síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (PRRSV)? Jun 22, 2004. <http://www.3tres3.com/opinion/ficha.php?id=870>. Consultado Nov 15, 2012.
55. Martínez-Barroso G, Williams JJ, Anzina-López A. Identificación de factores de riesgo asociados a la exposición al virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino dentro de granjas porcinas del estado de Yucatán, México. *Vet Mex* 2002;33(4):1-11.
56. Jordán-Cravioto A, Segura-Correa JC, Alzina-López A, Rodríguez-Buenfill JC, Villegas-Pérez S. Prevalence and risk factors associated with the PRRS virus in semen of boars in pig farms of Yucatan. *Trop Subtrop Agroecosystems* 2010;12(1):1-6.
57. Salinas-Meléndez JA, Lara-Arias J, Flores-Andrade H, Ávalos-Ramírez R, Zárate-Ramos JJ, Riojas-Valdés V, Segura-Correa JC. Presencia de animales seropositivos al síndrome reproductivo y respiratorio porcino en Nuevo León. *Vet Mex* 2008;39(2):215-221.
58. Batista L, Pijoan C, Lwamba H, Johnson CR, Murtaugh MP. Genetic diversity and possible avenues of dissemination of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in two geographic regions of Mexico. *J Swine Health Prod* 2004;12:170-174.
59. López-Heydeck SM, Huitrón-Bravo GG, Lagunas-Bernabé S, Soriano-Vargas E, Cabrera-Torres A, de la Cruz-Valdéz F. Virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV) en granjas porcinas tecnificadas del Estado de México. *Rev Mex Cienc Pecu* 2013;4(4):469-488.
60. Done S, White M. Porcine respiratory disease and complexes: the story to date. *In Practice* 2003;25:410-417.

