

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<sup>(1,2)</sup>, nombrándola enfermedad misteriosa del cerdo o enfermedad de la oreja azul, posteriormente se reconoció en Canadá y en 1990 en países de Europa<sup>(3)</sup>, 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<sup>(4)</sup> y en EUA<sup>(5,6)</sup>, posteriormente en China en 1996<sup>(7-10)</sup>. Sin embargo estudios serológicos recientes de sueros almacenados, remontan su origen a 1979, en Canadá<sup>(11)</sup>; a 1985, en EUA<sup>(11)</sup> y en Corea del Sur, siendo en este último de animales importados<sup>(12)</sup>; y a 1988, en Japón de sueros de reportes de brotes<sup>(13)</sup> y en Alemania<sup>(14)</sup>.

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<sup>(8)</sup> y originarse de animales importados según un reporte de la presencia de anticuerpos contra PRRSV en México en 1992<sup>(15)</sup>.

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<sup>(10)</sup>, Suecia, Noruega y Nueva Caledonia<sup>(16)</sup>.

El PRRS es considerado una de las enfermedades con mayor repercusión económica para los porcicultores en todo el mundo<sup>(17)</sup>; 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<sup>(8,18,19)</sup>.

Ocasiona pérdidas económicas significativas a la granja, independientemente de la 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<sup>(18,19)</sup>. 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<sup>(20)</sup>, pero en granjas endémicas es más manifiesta en animales jóvenes<sup>(9,21)</sup>. 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<sup>(16,10)</sup>, mientras que otros contradicen esta observación<sup>(22)</sup>. 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<sup>(23)</sup>.

### *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<sup>(17,24-26)</sup>.

Mientras que UTR 5' y UTR 3' son elementos regulatorios importantes del genoma<sup>(25)</sup>. Los 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<sup>(24,25)</sup>. 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<sup>(24)</sup>. 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)<sup>(27,28)</sup>. Se dice que GP2 y GP3 son poco antigénicas<sup>(28)</sup>.

ORF 1 (especialmente 1a)<sup>(29)</sup> se ha utilizado para secuenciar aunque con menos frecuencia que ORF 5 y ORF 7<sup>(30)</sup>. 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<sup>(10)</sup>.

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<sup>(10,20,30)</sup>. La variabilidad en GP5 podría expresar la ineficiencia a una protección cruzada de las vacunas<sup>(31)</sup>.

Aunque no se sabe como persiste la enfermedad, se sospecha de variantes virales que llevan a la selección de clonas que escapen de las defensas del hospedero por medio de mecanismos como resistencia a AcN, o modificaciones en el tropismo del virus en específico a otros tejidos, como tejido linfoide y tracto reproductor masculino, siendo en el último de más difícil acceso para el sistema inmune<sup>(32)</sup>.

ORF 7 tiene 372 pares de bases y también se utiliza para análisis genéticos, siendo un gen mucho más conservado que el ORF 5<sup>(30)</sup>. La proteína N codificada por ORF7<sup>(24)</sup>, presenta 123 aminoácidos, es considerada la proteína mas inmunogénica y por lo tanto la ideal para pruebas serológicas para detectar cerdos infectados<sup>(24)</sup>; 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<sup>(25)</sup>, por lo que actual mente 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<sup>(24,25)</sup>. Los anticuerpos contra la proteína N aparecen alrededor de la primera semana posinfección y persisten por algunos meses, pero no se correlacionan con protección<sup>(24,27)</sup>. Después del día 126 los títulos con el kit bajan gradualmente<sup>(25)</sup>.

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)<sup>(10,24,25)</sup>. 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<sup>(17)</sup>. Aún cuando a la infección clínicamente se manifiestan de manera similar, difieren significativamente en términos de propiedades antigénicas y contenido genético<sup>(10)</sup>; pudiendo presentarse rápidas variaciones genéticas o recombinaciones<sup>(33,34)</sup>.

### *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<sup>(20,35)</sup>. Dependiendo de la virulencia del virus, produce en mayor o menor grado neumonía, miocarditis, encefalitis, rinitis, vasculitis, linfadenopatías, etc.<sup>(9)</sup>. El virus es eliminado principalmente por saliva, orina, semen,

secreciones mamarias, trasplacentarias y excremento<sup>(9)</sup>. 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<sup>(9)</sup>, entre los que destacan agua limpia contaminada estática<sup>(36)</sup>; moscas alimentadas con animales infectados<sup>(2)</sup> y agujas contaminadas<sup>(2)</sup>; hay transmisión tras placentaria a partir de la implantación (día 13 a 14 de gestación, posibilitando la transferencia de embriones antes de ello)<sup>(9)</sup>.

El virus muestra alta capacidad de infección, poca capacidad de contagio; por ejemplo la dosis infectante 50 (TCID 50) con el aislado de PRRSV VR-2332 en lechones de 3 semanas de edad es de  $2.0 \times 10^5$  por vía oral y sólo una veintava parte de éste por vía intranasal, por la que son suficientes  $1.0 \times 10^4$ <sup>(37)</sup> 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<sup>(18,19)</sup>. La capacidad de inmunosupresión o inmunorregulación 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<sup>(18,19,34)</sup>.

### *Signos*

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

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<sup>(8,9,18,19)</sup>; y en general baja ganancia de peso<sup>(8,9,18,19,38)</sup>.

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<sup>(18,19)</sup>.

Los cerdos infectados pueden estar asintomáticos o presentar signos generales que 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.<sup>(9)</sup>.

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*)<sup>(39)</sup>; requiriéndose ser aislado de lesión neumónica para determinar ser agente etiológico causal<sup>(40)</sup>.

### *Lesiones*

Se pueden presentar lesiones por diferentes grados de neumonía, miocarditis, encefalitis, rinitis, vasculitis, linfadenopatías, etc.<sup>(9)</sup>. 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<sup>(35)</sup>. 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<sup>(20)</sup>.

### *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 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*<sup>(35)</sup>.

Las células infectadas por PRRSV NA inducen significativamente a IgG y receptores Fcγ, 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<sup>(35)</sup>. 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<sup>(35)</sup>.

Aunque se conoce que las células infectadas por virus inducen la expresión de interferones tipo I (como son IFNα e IFNβ) que producen una respuesta antiviral innata, y que IFNα inhibe la replicación de PRRSV; diversos estudios han mostrado que PRRSV inhibe a interferones tipo I (como IFN-α/β y "short porcine type I interferon" o spl IFN), especialmente IFNα, e induce a la interleucina 10 (IL10)<sup>(35,41-43)</sup>.

En células infectadas con PRRSV NA se ha observado supresión en la expresión de spl IFN y disminución en la abundancia del transcrito de IFNα, 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 $\beta$ <sup>(35)</sup>.

Como hipótesis se ha dicho que, quizá un incremento en moléculas proinflamatorias seguido de un aumento de moléculas 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<sup>(35)</sup>. Experimentalmente en las células infectadas *in vivo* hay sobreexpresión de los genes para CASP1, factor nuclear Kappa B (NF-kB) e IL-1 $\beta$ ; NF-kB induce una activación robusta del iflamasoma CASP1 y la liberación subsecuente de IL-1  $\beta$ , 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<sup>(35)</sup>. 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<sup>(35)</sup>. 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<sup>(35)</sup>. Seguido a lo último, se observa un incremento en la abundancia de moléculas antiinflamatorias como IL10 (mARN y proteína) y PGE2<sup>(20,35)</sup>.

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<sup>(35)</sup>. 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<sup>(20)</sup>.

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

importantes para evitar la infección<sup>(24)</sup>; 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<sup>(27)</sup>.

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-κB, 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<sup>(35)</sup>.

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<sup>(35)</sup>.

### *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<sup>(18,19,35)</sup>; formación de portadores con el virus limitado en algunos tejidos linfoides, quienes presentan un bajo grado de replicación vírica, pero que constituyen una persistencia de la infección en la granja<sup>(18,19)</sup>; y recaídas por el efecto inmune limitado debido a la variabilidad génica del PRRSV<sup>(18,19)</sup>.

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<sup>(18,19)</sup>.

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<sup>(26)</sup>; 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<sup>(26)</sup>; 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<sup>(26)</sup>. 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 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<sup>(44)</sup>.

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<sup>(45)</sup>.

### *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<sup>(16)</sup>. 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<sup>(17)</sup>.

El diagnóstico se basa en métodos serológicos junto con técnicas que determinan la presencia del virus, proteínas virales o el ARN viral, como son aislamiento viral, inmunohistoquímica o transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)<sup>(17)</sup>. 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<sup>(46)</sup>. El RT-PCR ha diagnosticado en más muestras y en estadios más avanzados de infección que el aislamiento viral<sup>(17)</sup>. La implementación del RT con PCR tiempo real o cuantitativo (RTqPCR), permite mayor sensibilidad, rapidez y precisión<sup>(17)</sup>.

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<sup>(9,21,47)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. 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 %<sup>(47,48)</sup>.

En el estudio de Duinhof *et al*<sup>(21)</sup> en Holanda, para muestras de suero, consideraron ELISA con una sensibilidad del 97.6 % y especificidad de 98.6 % y RT-PCR con una sensibilidad y especificidad del 100 %<sup>(49,50)</sup>; 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*<sup>(51)</sup> 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 1<sup>er</sup> parto (5/8) y 5<sup>o</sup> 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<sup>(30)</sup>.

### *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<sup>(21)</sup>, 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<sup>(21)</sup>. 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<sup>(9)</sup> y es rápidamente inactivado por desecación<sup>(9,36)</sup>.

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<sup>(9,24)</sup>. 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<sup>(10,52)</sup>; no se recomienda el uso de vacunas de virus vivo para prevención en granjas negativas a PRRSV<sup>(52)</sup> y donde, se debe estar consciente, que el uso de vacuna de virus inactivado puede presentar casos de nula protección<sup>(24)</sup>, en el caso de utilizarla por un alto riesgo de infección<sup>(52)</sup>.

Comercialmente hay dos tipos de vacunas, las de virus vivo modificado (MLV) y las de virus muerto (KV)<sup>(52)</sup>; 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<sup>(10,52)</sup>; 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<sup>(9,52)</sup>; 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<sup>(52)</sup>; 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<sup>(10,53)</sup>; mientras que con el virus de vacuna inactivada aunque no se replica ni produce viremias, presenta casos de protección nula<sup>(24)</sup>.

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<sup>(10)</sup>; así como la posible recombinación natural del virus vacunal con el virus de campo<sup>(53)</sup>.

Las recomendaciones de Arias *et al*<sup>(9)</sup>, 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, 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<sup>(30)</sup>, 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").