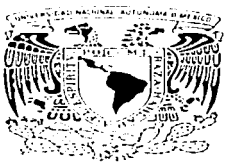
11621
28



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"INMUNOLOGIA VETERINARIA APLICADA"

## "RESPUESTA INMUNE CONTRA EL VIRUS DEL SINDROME RESPIRATORIO Y REPRODUCTIVO PORCINO"

**TRABAJO DE SEMINARIO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

**FELIPE GARCIA SOLANO**

ASESOR: DR. TONATIUH ALEJANDRO CRUZ SANCHEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO. 2003.

A1

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**
**Tesis Digitales**
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
**DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES-CUAUTITLAN

DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario

Inmunología Veterinaria Aplicada

Respuesta Inmune Contra el Virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino.

que presenta el pasante Felipe García Solano

con número de cuenta 9461867-3 para obtener el título de

Médico Veterinario Zootecnista.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO

A T E N T A M E N T E
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Octubre de 2003

| MODULO | PROFESOR | FIRMA |
|---|---|---|
| IV | MVZ. Alejandro Vargas Sánchez | |
| IV | M.C. Andrea Rodríguez Ropón | |
| I | Dr. Tonatiuh A Cruz Sánchez | |

13

# DEDICATORIAS

A mis padres Gerardo García Luna y Marcela Solano Benitez por su dedicación, esfuerzo, cariño y el gran apoyo incondicional que me han brindado, y se que no hay nada en el mundo con que pagarles, muchas gracias los quiero.

A mis hermanos gracias por contar con todo y para todo.

A mis Abuelos y tíos por alentarme a terminar mi carrera.

A Paola Aylin y familia por brindarme todo su corazón, tiempo y amistad.

INDICE


Pag

1. Importancia Económica del Cerdo en Nuestro País. 6
2. Importancia Económica de la Enfermedad. 6
3. Historia de la Enfermedad. 7
   3.1. En México. 7
   3.2. En el Mundo. 8
4. Sinonimias. 8
5. Definición. 8
6. Etiología. 8
7. Biología Molecular. 9
8. Biología Celular. 10
9. Epidemiología. 11
   9.1. Origen del Virus del PRRS. 11
   9.2. Hospederos y Transmisión. 11
10. Patología 12
   10.1. Patología Macroscópica. 12
   10.2. Patología Microscópica. 13
11 Patogénesis 13
   11.1. Patogénesis del Virus del PRRS. 13
12. Signos. 14
   12.1. Enfermedad Clínica. 14
   12.2. Hembras Gestantes. 15
   12.3. Lactancia. 16
   12.4. Línea de Producción. 16
   12.5. Sementales 17
13. Interacciones con Otros Microorganismos. 17
14. Inmunidad 18
   14.1 Consideraciones Sobre la Inmunidad del Cerdo al VPRRS. 18
   14.2. Respuesta Antiviral del Cerdo. 18
      14.2.1. Respuesta Humoral. 18
      14.2.2. Respuesta Celular. 19
      14.2.3. Los Efectos en los Macrófagos. 21
      14.2.4. Los Efectos en las Células T. 21
      14.2.5. Los Efectos en las Células B. 22
      14.2.6. Otras Células. 22
      14.2.7. Los Efectos en la Citocinas. 23
15. Diagnostico 23
   15.1 Criterios 23
   15.2. Muestras Utilizadas Para el Aislamiento del VPRRS. 23
   15.3. Aislamiento del VPRRS. 24
   15.4. Detección del Antígeno del VPRRS. 24
      15.4.1. Inmuno-Histoquímica. (IHQ) 24
      15.4.2. Detección del RNA especifico del VPRRS. 24
      15.4.3. Aislamiento Viral. 24
      15.4.4. Inmunofluorescencia. (IF) 24
   15.5. Detección de Anticuerpos. 24
      15.5.1. Ensayo de Monoestrato de Inmunoperoxidasa. (IPMA) y (IFA) 24
      15.5.2. Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima. (ELISA) 25

15.5.3. Neutralización del Suero. (SNT) ---- 25
15.5.4. Muestra de Suero.---- 25
16. Tratamiento. ---- 25
17. Prevención y Control.---- 25
18. Vacunación. ---- 27
19. Conclusiones.---- 28
20. Índice de abreviaturas.---- 29
21. Bibliografía.---- 30

INDICE DE FIGURAS.

Pag

Figura. 1 El genoma de la célula LV. ---------- 9
Figura. 2 Estructura básica del PRRS.---------- 9
Figura. 3 Pulmón con neumonía intersticial aguda.---------- 12
Figura. 4 Conjuntivitis.---------- 12
Figura. 5 Cianosis en oreja.---------- 13
Figura. 6 Cianosis en vientre.---------- 13
Figura. 7 Cianosis en cuello. ---------- 13
Figura. 8 Abortos.---------- 15
Figura. 9 Abortos.---------- 15
Figura. 10 Descargas vaginales.---------- 15
Figura. 11 Mortalidad de lechones.---------- 16
Figura. 12 Macrófago sano.---------- 21
Figura. 13 Macrófago apoptotico.---------- 21

INDICE DE CUADROS.

Cuadro. 1 Los pesos moleculares de las diferentes proteínas que forman al virus. ---- 10
Cuadro. 2 Vacunas comerciales.---------- 27

RESUMEN

El virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (PRRS) esta actualmente difundido por todo el mundo. Este virus como otros, es susceptible al calor, secado y desinfectantes comunes, pero puede persistir a temperaturas heladas por largo tiempo. Aunque algunas aves son capaces de albergar y eliminar el virus, solo el cerdo y su pariente salvaje padecen la enfermedad. Su modo de transmisión es por medio de secreciones oro-nasales, orina, escremento y semen. Los pulmones son probablemente el portal de entrada, además del órgano blanco y con un tropismo especial por los macrófagos. La entrada del virus hacia los macrófagos alveolares ocurre mediante la unión de la membrana celular externa seguida por la endocitosis. La severidad de los signos depende de muchos factores ya que algunos experimentan enfermedad prolongada y otros no presentan signos, pero lo más palpable son partos antes de 112 dias, con un aumento de nacidos muertos, problemas respiratorios en lactancia y crecimiento caracterizado por una neumonía intersticial con un incremento de los linfonodos y cianosis. PRRS tiene una especial predilección por células del sistema inmune y que puede conducir a una inmunosupresión y precipitar con una infección secundaria, debido principalmente a que a los 7 dias postinfección se observa que los macrófagos son disfuncionales ya que pierden su capacidad de producir superoxido dismutasa (explosión respiratoria), les ocasiona la muerte por apoptosis tanto a los macrófagos como a células Bystander (curiosas). Aun no se sabe con certeza quien provee la inmunidad protectora si la humoral o celular. Pero en un contagio con PRRS las inmunoglobulinas que sobresalen son las IgM y IgG, pero una característica importante que se a comprobado es que los anticuerpos aumentan el ingreso del virus a las células susceptibles, por lo que la vacunación hasta ahora no ha dado protección. Con respecto a la inmunidad celular lo más relevante es que PRRS no estimula la formación de IFNγ en las células afectadas, esto aunado a que no se producen anticuerpos neutralizantes la protección del organismo ante el virus se ve mermada.

JUSTIFICACIONES

Los porcicultores desean proteger su inversión teniendo los mejores cerdos que sea posible. Desean cerdos sanos que se recuperen rápidamente de infecciones sin tratamientos costosos y a la vez que no contengan residuos de los medicamentos que en ellos utilizamos. Algunos cerdos en forma natural son más sanos que otros por tener un sistema inmunológico más efectivo contra las infecciones. Es por ende que las investigaciones en el ámbito inmunológico deben tener más auge para seleccionar cerdos inmunológicamente mejores y esto se reflejara en un mejor nivel de salud tanto para los cerdos como para los consumidores.

## 1.IMPORTANCIA ECONÓMICA DEL CERDO EN NUESTRO PAÍS.

Cristóbal Colón introdujo en 1493, los primeros cerdos domésticos al continente americano, siendo el primer ganado que se trajo a la Nueva España en grandes cantidades, por su alta rusticidad, fácil transporte y rápida reproducción. Las razas introducidas fueron dos; una llamada "pelado extremeño", procedente de la Península Ibérica y al que actualmente se le conoce como cerdo "pelón mexicano" con claros vestigios de parentesco con el jabalí *Sus scrofa*; esta raza se introdujo en las zonas costeras y de "tierra caliente" del país. La otra fue el llamado cuino, cerdo pequeño medrador y propenso a engrasarse fácilmente, que fue traído de las Filipinas por la Nao de China que arribó a Acapulco, Gro. Esta raza dio origen a las grandes piaras de engorda de las zonas del Bajío y el altiplano; fue la fuente principal de la manteca, que se utilizó profusamente en las cocinas regionales de la colonia.[4]

La producción porcina tiene gran importancia debido a que representa, aproximadamente, una cuarta parte de la carne que se produce en México. De 1990 a 1997 la producción creció a una tasa anual de 3.1%. En 1997 se produjeron 939245 ton de carne de cerdo y se pronosticó una producción de 960850 ton para 1998, lo que implicó un crecimiento del 2.3%.[3]

El crecimiento porcícola en el país ha sido paulatino pero constante, por medio de la selección animal, con el fin de tener un óptimo aprovechamiento del cerdo con énfasis en las partes magras, así como desarrollando la producción industrial de concentrados cuyo principal insumo es el sorgo. Estos han sido los principales factores del desarrollo económico de la porcicultura en el país, a pesar de que esta tiende a fluctuar cíclicamente a corto plazo por el desfase de la respuesta de los productores a las fluctuaciones de los precios, cambios en la política pecuaria y apertura comercial.[4,5]

Con base en la información internacional de la FAO., México ocupa el sexto lugar en el mundo, con el inventario de 15.9 millones de cabezas, cifra que representa el 1.8 % del ganado porcino mundial, siendo en orden de importancia; China 42.1 %, Comunidad Europea 12.3%, Comunidad de Estados Independientes 8.8%, EUA 6.3 %, Brasil 4.1%.[4,5] Pero actualmente la porcicultura mexicana está atravesando por un problema coyuntural importante, en donde el mercado doméstico se encuentra saturado con producto, lo cual obedece a diversos factores; uno de ellos es precisamente el crecimiento de las importaciones durante los últimos dos años, lo que ha referido una baja en el precio de la industria porcina distorsionado este problema, básicamente por un precio referido del mercado internacional (Estados Unidos) lo cual incide directamente en nuestro mercado manifestado por MVZ. Arturo Cabrera, director de CONAPOR.[92]

## 2.IMPORTANCIA ECONOMICA DE LA ENFERMEDAD.

Las implicaciones económicas derivadas de los brotes de PRRS han sido documentadas por diversos autores, señalan que los brotes surgidos por VPRRS en poblaciones susceptibles trae consigo efectos econonómicamente devastadores.[51,55,63]
El grave impacto económico que ha desencadenado el virus de PRRS ha preocupado enormemente a los productores porcinos en el mundo volviéndose un problema significativo, especialmente por la creciente popularidad del uso de inseminación artificial. Las evidencias tanto experimentales como epidemiológicas han demostrado que el semen de cerdos es una fuente potencial transmisora de VPRRS. Los trabajos realizados hasta 1996 aclaran que los efectos económicos del VPRRS impactan con

mayor fuerza en las marranas gestantes, lechones lactantes y destetados durante la aparición del brote, pero indudablemente existen secuelas en los animales de engorda pues no logran los pesos de mercado ni en 190 días.[50]
Ha sido reportado que la forma de presentación de VPRRS manifiesta cuadros clínicos diversos, esto depende de la cepa que este infectando, del sistema de producción de la granja, de las medidas de bioseguridad y de los patógenos secundarios existentes.[39,53,62]
Es por ello que el impacto económico que provoca VPRRS en las diferentes explotaciones es altamente variable, existiendo granjas donde no se aprecia signología clínica, pero que sin embargo los animales son seropositivos además de haberse aislado el virus.[44]
Por otro lado existen evidencias en donde el impacto económico se acentúa en la línea de producción con lotes retrasados y cerdos peludos emaciados, pero nunca afectando pie de cría. Sin embargo, reportan que existen granjas en donde el Síndrome que reviste mayor importancia es el de Falla Reproductiva.[59] Las pérdidas económicas en México por vientre afectado fluctúan alrededor de 121 dólares. Las perdidas por cerdo finalizado son alrededor de 7 a 15 dólares.[59]

## 3.HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

### 3.1. EN MÉXICO

Después del aislamiento del virus del PRRS en México realizado en el segundo semestre de 1997, por un equipo multiinstitucional en el que participo el INIFAP, la Universidad de Guadalajara y la Universidad Autónoma Metropolitana – Xochimilco, a través de 90 días de intenso trabajo se logró aislar el virus en varios Estados de la Republica, estos aislamientos fueron entregados a la autoridad Sanitaria Federal para que se verificara la identidad del virus y continuara con el resto de los estudios en Laboratorios de Alta Seguridad. Las opiniones de los productores respecto de la percepción del problema. Asi por ejemplo algunos productores opinan que esta enfermedad no es tan importante y que toda la numerología y evidencias aportadas hasta ahora por los expertos no corresponden a la realidad, que están sobredimensionadas, que además debe seguirse manteniendo el asunto PRRS como una barrera no arancelaria para impedir la importación de animales a México. En este sentido debemos recordar como el PRRS ha avanzado inexorablemente en el país desde que se dio la primera voz de alarma acerca del peligro inminente de importar la enfermedad junto con los cerdos. Hecho acaecido en noviembre de 1991, lo que permitió cerrar la frontera por 15 días para que después fuese abierta en enero del 1992 por los economistas del Salinato con la total comparecencia de los líderes de la porcicultura de la época; quiénes usaron a expertos veterinarios mexicanos para fundamentar el cierre de la frontera para la importación de cerdos y sus productos, efecto que se consiguió por breve plazo para que después atemorizados por la medida dieran marcha atrás y claudicaran por causas que aún siguen siendo un misterio
Los eventos sucedidos posteriormente han estado salpicados de los más variados matices políticos y económicos, en los que se incluye cinco solicitudes de cierre de frontera a las autoridades sanitarias y de comercio del país. La otra opinión de los productores es que se reconozca la enfermedad y que abiertamente se tenga acceso a vacunas y métodos de control con lo que se ésta luchando contra VPRRS en el extranjero.
Las observaciones y consideraciones son las siguientes; VPRRS debe ser considerado un agente disparador o activador de otras patologías. Luego entonces la seronegatividad individualizada no garantiza la ausencia del virus.[57,58,62]

## 3.2.EN EL MUNDO

El virus de PRRS esta actualmente extendido en Norte América y se ha diagnosticado en varios paises de América Latina y Asiáticos. La enfermedad fue descrita clínicamente por primera vez en Alemania en 1986. La enfermedad fue ratificada en Gran Bretaña en 1991. En Dinamarca sé descubrio por primera vez en el año 1992. Europa 1990. En Colombia; En 1997 con 11000 animales afectados de tres granjas, la fuente la importo los lechones, las pruebas serologicas encontraron un 5% de positivos en unidades extensivas. En Venezuela; las erupciones clinicas de PRRS empezaron en 1996 con perdidas reproductivas y con problemas respiratorios crónicos. En Japón; el PRRS comenzó en1993. eran serologicamente positivos a PRRS con problemas de pulmonía crónica. En Tailandia; el suero guardado de 1989 era positivo. En Filipinas; predomina un 64% de positivos. En la Republica de Corea; un estudio en 1993, 1995 y 1997 indican un 18%,22% y 72% eran positivos respectivamente. En Canadá y Principe Edward Island el predominio es mas bajo quizás a la separación geográfica. En Estados Unidos de América; en 1987,[9] y 1992, se informo en 19 estados. En Chile y Brasil aún no se ha reportado la enfermedad.[9,63,75]

## 4. SINONIMIAS

El Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (PRRS) también se le conoce como:

- La Enfermedad Misteriosa del Cerdo.
- Enfermedad del Cerdo Azul.
- Síndrome Disgenésico y Respiratorio del Cerdo.
- Síndrome Respiratorio y Aborto Epidémico Porcino (PEARS)
- Enfermedad del Virus de Lelystad.

A partir de1987 se le considera como una nueva enfermedad de los cerdos.[21,23]

## 5.DEFINICIÓN

El PRRS es una enfermedad caracterizada por abortos e infertilidad de inicio súbito, nacimiento de lechones muertos ó débiles, y un incremento en la mortalidad en cerdos jóvenes, como resultado de infecciones respiratorias secundarias. En la mayoría de las piaras, la respuesta al tratamiento es pobre y los productores solo tienen la alternativa de "convivir con el curso de la enfermedad".[70]

## 6.ETIOLOGIA

Es miembro de un grupo nuevo de virus RNA de genero Arterivirus, de la familia Arteviridae, Orden Nidovirales, el cual incluye al virus de la arteritis equina, virus del lactato elevador de la deshidrogenasa del ratón, y el virus de la fiebre hemorrágica de los simios.[56,11,42,73] Esos virus comparten características como la organización del genoma, estrategia de expresión genética, la propensión a crecer preferencialmente en macrófagos y la tendencia a inducir infecciones persistentes.[40] Entre las cepas del VPRRS que se han utilizado para los estudios inmunológicos se pueden mencionar a manera de ejemplos al ISU-55, VR-2385 (de baja y alta virulencia respectivamente) así como a la cepa LV.[72,63] El virus se vuelve inantivo fácilmente por el calor, secado, desinfectantes comunes. Puede persistir a temperaturas heladas por largo tiempo. Los virus de RNA tienen más potencial para sufrir cambios genéticos en un periodo de tiempo muy corto y esta es una preocupación potencial.[75,26]

7. Biología molecular

Se ha secuenciado el genoma completo de la cepa LV (Lelystad virus) del VPRRS. Tiene de longitud 15.1 kilobases (Kb) consistente en 8 marcos de lectura abiertas (ORF's) fig1 llamadas la, 1b, GP2, GP3, GP4, GP5, M y N.[40,49] El complejo ORF la-lb comprende el 80% del genoma y codifica a la proteína RNA polimerasa dependiente de RNA. Las ORF's de la 2 a la 7 comprenden el 20% del genoma viral y codifican proteínas estructurales asociadas con el virión. La proteína N (ORF7 ó nucleocápside) y la M (ORF6 ó proteína integrante de membrana) no están glicosiladas, sin embargo, las proteínas GP2, GP3, GP4 y GP5 si lo están.[47,42,26]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

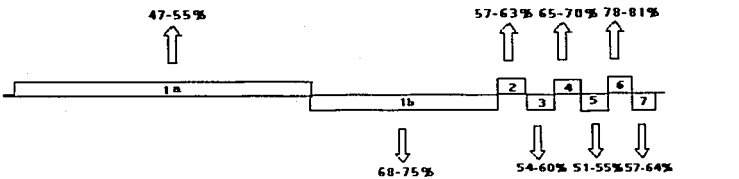



Figura 1. La organización de los diferentes aminoácidos que componen al genoma del virus del PRRS., de la cepa LV.[26]

La estructura básica del VPRRS fig2 establece que el RNA genómico está encapsulado por la nucleocápside de tipo proteico ORF-7 dando forma icosahédrica (núcleo), la cuál a su vez, está rodeada por la bicapa de fosfolipidos que contiene 5 proteínas estructurales: proteína M y GP5 presentes como un heterodímero y las proteínas, GP2, GP3 y GP4 en menor cantidad en el virión pero con funciones tal vez de adherencia a la célula hospedera.[86,42]

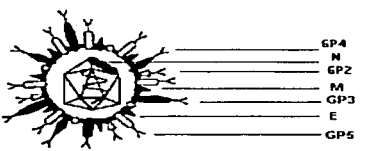



Figura 2.La representación esquemática de la partícula del virus del PRRS y su localización de sus proteínas.[26]

Los pesos moleculares (kDa) de cada proteína son: 29-30, 45-50, 31-35, 25, 18 y 15 correspondientes a las proteínas GP2, GP3, GP4. GP5, M y N respectivamente. Cuadro #1 [40,26]

| Proteínas | Pesos moleculares |
|---|---|
| GP2 | 29-30 |
| GP3 | 45-50 |
| GP4 | 31-35 |
| GP5 | 25 |
| M | 18 |
| N | 15 |

Cuadro # 1

Extensos análisis de virus de campo del PRRS han revelado una inesperada variación de las secuencias entre los aislamientos Americanos y los Europeos la homología es del 50%.[49 91] La proteína GP5 es la proteína estructural más variable, con solo 51-59 % de los aminoácidos iguales entre los diferentes aislados, mientras que la proteína M es la proteína estructural mayormente conservada, con 78-81% de la secuencia de aminoácidos en ambos aislados. El numero de sitios de glicosilación en la proteína GP5 de los aislados Americanos y Europeos también es diferente. La secuencia del ORF1 de cepas Americanas no ha podido ser determinada por lo cuál tampoco puede compararse con las Europeas. Aun queda la hipótesis por demostrar que las cepas del VPRRS de ambos continentes, se pudieron haber separado en el pasado de un ancestro común.[30,42,9]

8 Biologia celular

El VPRRS tiene especificidad restringida al hospedero. Primeramente infecta a los macrófagos alveolares y de otros tejidos. Se ha demostrado que se replica en espermátidas y espermatocitos de sementales infectados.[42 65] El VPRRS puede crecer in vitro en cultivos primarios de macrófagos alveolares del pulmón y en células renales de mono verde Africano (células MARC-145 y MA-104).[9] Con base en estudios de transfección del RNA genómico, el VPRRS puede replicarse en ciertas líneas celulares que no pueden ser infectadas por partículas virales. Este hallazgo indica que el tropismo celular está determinado por la presencia o ausencia de algún receptor en la superficie celular [42] En estudios in vitro, se ha encontrado que la actividad de adherencia entre el virus y la membrana celular externa se incrementa gradualmente durante la primera hora y que es imposible saturar todos los sitios que utiliza el virus para unirse a la célula. Además, el numero de áreas en la membrana que contienen dichos receptores virales "funcionales" es muy variable pero se piensa que los receptores están concentrados en las fosas cubiertas de clatrina.[45] Cuando se ha adicionado heparina al VPRRS ó a las células MARC-145 antes de la inoculación viral y se da tratamiento con heparinasa a las células, el virus fue incapaz de infectar a las células, surgiendo la hipótesis de que una molécula semejante a la heparina en la superficie de las células MARC-145 sirve como molécula de adherencia.[29,78] Por otra parte, se ha logrado bloquear completamente la infección con el tratamiento de los macrófagos alveolares con el 13-acetato de fhorbol, 12-

miristato.[45] La entrada del virus hacia los macrófagos alveolares ocurre mediante la unión a la membrana celular externa seguida por la endocitosis dependiente de clatrina durante el proceso temprano de entrada para continuar con la formación de vesículas que son vaciadas en los endosomas sugiriendo que los viriones se acumulan en distintas vacuolas en el citoplasma. La degradación de las partículas virales se lleva a cabo en las primeras 6-12 h posteriores a la adherencia virus-célula. Se cree que la acidificación de los endosomas portadores de viriones induce cambios conformacionales en la estructura de las glicoproteínas de envoltura que induce a la fusión de membranas de reacciones de penetración.[45] Durante la replicación, se sintetizan RNA's múltiples subgenómicos en el citoplasma del macrófago. Esos ácidos nucleicos forman un juego anidado coterminal con el extremo 3' y todos contienen una secuencia líder derivada del extremo 5' del genoma viral. El sitio de unión, donde la secuencia líder se fusiona con el cuerpo del RNA subgenómico se ha identificado en todos los RNA subgenómicos y contienen una región conservada de seis nucleótidos, UCAACC, o una secuencia muy similar.[40] Después, el virión completo se ensambla en retículo endoplásmico liso, en el Aparato de Golgi ó en ambos. Los sitios de glicosiloción de las proteínas estructurales GP2, GP3, GP4 y GP5 tienen sitios de glicosilación en la secuencia de amino ácidos y el núcleo de N-glicanos son convertidos lentamente a N-glicanos complejos durante el transporte del retículo endoplásmico y a través del compartimiento del Golgi.[41] Una característica típica de los Arterivirus es la formación de membranas pares y vesículas de doble membrana a las 3-6 horas post infección.[42]

9.EPIDEMIOLOGIA

9.1.Origen del virus del PRRS.

El origen exacto de este virus es desconocido. La transmisión inter especie es una posibilidad que ha mantenido mucha atención por parte de los investigadores. Se ha reportado que las aves, incluyendo a los patos,[75,89] son capaces de albergar y eliminar al virus después de un desafío experimental.[88] El papel de los pájaros en la aparición y diseminación de la enfermedad necesita de investigación adicional. Ninguna otra especie animal ha sido hallada susceptible al VPRRS. Los roedores son asociados a menudo con las granjas porcinas pero no pueden ser infectados en forma experimental.[24] Inmediatamente después de la epidemia en los Estados Unidos de América, también Europa fue afectada. Esta ultima infección fue asumida como importada de Norte América, sin embargo, estudios epidemiológicos de las infecciones en ambos continentes por medio de estudios moleculares y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) estableció que existían dos serotipos diferentes.[37] Existe la hipótesis que las dos sub-poblaciones del virus debieron haberse desarrollado en direcciones separadas bajo la influencia de la presión de selección local. Aún así, para reforzar este planteamiento se necesitan más, estudios en epidemiología molecular.[1]

9.2.Hospederos y transmisión.

El cerdo y su pariente salvaje permanecen como los únicos animales conocidos que experimentan la infección natural con el VPRRS. No existe un reporte de signos clínicos por la infección del PRRS en cerdos salvajes, ni tampoco se ha medido su papel potencial en la transmisión de la enfermedad hacia los cerdos de granja.[1] La transmisión, de animal a animal, secreciones oro – nasales, orina, escremento, transmisión vertical y semen. La aérea es una ruta de diseminación importante, sobre todo, durante el invierno cuando la

temperatura es baja, la humedad alta y la velocidad del viento y la exposición a la luz ultravioleta es baja, considerándose que todos estos factores afectan directamente su inactivación, pero los experimentos controlados no han documentado la transmisión aerotransportada. Un entendimiento de la persistencia del VPRRS aerosolizado puede proveer una base para predecir las circunstancias bajo las cuales puede ocurrir la transmisión por aerosoles.[66] La transmisión de la enfermedad vía semen contaminado está ya bien documentado demostrándose que el semen de 35 días pi aun logra infectar a las cerdas receptoras del mismo.[13,27,68,75] El virus es capaz de persistir en el tracto respiratorio superior, por un periodo prolongado de tiempo. Los animales infectados clínicamente sanos, deben ser considerados como una fuente importante de virus ya que se ha podido aislar el virus de muestras de orofaringe de cerdos por hasta 157 días después de la inoculación experimental,[69] ya que el virus es excretado en las heces y orina, los desechos líquidos deben considerarse como una fuente potencial de infección. Este riesgo se incrementa si los desechos de una granja infectada recientemente se utilizan como fertilizante en la vecindad de las piaras susceptibles. La persistencia del VPRRS en el ambiente ha sido estudiada en más de una docena de fomites incluyendo el plástico, ropa, acero inoxidable, goma, alfalfa, aserrín, paja, maíz, preiniciador de cerdo, solución salina fisiológica, agua de pozo, agua de ciudad y saliva de cerdo.[52] A temperatura ambiente, el virus no persiste en los fomites más allá del día cero con excepción de la solución salina fisiológica (3 días), agua de pozo (8 días) y agua de ciudad (11 días) [52,88]
La movilización y comercialización de cerdos y subproductos han permitido la difusión del virus a nivel mundial. Se ha estudiado la supervivencia del virus en la carne y se ha comprobado que es posible encontrarlo en tonsilas, ganglios linfáticos, pulmón, suero y ocasionalmente en el tejido muscular cuando se sacrifican animales poco después de la infección.[67]

## 10.PATOLOGIA

### 10.1.Patología macroscópica.

La patología observada después de la infección natural sin la intervención de una enfermedad secundaria, consta de lesiones macroscópicas mínimas donde se incluye cierta consolidación del lóbulo pulmonar anterior como resultado de una neumonía intersticial aguda fig3,[77] acompañado de un agrandamiento de ligero a moderado de los linfonodos principalmente del traqueobronquial,[18] otros autores señalan un incremento de hasta cinco veces mas el tamaño de linfonodos .[91] conjuntivitis fig4, cianosis en orejas, vientre y cuello fig5,6y7, placentitis necrótica, esplenomegalia, cabeza de domo.

Figura 3.Pulmón con presencia de neumonía intersticial de un cerdo en engorda [93]

Figura 4.Congestión intensa de la conjuntiva (ojo de diablo).[93]



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5. Figura 6. Figura 7.
Figura 5 Eritema en orejas y dorso de una cerda próxima al parto; 6 y 7 cianosis en abdomen, parte posterior de la pierna y cuello en un cerdo de engorda.[93]

10.2.Patología microscópica.

Las lesiones microscópicas son escasas y se encuentran restringidas a los pulmones como una neumonitis intersticial con engrosamiento del septo interalveolar y una acumulación de células mononucleares además de una perdida aparente de macrófagos del lumen alveolar. Los casos naturales y experimentales han sido examinados en busca de lesiones en el resto del tracto respiratorio y ninguna se ha encontrado en la cavidad nasal, nasofaringe ó tonsilas. Con las cepas virales europeas, los cambios microscópicos están restringidos a la superficie epitelial, donde en muchos casos es casi imposible visualizar los remanentes de los cilios de uno a tres días después de una infección experimental.[16]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.PATOGENESIS

11.1Patogénesis del virus del PRRS

Su periodo de incubación es de 4 a 7 dias, un lechón nacido con PRRS o producto de una cerda afectada por PRRS probablemente tenga muchas desventajas, debido a que sus mecanismos de defensa pulmonares normales están dañados y podría estar sufriendo de una neumonía intersticial no complicada.[9] Los lechones afectados en esta forma, presentan dificultad para alimentarse, manifestando hipoglucemia por lo tanto predisponiéndolos al congelamiento ó infecciones secundarias, además las cerdas presentan agalactia como resultado de su infección con el VPRRS. Un lechón sano no infectado puede ingerir calostro pero los niveles de anticuerpos maternos desaparecen a las cuatro semanas de edad donde entonces, pueden infectarse con el VPRRS ó cualquier otra bacteria secundaria presente en las salas de crianza. En el caso de ser infectado, permanecerá virémico hasta por 28 dias y será seropositivo a titulos de 1/1024 hasta por seis meses.[16] Las primeras dos semanas de infección son consideradas como la "etapa aguda" durante la cuál se han identificado los títulos virales máximos de todos los órganos del cuerpo más susceptibles. El periodo posterior es designado como "la etapa de persistencia" y es caracterizada por los niveles de replicación viral en solo algunos órganos.[77] Durante la etapa aguda de la infección, puede existir la destrucción de los cilios bronquiolares y la vacuolización de las células del epitelio columnar con la severidad suficiente para producir un daño severo de los mecanismos de expulsión-limpieza mucociliares bronquiolares.[16] Los pulmones son probablemente el portal de entrada, además, del órgano blanco.[77] El virus tiene un tropismo especial por los macrófagos de los espacios y septos alveolares. Los macrófagos alveolares pulmonares (PAMs) conforman el 80-94% de la población celular del pulmón infectada y esas células

presentan rápidamente efectos citopáticos.[77] En secciones de tejido de animales infectados agudamente con neumonía intersticial, no ha sido posible demostrar la presencia de macrófagos dentro del espacio alveolar. Sin embargo, en las mismas secciones parece haber un incremento en los macrófagos, dentro del tejido intersticial del septo alveolar.[16] La reducción del numero de macrófagos alveolares ha sido confirmado por estudios de lavados alveolares.[87]
Los animales normales sujetos a un lavado alveolar usualmente contienen un 95 % de macrófagos de las células recuperadas pero, en los animales infectados con el VPRRS, la proporción está reducida a un 50 % con 35 % de neutrófilos y 15 % de linfocitos. A los 27 días después de la infección, existe una reducción considerable en el numero de macrófagos alveolares disponibles para una defensa alveolar donde además, ellos son sobrecargados debido a que también hay daño del sistema mucociliar.[87] En la etapa de persistencia de la infección no existe un consenso acerca de la duración exacta y sitio de replicación del VPRRS. Lo que si está establecido es que los cerdos infectados actúan como portadores de virus por un lapso reducido donde pueden transmitir la infección a cerdos susceptibles por hasta 8 semanas posterior a la infección.[71] Varios factores tales como la edad de los cerdos al momento de infectarse y la dosis infectante podrían influenciar la duración de la viremia.[63] Debido a que el VPRRS se replica en los pulmones durante al menos 1 mes, el potencial para encontrarse con infecciones mixtas es más elevado que si es posterior a la infección con la presencia de otros virus respiratorios enzóticos en los cuáles la fase de replicación es de corta duración.[77]
La cinética de infección: 1infección aguda temprana de órganos linfáticos durante la primera semana, posteriormente entre la 2-3 semana pi hay un alto numero de macrófagos alveolares infectados, 2 infección persistente 49 dias pi sobre todo en tonsilas y en pulmón.[9]

12.SIGNOS

12.1.ENFERMEDAD CLINICA

La severidad de los signos clínicos depende de muchos factores; incluso la tensión, enfermedades coexistentes y la virulencia de la cepa de PRRS. Algunos experimentan enfermedad prolongada y otros no presentan signos. Sin embargo nacimientos antes de los 112 días, con un aumento de nacidos muertos, leucopenia además de problemas respiratorios en lactancia hay que tomarlos como alerta,[75] la viremia puede persistir hasta por 21 dias.[9]

Los signos clínicos de la enfermedad varían de acuerdo a las diferentes zonas geográficas tanto en el continente americano como en el continente europeo atribuibles a variantes patogénicas del virus, a variaciones en los sistemas de crianza y al grado de contaminación con patógenos secundarios, los efectos sobre los parámetros productivos de este síndrome tienen una variación de granja en granja y podemos encontrarlos de la siguiente manera; Septicémico: fiebre, anorexia, postración y cianosis.
Falla reproductiva: abortos, partos adelantados, partos retrasados, momias, LNM, incremento del intervalo destete-calor, incremento del intervalo destete-concepción, repeticiones de calor y descargas vaginales purulentas post-parto.
Digestivo: diarrea, vómito y anorexia.
Retraso de crecimiento: cerdos peludos, con salientes óseas prominentes, emaciación y cerdos cabezones.
Respiratorio: tos, brinco, estornudo, moco en fosas nasales y lágrima de aceite.
Nervioso: nistagmo, pedaleo, incoordinación y cabeza de domo.[57,58,62]

**12.2.Hembras gestantes.**

Inicialmente PRRS causa fiebre 41- 42 °C, depresión, anorexia, pueden no comer de 3 a 7 dias, abortos en el ultimo tercio de gestación que van de 70 -111 dias de gestación fig8y9 y partos retrasados de 115- 118 dias, nacidos muertos, nacidos débiles, momias, repetición de calor, baja fertilidad, intervalo destete – estro aumentado, en placentas de lechones se han encontrado áreas hemorrágicas y necrosis, descargas vaginales purulentas fig10. Pasan de 2 a 12 meses para observar parámetros reproductivos normales de nuevo. Muere un 4% o menos del total de hembras durante el brote de PRRS. El virus se puede aislar de sangre durante la etapa aguda de la enfermedad.[1,10,7,81] Diversos estudios han evaluado el efecto del VPRRS en la gestación temprana, media y tardía. Los fetos son susceptibles al VPRRS durante toda la gestación, pero, la infertilidad inducida por el VPRRS en la gestación temprana es más difícil de reproducir. Esto puede ser debido a una resistencia más grande de los fetos mas jóvenes hacia los efectos letales del virus, ó a la inestabilidad del virus para cruzar la placenta en la gestación temprana.[32]

Figura 8.

Figura 9.

Figura 8 Parto prematuro, la placenta se aprecia congestionada y hemorrágica en el mortinato del lado izquierdo. En el extremo derecho se aprecia un cerdo vivo en estado de debilidad extrema. 9 parto prematuro con todos los lechones muertos.[93]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 10.Incremento de escurrimientos vaginales purulentos.[93]

## 12.3.LACTANCIA.

En lechones neonatos la dificultad respiratoria que se observa; se caracteriza por el aumento de la frecuencia respiratoria y una respiración laboriosa, se intensifica con otros patógenos bacterianos la severidad y hay retrazo de 3 o más semanas en su crecimiento. Tambien se observa viremia durante 6 a 8 semanas, fiebre, neumonia intersticial e incremento en la mortalidad al destete fig11.[32]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 11.Hay un aumento de la mortalidad en el destete.[93]

## 12.4.Línea de producción

En cerdos en crecimiento y finalización la enfermedad a veces asemeja la semiologia de la Influenza porcina, o en muchos casos, no se manifiesta signo alguno. Comúnmente, se reconoce que los efectos clínicos varian enormemente entre piaras infectadas. En muchas granjas, la infección se manifiesta como subclínica y la productividad caen dentro de los parámetros aceptables. Algunas piaras infectadas reportan enfermedad respiratoria esporádica en cerdos jóvenes, o brotes periódicos de enfermedad respiratoria. Unas pocas granjas experimentan problemas de enfermedad crónica severa, particularmente en las salas de crianza. En esos casos, a menudo ocurren combinaciones de la infección del VPRRS con infecciones de patógenos bacterianos o virales secundarios. La razón de las diferencias en la expresión clínica de la enfermedad en piaras infectadas por el VPRRS es actualmente un área de gran interés. La enfermedad respiratoria ha sido difícil de reproducir consistentemente en el medio ambiente de investigación con la infección del VPRRS en forma aislada. Bajo las condiciones óptimas de espacio, temperatura y calidad de aire en el cuál la investigación se realiza, los cerdos infectados con el VPRRS evolucionan favorablemente, así, el virus está presente en el torrente sanguíneo tan pronto como son 12 horas pi, pero bajo condiciones experimentales, las lesiones macroscópicas solo se observan ocasionalmente en los pulmones de los cerdos inoculados. Las lesiones microscópicas son observadas generalmente en pulmones, linfonodos, corazón y vasos sanguíneos.[7] Los factores postulados que influencian el curso y grado de enfermedad clínica respiratoria incluye; la edad de infección, raza, diferencias en virulencia entre los aislados del VPRRS, infecciones patógenas concurrentes,[19] y la exacerbación de la infección por la presencia de niveles bajos de anticuerpos específicos al VPRRS.[84] Hay retraso en el crecimiento de 14 a 30 días en el periodo de engorda.

12.5.Sementales.

Depresión con fiebre, anorexia, bajo deseo sexual, a menudo no muestran signos clínicos. El virus se puede eliminar 7 dias pi y los anticuerpos a PRRS pueden ir aumentando, el virus puede transmitirse de 6 a 92 dias pi por semen. En infecciones experimentales, el PRRS puede tener un efecto medio en la calidad del semen, y esto en el campo se relaciona con la disminución en la taza de concepción.[65] Aunado al efecto sobre la hembra primeriza, el daño por la infección se potencializa. Ya que infecciones directas en las cerdas primerizas alrededor del momento del servicio tienen poco o ningún efecto en la concepción, se asume que la infección en las cerdas previo a su primer servicio es necesaria para producir algún problema.[34,75]

13.INTERACCIONES CON OTROS MICROORGANISMOS

Irónicamente, la mayoria de los nuevos brotes de PRRS ocurren después de que una granja ha estructurado medidas de control hacia la infección y ha logrado un elevado porcentaje de animales negativos.Tambien puede ocurrir la reinfección en granjas que fueron despobladas y repobladas con animales libres.[33]
En los últimos años se ha venido observando en las explotaciones porcinas un incremento generalizado de trastornos respiratorios al final de la engorda, que no son atribuibles a un único agente, sino a una combinación de los mismos, motivo por el cual se denomina al proceso Sindrome o Complejo Respiratorio Porcino (CRP). El CRP encontrandose principalmente en la fase de destete y engorda, y que se caracteriza con un crecimiento desigual de los animales, reducción en la ingesta de alimento, tos, y neumonía que se presenta subitamente. Mediante la ayuda del diagnóstico laboratorial de laboratorio se ha demostrado que el síndrome se debe a la asociación de agentes virales; *Influenza Porcina, Coronavirus Respiratorio Porcino,*[76] *Aujeszky, Circovirus Porcino, Fiebre Porcina Clásica, Fiebre Aftosa* y bacterianos; *Mycoplasma hyopneumoniae, Mycoplasma hyorhinis,*[31] *Actinobacillus pleuropneumoniae, Streptococcus suis,*[74] *Haemophilus parasuis, Salmonella choleraesuis, Pastereulla multocida,*[35] *Ericipela.*[22,26,36]

A pesar de que en los últimos años se ha observado en EE.UU un incremento muy marcado en la importancia del virus Influenza, esta situación no se observa de forma tan acusada en nuestro pais donde, en explotaciones donde se realiza un buen control del virus de Aujeszky, los agentes más involucrados en el CRP son el PRRSV y *Mycoplasma hyopneumoniae*. Con el fin de controlar el CRP, se deben establecer no sólo medidas frente a cada patógeno, sino también optimizar las condiciones de manejo y medio ambiente en que viven los animales afectados.[90]

En piaras norteamericanas cronicamente afectadas existen infecciones concurrentes con PRRS, especialmente con estos patogenos: *Salmonella choleraesuis, Haemophilus parasuis, Streptococcus suis, Pastereulla multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Mycoplasma hyopneumoniae*.[20,90] En México se le ha encontrado con: Fiebre Porcina Clasica, E.coli, Erisipela porcina, *Streptococcus suis*, Aujeszky, Ojo azul, Salmonelosis.[59]

Otra asociacion con PRRS son las Micotoxinas (fumonisina). La fumonisina, se han encontrado concentraciones de esta micotoxina superiores a las 20 ppm, cuando se encuentra ésta concentracion en el alimento, se tienen 11 veces más oportunidades de padecer un brote de PRRS. Este hallazgo es importante ya que según sabemos, el grano que utilizamos en el pais contiene gran cantidad de micotoxinas.[59]

## 14.INMUNIDAD.

### 14.1.Consideraciones sobre la inmunidad del cerdo al VPRRS.

El sistema inmune debe considerarse como una espada de doble filo hablando de la infección por el VPRRS. De un lado el VPRRS tiene predilección por las células del sistema inmune y las manifestaciones de la enfermedad pueden ser ligadas directamente a los cambios en el sistema inmune. El VPRRS parece replicarse en forma extensa, si no en forma exclusiva en células inmunitarias, específicamente en las poblaciones de macrófagos (p. ej., microglia, monocitos); la replicación directa que puede conducir a una inmunosupresión ó precipitar una infección secundaria. Por el otro lado, el virus estimula la inmunidad post-infección que protege a un animal de otra re-infección. Posterior a la vacunación de una infección de campo, se genera una gran variedad de anticuerpos distintos y específicos contra el VPRRS. En diferentes momentos de la infección aparecen cantidades discretas de poblaciones de anticuerpos funcionales que por lo general, reflejan la reactividad a los diferentes polipéptidos del VPRRS. La respuesta celular inmune puede ser detectada en cerdos expuestos a la infección. Así, el sistema inmune parece estar involucrado íntimamente tanto en el proceso de enfermedad como en la protección a la misma. Aun no está claramente dilucidado cuales compartimientos del sistema inmune proveen inmunidad protectora, podría ser tal vez, la inmunidad humoral, poblaciones específicas de anticuerpos selectivos a los polipéptidos específicos del VPRRS ó la inmunidad celular esencial para la protección ó ambos.[43 67]
Se ha estudiado la enfermedad tanto en campo como experimental tratando de comprender como el virus causa inmunomodulacion o inmunosupresion, en conclusión es probable que ocurra la inmunomodulacion a través de la infección de macrófagos alveolares pero es pasajera y a nivel local en pulmón. No hay evidencia firme de inmunosupresion general.
Sin embargo, existe evidencia de un aumento transitorio en la respuesta humoral, probablemente debido a una activación policlonal de células B. A este virus se le conocen cuatro vías por las que es capaz de modular el sistema inmune.

- Interferencia con la presentación del antígeno.
- Inducción de apoptosis de células del sistema inmune.
- Actuando como citocina ó como inhibidor de citocinas.
- Inhibe el complemento.[78]

### 14.2 RESPUESTA ANTIVIRAL DEL CERDO.

#### 14.2.1Respuesta humoral.

Cuado el antígeno entra en contacto con los linfocitos B, estas células reconocen en su receptor regiones del antígeno que conservan su estructura tridimensional. Como respuesta a este reconocimiento, se activan y transforman en células plasmáticas que secretarán inmunoglobulinas, las cuales se ligarán al antígeno de una forma específica. Las inmunoglobulinas (Ig) son un grupo de glucoproteínas que se hallan presentes en el suero y en los líquidos tisulares de todos los mamíferos. Algunas se encuentran sobre superficies celulares, donde actúan como receptores; otras (anticuerpos) circulan libres en la sangre o en la linfa. En la mayoría de los mamíferos superiores se conocen cinco clases distintas de Ig: IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE. Cada molécula de Ig es bifuncional, ya que en una región de la molécula interviene en la unión específica con el antígeno y la otra región se une a los tejidos y moléculas del huésped, incluyendo diversas células del

sistema inmunitario, células fagocíticas y el sistema de complemento. La IgG es la inmunoglobulina principal y se halla distribuida uniformemente entre los espacios intra y extravascular. Es la predominante en la respuesta secundaria de anticuerpos y es la única que actúa como antitoxina. La IgM que se encuentra en menor cantidad, se localiza mayoritariamente en el espacio intravascular y es la predominante en la respuesta primaria de anticuerpos. La IgA es predominante en las secreciones seromucosas, como la saliva, el calostro, la leche y las secreciones traqueobronquiales y genitourinarias. La IgD representa un tanto por ciento muy pequeño de la Ig totales, pero existe en grandes cantidades en la membrana de muchas células B circulantes. No se conoce con exactitud cual es su funcion biológica precisa, pero puede intervenir en la diferenciación linfocitaria desencadenada por antígenos. Las IgE se halla unida a la membrana de los basófilos y de los mastocitos, y también sensibiliza las células de las mucosas. Esta Ig puede desempeñar un papel importante en la inmunidad frente a los parásitos. La función primaria de los anticuerpos es la de unirse al antígeno. En algunos casos esta unión tiene consecuencias directas como, por ejemplo, impedir la penetración del virus en la célula; sin embargo, este complejo antígeno-anticuerpo, generalmente, carece de sentido si no se une a células fagocíticas, sistema de complemento, etc., responsables de la inmunidad innata.[16,17,67,75]

La detección de la respuesta humoral es importante para establecer la cinética de la respuesta inmune del cerdo ante un desafío experimental con el VPRRS. Utilizando diferentes cepas virales del PRRS, se han detectado (cerdos de 10 semanas de vida) niveles de anticuerpos IgG e IgM desde los 9 y 5 días pi, los cuales se mantienen por 7 y 4 semanas pi, respectivamente. Por otro lado, el virus fue aislado del suero colectado entre los 2 y 21 días pi. La IgM se detectó regularmente en suero colectado durante la viremia y hasta 1-2 semanas después de tales periodos virémicos. Cuando se realizó una reinoculación (35 días pi), se vio que el título de anticuerpos IgM fue el único que se incrementó pero en baja medida. Así, puede establecerse que la detección de anticuerpos IgG en suero porcino sugiere una infección viral en el pasado, más no indica el momento en el cuál el cerdo fue expuesto al agente ó si el animal está acarreando al virus en ese momento. Sin embargo, la detección de anticuerpos IgM se relaciona con la presencia de viremia indicativa de una infección reciente en cerdos y establece la posibilidad potencial de diseminación hacia otros animales susceptibles condición frecuente cuando son introducidos animales de reemplazo en la unidad de producción.[15,28]

14.2.2.Respuesta celular

La respuesta inmune mediada por células es la que depende fundamentalmente de los linfocitos T y en la que los anticuerpos juegan un papel secundario. Es imposible considerar totalmente por separado las respuestas mediadas por células y las mediadas por anticuerpos. Las células T se caracterizan por poseer un receptor para antígeno (TCR) que únicamente reconoce péptidos presentados por el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Todas las células del organismo exponen en su superficie celular el MHC de tipo I (MHC-I), pero sólo unos pocos tipos celulares expresan el MHC de tipo II (MHC-II) como los linfocitos B, los linfocitos T activados, las células presentadoras de antígeno (ejemplo, macrófagos y células de Langerhans), y las células dendríticas. El MHC es un antígeno y en cada individuo su composición viene determinada genéticamente, de tal manera que el MHC es diferente en cada persona o animal. Este TCR está formado por diversas cadenas polipéptidas que se agrupan de dos en dos y que actúan combinadamente con una proteína de transmembrana denominada CD3 cuya función es la de enviar la señal del reconocimiento del antígeno al interior de la célula. Las combinaciones más frecuentes de esas cadenas polipeptidicas son las de

tipo alfa-beta dando lugar a linfocitos Tαβ, y la combinación gamma-deta dando linfocitos Tγδ. Los linfocitos Tαβ se dividen en dos subpoblaciones distintas: a) La subpoblación llamada T helper (Th), realiza funciones de cooperación o inducción para el desarrollo de respuestas inmunitarias. Estos linfocitos Th reconocen al MHC-II e interactúan con las células citadas anteriormente, que expresan este complejo para promover una respuesta inmunitaria. b) La otra subpoblación es predominantemente T citotóxica (Tc). Estos linfocitos Tc reconocen al antígeno en el contexto de MHC-I y juegan un papel fundamental en la eliminación de células infectadas por virus. Para que los Tc destruyan a las células infectadas es necesario que reconozcan en su superficie al mismo tiempo los MHC-I y los antígenos víricos. c) Los linfocitos Tγδ, suelen denominarse "nulos". Están involucrados en la respuesta inmune primaria, pero en ciertas especies parece ser que están asociados a la inmunidad frente a microorganismos intracelulares. Los linfocitos Tγδ constituyen una pequeña subpoblacion de células T circulantes y en diversas especies tienden a albergarse en los epitelios mucosos. Se ha observado que estas células poseen diferentes receptores de células T frente a los antígenos bacterianos, y la opinión actual es que dichas células pueden desempeñar un papel importante en la protección de las mucosas del organismo. d) Las células Th se han dividido funcionalmente en dos subtipos; Th1 y Th2, según el patrón de citocinas que produzcan tras su activación. Las citocinas son mediadores peptídicos o glucopeptidicos que se liberan a partir de las células que han sido apropiadamente estimuladas para ello y que intervienen en las señales que se producen entre las células durante las respuestas inmunitarias. Existen diferentes tipos de citocinas: los interferones (IFN) limitan la diseminación de ciertas infecciones víricas; las interleucinas (IL) desempeñan diversas funciones, aunque la mayoría de ellas actúan promoviendo la proliferación y diferenciación de otras células; los factores estimuladores de colonias (CSF) actúan dirigiendo la división y la diferenciación de las células primordiales de la medula ósea; y los factores de necrosis tumoral (TNF) destacan especialmente mediando en la inflamación y en las reacciones citotóxicas, entre otras funciones. e) Los linfocitos Th1 secretan IL12, IFNγ y TNFβ. Estas células sirven como mediadores de diversas funciones relacionadas con la citotoxicidad y con las reacciones inflamatorias locales y por consiguiente, estas células son importantes para combatir los agentes patógenos intracelulares. f) Los linfocitos Th2 secretan IL. Estas IL estimulan a los linfocitos B para que proliferen y elaboren anticuerpos y, por lo tanto, su función primordial es la de conferir protección contra los microorganismos que se encuentran extracelularmente [43,78,1,67]

Cuando se realizan estudios de la patogenia del VPRRS en granjas porcinas se ha encontrado una alta relación de la presencia del virus con la presentación de infecciones secundarias oportunistas par lo que parece que el VPRRS puede crear un estado de inmunosupresión en los cerdos infectados. Se determino en cerdos de 4½ meses de vida infectados con el VPRRS que las cuentas leucocitaria y linfocitaria total disminuyen en los dias 3 y 4 pi aunque estadísticamente no se pudo comprobar que este resultado fuera por el efecto directo del virus. Sin embargo, en forma más especifica, las cuentas linfocitarias de las subpoblaciones CD2+, CD4+ y CD8+ también disminuyeron estadísticamente en los mismos dias, pero regresaron a sus niveles preinfección en los dias 8-10 pi siendo muy característico el aumento aparente de las células CD8+ que pueden indicar la participación de esa subpoblación linfocitaria en la recuperación de la infección. Así, la reducción de los linfocitos de sangre periférica junto con los cambios en las subpoblaciones linfocitarias sugieren un estado de inmunomodulación más no de una inmunosupresión sistémica a largo plazo de los cerdos infectados.[48,16,6]

El incremento en la incidencia de infecciones secundarias después de la infección por el VPRRS sugiere que el virus es inmunosupresor. Sin embargo, experimentalmente esto no ha podido ser demostrado, ya que algunos trabajos muestran un efecto sinérgico y otros no. Muchos factores podrían contribuir a estas discrepancias, como la genética de los cerdos utilizados en el estudio, la cepa del virus de desafío y la virulencia actual del agente coinfectante etc.[34,2,22]

## 14.2.3.LOS EFECTOS EN LOS MACRÓFAGOS

La infección de VPRRS a macrófagos alveolares pulmonares (PAMs) fig12 in vitro produce la muerte rápida de la célula, normalmente dentro de las 24-48 horas. El mecanismo exacto de la muerte celular es desconocido, pero es probable que sea debido a apoptosis fig13.[64] La proteína gp5 del virus, codificada en ORF5, ha demostrado que puede inducir este efecto.[63,68] La apoptosis también se describió en celulas mononucleares en linfonodos, recientemente también se ha descrito la muerte por apoptosis en células "BYSTANDER" o no relacionadas más que en aquellas infectadas por el virus.[78]
No se han hecho comparaciones de los efectos del VPRRS en las diferentes razas pero existen algunos datos de poblaciones celulares bronquiales, que muestran grandes diferencias, debidas quizás a la técnica de lavado, raza y sexo. El consenso general es que tanto en cerdos SPF como en cerdos convencionales es que tienen un 93-96 % de macrófagos, 3-5% de linfocitos, 2-4% de neutrofilos, y menos del 1% de eosinofilos, basofilos y blastos.[78]

Algunos autores han estudiado los efectos de cepas de baja y alta virulencia de PRRS sobre los PAMs. Encontraron que los macrófagos intravasculares de los cerdos más jóvenes son más susceptibles a la infección, ya que no distinguen entre las cepas de alta ó baja virulencia.[73] A los 7 dias pi se ha observado que los macrófagos son disfuncionales, ya que pierden su capacidad de producir superoxido dismutasa ( explosión respiratoria). Por otro lado el porcentaje de macrófagos en los lavados alveolares cae hasta un 50% en la misma fecha, con una significativa supresión de la actividad bactericida de estos.[78]

Figura 12.

Figura 13.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 12 Macrófago sano; 13 Macrófago muriendo por apoptosis debido a el virus de PRRS ambos vistos con microscopio de electrones.[64]

## 14.2.4. LOS EFECTOS EN LAS CÉLULAS T.

En cerdos en crecimiento las células T caen transitoriamente a los 14 días pi. En un experimento más detallado, Shimizu examino los cambios en la subpoblaciones de linfocitos durante el curso de infección de natural y experimental con la cepa americana, AmPRRS en cerdos SPF. Ellos encontraron los aumentos en CD2+ y CD8+ con una

disminución en las CD4+ y en la proporción de CD4+/CD8+. El declive en CD4+, continua durante por lo menos 14 días, mientras que las células CD8+ aumentan, alcanzando el máximo en los días 28-35. Estos resultados estan en contradicción con los de Zhou que observo un aumento en las células CD4+ y una disminución en los CD8+ en cerdos jóvenes. Una explicación para este hecho es la diferencia de patogenicidad entre las diferentes cepas. Bautista y Molitor establecieron un modelo básico de estudio de células T, describiendo la cinética de proliferación, después de la primera y segunda infección. Ellos descubrieron un aumento en la proliferación después de la exposición secundaria y demostraron que esto era debido a celulas CD4+ efectoras. Además demostraron que in vivo había una hipersensibilidad de tipo tardía (DTH) y dosis dependiente inoculando al virus inactivo vía intradérmica.[78] Otros autores encontraron una disminución significativa en las cuentas de leucocitos y linfocitos durante 3-4 dias pi, con un aumento de CD2+CD4+, y disminución de los CD8+, los porcentajes regresan rápidamente a los valores de preinfección.[48]

14.2.5. LOS EFECTOS EN LAS CÉLULAS B.

A los tres dias pi se ha detectado una disminución transitoria en la respuesta proliferativa de las células B de lechones SPF infectados con el virus. También se ha encontrado actividad proliferartiva aún en ausencia de mitógeno, la cual persiste por un tiempo, sugiriendo una activación policlonal. Una de las caracteristicas de la infección por el VPRRS es la persistencia, en presencia de una vigorosa respuesta humoral, aunque el mecanismo exacto de tolerancia se desconoce. Éstos anticuerpos han demostrado aumentar el ingreso del virus a las células susceptibles. De hecho este es uno de los mecanismos más importantes de evasión de la respuesta inmune. La respuesta de anticuerpos esta montada principalmente contra la nucleocápside y en menos grado a la proteína de matriz y a la proteína principal de envoltura. Dentro de la primera semana de infección se puede detectar IgM, alcanzando el máximo entre los días 14-21 pi y rapidamente decrece, hasta ser indetectable a los 35-45 días pi Los mayores titulos de IgG se alcanzan a los días 21-28 pi y son detectables por varios meses. Es posible que alguna de las proteinas del VPRRS actué como superantigeno entrecruzando células B y T via MHCII y receptores de células T (TCR). La cuenta total de glóbulos blancos y el número de células IgM+, CD2+ y CD8+ se ven aumentadas, con un incremento en la persistencia que dura hasta tres semanas. Así mismo también han detectado una ligera disminución en la DTH a fitohemaglutinina (activador policlonal ) después de una semana, pero que se restaura posteriormente.[78] Y producen pocas cantidades de anticuerpos neutralizantes.[91]

14.2.6. OTRAS CÉLULAS.

Los macrófagos no son los unicas que pueden infectarse de PRRS, tambien las poblaciones de linfocitos celulares. El antigeno de PRRS se ha encontrado en células endoteliales pulmonares, macrófagos de corazón y en células que se parecen a células dendriticas en las tonsilas, nódulos linfáticos, timo y bazo. Las consecuencias de infección del virus en la funcion y longevidad de estas células son desconocidas. Por medio de estudios inmunohistoquimicos han observado en cerdos gnotobioticos infectados con la cepa americana, han encontrado que a las 12 hrs. el antígeno viral fue evidente en el intersticio, macrófagos alveolares e intravasculares y también en monocitos, células epiteliales, de bronquios y arteriolas, así como en macrófagos y mucosa de tonsila, estos últimos en menor proporción.[60] A los 14-21 días pi el antígeno viral se detectó en

macrófagos del corazón. La placenta es un órgano blanco para el VPRRS, los efectos pueden ser dramáticos, produciendo abortos, nacidos muertos, momificaciones y nacidos débiles y pequeños; ya que hay disminución del suministro de nutrientes e hipoxia fetal. El virus cruza la placenta, infectando al feto, no se han reportado los efectos sobre los PAMs fetales u otras células linfoides en los fetos. Se han encontrado cepas americanas altamente neurovirulentas, que se replican en macrófagos, células de la glía, y en corteza cerebral.[78]

14.2.7. CITOCINAS.

Este quizá es el aspecto menos estudiado en la infección con el VPRRS. El Inteferon alfa inhibe el crecimiento de la cepa europea in vitro, y es detectado en bajas concentraciones en suero de animales infectados. Estudios in vitro revelan que no hay producción de IFNγ en las células infectadas.[91] La producción de IFNα esta regulada de forma negativa en los PAMs y monocitos de sangre periférica infectados con el virus.[78]

15. DIAGNOSTICO.

15.1.CRITERIOS

Las enfermedades que se presentan en las granjas porcinas provocan grandes pérdidas económicas debido a las altas morbilidades y mortalidades, sobre todo si el diagnóstico no se realiza oportunamente y aunado a que se presentan otros agentes en la granja el diagnóstico se complica. Las lesiones que se observan dependen del curso de la enfermedad, en cuadros sobreagudos o agudos éstas pueden ser similares, pero conforme transcurren los días y dependiendo de la presencia de otros microorganismos en la granja, pueden aparecer otras lesiones que permitan hacer un diagnóstico diferencial Una vez que se conocen las diferentes lesiones que se pueden presentar, es necesario integrar una estrategia de diagnóstico con pruebas de laboratorio. Concluyendo con la integración del diagnóstico definitivo estará basado complementariamente entre si con: la historia clínica, signos, clínicos, lesiones, pruebas de laboratorio e interpretación de resultados.[10,80]

15.2.MUESTRA UTILIZADAS PARA EL AISLAMIENTO DEL VPRRS.

El virus ha sido aislado de varios órganos por hasta 4-6 semanas después de una infección, así usualmente son utilizados para el aislamiento viral el suero, fluido torácico, bazo y pulmones.[10] Para el aislamiento viral utilizando macrófagos alveolares porcinos (PAM) las muestras no necesitan ser colectadas de los lechones antes del amamantamiento, debido a que los anticuerpos calostrales pueden actualmente incrementar más que inhibir la susceptibilidad de los PAM al VPRRS. Mejor aun, parece ser preferible colectar muestras de lechones de 4-7 días de edad para un diagnóstico posterior de los lechones que no han sido infectados transplacentariamente, pero que si fueron durante el posterior período perinatal.[38] Si en la granja existen cerdas positivas y el problema se manifiesta en las salas de crianza, entonces, será recomendable utilizar a dichos animales para el aislamiento del virus.[38]
El aislamiento del virus lo podemos realizar a los 2 días pi en sangre, tonsilas, bazo, riñón y cerebro. En nódulos linfáticos, timo y pulmón, a los 3 días pi. Y por RT-PCR, en pulmón, timo y riñones, a un día pi.[9,81] Las muestras para aislamiento viral deben ser congeladas.[9]

15.3. AISLAMIENTO DEL VPRRS.

Es un virus que no sobrevive bien en animales muertos o tejido descompuesto, debe ser de animales recientemente muertos o sacrificados, la recuperación del virus se puede hacer de sangre, pulmón, tonsilas. Los cerdos en maternidad el aislamiento puede ser difícil incluso cuando el fracaso reproductor esta ocurriendo. Los especimenes para un diagnostico bueno son los lechones de 3 a 4 dias de nacidos .[9]

La mejor forma de aislar el virus es utilizando PAM ó alguna de las dos líneas celulares continuas: CL 2621 ó MARC-145. Algunos aislados crecen exclusivamente en PAM y otros en alguna de estas líneas celulares, pero en general, el uso de macrófagos constituye el sistema más sensible para el aislamiento del virus.[10]

15.4. DETECCIÓN DEL ANTÍGENO DEL VPRRS.

15.4.1. INMUNO-HISTOQUIMICA. (IHQ)

La detección inmuno-histoquímica (IHQ) del VPRRS en secciones congeladas ó tejidos fijados en formalina y con el uso de inmuno-oro, tinciones argénticas ó tinción con inmunoperoxidasa ha sido descrita como una técnica útil para el diagnostico, mas aparentemente. es mas utilizado para propósitos de investigación.[10] ABC:complejo avidina biotina. SABC: complejo estrepto avidina biotina. IGSS: tincion de inmuno oro plata. ISH: hibridación in situ.[60]

15.4.2 DETECCIÓN DEL RNA ESPECIFICO DEL VPRRS.

La reacción en cadena de la polimerasa-transcripción reversa (RT-PCR) es otra herramienta para la detección del VPRRS. Por medio de sondas especificas de cepa, el RT-PCR puede diferenciar a las cepas Americanas de las Europeas.[37,79]
La prueba de PCR es especialmente importante para evaluar semen libre del virus del PRRS, ya que el semen tiene un efecto toxico en cultivos celulares y por lo tanto son pocas las maneras directas de identificar el virus en el semen. El uso de la polimerasa en cadena ofrece gran sensibilidad y especificidad, detecta aproximadamente 10 viriones por ml. de semen. Es mucho más económica que la prueba biológica y los resultados pueden obtenerse en dos dias.[37]

15.4.3. AISLAMIENTO VIRAL.[10,80]

15.4.4. INMUNOFLUORESCENCIA (IF)[10,80]

15.5.DETECCIÓN DE ANTICUERPOS.

15.5.1.ENSAYO DE INMUNOPEROXIDASA EN MONOESTRATO (IPMA) y PRUEBA DE INMUNOFLUORESENCIA INDIRECTA (IFA).

Ambas pruebas detectan anticuerpos específicos contra el virus del PRRS. La diferencia principal entre ambas técnicas es que IPMA es utilizada principalmente en Europa, mientras que IFA es usada en los Estados Unidos. En ambos estudios, pueden ser

detectados anticuerpos dirigidos contra el VPRRS comenzando a los 7-14 días después de la infección.[60]

La prueba de IFA en tejido (pulmón) es una prueba rápida, es una evidencia indirecta y se muestran los anticuerpos, IgM de 5 a28 dias pi, IgG de 7 a 14 dias pi y pueden durar 3 a 5 meses, la ventaja es que el resultado se informa como un titulo; esto significa que el resultado dará alguna idea acerca de la cantidad de anticuerpos presentes y ELISA no.[60]

15.5.2.Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA).

Se pueden utilizar dos tipos: una ELISA indirecta la cuál utiliza cultivos de PAM infectados con VPRRS como antigeno y cultivos PAM no infectados como antígeno control. También puede usarse una ELISA de bloqueo, también basada en antígenos derivados de PAM infectados con VPRRS, pero utilizando anticuerpos monoclonales.[10]
Prueba ELISA, PRRS- IDEXX: y es en la que se basa la clasificacion de Dee, teniendo las siguientes peculiaridades: ha substituido a la prueba de IFA en EUA, detecta anticuerpos poco antes de las dos semanas de aparecido el brote, los anticuerpos son detectables 10 meses después de la infección, detecta anticuerpos de cepas norteamericanas y europeas.
Cuando se utiliza la prueba de ELISA para detección de anticuerpos contra PRRS, los sueros positivos se registran a partir de un rango s/p>_ 0.4.[10]

15.5.3.Prueba de neutralización del suero (SN).

La prueba de SN parece ser menos apropiado para un diagnostico de rutina, pero es más adecuado para realizar la diferenciación antigénica de los aislados del VPRRS.[60]

15.5.4.Muestras de suero.

El numero de muestras de suero depende siempre de la seroprevalencia. Así, inmediatamente después de un brote agudo, la prevalencia de animales seropositivos es alta, por lo cuál se puede utilizar un numero reducido de muestras. Cuando el estatus de una piara en particular se desconoce, es recomendable utilizar más muestras de una piara de pie de cría que de una granja de producción de cerdos para abasto.[10]

16.TRATAMIENTO

Puede administrarse antibióticos para combatir las infecciones bacterianas secundarias.[61] Una manera de controlar el cuadro clínico es la estructuración de un programa de medicación estratégico que coincida con el momento en que ocurre la viremia por el PRRS. utilizando para ello un antibiótico de reconocida eficacia. Es ideal que el antimicrobiano seleccionado funcione en coordinación con los mecanismos de defensa naturales del huésped, se concentre en dosis adecuadas (bactericidas) en las principales celulas de la respuesta inmune (macrófagos, monocitos y neutrofilos), incrementando su efecto bactericida. El efecto será mejor si hay acumulación en el epitelio traquial y bronquial. Además, se a demostrado que algunos productos antibióticos (macrolidos semisintéticos) pueden limitar el efecto de la viremia por el PRRS.[8,18]
Tradicionalmente los momentos más críticos para que ocurra la infección por el virus del PRRS son:

1.-Inmediatamente después del destete (semana 3 y 4 de edad), que es cuando la inmunidad pasiva hacia el PRRS disminuye y se inicia la infección activa.
2.-Al paso de los animales a engorda (semanas 10 y 11 de edad) debido a la mezcla que se hace entre animales de diferente estatus inmunológico e infeccioso, aunado al proceso de estrés generado por el cambio de corrales, compañeros y alimento.
3.-En la conocida como la "pared de las 18 semanas", que coincide en muchas granjas con la recirculación por el PRRS, disminución de la inmunidad (natural y adquirida), y comúnmente la aparición del CRP, donde intervienen *Micoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pastereulla multocida*, principalmente. Ahora bien, si el producto antibiótico que se utilice tiene espectro hacia los agentes bacterianos indicados anteriormente y que tradicionalmente complican el cuadro clínico, la respuesta al programa de medicación estratégico será mucho mejor.[9,18]

## 17.PREVENCIÓN Y CONTROL

Más barato es prevenir que curar, por lo que mientras más medidas de bioseguridad se empleen en la granja, se lograrán controlar las enfermedades o brotes que puedan presentarse. Control de plagas (roedores, moscas, aves, etc.). Control sanitario de entradas y salidas ( baños del personal y visitas, y la desinfección de vehículos) aunado a todo lo anterior el implementar un buen y estricto manejo de los siguientes sistema, utilizando el que más les convenga ( sistema TATA, sistema Mc.rebel, sistema R.N. de Hiperinmunización Masiva Temprana).[14,58]
De forma anticipada es necesario conocer el historial de las enfermedades que han afectado a la granja en etapas pasadas y reconocer un posible brote o la interacción de enfermedades con nuevas enfermedades que se encuentren de forma aguda presentando brotes en la zona. Desgraciadamente cuando nos damos cuenta de un problema dentro del hato y lo relacionamos con una interacción de enfermedades, es que ya se encuentra haciendo estragos en la granja o por lo menos se encuentran afectando de manera subclínica nuestros estándares de producción. Si en un momento dado, las variaciones en los índices de producción se ven afectados y se reconoce la presencia de un brote o interacción de enfermedades, es recomendable actuar lo más pronto posible al hacer estudios de laboratorio.[15]
Las medidas del bioseguridad incluyen cuarentenar los cerdos a la entrada de la granja y hacer una prueba de laboratorio para detectar anticuerpos de PRRS a la compra y pasados los 60 dias para su entrada a la granja si no han sido vacunados. Otras opciones es la despoblación total o parcial de la granja.: 1.Despoblar la lactancia a los 14 dias de edad, sacrificando los cerdos enfermizos, limitando el cruzamiento de los lechones a las primeras 24 horas de nacimiento y dentro de los cuartos de maternidad, reduciendo inyecciones antibióticas rutinarias y segundas inyecciones férricas. Limitando el número de ocasiones de nuevas sumas a la manada y el número de fuentes de acción entrante es esencial para mantener un estado libre de PRRS. 2.Análisis y eliminación de animales infectados. 3.Eliminar de la explotación todos los animales menores de 10 meses de edad durante un periodo no inferior a 2 semanas durante el cual no se realizan partos en la granja. En este periodo, se administran medicaciones masivas, combinado con limpieza y desinfección exhaustivos.[14,15,75]
Las cerdas que desarrollan inmunidad despues de una infeccion de campo producen crias no infectadas y negativas a PRRS por lo tanto atraves de un sistema de segregacion y aislamiento de hatos se generan animales negativos apartir de cerdas previamente infectadas lo que nos da una repoblación.[15]
Una vez realizada la erradicación, se debe proceder a la monitorización de la granja erradicada, para comprobar que esta se ha llevado a cabo con éxito. El análisis serológico

de las nuevas reproductoras procedentes de fuentes negativas tras su introducción en la granja, y de los lechones procedentes de las madres sometidas a erradicación tras la desaparición de la inmunidad calostral es, por ello, de gran valor.[14]

## 18.VACUNACIÓN

La vacunación no previene al cerdo de infectarse con el virus de PRRS solo disminuye los signos clínicos de la infección, la viremia y al parecer previene que el virus se transmita por la leche.[75] La vacunación puede ser util en los cerdos con problemas de PRRS o cerdos de alto riesgo de infección de PRRS. La vacunación no confiere el 100% de protección y si se vacuna se puede afectar los cerdos que ya estan infectados con el virus. Es importante no poner la confianza total en la vacunación. Los usos comunes de las vacunas son en los cerdos jóvenes para controlar los signos en donde es probable que ocurra la infección en un futuro. Las vacunas atenuadas han sido provisionalmente considerado como la vacuna de opción y han ayudado ciertamente a controlar las; erupciones del PRRS en el campo. Recientemente, las vacunas más sofisticadas, como la vacuna de ADN, que parecen inducir la inmunidad protectora en los cerdos, predominantemente por la inducción de inmunidad celular.[25 75] La proteína N es la de mayor inmunogenicidad pero no proporciona la inmunidad contra un desafió a nivel de campo.[63]

La vacunación apropiada contra el VPRRS puede mejorar los resultados de la producción significativamente en el area de engorda. Los cerdos se vacunan a 6 semanas de edad, cuando ya no se encuentra ningún Anticuerpo Maternalmente Derivado (MDA) Sin embargo, cuando hay un alto riego de infección, podría ser beneficioso vacunar entre los 7 y 10 dias de edad.[73 75] Para los reemplazos es recomendable vacunar 4 meses antes de entrar al hato.[91] Otros aconsejan vacunar a la llegada de los animales y revacunar 30 dias después.[20]

Las vacunas disponibles comercialmente cuadro 2 usadas en los USA y en nuestro país clandestinamente ya que todavía no se autoriza ninguna vacuna en México.[12 15 25 39 61 73 82]

| Nº VACUNA | NOMBRE | TIPO | LABORATORIO |
|---|---|---|---|
| 1 | SUIPRAVAC-PRRS | INACTIVADA | HIPRA |
| 2 | AMERVAC-PRRS/A3 | VIRUS ATENUADO | HIPRA |
| 3 | INGELVAC PRRSMLV | VIRUS VIVO MODIFICADO | Boehringer Ingelheim |
| 4 | CYBLUE | INACTIVADA | Sobrino/Cyanamid |
| 5 | PRRSVAC | VIRUS VIVO MODIFICADO | Syva |
| 6 | PRIMEVAC-PRRS | VIRUS VIVO MODIFICADO | Shering Plough |
| 7 | PRROMISE | INACTIVADA | Bayer |
| 8 | PORCILIS-PRRS | VIRUS VIVO MODIFICADO | Intervet |

Cuadro # 2 Vacunas comerciales con diferentes cepas, utilizadas en USA y clandestinamente en México.

## 19. CONCLUSIÓNES.

El virus del PRRS tiene una especial predilección por células del sistema inmune pero con la característica de que este virus, que por un lado causa apoptosis a los macrófagos y células Bystander, tiene la peculiaridad de no estimular IFNγ. Debido a que los macrófagos son uno de los presentadores de antígeno y que estimulan la producción de citocinas, esto trae como consecuencia que la cascada de procedimientos para producir INFα, INFγ, IL-12, TNFβ etc., se vea afectada y por lo tanto no se de en su totalidad la activación de los macrófagos. Esto quiere decir que en una infección viral se producen altos niveles de IFNγ como respuesta del organismo hacia el agente, lo que se interpreta como un desarrollo adecuado de una inmunidad proteccionista. Además de que PRRS no genera los suficientes anticuerpos neutralizantes ni con la vacunación esto debido a que los Th2 no interactúan junto con los CD4+ para producir IL que estas a su vez estimulan a los linfocitos B y se realice una síntesis de inmunoglobulinas. Lo anteriormente mencionado se resume en que PRRS interfiere con la presentación del antígeno, la inducción de apoptosis, e inhibiendo la producción de citocinas y al complemento.
Estas características aunadas a que en una granja convivimos con otros agentes secundarios hacen que PRRS sea un problema devastador cuando se presenta por primera vez o después de haber realizado un plan de erradicación si no cuidamos nuestra bioseguridad en la granja.

## 20. INDICE DE ABREVIATURAS.

GAAT. Acuerdo General de Aranceles y Comercio.
TLC. Tratado de Libre Comercio.
SARH. Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos.
FAO. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.
INIFAP. Instituto Nacional de Investigaciones, Forestales, Agrícolas y Pecuarias.
LV. Virus de Lelystad.
Kb. Kilobases.
ORF's. Marcos de Lectura Abiertas.
KDa. Kilodaltons.
PCR. Reacción en Cadena de la Polimerasa.
PAMs. Macrófagos Alveolares Pulmonares.
pi. Postinfección.
LNM. Lechones Nacidos Muertos.
CRP. Complejo Respiratorio Porcino.
TCR. Receptores de células T.
MHC. Complejo Principal de Histocompatibilidad.
Th. Células T helper.
Tc. Células T citotóxicas.
CSF. Factor Estimulador de Colonias.
TNF. Factor de Necrosis Tumoral.
DTH. Hipersensibilidad de Tipo Tardía.
MDA. Anticuerpo Maternal Derivado.
IHQ. Inmuno-Histoquímica.
RT-PCR. Reacción en Cadena de la Polimerasa Trascripción Reversa
IF. Inmunofluorescencia.
IPMA. Ensayo de Monoestrato de Inmunoperoxidasa.
IFAT. Prueba de inmunoflueresencia indirecta.
ELISA. Ensayo Inmunoabsorbente ligado a Enzima.
SNT. Prueba de Suero de Neutralización.
TATA. Sistema todo fuera todo dentro.
CONAPOR. Concejo Nacional de Porcicultores.
Ig. Inmunoglobulinas.
gp. Glucoproteinas.
SPF. Libre de Patógenos Específicos.
INF. Interferon.
IL. Interleucinas.

ESTA TESIS NO SALE

## 21. BIBLIOGRAFÍA


1. Albina E., Epidemiology of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS): An overview. 1997. Veterinary Microbiology. 55: 309-316.
2. Albina E., Piriou L., Hutet E., et al., 1998. Immune responses in pigs infected with PRRS virus. Vet. Immunol. Immunopha. 61: 49-66.
3. Alicia J. A. R., y Marcelino R. G., 1999. Mejoramiento Animal Genética Cerdos. UNAM. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. SUA. Pp: 1-9.
4. Arturo A. P., Nora A. G., Ernesto B. G., J. Alfredo C. V., José Luis D. F., Valentín E. O., Leticia G. G., Clara V. L. A., Herlinda M. L., J Rafael M. G., Alejandra M. S., Jorge R. C., Elvira R. G., y Ma. Del Pilar V. P., 1998. Administración Pecuaria Cerdos. UNAM. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. SUA. Pp: 1-14.
5. Batista L., 1998. Evaluación del Impacto de PRRS. Nuestro Acontecer Porcino 29.39-41. México.
6. Bautista, EM., S.M. Goyal, I.J. Yoon, H.S. Joo y J.E. Collins. 1993. Comparison of porcine alveolar macrophages and CL2621 for detection of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus and anti-VPRRS antibody. J Vet Diagn Invest, 5: 163-165.
7. Benfield D. A., Nelson E. A., Chistopher-Hennings J. Chase., Collins J.E., and Russow K D., 1994. Recent advances in pathogenesis of PRRS. Proceedings 78th Annual Meeting, Livestock Conservation Institute, pp. 113-116.
8. Benfield D. A., Collins J.E., Dee S. A., Halbur P. G., Joo H. S., Lager K.M., Mengeling W.L., Murtaugh M.P., Rossow K.D., Stevenson G.W., and Zimmerman J.J., 1999. Porcine Reproductive and respiratory syndrome. In :Diseases of Swine, 8th Ed., ISU Press. 18: 201-232.
9. Beyer J., Fichtner D., Schirrmeier H., Polster U., Weiland E., and Wege H., 2000. Porcine Reproductive and respiratory syndrome Virus (PRRSV): Kinetics of Infection in Lymphatic Organs and Lung. Journal Vet. Med. B 47,9-25.
10. Botner A. 1997. Diagnosis of PRRS. Veterinary Microbiology. 55: 295-301.
11. Conzelman K. K., Visser N., Van Woensel P., and Thiel H. J., 1993. Molecular Characterization of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, a member of the arterivirus group. Virology. 193: 329-339.
12. Choi C. S., Christianson, W.T., Collins J. E., and Joo H. S., 1992. Proceeding of International Symposium on SIRS/PRRS/PEARS. Minnesota: p. 23-129.
13. Christopher –Hennings J., Nelson E. A., Nelson J.K., Rossow K. D., Shivers J.L., Yaeger M. J., Chase C. C. L., Garduno R. A., Collins J. E., and Benfield D.A., 1998. Identification of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in Semen and Tissues from Vasectomized and Nonvasectomized Boars. Veterinary Pathology. 35:260-267.
14. Dee, S.A., 1997a. Effective Strategies for the control of PRRS: A System – Based Approach. Memorias Seminario Internacional Diagnóstico y Manejo de las Interacciones infecciosas que inciden en la Producción Porcina. Guadalajara, México.
15. Dee S. A., and HanSoo Joo., 1997b. Strategies to control PRRS: A summary of field and research experiences. Veterinary Microbiology. 55: 347-353.
16. Done S. H. and D. J. Paton., 1995a. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome: clinical disease, pathology and immunosupresion. Veterinary Record. 14:32-35.
17. Done, S.H. 1995b. Síndrome Reproductivo y Respitario porcino (PRRS). Pigs Misset, 12-15.

18. Eriksen J., Kongsted K., and Mortimer I., 2000. Field evaluation of Pulmotil in the presence of PRRS virus and mixed respiratory infections. In: Procc.2000 IPVS Meeting Australia.
19. Galina, L., C. Pijoan, M. Sitjar, W.T. Christianson, K. Rossow y J.E. Collins. 1994. Interaction between Streptococcus suis serotype 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in specific pathogen-free piglets. Vet. Rec, 134: 60-64.
20. Gloria I. Solano., Joaquim Segalés., James E. Collins., Thomas W. Molitor., and Carlos Pijoan., 1997. Porcine Reproductive and respiratory Syndrome virus (PPRSv) interaction with Haemophilus parasuis. Veterinary Microbiology. 55:247-257.
21. Halbur P. G., Paul P. S., Frey M. L., Landgraf J., Ernise K ., Meng X. J., Andrews J. J., Lum M. A. and Rathje J. A., 1996.Comparison of the antigen distribution of two U. S. Porcine Reproductive and respiratory Syndrome virus isolates with that of the Lelystad virus. Veterinary Pathology. 33: 159-170.
22. Halbur P. G., Schmitt C., and Royer R., 1999. ISU Swine Disease Conference 1999. 56-64.
23. Hill H., 1990. Overview and history of mistery swine disease ( swine infertility respiratory syndrome). Procceedings of Mystery Swine Disease Committee Meeting, Livestock Conservation Institute, Denver, CO, pp. 29-31.
24. Hooper C. L., Van Alstine W. G., Stevenson G. W., and Kanitz C. L., 1994. Mice and rats (Laboratory and feral) are not reservoir for PRRS virus. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 6: 13-15.
25. J. Plana-Durán., M. Bastons., A. Urniza., M. Vayreda., X. Vila., and H. Mañe., 1997. Efficacy of an inactivated vaccine for prevention of reproductive failure induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Veterinary Microbiology. 55: 361-370.
26. Janneke J.M. Meulenberg. 2000. PRRS, the virus. Review article. Vet. Res. 31:11-21.
27. Jinho Shin., Jerry Torrison., Chang S. Choi., Segundo M. Gonzalez., Bo G. Crabo., and Thomas W. Molitor., 1997. Monitoring or porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in boars. Veterinary Microbiology. 55: 337-346.
28. Joo H., Park B., Dee S., Pijoan C., 1997. Indirect fluorescent IgM antibody response of pigs infected with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Veterinary Microbiology. 55: 303-307.
29. Jusa E. R., Inaba Y., Kouno M., and Hirose O., 1997. Effect of heparin on infection of cells by Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. American Journal of Veterinary Research. 58: 488-491.
30. Katz J. B., Shafer A. L., Eernisse K. A., Landgraf J. G., and Nelson E. A., 1995. Antigenic difference between European and American isolates of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRS) are encoded by the carboxyterminal portion of viral open reading frame 3. Veterinary Microbiology. 44: 65-76.
31 Kobayashi, H., T. Morozumi, C. Miyamoto, M. Shimizu, S. Yamada, S. Ohashi, M. Kubo, K. Kimura, K. Mitani, N. Ito y K. Yanamoto. 1996. Mycoplasma hyorhinis infection levels in lungs of piglets with porcine reproductive and respitarory syndrome (PRRS). J Vet Med Sci, 58(2): 109-113
32. Lager K. M., and Mengeling W. L.,1995. Pathogenesis of in utero infection in porcine fetuses with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. Canadian Journal of Veterinary Research. 59: 187-192.
33. Lager K. M., and Mengeling W. L., 2000a. Update on PRRS virus in the breeding herd. ISU Swine Disease Conference,2000.

34. Lager K. M., and Mengeling W. L., 2000b. PRRS: Nature of the RNA virus and how it causes disease. En la memorias del 16º IPVS Congress. 538-543.
35. Luiz F. O. S. C., Joaquim Segalés., and Carlos Pijoan., 1997. Effect of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on subsequent Pasteurella multocida challenge in pigs. Veterinary Microbiology. 55: 241-246.
36. M. G. M. De Bruin., J. N. Samsom., J.J.M. Voermans., E. M. A. van Rooij., Y. E. De Visser., and A. T. J. Bianchi., 2000. Effects of a porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection on the development of the immune response against pseudorabies virus. Veterinary Immunology and Immunopathology. 76: 125-135.
37. Mardassi H., Wilson L., Mounir S., and Dea S., 1994. Detection of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus and efficient differentiation between Canadian and European strains by reverse transcription and PCR amplification. Journal of Clinical Microbiology. 32: 2197-2203.
38. Mengeling W. I., Lager K. M., and Volwald A. C., 1995. Diagnosis of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 7: 3-16.
39. Meredith M. J..1995. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS). Boehringer Ingelheim.
40. Meulenberg J., Petersen den Besten A., de Kluyver E., Van Nieuwstadt A., Wensvoort G., and Moormann R., 1997a. Molecular characterization of Lelystad virus. Veterinary Microbiology. 55: 197-202
41. Meulenberg J., Van Nieuwstadt A., Van Essen-Zandbergen A., Langeveld J., 1997b. Posttranlational processing and identification of a neutralization domain of the GP4 protein encoded by ORF4 of Lelystad virus. Journal of Virology. Vol. 71, No. 8: 6061-6067.
42. Meulenberg., J. J. M., 1998. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) Molecular characterization of the agent. In proceedings of the 15th IPVS Congress. Birmingham, England. Pp 143-147.
43. Molitor., T. W. Bautista E. M., and Choi C. S., 1997. Immunity to PRRS: Double-edged sword. Veterinary Microbiology. 55: 265-276.
44. Mota R. D., Ramirez N. R., y Sierra R.N., 1998. Análisis de las pérdidas económicas ocasionadas por un brote de PRRS en una granja de producción intensiva. Memorias del XXXIII Congreso AMVEC. Guanajuato p. 88.
45. Nauwynck H. J., Duan X., Favoreel H. W., Van Oostveldt P., and Pensaert M., 1999. Entry of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus into porcine alveolar macrophages via receptor-mediated endocytosis. Journal of general Virology. 80 297-305.
46. Nelson, EA., J. Christopher-Hennings, LL. Harris, J.E. Collins, D.W. Chladek, D.E. Gorgica y D.A. Benfield. 1992. Preliminar characterization of monoclonal antibodies to a United States isolates (ATCC VR-2332) of porcine epidemic abortion and respiratory syndrome virus. In: Proc. 12th IPVS Congress, La Haya, Holanda p 121-122.
47. Nelson E. A., Christopher-Henning J., Drew T., Wensvoort G., Collins J. E., and Benfield D. A., 1993. Differentiation of U.S. and European isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by monoclonal antibodies. Journal of Clinical Microbiology. 31: 3184-3189.
48. Nielsen J., and Botner A., 1997. Hematological and immunological parameters of 4 medio month old pigs infected with PRRS virus. Veterinary Microbiology. 55: 289-294.

49. Nielsen H. S., Storgaard T., and Oleksiewiez M. B., 2000. Analysis of ORF 1 in European porcine reproductive and respiratory syndrome virus by long RT-PCR and restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. Veterinary Microbiology. 76:221-228.
50. Pejsak Z., Markowska - Daniel., Foerster J., and Pawinski J., 1996. Economical Consequences of PRRS in a Large Swine Farm. IPVS 14. p. 69.
51. Pejsak Z., Tomasz Stadejek., and Iwona Markowska-Daniel., 1997. Clinical signs and economic losses caused by porcine reproductive and respiratory syndrome virus in a large breeding farm. Veterinary Microbiology. 55:317-322.
52. Pirtle E: C., and Beran G: W., 1996. Stability of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the presence of fomites. Journal of the American Veterinary Medicine Association. 208:390-392.
53. Pijoan C., 1996. An Overview of PRRS – Associated Respiratory Disease. American Assoc. Swine Practitioners. p. 559-561.
54. Pol, JM., L.A. Van Leengoed, N. Stockhofe, G. Kok y G. Wenswoort. 1997. Dual infetions of VPRRS/influenza or VPRRS/actinobacillus pleuropneumonia in the respiratory trac. Vet. Microbiol, 55(1-4): 259-264
55. Polson D. D., Gorcyca D., and Morrison R. B., 1994. An evaluation of the financial impact of PRRS in nursery pigs. IPVS 13. p. 436.
56. Plagemann P.G., and Moening V., 1992. Lactate dehydrogenase-elevating virus, equine arteritis virus, and simian hemorrhagic fever virus: a new group of positive-strand RNA viruses. Advances in Virus Research. 41:99-192
57. Ramirez N. R., y Sierra R. N., 1992. La Enfermedad Misteriosa del Cerdo. PRRS – SIRS. 1ª. ed. Ed. Asistencia Técnica Veterinaria. p. 199. México.
58. Ramirez N. R., 1992. Segunda ronda de conversaciones, En: La Enfermedad Misteriosa del Cerdo: PRRS-SIRS. Eds. Asistencia Técnica Veterinaria, S.A., p.117
59. Ramirez N. R., 1998. Metodología de control de patógenos secundarios en casos de PRRS seminario PROSEMEN. Irapuato, Gto., México.
60. Rossow, C., J.E. Collins, S.M. Goyal, E.A. Nelson, J. Christopher-Hennings, y D.A. Benfield.1995. Patohogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in gnotobiotic pigs. Vet Pathol. 32. 361-373
61. Schmitt C.S., Halbur P. G., Roth J. A., Kinyon J. M., Kasorndorkbua C., and Thacker B., 2001. Influence of ampicillin, ceftiofur, attenuated live PRRSV vaccine, and reduced dose Streptococcus suis exposure on disease associated with PRRSV and S. suis coinfection. Veterinary Microbiology. 78:29-37.
62. Sierra R. N., 1996. El virus de PRRS: patogenia, diagnóstico, aislamiento e importancia, En: 5ª Reunión Anual del Consejo Técnico Consultivo Nacional de Sanidad Animal, p.67.
63. Suárez Paloma., Margarita D.G., Prieto C., Esteban M., Castro J.M., Nieto A., and Ortin J., 1996. Open Reading Frame 5 of Porcine Reproductive and respiratory Syndrome Virus as a Cause of Virus-Induced Apoptosis. Journal of Virology. p.2876-2882.
64. Suárez Paloma., 2000. Ultrastructural patogénesis of the PRRS virus. Review article. Vet. Res. 31:47-55.
65. Sur J. H., Doster A. R., Christian J.S., Galeota J. A., Wills R. W., Zimmerman J.J., and Osorio F.A., 1997. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Replicates in Testicular Germ Cells, Alters Spermatogenesis, and Induces Germ Cell Death by Apoptosis. Journal of Virology. p. 9170-9179.

66. Sur J. H., Doster A. R., and Osorio F.A., 1998. Apoptosis Induced In Vivo During Acute Infection by Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. Veterinary Pathology. 35: 506-514.
67. Sten Mortensen., Bertel Strandbygaard., Anette Botner., Niels Feld., and Preben Willeberg., 2001. Monitoring porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection status in swine herds based on analysis of antibodies in meat juice samples. Original article. Vet. Res. 32:441-453.
68. Swenson S. L., Hill H. T., Zimmerman J. J., Evans L. E., Landgraf J. G., Willis R. W., Sanderson T. P., McGinley J. M., Brevik A. K., Ciszewski D. K., and Frey M. L., 1994. Excretion of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in semen after experimentally induced infection in boars. Journal of American Veterinary Medicine Association. 204: 1943-1948.
69. Taylor D.J., 1999. Actinobacillus pleuropneumoniae. Diseases of Swine, 8th Ed., ISU Press.26: 343-354.
70. Terpstra, C., G. Wensvoort y M.A. Pol. 1993. Experimental reproduction of porcine epidemic abortion and respiratory syndrome (Mystery swine disease) by infection with Lelystad virus: Koch's postulates fulfilled. Irish Veterinary Journal. 46:69-72
71. Terpstra C., Wensvoort G., and Van Leengoed L. A. M. G., 1994. Persistence of Lelystad virus in herds affected by porcine epidemic abortion and respiratory syndrome. Proceedings of the 13 th IPVS, Bangkok, Thailand, p:118.
72. Thanawongnuwech R., Thacker E. L., 1998a. Influence of pig age on virus titer and bactericidal activity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-infected pulmonary intravascular macrophages (PIMs). Veterinary Microbiology. 63: 177-187.
73. Thanawongnuwech R., Halbur P.G., Ackermann M.R., Thacker E.L., and Royer R.L.,1998b. Effects of Low (Modified-live Virus Vaccine) and High (VR-2385)-Virulence Strains of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus on Pulmonary Clearance of Copper Particles in Pigs. Veterinary Pathology. 35:398-406.
74. Thanawongnuwech R., Brown G. B., Halbur P.G., Roth J. A., Royer R.L., and Thacker B.J., 2000. Pathogenesis of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus-induced Increase in Susceptibility to Streptococcus suis Infection. Veterinary Pathology. 37:143-152.
75. Thomas Blaha., 2000. The "colorful" epidemiology of PRRS. Review article. Vet. Res. 31:77-83.
76. Van Reeth K., H. Nauwynck y M. Pensaert. (1996). Dual infection of feeder pigs with porcine and reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: a clinical and virological study. Vet. Microbiol, 48: 235-335.
77. Van Reeth, K. 1997. Pathogenesis and clinical aspects of a respiratory porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. Vet. Microbiol, 55: 223-230.
78. W. Drew Trevor., 2000. A review of evidence for immunosuppression due to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. Vet. Res. 31:27-39.
79. Weaver M.S., Walker I. W., Campbell S. T., Neilly F Mc., Adair B. M., and Allan G. M., 2000. Rapid detection of porcine reproductive and respiratory syndrome viral nucleic acid in blood using a fluorimeter based PCR method. Veterinary Microbiology. 76:15-23.
80. William L., Mengeling., Kelly M., and Lager., 2000. A brief review of procedures and potential problems associated with the diagnosis of porcine reproductive and respiratory syndrome. Vet. Res. 31: 61-69.

81. Wills R. W., Zimmerman J. J., Yoon K. J., Swenson S. L., McGinley M. J., Hill H. T., Platt K. B., J. Christopher-Hennings., and Nelson E. A., 1997. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: a persistent infection. Veterinary Microbiology. 55: 231-240.
82. Yeager M., 1999. The impact of exposure dose on PRRSV – inducing reproductive disease in vaccinated and unvaccinated sows. ISU Swine Disease Conference.74-75.
83. Yoon K. J., Joo H. S., Chrintiason W. T., Morrison R. B., and Dial G. D., 1993. Persistent and contact infection in nursery pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. Swine Health Production. 1: 5-8.
84. Yoon K. J., Zimmerman J. J., Swenson S. L., Wills R. W., Hill H. T., and Platt K. B., 1994. Assessment of the biological significance of antibody dependent enhancement (ADE) of porcine epidemic abortion and respiratory syndrome (PEARS) virus infection in passively immunized pigs. Proceedings of the 13th International Pig Veterinary Society Congress. p. 69.
85. Yoon K. J., Zimmerman J. J., Swenson S. L., McGinley M. J., Eernisse K. A., Brevik A., Rhinehart L. L., Frey M. L., Hill H. T., and Platt K. B., 1995a. Characterization of the humoral immune response to porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 7: 305-312.
86. Yoon K. J., Zimmerman J. J., McGinley M. J., Landgraf J., Frey M. L., Hill H. T., and Platt K. B., 1995b. Failure to consider the antigenic diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus isolates may lead to misdiagnosis. Journal to Veterinary Diagnosis and Investigation. 7: 386-387.
87. Zhou Y., Barghusen S., Choi C., Rossow K., Collins J., Laber J., Molitor T., and Murtaugh M., 1992. Proceedings of the American Association of Swine Practitioners. 4: 28
88. Zimmerman J. J., Yoon K. J., Pirtle E. C., Sanderson T. J., Hill H. T., Wills R. W., McGinley M. J., and Brevick A., 1993. Susceptibility of four avian species to PRRS virus. Proceedings of the Annual Meeting of the Livestock Conversation Institute. St. Louis (USA). Pp 107-108.
89. Zimmerman J. J., Yoon K. J., Pirtle E. C., Wills R. W., Sanderson T. J., and McGinley M. J., 1997a. Studies of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection in avian species. Veterinary Microbiology. 55: 329-336.
90. Zimmerman J. J., Yoon K. J., Wills R. W., and Swenson S. L., 1997b. General overview of PRRSV: A perspective from the United States. Veterinary Microbiology. 55: 187-196.
91. Zuckermann Federico., 2002.Conferencia: " Inmunología del Virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo del Cerdo" División de Educación Continua Departamento de Microbiología e Inmunología. FMVZ. UNAM.
92. Los Porcicultores y su entorno. Año 5. No.29. Septiembre-octubre 2002. Difícil la problemática de los porcicultores de México. p.4-12.
93. Ramiro R. N., Daniel M. R., y Maria de Lourdes A. S. 2000. Metodologías para el control de PRRS en México. p.3-26.
94. Grupo Veterinario Garth. 2002. Más sobre el Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino.