



# \*EL DILEMA DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS): HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

William L. Mengeling DVM, PhD Diplomate ACVM

Profesor Asociado  
Iowa State University  
Iowa, EEUU

\*Ponencia desarrollada en el Symposium Internacional de Porcinocultura (XXXVII Semana Nacional del Ganado Porcino, SEPOR 2004)

## RESUMEN

*A pesar de lo mucho que se ha investigado sobre el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) durante los últimos 15 años, nuestro conocimiento sobre esta enfermedad y su agente casual, denominado virus PRRS (PRRSv), dista mucho de ser completo. Y como consecuencia la prevención y el control de PRRS continúa siendo uno de nuestros grandes retos. El catedrático norteamericano agregó que "la enfermedad continúa teniendo un fuerte impacto económico en la industria porcina de todo el mundo. Recientemente ha habido un incremento sustancial en los recursos destinados tanto por el gobierno como por la industria en EEUU para la investigación de PRRS. La esperanza es que este esfuerzo adicional haga algo más que aumentar nuestro conocimiento actual. En este punto parece que un mejor control de este virus de algún modo poco convencional y una prevención mejor del síndrome respiratorio y reproductivo con el que se asocia requerirá algunas ideas nuevas e innovadoras o, como mínimo, alguna reestructuración de nuestras estrategias actuales, que en algunos casos están muy condicionadas por las estrategias exitosas en el control o prevención de otra enfermedad porcina".*

## ABSTRACT

*Despite the great amount of research performed on the porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) over the past 15 years, our knowledge of this disease and the agent that causes it, known as the PRRS virus (PRRSv) is far from being complete. As a result, the prevention and control of PRRs continues to be one of our most important challenges, the american university professor added: "the disease continues to have a great economic repercussion on the porcine industry all over the world. Recently there has been a considerable increase in resources destined by the government and by the sector in the EEUU for conducting research into PRRS. We hope that this additional effort will do more than increase our current knowledge. At this point, it would appear that improved control of this virus in some unconventional way, together with mass prevention of the respiratory and reproductive syndromes with which it is associated, will require some new innovative thinking or at least, a way of restructuring of our existing strategies, which in some cases will be very much influenced by successful strategies in the control or prevention of other porcine diseases".*



## INTRODUCCIÓN

**A** pesar de lo mucho que se ha investigado sobre el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) durante los últimos 15 años, nuestro conocimiento sobre esta enfermedad y su agente causal, denominado *virus PRRS* (PRRSv), dista mucho de ser completo. Como consecuencia, la prevención y el control del PRRS continúa siendo uno de nuestros principales retos.

A lo largo de los años muchos de nuestros esfuerzos se han centrado en el desarrollo de vacunas frente a PRRSv que esperábamos que fueran tan eficaces como las que se han usado para prevenir otras enfermedades víricas de importancia económica como la peste porcina, la enfermedad de Aujeszky, los fallos reproductivos por parvovirus y la gripe porcina. Pero desafortunadamente no ha sido el caso. Mientras que las vacunas vivas atenuadas frente a PRRS proporcionan protección clínica en muchas circunstancias, y en estos casos está claro el coste-beneficio, el nivel de protección muy a menudo es menor que el que cabría esperar basándonos en las experiencias anteriores con otras vacunas vivas atenuadas.

Debemos recordar que los defectos de las vacunas frente a PRRS no se deben a una falta de esfuerzo en investigación, en tiempo o en financiación para su desarrollo. Actualmente es posible que se haya invertido más esfuerzo, tiempo y dinero en el desarrollo de vacunas frente a PRRS que en el desarrollo de cualquier otra vacuna vírica de porcino. La razón de poner tanto énfasis en las vacunas de PRRS no se debe a la casualidad. Refleja parcialmente la dedicación de la comunidad investigadora y de la industria de biológicos a resolver uno de los principales problemas de la industria porcina. Pero desde un punto de vista más pragmático y comercial también refleja el enorme impacto económico del PRRS (más de 500 millones de dólares anuales sólo en los Estados Unidos), el potencial mercado internacional y los beneficios económicos procedentes del desarrollo de un producto altamente eficaz.

Otra pieza del puzzle del PRRS que está aún lejos de encajar es el referido a la epidemiología. Sabemos que el PRRSv se puede diseminar de un cerdo a otro mediante contacto nasal directo. La cuestión que aún permanece sin contestar es qué probabilidad hay de que el virus se disemine mediante otros factores que no sean el contacto directo, como por ejemplo el viento, las agujas utilizadas en las operaciones rutinarias de las granjas, otros animales y los insectos. La vía de transmisión mediante el

viento dominante parece ser la explicación más probable para la transmisión entre granjas que mantienen una alta bioseguridad, excepto por su exposición a aire sin filtrar o muy poco filtrado. Hasta el momento se ha confirmado experimentalmente la transmisión vía aerosol del PRRSv a distancias relativamente cortas (Kristensen *et al.*) y en algunos casos sólo de forma inconsistente (Wills *et al.*). Pero, desafortunadamente, los estudios experimentales normalmente implican pocos animales y si las probabilidades son bajas, por ejemplo uno en 10.000 (por ejemplo la probabilidad de no ser detectado experimentalmente), esta diseminación podría ser posible en grandes colectivos compuestos por miles de animales expuestos durante 365 días al año a aerosoles potencialmente cargados de virus de alguno de las granjas infectadas a su alrededor. Por supuesto, una de las facetas importantes de la pieza epidemiológica del puzzle es precisamente cuánto PRRSv es necesario para infectar un cerdo. Y por esta razón, el tema de la dosis infectiva, así como las diversas vías potenciales de transmisión y cómo se pueden interpretar con respecto a la epidemiología, lo discutiremos con más detalle posteriormente.

En la siguiente sección vamos a tocar diversos temas concretos con respecto al PRRS en el contexto de: 1) es, o probablemente es, un hecho; 2) actualmente es una especulación pero probablemente sea cierto en base a uno o más hechos conocidos; 3) es pura especulación, sin ninguna base factica; por ejemplo, simplemente es una idea. Y dado que estamos seguros de que son piezas clave para la prevención, el control y quizá una eventual erradicación de PRRS, pondremos gran parte de nuestro énfasis en la inmunoprofilaxis (especialmente las vacunas vivas) y la epidemiología. Al leer esta información, por favor, tenga en la mente lo siguiente. Primero, mis experiencias (por ejemplo con respecto a los estudios experimentales y las investigaciones de campo) se han desarrollado en exclusiva con cepas norteamericanas de PRRSv y la enfermedad asociada a ellas. Si esto tiene alguna relevancia es cuestionable, sin embargo, cuanto más se sabe sobre las cepas europeas de PRRSv y las consecuencias relativas a la infección, parece que hay más similitudes con la situación norteamericana de lo que antes se pensaba (Forsberg *et al.*, 2002; Martelli, 2004). Segundo, algo que para mí puede parecer un hecho (o por el contrario, simplemente especulación) puede ser interpretado de forma diferente por otra persona.

## HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

### LA EXPOSICIÓN A CEPAS VIRULENTAS COMO MEDIO PARA INDUCIR INMUNIDAD

En los últimos dos años, en buena parte debido al desencantamiento con las vacunas actual-



## EL DILEMA DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS): HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

mente disponibles, algunos productores y veterinarios en los Estados Unidos han optado por exponer a los animales libres a cepas de PRRSv plenamente virulentas antes de la cubrición. El objetivo aquí es inducir una inmunidad sólida frente al fallo reproductivo, debiendo ser expuestas las nulíparas al virus virulento durante la gestación. Normalmente, la cepa virulenta elegida para la "vacunación" es una de las más recientemente aisladas de los cerdos, nulíparas o cerdas de la misma explotación, y una que es presumiblemente la única cepa, o al menos la predominante que circula en esos momentos por la explotación. Se podría deducir que el razonamiento se basa en que el virus totalmente virulento estimulará una inmunidad más poderosa que el virus atenuado. Y si las mismas nulíparas se exponen a PRRSv durante la gestación probablemente será por la misma cepa que con la que fueron vacunadas (una ventaja potencial si se asume que las cepas proporcionan sólo una inmunidad cruzada parcial).

Sin embargo, hay, o al menos debería haber, algunas objeciones importantes que ponerle a este razonamiento. La primera es que siempre existe la posibilidad de alguna reacción adversa tras la exposición de animales libres (nulíparas o multíparas) a un PRRSv totalmente virulento. La segunda que la exposición de cada nuevo grupo de nulíparas de reemplazo a virus virulento casi seguro que produce una circulación continua de esta cepa en concreto por el colectivo reproductor (con el potencial de transmisión a otras fases de la producción así como a las granjas cercanas, con las posibles implicaciones legales). La tercera objeción, la más importante y directa, es la cuestión de si una exposición única a un virus virulento antes de la cubrición proporciona un nivel de inmunidad satisfactorio.

Aunque la idea de que la exposición a una cepa homóloga de PRRSv plenamente virulento antes de la concepción proporcionaría una inmunidad mejor que la exposición a una cepa similar heteróloga atenuada es lógica (asumiendo que uno está dispuesto a aceptar todas las potenciales complicaciones anteriormente citadas), el grado de diferencia, si hay alguna, está clara. Hasta donde llega mi conocimiento nadie ha demostrado todavía (en un ambiente no sesgado en condiciones experimentales controladas) que usando virus virulento adrede se haya estimulado una inmunidad suficiente para prevenir de forma consistente los fallos reproductivos. Sin embargo, soy conocedor de dos experiencias en granja en las cuales nulíparas, multíparas o ambas se han expuesto a propósito a una cepa virulenta en particular, siendo expuesta posteriormente a la misma cepa durante la gestación. Esta exposición no se hizo con el propósito de probar la inmunidad sino con la esperanza

de reforzar la inmunidad producida por la primera exposición y así reducir los problemas posteriores con el PRRS en el ciclo productivo a través de la inmunidad materna calostrál. En ambos casos los resultados podrían definirse, en el mejor de los casos, como insatisfactorios debido a la reacción clínica. En una de las granjas hubo una alta tasa de abortos. Las otras cerdas expuestas de la misma granja fueron enviadas inmediatamente al matadero, impidiendo la posibilidad de identificar otras consecuencias negativas como nacidos muertos, nacidos débiles y mortalidad predestete. En la otra granja también hubo una incidencia alta de abortos y además una mortalidad alta de nulíparas, multíparas y lechones (predestete). Presentaremos algunos de los detalles adicionales acerca de cada una de esas dos granjas, así como las complicaciones en la interpretación de los datos de granja.

En conclusión, se puede decir que si hay ganas de aceptar los riesgos planteados anteriormente es posible que la exposición a propósito a PRRSv virulento de nulíparas destinadas a granjas de producción podría jugar un papel importante en la inmunidad de PRRS frente al fallo reproductivo. Sin embargo, dado que el concepto no ha sido testado en condiciones experimentales controladas aún es una especulación como para convertirlo en una práctica habitual.

### INMUNIZACIÓN POR CONTACTO DURANTE LA ACLIMATACIÓN GENERAL DE LAS CERDAS DE REPOSICIÓN

Lo que en su momento le pareció a muchos veterinarios una forma relativamente barata y prometedora de inducir inmunidad frente a PRRSv en las cerdas de reposición aparentemente ha caído en desgracia. Hay numerosas variantes de este método, pero la idea fundamental es mezclar cerdos (por ejemplo cerdas de desvieje) que están excretando virus virulento con cerdas libres durante el intervalo llamado aclimatación de nulíparas. Las principales deficiencias de este método son, primero, la dificultad de constatar que los animales puestos en contacto con las nulíparas estén en ese momento excretando PRRSv y, segundo, conseguir que el virus se disemine por todo el grupo de cerdas de reposición antes de la concepción. Los riesgos de reacciones adversas después de la exposición de las nulíparas a PRRSv virulento y la introducción de dicho virus en cada nuevo lote de nulíparas son los mismos que después de la inyección de virus virulento. Por otra parte, la exposición por contacto tiene probablemente menos implicaciones legales que la inyección directa del virus en los animales. Probablemente el peor de los casos es tener un largo proceso infeccioso en las nulíparas, de modo que



algunas se infectarán inmediatamente antes de la concepción o algo después de la misma aún cuando la aclimatación "oficial" haya terminado.

#### EL USO DE VACUNAS INACTIVADAS (MUERTAS) PARA REFORZAR LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS

Se ha afirmado (Hill *et al.*, 2004) que "el principal atributo de las vacunas inactivadas frente a PRRSv es reforzar los títulos de anticuerpos". Si hay estudios experimentales controlados que sostengan esta afirmación, desafortunadamente los desconozco. Y es un tanto difícil imaginar (pese a que hay numerosas opiniones en contra) cómo una vacuna que puede fallar incluso en producir un nivel detectable de anticuerpos en un cerdo libre podría reforzar los títulos en una nulípara o múltipara inmunizada. Lo que parece más probable, si la vacuna inactivada tiene algún papel en la inmunidad frente a PRRS, es su uso para preparar el sistema inmune. Un posible escenario es el siguiente. Los lechones destinados a ser cerdas de reemplazo se vacunarían dos veces con una vacuna inactivada y una vez que ha aparecido un nivel de anticuerpos medible (por ejemplo testado con ELISA) en algún momento después de la vacunación. Además, es posible preparar una vacuna vírica inactivada (sin concentración) que produzca al menos un nivel moderado de anticuerpos ELISA si se incorpora un adyuvante eficaz. Idealmente, el virus utilizado para la preparación de vacunas debería ser la cepa que circule en la granja de destino. Entonces se vacunarían las nulíparas a una edad mucho más tardía (pero antes de la concepción) con una vacuna viva atenuada. La idea es que preparando el sistema inmune con la cepa homóloga de PRRSv mejoraría tanto la magnitud como la especificidad de la respuesta inmune consecuente a la vacunación. Sin embargo, lo anterior es totalmente una especulación.

#### EL EFECTO DE LA VACUNACIÓN SOBRE LA EXCRECIÓN VÍRICA POSTERIOR

También se ha afirmado que (Hill *et al.*, 2004) "...no hay vacuna que elimine o incluso disminuya la excreción vírica". Al evaluar esta afirmación uno tiene primero que asumir que la incidencia y la magnitud del aislamiento vírico a partir de cerdos de cualquier edad, sexo, o raza están directamente relacionadas con la probabilidad de excreción. Asumiendo esto, hay una plétora de evidencias definitivas que establecen que el hecho de vacunar, y aún más cuando hay una inmunidad preexistente, puede reducir marcadamente la excreción vírica.

Los datos de dos de nuestros experimentos previos llevados a cabo en el Centro Nacional de Sanidad Animal (National Animal Disease Center) en

Ames (Iowa) para determinar la eficacia de la vacunación con virus vivo atenuado se resumen en forma de tabla para ilustrar tanto el efecto de la vacunación sobre la reducción en la extensión de la infección entre las nulíparas (tabla I) como la magnitud de la infección en cerdos desafiados con virus virulento (tabla II).

La incidencia colectiva de aislamiento de PRRSv (tabla I) tomando cuatro muestras tras el desafío fue de 14 muestras positivas de 36 muestras testadas (39%) en las nulíparas no vacunadas, y tres muestras positivas de 92 muestras testadas (3,3%) en nulíparas vacunadas.

La reducción en la magnitud de PRRSv virulento se evidencia en la tabla II. Nótese que los valores de dicha tabla con respecto a las dosis medias de cultivo celular infectado (CCID<sub>50</sub>) de virus aislados de cerdos se presentan como logaritmos en base 10 (log<sub>10</sub>). Por eso, aunque los valores parecen ser muy parecidos, los valores absolutos con bastante distintos. Por ejemplo, 10<sup>2.8</sup> = alrededor de 900 CCID<sub>50</sub>/ml de suero mientras que 10<sup>0.9</sup> = menos de 10 CCID<sub>50</sub>/ml de suero y 10<sup>0.2</sup> = aproximadamente 3 CCID<sub>50</sub>/ml de suero. Asimismo, 10<sup>4.0</sup> = 10.000 CCID<sub>50</sub>/ml de fluido de lavado mientras que 10<sup>1.5</sup> = 18 CCID<sub>50</sub>/ml de fluido de lavado y 10<sup>1.4</sup> = 15 CCID<sub>50</sub>/ml de fluido de lavado. Y si dividimos estos valores, por ejemplo 10.000 entre 18, parece que la vacunación puede producir una reducción de hasta 500 veces la magnitud de virus virulento en el pulmón de lechones vacunados. Si extrapolamos estos hallazgos a la probabilidad de excreción vírica es completamente posible que la probabilidad de excreción también se reduzca a más de 500 veces (o algo menos, porque la comparación está hecha en base a la viremia). Pero en cualquier caso la diferencia es sustancial.

#### LA IMPORTANCIA PRÁCTICA DE LA DOSIS INFECTIVA CON RESPECTO A LA EPIDEMIOLOGÍA

Dado que es un tema de vital importancia para nuestro intento de comprender ciertas facetas de la epidemiología del PRRS (o de cualquier otra enfermedad vírica), lo trataremos con todo lujo de detalles. Estudios anteriores han reseñado las cantidades de virus necesarios para infectar lechones tanto por inyección como por exposición intranasal y para infectar nulíparas por medio de la inseminación artificial. Debemos tener en cuenta que en ambos casos la dosis infectiva es un valor comparativo. Esto es, en ambos estudios el título de PRRSv se determinó previamente en un cultivo celular y entonces se registró la dosis infectiva para lechones o nulíparas en base a cuantos viriones o dosis medias de



## EL DILEMA DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS): HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

**TABLA I**

**EFFECTO DE LA VACUNACIÓN DE NULÍPARAS FRENTE A PRRS SOBRE LA REDUCCIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA REPLICACIÓN VÍRICA DESPUÉS DE QUE LAS MISMAS NULÍPARAS FUERAN DESAFIADAS CON UNA CEPA HETERÓLOGA VIRULENTE DE PRRS EN TORNO A LOS 90 DÍAS DE GESTACIÓN**

Grupo	Tratamiento		Prevalencia de aislamiento de virus PRRS <sup>a</sup>				
	Vacunación <sup>b</sup>	Desafío	Al desafío	Días tras desafío		Al parto	A la necropsia <sup>c</sup>
				7	14		
I	No	No	0/10	0/10 <sup>d</sup>	0/10	0/10	0/10
II	No	Sí	0/9	9/9	3/9	2/9	0/9
III	Sí	Sí	0/26	2/26	1/22	0/22	0/21

<sup>a</sup>En algunos casos el número de nulíparas testadas disminuye en intervalos posteriores debido a que estas nulíparas abortaron, perdieron todos los lechones, enfermaron gravemente o se hirieron con las camisas de parto y fueron sacrificadas inmediatamente. <sup>b</sup>Se administraron dos dosis de vacuna viva atenuada con un intervalo de un mes, siendo la primovacuina aproximadamente un mes antes de la incorporación a la vida reproductiva. Se realizó necropsia a estas nulíparas 13 o 14 días después del parto. <sup>c</sup>Numerador = número de muestras de suero (nulíparas) de las cuales se aisló virus PRRS; denominador = número de muestras de suero (nulíparas) testadas.

**TABLA II**

**EFFECTO DE LA VACUNACIÓN DE LECHONES FRENTE A PRRS SOBRE LA REDUCCIÓN DE LA MAGNITUD DE LA REPLICACIÓN VÍRICA DESPUÉS DE QUE LOS MISMOS CERDOS FUERAN DESAFIADOS CON PRRSV VIRULENTO CUATRO SEMANAS DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN**

Grupo <sup>b</sup>	Tratamiento <sup>a</sup>		Tipo de muestra		
			Suero		Lavado pulmonar
	Vacunación	Desafío <sup>c</sup>	7 <sup>d</sup>	14	14
I	No	No	0,0 <sup>e</sup>	0,0	0,0
II	No	Sí	2,8	1,4	4,0
III	Sí	Sí	0,9	0,5	1,5
IV	Sí	Sí	0,2	0,2	1,4

<sup>a</sup>Los cerdos del grupo III se vacunaron con una vacuna viva atenuada monocepa, mientras que los cerdos del grupo IV se vacunaron con una vacuna viva atenuada multicepa. <sup>b</sup>Cada grupo estaba compuesto por ocho cerdos. <sup>c</sup>El desafío se hizo con una cepa virulenta de PRRS heteróloga a cualquiera de las cepas vacunales. <sup>d</sup>Días tras el desafío. <sup>e</sup>Valores de la media geométrica de los títulos en dosis media de cultivo celular infectado (CCID<sub>50</sub>) expresadas como logaritmos en base 10 (log<sub>10</sub>/ml) de aislado de virus virulento.

cultivo celular infectado (CCID<sub>50</sub>) fueron necesarias para la infección. Por otra parte, una dosis infectiva podría ser por definición simplemente uno. Se ha demostrado lo siguiente:

- Se han infectado lechones tanto por inyección como por exposición intranasal con 20 viriones infectivos. No se han testado cantidades menores (Yoon *et al.*, 1999).



- Se han infectado nuliparas por inseminación artificial de forma consistente tanto con 2.000.000 o 200.000 CCID<sub>50</sub>, infrecuentemente con 20.000 o 2.000 CCID<sub>50</sub> y nunca con 200 CCID<sub>50</sub> (Benfield *et al.*, 2000). Por supuesto, los medios utilizados para calcular la dosis infectiva están reseñados en todos los casos en un artículo científico, pero es fácil perder de vista el hecho de que las dosis infectivas en el hospedador natural son probablemente un valor comparativo (con las variables asociadas) más que una medida directa, por ejemplo, incluso la triticiación del hospedador natural.

El motivo para usar hospedadores alternativos (normalmente cultivos celulares) es simplemente que es demasiado caro hacer triticiaciones rutinarias de hospedadores naturales. Por ejemplo, imaginemos que hacemos triticiaciones de nuliparas con una serie de diez diluciones decimales con diez replicados (para alcanzar una cierta confianza estadística) para cada dilución; no sólo requeriríamos 80 nuliparas, sino que también requeriríamos 80 instalaciones de aislamiento individual. El coste de un método de triticiación así sería, al menos para la mayoría de los laboratorios, prohibitivo.

Sin embargo, el uso de hospedadores alternativos como los cultivos celulares para determinar los viriones infectivos o el CCID<sub>50</sub> también tiene algunas desventajas, y hacer entonces afirmaciones tales como cuánto CCID<sub>50</sub> se ha tomado para infectar a un lechón por la vía de exposición que sea, significa que simplemente haber propagado el virus en el hospedador intermediario durante varios pases puede cambiar el resultado. Por ejemplo, testar un virus que ha pasado pocas veces por un cultivo celular puede determinar que los lechones se puedan infectar con diez o menos viriones infectivos (Yoon *et al.*, 1999). Por otra parte, hemos descubierto que después de varios pases de PRRSv en cultivos celulares (251 pases para ser más exactos) algunos lechones no se infectan ni aunque se inoculen con dos millones de CCID<sub>50</sub> (Mengeling *et al.*, 2003). El uso del término viriones infectivos en algunos casos y de CCID<sub>50</sub> en otros refleja el método particular de titración del virus en el experimento del que se han extrapolado los datos. Para comparar estos valores consideramos que un CCID<sub>50</sub> es igual a 0,7 de un virión infectivo, asumiendo que ambos valores se determinaron en el mismo tipo de cultivo celular. Lo que podemos deducir de esta discrepancia es que cuando se usa un hospedador alternativo para determinar los viriones infectivos o la CCID<sub>50</sub>, los cuales en cambio se usan para sugerir cuán poco o cuánto virus se necesita para infectar consistentemente a un hospedador natural, la titración se debería hacer antes de que el virus en particular se adapte al hospedador alternativo y, lo más importante, lejos del hospedador natural. De otro modo podemos estar influidos por

información basada en hechos, pero sin embargo engañosa. También, en el caso del PRRSv, la pérdida de infectividad por pases repetidos en cultivos celulares se debe tener en cuenta cuando uno está tentado de diluir una vacuna viva.

Con todas estas observaciones uno se puede preguntar el valor de determinar una dosis infectiva. Pero el hecho es que supone un fragmento de información para entender la epidemiología del PRRS. Cuando sabemos que los lechones se pueden infectar consistentemente con 20 o menos viriones infectivos de PRRSv (la afirmación "o menos" se hace porque la dosis a la cual se expusieron los lechones era 20 viriones infectivos y todos los cerdos expuestos se infectaron; por eso no podemos saber si una dosis infectiva menor hubiera sido suficiente para infectarlos consistentemente) sabemos de inmediato que ese virus es altamente infectivo, al menos en lechones. Además, es lógico asumir que es suficiente con un solo virión para infectar un lechón. Así, si la afirmación fuera más precisa, por ejemplo 20 viriones infectivos (determinados con cultivo celular) en lugar de 20 viriones o menos para infectar un cerdo, y dejamos a un lado la variabilidad estadística, podemos asumir que infectaríamos un lechón tanto si le diéramos la dosis a un solo lechón o dividiéramos la dosis en 20 alícuotas iguales y le diéramos una alícuota a 20 lechones. Por tanto, si la probabilidad de infección es 1:20, en contraste con la necesidad de administrar simultáneamente 20 viriones infectivos para infectar un lechón, se hace más fácil especular cómo un virus como el PRRSv podría diseminarse a colectivos grandes por aerosol, incluso aunque los vientos predominantes lleven poca cantidad de virus por unidad de volumen. Como el dicho "el diablo está en los detalles", el problema actualmente es probar el papel de los aerosoles (asumiendo que realmente sean importantes).

La misma probabilidad razonable se puede aplicar a la probabilidad de infectar cerdas a través del semen. Primero podemos asumir que el semen, si está contaminado con el PRRSv, tendrá probablemente una cantidad pequeña de virus. Y esta suposición se fundamenta en el hecho de que si diluimos el semen incluso hasta 100 veces con el propósito de reducir su citotoxicidad para cultivos celulares (en test sobre virus infectivos), a menudo somos incapaces de detectar contaminación vírica que se puede detectar por otras técnicas, como por ejemplo reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si este no fuera el caso, podríamos testar de forma rutinaria el semen mediante aislamiento vírico para evitar la preocupación de que un PCR positivo no confirma la presencia de virus infectivo. Por eso, si son necesarias 2.000 o más CCID<sub>50</sub> para infectar una nulipara por inseminación artificial y el semen raramente, si es que es alguna vez, contiene grandes cantidades de virus (el problema de citotoxicidad impide una evaluación minuciosa



## EL DILEMA DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS): HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

de la cantidad de virus infeccioso presente en el semen de verraco), ¿cómo puede el semen servir como vehículo para la transmisión vírica? Podemos especular, con un alto grado de confianza, que la probabilidad es la respuesta. Esto es, si se necesitan 2.000 CCDI<sub>50</sub> de PRRSv para infectar nulíparas (en base al estudio citado anteriormente se requieren más de 2.000 CCDI<sub>50</sub> de PRRSv para infectar rutinariamente nulíparas, pero 2.000 CCDI<sub>50</sub> lo usaremos simplemente como ejemplo), entonces la inseminación con 200 CCDI<sub>50</sub> provocará la infección de una de cada diez nulíparas infectadas, la inseminación con 20 CCDI<sub>50</sub> provocará la infección de una de cada 100 nulíparas inseminadas y así sucesivamente. De nuevo, en aras de la simplicidad, lo anterior ignora las variaciones estadísticas y cómo afectaría a estos comentarios.

¿Cuáles son algunas implicaciones prácticas de lo expuesto anteriormente? Primero, como ya se ha apuntado, la afirmación de que se requieren 2.000 CCDI<sub>50</sub> para infectar rutinariamente nulíparas (a partir de nuestro ejemplo anterior) no excluye la posibilidad de que una sola CCDI<sub>50</sub> infecte a una nulípara, y esto sin duda ocurrirá si se exponen las cerdas suficientes. Segundo, el entendimiento de esta cuestión sobre la probabilidad nos ayuda a entender por qué es tan difícil mantener los grandes colectivos libres de PRRSv. Aún a riesgo de parecer excesivamente redundante, si asumimos que la probabilidad de infección a través del semen es 1:20.000, entonces un productor que insemine 20 cerdas por año podría introducir en su granja el virus un promedio de una vez cada 100 años, mientras que un productor que insemine 2.000 nulíparas por año introduce el virus en su granja un promedio de una vez por año. Por supuesto, este ejemplo asume que el semen siempre procede de verracos infectados (lo cual claramente no es el caso) y hay variabilidad estadística, por lo que la afirmación previa no es totalmente correcta desde el punto de vista puramente matemático, pero sin embargo enfatiza los desafíos tan formidables con respecto al contagio del virus dentro de las granjas y las complejidades adicionales de la prevención y el control en las granjas de producción que usamos hoy en día.

### LA PERSPECTIVA DE VACUNAS MEJORES

Es importante no perder nunca la esperanza. Sin embargo, la perspectiva de una vacuna marcadamente más eficaz que algunas de las vacunas vivas atenuadas existentes en el mercado actualmente no transmite un sentimiento de gran esperanza. Esperemos que sea una falsa especulación por mi parte más que un hecho, porque lo que es casi totalmente un hecho es que ninguna vacuna puede proporcionar protección clínica completa tras la exposición a una dosis importante de una cepa PRRSv americana altamente virulenta. Y periódicamente oímos informes de que cepas incluso más viru-

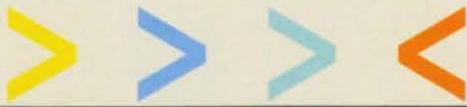
lentas (en base a la clínica) están emergiendo tanto en Europa como en Estados Unidos.

Esto no significa que las vacunas actuales no se puedan utilizar en base a coste-beneficio, pero significa que a menudo la protección completa es un objetivo más ideal de lo que es en realidad. Debo enfatizar, sin embargo, que mi pesimismo con respecto a las posibilidades de desarrollar una vacuna de PRRS más eficaz en un futuro cercano, a pesar del esfuerzo de investigación y de recursos, no lo comparte todo el mundo. De hecho, hay fuertes opiniones contrarias. Por ejemplo, los comentarios colectivos de veterinarios reputados e influyentes en los Estados Unidos (Hill *et al.*, 2004) indican que una patente de PRRS propiedad de una compañía comercial ha supuesto un desincentivo para otras a la hora de embarcarse en el propósito de desarrollar vacunas de PRRS mejores. Estoy de acuerdo, pero también hubo fuertes implicaciones de que si no fuera por la patente habría, o al menos podría haber, mejoras en las vacunas actuales. Aunque es improbable que muchos no estuvieran de acuerdo con la idea de que las patentes pueden ser irritantemente restrictivas (excepto los poseedores de esa patente en cada caso, por supuesto), la pregunta que tengo es: ¿qué tienen específicamente los críticos en mente? Las últimas afirmaciones no pretenden ser en ningún modo denigrantes para las opiniones de otros, sino más bien enfatizar las frustraciones que han alcanzado a una parte integral del drama del PRRS.

Una manera de explorar el potencial para desarrollar una vacuna mejor es mediante la observación de nuestras opciones, es decir, los tipos de vacunas (además del virus virulento discutido con anterioridad en profundidad) que van a ser consideradas (tabla III) y discutir brevemente algunos de sus méritos relativos con respecto a su utilidad para proporcionar protección clínica frente a PRRS, así como algunos de sus inconvenientes. Y desde el punto de vista realista es igualmente importante considerar los desafíos asociados al desarrollo comercial de un tipo de vacuna en particular que es teóricamente prometedora.

### Virus vivo modificado

De todos los tipos de vacuna listados en la tabla III las vacunas vivas modificadas son las que tienen más probabilidades de proporcionar un nivel de protección clínica. El virus vivo modificado tiene el potencial de replicarse ampliamente a lo largo de un extenso periodo de tiempo (el grado de replicación depende en gran medida del nivel de atenuación) en el animal vacunado y así exponer repetidamente al sistema inmune del cerdo a todo el espectro de antígenos víricos. Dado que los anticuerpos



neutralizantes frente a PRRSv (los que juegan un papel más importante en la eliminación del virus del animal) se desarrollan lentamente, este largo periodo de replicación puede ser mucho más importante para el desarrollo de la inmunidad del PRRS que para otros virus. Sin embargo, a pesar de que probablemente son las mejores vacunas del grupo con respecto a la protección, aún se quedan cortas en cuanto a las expectativas en muchas circunstancias. En un tiempo, la principal crítica hacia los virus atenuados fue su potencial para revertir a algún grado de virulencia si se usaban en condiciones que permitieran su pase secuencial por cerdos libres. Esta preocupación por la seguridad es aparentemente menor actualmente que incluso virus virulentos se administran a nupáras intentando inducir inmunidad antes de la concepción.

#### **Vacuna con virus mutante con delección**

Asumiendo que las propiedades de replicación e inmunogenicidad de los virus no estuvieran alteradas de manera importante por la delección de alguna/s parte/s del genoma vírico, las vacunas con virus mutantes con delección tendrían la capacidad de estimular una respuesta inmune protectora similar a la de las vacunas vivas modificadas. Además, la/s delección/es podrían inducir cualquiera de las dos características que le darían ventajas a las vacunas con virus mutantes con delección sobre las vacunas vivas "convencionales". Primero, podrían ser incapaces de revertir a cualquier tipo de virulencia por la mutación (aunque podría ocurrir como consecuencia de la recombinación con otras cepas). De hecho podrían estar atenuados por la/s delección/es. Segundo, con el desarrollo paralelo de un test de diagnóstico sería posible identificar cerdos expuestos al virus virulento aunque hubieran sido vacunados. Dado que el virus virulento puede persistir en un cerdo infectado durante un largo periodo de tiempo, quizá incluso si el animal se vacunó previamente, este atributo sería de especial importancia cuando se iniciara un programa de erradicación (asumiendo

que se permitiera vacunar con virus vivo durante este programa). Pero teniendo en cuenta que no hay razones para creer que una vacuna viva con virus mutante con delección fuera más efectiva en la producción de inmunidad que un virus sin delección, también podría ser menos efectiva.

La mala noticia es que puede que no sea posible, o al menos sería muy difícil, desarrollar una vacuna eficaz basada en virus mutante con delección dada la naturaleza del genoma del PRRSv. Dicho genoma está compuesto por una monohebra ARN relativamente corta y, además, aparentemente todos los genes son esenciales para la replicación del virus. Hasta la fecha (que yo sepa) todas las delecciones han producido mutaciones letales (por ejemplo, el genoma modificado no produce virus replicantes). Esto contrasta fuertemente con la facilidad relativa con la que se han creado mutantes con delección en grandes virus ADN como el de la enfermedad de Aujeszky. Y quizás el notable hecho de la facilidad con la que se han obtenido dichos mutantes con delección de Aujeszky y el éxito en su aplicación a los programas de vacunación y erradicación ha generado falsas expectativas con respecto al PRRSv.

#### **Vacunas inactivadas**

En general, las vacunas inactivadas se usan cuando el nivel de inmunidad que proporcionan, el cual es normalmente menor, a menudo considerablemente menor, se considera como "aceptable". Ejemplos notorios son las vacunas de gripe porcina y parvovirus. Desafortunadamente, la eficacia de las vacunas inactivadas de PRRS se ha cuestionado seriamente. Puesto que la cuestión de las vacunas inactivadas y su eficacia se ha debatido demasiadas veces, a menudo apasionadamente, en demasiados foros, no pretendo hacerlo en este contexto. Otra desventaja real o potencial de las vacunas de PRRS inactivadas es su coste y que requieren en la mayoría de los casos más de una dosis para estimular una inmunidad humoral medible.

**TABLA III**

#### **TIPOS DE VACUNAS**

1	Vacunas vivas modificadas (virus atenuados)
2	Virus vivo mutante con delección
3	Virus inactivado (virus muerto)
4	ADN desnudo
5	Subunidades proteicas
6	Vectorizadas



## EL DILEMA DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS): HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

La principal ventaja de las vacunas inactivadas es su seguridad incuestionable, real y subjetiva. Lo que quiero decir es que si hay cualquier problema clínico, a menudo ridículo, tras el uso de una vacuna viva, es lógico considerar la vacuna como uno de los culpables. El estrés producido a productores, veterinarios y productores de vacunas se puede evitar usando vacunas inactivadas. Es decir, es probable que cualquier vacuna inactivada sea considerada inocente hasta que se demuestre lo contrario, mientras que es muy probable que una vacuna viva sea considerada culpable hasta que se demuestre lo contrario. Por otra parte, desde la perspectiva ética es importante estar seguro de que una vacuna en particular es eficaz o la cuestión de la seguridad es un punto discutible. Las vacunas vivas inactivadas también se pueden preparar con virus mutante con delección (tanto atenuados como virulentos si se dispone de ellos) o con algún tipo de delección que permita diferenciar animales vacunados de infectados.

### ADN desnudo

Nuestra muy limitada experiencia confirma que una vacuna de PRRS ADN desnudo confirmó que podría ser utilizado para incrementar los anticuerpos frente a PRRSv. Sin embargo, no hubo evidencia (se testaron pocos cerdos) que proporcionara protección clínica. Creo (pero no estoy seguro) que una gran compañía de biólogos obtuvo los mismos resultados. Es una vacuna segura desde el punto de vista de que es sintética y no hay posibilidades de replicación del virus. De hecho, la vacuna ADN que testamos sólo codificaba una proteína de PRRSv, la proteína de la envuelta, que se cree que es la más importante para la producción de anticuerpos neutralizantes frente a PRRSv. La/s proteína/s, al ser producidas dentro de una célula infectada con ADN, son presentadas al sistema inmune por las mismas vías por las que las presentan las células infectadas con el virus completo, la cual en cambio es una ruta de presentación que se ha demostrado como más eficaz para estimular la inmunidad celular (en contraste con las vacunas inactivadas, descritas anteriormente, y las vacunas de subunidades, que describiremos a continuación, que se cree que estimulan sobre todo la inmunidad humoral). Una preocupación general que se ha expresado con respecto a las vacunas de ADN es la posibilidad de que el ADN presente en la vacuna se incorpore al genoma de la célula del receptor de dicha vacuna con algún efecto indeseable, aún por definir.

### Subunidades protéicas

Lo que he dicho anteriormente sobre las vacunas inactivadas se aplica esencialmente a las vacunas de subunidades. En general sólo difiere el modo

de preparar ambos tipos de vacunas. Esto es, la vacuna inactivada es, como su nombre indica, virus completo que se inactiva, normalmente por medios químicos, por lo que no tiene capacidad de replicación; mientras que la vacuna de subunidades se produce en parte mediante el milagro de la ingeniería genética. Como ejemplo, uno o más genes seleccionados (que codifican para una o más proteínas seleccionadas) del genoma del PRRSv se podría insertar en el genoma de otro virus tal como el baculovirus. El baculovirus se puede propagar en un cultivo celular produciéndose proteínas tanto de baculovirus como de PRRSv. El siguiente paso sería purificar las proteínas de PRRSv (para eliminar de la vacuna la mayoría de las proteínas de baculovirus y cultivo celular).

### Vectorizada

En teoría este tipo de vacuna tiene muchísimas ventajas. La idea es que los genes inmunológicamente importantes de uno o más virus (aquéllos para los que queremos estimular la inmunidad) se introducen mediante ingeniería genética en el genoma de otro virus (el vector). El vector no tiene por qué ser un virus, también puede ser una bacteria, pero me voy a centrar en los virus en esta breve discusión. Cuando se inyecta a una persona o un animal inferior, usaremos los cerdos en este ejemplo, con un vector genéticamente alterado, el vector se replica y no sólo codifica para sus proteínas sino que también codifica para las proteínas correspondientes a los genes insertados. Asumiendo que la ingeniería genética se puede realizar satisfactoriamente, el concepto parece muy prometedor. Sin embargo, hay algunos obstáculos que suponen problemas importantes y en su mayoría implican la selección de un vector adecuado.

Primero, el vector debe ser lo suficientemente grande como para albergar los genes insertados. Los principales candidatos son los virus grandes con ADN de doble hebra, los cuales citaremos en orden creciente de capacidad: adenovirus, herpesvirus (por ejemplo virus de enfermedad de Aujeszky) y poxvirus (por ejemplo virus vacuna y virus de viruela porcina). Una parte más difícil del proceso de selección es identificar un vector que no infecte naturalmente al cerdo (ya que de otro modo el cerdo podría tener anticuerpos frente al vector, lo cual podría interferir potencialmente la replicación necesaria del vector). Obviamente, la presencia de anticuerpos preexistentes haría que el vector no tuviera nada que hacer y por inferencia la presencia de anticuerpos frente al virus para el cual se ha diseñado la vacuna produciría el mismo efecto. El vector, una vez inyectado, debe replicar lo suficiente como para asegurar una respuesta inmune adecuada frente a las proteínas codificadas por los genes insertados. Y, además, el vector debe ser inca-



paz de infectar otras especies y causar problemas clínicos. Esto último debe ser incluso restrictivo si el vector tiene capacidad potencial de infectar a las personas (por ejemplo virus vacuna), puesto que entonces el problema que se define es más complicado debido a que existe la posibilidad de que se extienda incluso entre personas inmunodeficientes como enfermos de SIDA o bajo tratamiento de quimioterapia. Imaginen las complejidades asociadas al intento de determinar si sería incluso un problema bajo tales condiciones. Por eso, aunque el concepto de la vacuna vectorizada para PRRSv es emocionante, su puesta en práctica es cuestionable.

En resumen, de lo dicho hasta ahora sobre el potencial actual de las vacunas de PRRS parece que (excluyendo quizás el virus virulento), las vacunas vivas modificadas son nuestra mayor esperanza para inducir inmunidad frente al virus. Aún debemos determinar si nuevas formas de liberar la vacuna o las pautas de administración pueden mejorar su efectividad.

#### TRANSMISIÓN DE PRRSV MEDIANTE LAS AGUJAS

Un último tema que tocaremos es la probabilidad de transmitir el virus mediante las inyecciones rutinarias (Otake *et al.*, 2002). Antes de discutir la situación en el mundo real debo apuntar que en condiciones experimentales siempre cambiamos las agujas y las jeringas para inyectar lechones, nulíparas o múltiparas, ya que aunque la probabilidad de transmisión fuera tan sólo de 1:10.000, queremos evaluar resultados experimentales con las menos variables posibles. Y no hay motivos para no gastar unos pocos dólares (o euros) extra en agujas y jeringas o gastar unas pocas horas de trabajo extra durante un experimento que normalmente en total costará decenas de miles de dólares y se desarrollará a lo largo de, cuando menos, varios meses. Pero en condiciones de granja pienso, y probablemente la mayoría de Uds. también lo hará, en términos de coste-efectividad. Y este es el tema que voy a tocar a continuación. Dado que la probabilidad de transmisión de PRRSv mediante una aguja hipodérmica es mucho menor en nulíparas y múltiparas (por razones que discutiremos luego), le prestaremos especial atención.

Primero hagamos una asunción de que el título de PRRSv infectivo es el mismo en los fluidos intra e intercelulares (por ejemplo, relativo a las células y los espacios intercelulares atravesados con una aguja en el punto de inyección) que en la sangre. Probablemente es menor, y de hecho probablemente es mucho menor, según estudios anteriores (Mengeling *et al.*, 1995) en los cuales el PRRSv se aisló sólo en una de 28 muestras de músculo tomada de siete lechones virémicos (cuatro muestras de músculo tomadas de diversos sitios de cada lechón). Pero de todo

modos haremos la asunción para que si hay algún error sea en positivo (probabilidad de transmisión). Si, por ejemplo, el título fuera de  $10^6$  CCID<sub>50</sub>/ml de sangre (tan alto como el que cabría esperar) y dada nuestra suposición la misma en los fluidos intra e intercelular, y se adhieren 5 µl de fluido al exterior de la aguja, cuando se retirara del punto de inyección la aguja se habría contaminado con 5.000 CCID<sub>50</sub>. Puesto que anteriormente hemos mencionado que se sabe que un lechón se puede infectar con 20 viriones infectivos o menos (e incluso en el caso mencionado anteriormente con tan sólo un virión), lógicamente podemos asumir que el PRRSv se podría transmitir entre lechones a través de las agujas contaminadas incluso aunque el título en la sangre de un lechón infectado sea probablemente menor de  $10^6$ . Por ejemplo, en el estudio presentado en la tabla II el título medio de PRRSv en sangre de lechones no vacunados a los siete días del desafío con virus virulento era de  $10^{2.8}$  CCID<sub>50</sub>. Pero sea cual sea el título vírico en la sangre y los tejidos, y a pesar de otras variables potenciales, estamos manejando la idea de que las agujas contaminadas podrían jugar un papel importante en la transmisión de PRRSv entre lechones. Por supuesto, si los lechones infectados y libres están en contacto directo de todos modos, por ejemplo compañeros de camada o simplemente alojados en el mismo corral, la cuestión es si hay alguna diferencia si se exponen al virus por las agujas contaminadas o por contacto entre animales.

Se ha puesto más énfasis en el papel potencial de transmisión de PRRSv por las agujas entre nulíparas gestantes y múltiparas con la infección ya que puede producir fallos reproductivos. Afortunadamente, el título de PRRSv en la sangre y los tejidos de un adulto es apreciablemente menor que en los lechones, y el umbral de infección es probablemente mayor. Por tanto, podemos especular con que el riesgo es mucho menor. Si hacemos la mayoría de las suposiciones que hemos hecho en el ejemplo de los lechones, excepto que el título de PRRSv en sangre y tejidos (por ejemplo los tejidos penetrados por una aguja) es mucho menor, por ejemplo  $10^2$  CCID<sub>50</sub>, la cantidad de virus contaminante de una aguja en el sitio de inyección sería de 0,5 CCID<sub>50</sub>. Y si el umbral de infección es mayor para nulíparas y múltiparas que para lechones, parece que la transmisión mediante una aguja contaminada de una nulípara o múltipara a otra nulípara o múltipara es un evento muy improbable. Además, si las nulíparas y múltiparas están en el mismo corral o en jaulas de gestación adyacentes y quizá bebiendo de un bebedero común, ¿cuál es el potencial real de la transmisión mediante agujas frente a otras formas de transmisión? Como una forma de compromiso entre el coste (en tiempo y dinero) y el riesgo, las agujas se cambian cada tres inyecciones (por ejemplo cada tres cerdas). Este protocolo probablemente reduciría la probabilidad de transmisión tan sólo un 33%, ya que únicamente la primera de



## EL DILEMA DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS): HECHOS FRENTE A ESPECULACIÓN

las tres cerdas se inyectaría con una aguja nueva. Quizás lo racional es que cambiando las agujas cada tres inyecciones tendríamos una serie completa de exposiciones si se usara la misma aguja para todo el colectivo varias veces. Pero la transmisión en serie parece improbable en vista del nivel bajo de contaminación y la probabilidad de que la aguja fuera "limpiada" al ser inyectada y de nuevo extraída del siguiente punto de inyección.

Claramente, algunas de las afirmaciones que hemos presentado aquí con respecto a la transmisión de PRRSV por agujas es pura especulación. Y cualquier experimento para determinar definitivamente las probabilidades, especialmente con respecto a la transmisión entre nulíparas y múltiparas, sería prohibitivamente caro. Pero hay un experimento relativamente barato que arrojaría alguna luz sobre esta cuestión. Las agujas utilizadas para inyecciones en lechones, nulíparas o múltiparas infectadas con PRRSV se podrían enjuagar en un medio de cultivo celular, siendo a continuación utilizado en un test mediante cultivo celular para la detección de virus infectivo. Mediante este procedimiento sería posible determinar si la contaminación de las agujas es un evento raro o frecuente y la relación (si la hubiera) entre el título de virus detectado en la sangre (y, por inferencia, en los tejidos) y la probabilidad de contaminación. Si, por ejemplo, la contaminación fuera infrecuente o incluso indetectable cuando las agujas se retiran del punto de inyección, aún habiendo altos títulos de virus circulando por el animal, probablemente podríamos estar más relajados con respecto a este modelo de transmisión.

### ALGUNOS COMENTARIOS FINALES

En las secciones anteriores hemos intentado exponer que sabemos, o al menos hemos especulado, acerca de algunas cuestiones relacionadas con la prevención y el control del PRRS. Desafortunadamente, la enfermedad continúa teniendo un fuerte impacto económico en la industria porcina de todo el mundo y qué podemos hacer para reducir sus efectos negativos sobre la producción porcina no está del todo claro. Recientemente ha habido un incremento sustancial en los recursos destinados tanto por el gobierno como por la industria en Estados Unidos para la investigación del PRRS. La esperanza es que este esfuerzo adicional haga algo más que aumentar nuestro conocimiento actual. En este punto parece que un mejor control de este virus de algún modo poco convencional y una prevención mejor del síndrome respiratorio y reproductivo con el que se asocia requerirá algunas ideas nuevas e innovadoras, o como mínimo alguna reestructuración de nuestras estrategias actuales, que en algunos casos están muy condicionadas por las estrategias exitosas en el control o prevención de otras enfermedades porcinas.

### REFERENCIAS

1. Benfield DA, Nelson E, Steffen M, Rowland R. Transmission of PRRSV by artificial insemination using extended semen seeded with different concentrations of PRRSV. Proceeding of the Annual Meeting of the American Association of Swine Practitioners 2000. p. 405-8.
2. Forsberg R, Storgaard T, Nielsen HS, Oleksiewicz MB, Cordoli P, Sala G, Hein J, Botner A. The genetic diversity of European type PRRSV is similar to that of the North American type but is geographically skewed within Europe. *Virology* 2002; 299(1): 38-47.
3. Hill HT, Mulford JA, Kaisand JJ, Holtcamp A, Reyes C. PRRS control: To hell and back. Proceeding of the Annual Meeting of the American Association of Swine Veterinarians 2004. p. 369-75.
4. Kristensen CS, Botner A, Takai H, Nielsen JP, Jorsal SE. Experimental airborne transmission of PRRS virus. *Vet Microbiol* 2004; 99(3-4): 197-202.
5. Martelli P. Do recent epizootics of European PRRS indicate the emergence of more virulent strains of the causative virus? Proceeding SEPOR. 2004.
6. Mengeling WL, Lager KM, Vorwald AC. Diagnosis of porcine reproductive and respiratory syndrome. *J Vet Diagn Invest* 1995; 7: 3-16.
7. Mengeling WL, Lager KM, Vorwald AC, Koehler KJ. Strain specificity of the immune response of pigs following vaccination with various strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Microbiol* 2003; 93: 13-24.
8. Otake S, Dee SA, Rossow KD. Transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by needles. *Vet Rec* 2002; 150: 114-5.
9. Wills RW, Zimmerman JJ, Swenson SL, et. al., Transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by direct close or indirect contact. *Swine Health and Production* 1997; 5(6): 213-8.
10. Yoon KJ, Zimmerman JJ, Chang CC, Cancel-Tirado S, Harmon KM, McGinley MJ. Effect of challenge dose and route on porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection in young swine. *Vet Res* 1999; 30 (6): 629-38.