Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Actualización de circovirus porcino 2 (PCV2): diversidad genética, manifestaciones clínicas y vacunas comerciales disponibles en el Perú

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria

AUTOR

Mayumi GARCILAZO SALAZAR

ASESOR

Mg. Mercy Gisela RAMÍREZ VELÁSQUEZ

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Garcilazo, M. (2024). *Actualización de circovirus porcino 2 (PCV2): diversidad genética, manifestaciones clínicas y vacunas comerciales disponibles en el Perú*. [Tesina de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Mayumi Garcilazo Salazar
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	74243853
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Mercy Gisela Ramírez Velásquez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10713781
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-4082-769X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Abelardo Lenin Maturrano Hernández
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	15725076
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Luis Ramiro Luna Espinoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41958220
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Raúl Héctor Rosadio Alcántara
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08661836
Datos de investigación	

Línea de investigación	B.4.4.7. Medicina y animales mayores
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Edificio: Facultad de Medicina Veterinaria País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Urbanización: Cahuache Calle: Av. Circunvalación 28 Latitud: -12.082772 Longitud: -76.9851546
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Dic 2023 – Abril 2024 2023 - 2024
URL de disciplinas OCDE	Ciencia veterinaria https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL

En el aula Posgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día lunes 13 de mayo de 2024, a las 10**:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral **Nº014-PROGR-TUTORIA /FMV-2024**, integrado por los siguientes profesores:

Blgo. Dr. MATURRANO HERNÁNDEZ ABELARDO LENIN	**Presidente del Jurado**
MV. Mg. RAMIREZ VELÁSQUEZ MERCY GISELA	**Tutora**
MV. Dr. LUNA ESPINOZA LUIS RAMIRO	**Miembro del Jurado**
MV. PhD. ROSADIO ALCÁNTARA RAUL HECTOR	**Miembro del Jurado**

Luego de la instalación del Jurado a cargo del Presidente y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Doña: **MAYUMI GARCILAZO SALAZAR**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria, procedió a la sustentación pública de la Tesina:

"ACTUALIZACIÓN DE CIRCOVIRUS PORCINO 2 (PCV2): DIVERSIDAD GENÉTICA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y VACUNAS COMERCIALES DISPONIBLES EN EL PERÚ"

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Tutor y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de dieciocho **(18)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesina, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIA** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que esta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **11:40 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de la Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

……
Maturrano Hernández Abelardo Lenin**:** Blgo.Dr. Prof. Principal, DE

UNMSM
Firmado digitalmente por RAMIREZ VELASQUEZ Mercy Gisela FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 30.05.2024 17:24:42 -05:00

……
Ramírez Velásquez Mercy Gisela : MV. Mg. Prof. Asociado, DE

……
Luna Espinoza Luis Ramiro: MV. Dr. Prof. Auxiliar, DE

UNMSM
Firmado digitalmente por ROSADIO ALCANTARA Raul Hector FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 31.05.2024 13:37:30 -05:00

……
Rosadio Alcántara Raúl Héctor: MV. PhD. Prof. Principal, TC

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo **Mercy Gisela Ramírez Velásquez** en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal **No 014-PROGR-TUTORIA /FMV-2024** del **Programa de Tutoría en Investigación por la modalidad de Examen de Aptitud Profesional para optar el Título Profesional de Médico Veterinario**, cuyo título es: ***"Actualización de Circovirus porcino 2 (PCV2): diversidad genética, manifestaciones clínicas y vacunas comerciales disponibles en el Perú"***, presentado por la bachiller **Mayumi Garcilazo Salazar** para optar el título de **Médico Veterinario,** CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 17% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.



DNI: 10713781

Mercy Gisela Ramírez Velásquez

A mis padres, tíos y hermanos
por su amor incondicional
y apoyo constante durante
cada etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Mercy, mi asesora, por recibirme en el laboratorio de virología, brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo bajo su asesoría y estar al pendiente para que este se desarrolle de la mejor manera.

A los doctores Lenin Maturrano, Raúl Rosadio, Luis Luna, por la disponibilidad, el tiempo y las observaciones dadas para presentar este trabajo.

A la empresa Protein Group, y todas las personas quienes la conforman, por hacer que ame mi trabajo, ame la porcicultura y brindarme la oportunidad de trabajar con personas maravillosas.

A Rosita, la amiga que obtuve en el diplomado en la UNALM, una ingeniera que tiene alma de veterinaria, por su amistad y apoyo incondicional durante todo este tiempo desde que la conocí.

Índice de contenido

DEDICATORIA ..... **ii**

AGRADECIMIENTOS ..... **iii**

RESUMEN ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

LISTA DE CUADROS ..... **ix**

LISTA DE FIGURAS ..... **x**

I. INTRODUCCIÓN 1

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 3

2.1 Antecedentes Históricos 3

2.2 Etiología del circovirus porcino tipo 2 (PCV2) 5

2.2.1 El virus 5
2.2.2 Estructura del virus 5
2.2.3 Organización del genoma 6
2.2.4 Replicación del virus 8
2.2.5 Genotipos 11
2.2.6 Propiedades fisicoquímicas 13

2.3 Epidemiología 14

2.3.1 Distribución geográfica de PCV2 14
2.3.2 Especies susceptibles 16
2.3.3 Transmisión 16
2.3.3.1 Transmisión horizontal 16
2.3.3.2 Transmisión vertical 17
2.3.4 Factores de riesgo 18
2.3.4.1 Factores dependientes del virus 18
2.3.4.2 Factores dependientes del huésped 20
2.3.4.3 El factor de las coinfecciones 21
2.3.4.4 Efecto del estado inmune 22

2.4 La enfermedad 24

2.4.1 Patogenia 24
2.4.2 Respuesta inmune 28

2.4.2.1 Respuesta inmune frente a PCV2 ..... *28*
2.4.2.2 Interacción del virus y el sistema inmune en PCVD *29*
2.4.3 Signos clínicos 31
2.4.3.1 Infección subclínica por PCV2 (PCV2-SI) *31*
2.4.3.2 Enfermedad sistémica por PCV2 (PCV2-SD) *31*
2.4.3.3 Enfermedad reproductiva por PCV2 (PCV2-RD) *32*
2.4.3.4 Síndrome de dermatitis y nefropatía porcina (PDNS) *33*
2.4.3.5 Enfermedad respiratoria asociada a PCV2 (PCV2-LD) *34*
2.4.3.6 Enteritis asociada a PCV2 (PCV2-ED) *35*
2.4.4 Lesiones y hallazgos patológicos 35
2.4.4.1 Linfadenitis necrotizante *38*
2.4.4.2 Vasculitis/Linfangitis *38*
2.4.4.3 Miocarditis necrosante o fibrosante *38*
2.4.4.4 Lesiones cerebrales *38*
2.5 Diagnóstico 39
2.5.1 Técnicas de laboratorio para detectar PCV2 39
2.5.1.1 Hibridación in situ e Inmunohistoquímica *39*
2.5.1.2 Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) *41*
2.5.1.3 Reacción en cadena de la polimerasa estándar (PCR) *41*
2.5.2 Técnicas de laboratorio para detectar anticuerpos frente al PCV2 42
2.5.3 Diagnóstico diferencial 42
2.6 Prevención y control 43
2.6.1 Medidas de manejo 44
2.6.2 Control de coinfecciones 44
2.6.3 Control de calidad de cría y semen. 44
2.6.4 Vacunación 45
2.6.4.1 Vacunación de nulíparas, multíparas y verracos. *49*
2.6.4.2 Vacunación de lechones *50*
2.7 Situación sanitaria del Circovirus porcino (PCV2) en el Perú 51
III. MÉTODOS 55
3.1 Metodología 55
IV. CONCLUSIÓN 56
V. LITERATURA CITADA 57
ANEXOS 77

ANEXO 1 Reporte epidemiológico 2023 del SENASA de casos positivos a Circovirus Porcino en el Perú……...……..78

ANEXO 2 Algoritmo: Cuándo sospechar de un caso de infección por circovirus tipo 2 (PCV2) SENASA…….....81

RESUMEN

La circovirosis porcina es una enfermedad de gran relevancia a nivel mundial. El agente etiológico es el Circovirus porcino tipo 2 (PCV2), un virus ADN monocatenario circular que pertenece a la Familia *Circoviridae*, género *Circovirus* y que actualmente presenta ocho genotipos virales (PCV2a-PCV2h). El PCV2 ocasiona diversas manifestaciones clínicas en cerdos de todas las edades, siendo la más estudiada el Síndrome de desmedro multisistémico posdestete (PDWS o PCV2-SD) que causa en cerdos de seis a catorce semanas pérdida de peso, dificultad respiratoria y diarrea. Para su prevención, están disponibles en el país cuatro vacunas comerciales de los Laboratorios Ceva, Boehringer Ingelheim, MSD y Zoetis que son utilizadas para reducir la excreción viral, la presentación clínica y las lesiones causadas por PCV2. En el Perú, el PCV2 es una enfermedad de notificación obligatoria ante el SENASA por las pérdidas económicas y productivas que ocasiona al productor porcícola nacional. Durante el 2023, el SENASA informó de 90 brotes en diferentes regiones del país, a pesar de estar disponible la adquisición de vacunas comerciales, como medida de prevención. Por esta razón el objetivo del estudio es actualizar la información sobre PCV2 poniendo énfasis en su diversidad genética, manifestaciones clínicas y vacunas comerciales disponibles en el Perú. Esta revisión se llevó a cabo mediante una exhaustiva búsqueda bibliográfica procedente de artículos científicos publicados en revistas indexadas y revisadas por pares en los últimos años. Esta revisión pretende ser de ayuda y de consulta para todos los interesados en el conocimiento de PCV2.

Palabras claves: Circovirus porcino, PCV2, PCVD, PCV2-SD, cerdos, Perú.

ABSTRACT

Porcine circovirus is a disease of great global relevance. The etiological agent is Porcine Circovirus type 2 (PCV2), a single-stranded circular DNA virus belonging to the *Circoviridae* family, *Circovirus* genus, which currently presents eight viral genotypes (PCV2a-PCV2h). PCV2 causes various clinical manifestations in pigs of all ages, with the most studied being Post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS or PCV2-SD), which causes weight loss, respiratory difficulty, and diarrhea in pigs aged six to fourteen weeks. For its prevention, four commercial vaccines from Ceva, Boehringer Ingelheim, MSD, and Zoetis laboratories are available in the country, which are used to reduce viral shedding, clinical presentation, and lesions caused by PCV2. In Peru, PCV2 is a notifiable disease to SENASA due to the economic and productive losses it causes to the national pork producer. During 2023, SENASA reported 90 outbreaks in different regions of the country, despite the availability of commercial vaccines as a preventive measure. Therefore, the objective of the study is to update the information on PCV2, with emphasis on its genetic diversity, clinical manifestations, and commercial vaccines available in Peru. This review was carried out through an exhaustive bibliographic search of scientific articles published in peer-reviewed journals in recent years. This review aims to be helpful and informative for all those interested in PCV2 knowledge.

Keywords: Porcine Circovirus, PCV2, PCVD, PCV2-SD, pigs, Peru.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Nomenclatura propuesta para la subclasificación del PCV2. Adaptado de Grau-Roma y colaboradores (2011) 13

Cuadro 2. Agentes coinfectantes para el desarrollo de la PCVD. Modificado de Grau-Roma y colaboradores (2011) 22

Cuadro 3. Principales lesiones macroscópicas e histopatológicas de las PCVD. Adaptado de Segalés (2012, 2017). 36

Cuadro 4. Principales vacunas comerciales en el Perú, adaptado de Segalés (2017) 46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Reconstrucción tridimensional (A) del PV2 utilizando criomicroscopía electrónica y micrografía electrónica de transmisión con tinción negativa del PCV2 (B). 6

Figura 2. Representación esquemática del genoma del PCV2 y de los cuatro ORF productores de proteínas (Segalés, 2017). 8

Figura 3. Modelo de morfogénesis viral para el PCV2 (Rodríguez-Cariño, 2012).....10

Figura 4. Diagrama simplificado del ciclo de replicación viral del circovirus porcino (Rowell, 2019).....11

Figura 5. Los países resaltados en rojo son aquellos donde se han identificado el síndrome de emaciación multisistémica porcina (PMWD).....14

Figura 6. Distribución geográfica de los principales grupos de PCV2 (Franzo y Segalés, 2018) 15

Figura 7. Representación esquemática de la patogenia del PCV2 en infecciones posnatales. Adaptado de Segalés (2017).....27

Figura 8. Cerdo afectado por PCV2-SD (izquierda) comparado con un cerdo sano de la misma edad (derecha) (Segalés et al., 2019).....32

Figura 9. Fetos momificados de distintos tamaños debido a una infección intrauterina por PCV2 (Segalés, 2017). 33

Figura 10. Cerdo afectado por PDNS (Segalés et al., 2019). 34

Figura 11. Antígeno de PCV2 (tinción marrón) dentro del citoplasma de células similares a macrófagos de un pulmón de cerdo infectado con PCV2, inmunohistoquímica (Opriessnig et al., 2007).....40

Figura 12. Presencia de ADN de PCV2 en el citoplasma de células gigantes multinucleadas y macrófagos (células teñidas en azul) en un ganglio linfático de cerdo afectado por PCV2-SD, hibridación in situ (Segalés et al., 2019). 41

Figura 13. Departamentos registrados con brotes en el año 2023, SENASA (2023). 52

Figura 14. Distribución del número de brotes reportados de circovirus porcino en al año 2023 por departamentos, SENASA (2023).....53
Figura 15. Distribución del número de casos reportados de circovirus porcino en al año 2023 por departamentos, SENASA (2023).....53

I. INTRODUCCIÓN

La porcicultura en el Perú concentra más del 75% de su producción en la crianza intensiva, seguida de la producción rural y la semi intensiva (Torero, 2023), la población de cerdos al año 2020 fue de 3.26 millones siendo Lima (45%) con la mayor participación en la producción de carne porcino seguida de La Libertad (11%) y Arequipa (7%), en el país la carne de cerdo es la tercera más consumida después de pollo y el vacuno con un 5.6 kg/año *per cápita* (MINAGRI, 2020), sin embargo, la Asociación Peruana de Porcicultores reportó un consumo de 9.7 kg/año *per cápita* en el 2022 y con una proyección de 12.5kg/año *per cápita* para el 2025 (Torero, 2023).

El circovirus porcino 2 (PCV2) es un virus ubicuo a nivel mundial que afecta tanto a cerdos jóvenes como adultos, causando grandes pérdidas económicas que han sido calculados por la Unión Europea entre 562 y 900 millones de euros por año (Alarcón *et al*., 2013). La importancia sobre el complejo de enfermedades que ocasiona ha ido en aumento en los últimos años (Villa *et al*., 2013; Leiva *et al*., 2020). El PCV2 a pesar de ser un virus pequeño (12 a 23 nm de diámetro) sin envoltura externa, resistente, icosaédrico y de cadena simple de ADN tiene una alta tasa de sustitución de nucleótidos y una alta probabilidad de mutaciones (Martínez y Segalés, 2017; Gómez *et al.,* 2020; Leiva *et al*., 2020). Asimismo, se han identificado cuatro genotipos virales principales PCV2a, PCV2b, PCVc, PCVd (Wei *et al*., 2013; Neira *et al*., 2017) y recientemente se han propuesto otros adicionales PCV2e y PCV2f, PCV2g, PCV2h (Correa-Fiz *et al*., 2018; Franzo y Segalés, 2018)

Este virus rara vez causa enfermedad clínica por sí sola, las diversas manifestaciones clínicas de la infección por PCV2 en cerdos de todos los grupos de edad se han resumido como “Enfermedad por circovirus porcino” (PCVD) en Europa y como “Enfermedad asociada al circovirus porcino” (PCVAD) en América del Norte (Opriessnig y Halbur, 2012).

La transmisión de PCV2 se realiza principalmente de forma horizontal y directa a través de la vía oro-nasal, aunque se ha documentado la transmisión transplacentaria en condiciones experimentales (Park *et al*., 2005). Este virus, exhibe una eliminación a través de la orina, las heces y las secreciones nasales y orales, subrayando así la importancia de comprender estas vías de excreción para diseñar efectivos programas de control y prevención de la infección por PCV2 (Guillermo *et al*., 2011).

En el Perú, el PCV2 se encuentra en la “Lista de enfermedades de notificación obligatoria de animales terrestres en territorio Nacional” (MIDAGRI, 2023), siendo una enfermedad de notificación obligatoria ante el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA) por el impacto económico y productivo que ocasiona a los productores porcícolas del país. Por esta razón, el objetivo de la presente revisión es actualizar la información sobre Circovirus porcino 2 (PCV2) poniendo énfasis en su diversidad genética, manifestaciones clínicas y vacunas comerciales disponibles en el país.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Antecedentes Históricos

El circovirus porcino (PCV, por sus siglas en inglés, Porcine Circovirus) fue documentado inicialmente hace más de 50 años como un contaminante de la línea celular de riñón porcino PK-15(ATCC-CCL31) en 1974 (Tischer *et al.,* 1974), posteriormente en condiciones experimentales el aislado de PCV1 derivado de PK-15, se consideró no patógeno (Tischer *et al.,* 1986).

A finales de la década de 1990, surgió una variante del circovirus porcino (PCV) que se vinculó con un síndrome de enfermedad recién identificado en cerdos, denominado síndrome de emaciación multisistémica posdestete (PMWS) (Allan *et al*., 1998), un nuevo síndrome multifactorial descrito inicialmente en 1991 en Canadá (Clarck,1997). Los análisis de secuenciación del PCV asociado al PMWS revelaron marcadas diferencias filogenética y serológica del contaminante del cultivo celular PK-15. Para establecer una distinción entre ellos, se designó al PCV patógeno asociado al PMWS como circovirus porcino tipo 2 (PCV2), y al PCV no patógeno se le asignó la denominación de circovirus porcino tipo 1 (PCV1) (Meehan *et al*., 1998).

Estudios realizados de forma retrospectiva, en tejido y sueros archivados, en los últimos años, han revelado la posible presencia de PCV2 en la población porcina de diferentes países mucho antes de la primera descripción oficial (Quesada, 2015).

Antes de la aparición del PMWS en la década de 1990, se identificaron retrospectivamente casos aislados de PMWS en muestras de tejidos almacenados. Estos tejidos, fijados con formalina, provenían de 68 casos porcinos remitidos a un laboratorio en Inglaterra entre 1970 y 1997 (Grierson *et al.,* 2004). Se encontraron ácidos nucleicos específicos de PCV2 en el 41% (9/22) de las muestras de la década de 1990, en el 31% (4/13) de las muestras de la década de 1980 y en el 32% (8/25) de las muestras de la década de 1970, por otro lado el análisis de la secuenciación de PCV2 realizado en cinco muestras de tejidos almacenados reveló una estrecha similitud con los aislamientos de PCV2 obtenidos de un caso de Síndrome de Dermatitis y Nefropatía Porcina (PDNS) en el año 2000, lo que sugiere la presencia de un aislamiento similar de PCV2 en la población porcina del Reino Unido desde hace varios años (Grierson *et al.,* 2004).

Otro estudio en el Reino Unido, específicamente en Irlanda del Norte, se tenían sueros porcinos recopilados entre el año 1973 y 1999, en los que se observó la presencia de anticuerpos contra PCV2 en el mayor porcentaje de las muestras. El porcentaje de sueros que demostraron seropositividad para PCV2 indicaron una mayor incidencia en las muestras recolectadas en los años 1988 (100%, 80/80) y 1999 (92.1%, 129/140) en comparación con los años 1973 (69.1%, 56/80), 1981 (61.3%, 49/80) y 1984 (55%, 44/80) (Walker *et al.,* 2000).

En España utilizaron 189 muestras de tejidos y 388 sueros almacenados y recolectados entre 1985 y 1997 con el objetivo de identificar la presencia de ADN de PCV2 mediante la técnica de *hibridación in situ* (ISH), así como la presencia de anticuerpos específicos de PCV2 mediante la técnica Inmunoperoxidasa Monoclonal y Policlonal (IPMA) mostró que el 41.3% (78/189) de los tejidos almacenados resultaron positivos en ISH para PCV2, mientras que el 72.7% (282/388) de los sueros mostraron positividad en IPMA (Rodríguez-Arrioja *et al*., 2003).

El alcance clínico-patológico de la infección por PCV2 se ha ampliado desde 1991 (Segalés *et al.,* 2005; Opriessnig *et al.*, 2007) alcanzando proporciones epidémicas continentales en Europa y el sudeste asiático en el año 2004 y en el 2005 en las Américas, aparte del PMWS, el virus está asociado con una serie de afecciones conocidas colectivamente como enfermedades por circovirus porcino (PCVD) en Europa (Segalés

et al., 2005) o enfermedad asociada al circovirus porcino (PCVAD) en América del Norte (Opriessnig *et al*., 2007). Con la introducción de las vacunas contra el PCV2, el debate sobre el "efecto de causalidad" de la PCV2 terminó, sin embargo, persiste la incógnita sobre qué desencadenó la transición de una infección viral de carácter endémico a una situación epizoótica, quedando aún sin respuesta.

2.2 Etiología del circovirus porcino tipo 2 (PCV2)

2.2.1 El virus

Según el comité internacional de taxonomía del virus (ICTV) el PCV2 pertenecer al *Phylum Cressdnaviricota*, Clase *Arfiviricetes*, Orden *Cirlivirales*, Familia *Circoviridae*, en esta familia se encuentran dos géneros el *Cyclovirus* y el *Circovirus*, dentro de este último se encuentran las especies de circovirus porcino (ICTV, 2022).

El término "Circo" en Circovirus refiere a la forma circular del genoma viral, el género *Circovirus* en la actualidad alberga 60 diversas especies, dentro de los más reconocidos tenemos al virus de la enfermedad del pico y las plumas (BFDV), circovirus canario, circovirus del ganso, circovirus de la paloma, tentativamente circovirus asociado al pato, circovirus del pinzón y circovirus de la gaviota, entre las diversas especies asociadas con los cerdos, se encuentran el PCV1, PCV2, PCV3 y PCV4 (Opriessnig *et al*., 2007; Franzo y Segalés, 2021).

2.2.2 Estructura del virus

El virus carece de envoltura y exhibe simetría icosaédrica, con un tamaño que se informa en un rango de 12 a 25 nm de diámetro (Franzo *et al*., 2015a). La reconstrucción cristalográfica tridimensional del PCV2 ha revelado una estructura icosaédrica que alberga 60 moléculas de proteína de la cápside organizadas en 12 unidades agrupadas en pentámeros (Figura 1) (Franzo y Segalés, 2021).

La proteína de la cápside del PCV2 desempeña un papel crucial al unirse a los glicosaminoglicanos de heparán sulfato y condroitina sulfato B en la superficie celular. Un estudio estructural reciente indica que cada subunidad puede tener hasta cinco sitios de unión para la heparina, aunque solo uno se ocupa a la vez. Esto sugiere que cada cápside podría formarse con una combinación única de subunidades ligadas a heparina.

Además, la región N-terminal de la proteína contiene aminoácidos básicos, probablemente implicados en la interacción y empaquetamiento del ADN, proporcionando información valiosa sobre la infección y la replicación viral (Franzo y Segalés, 2021).

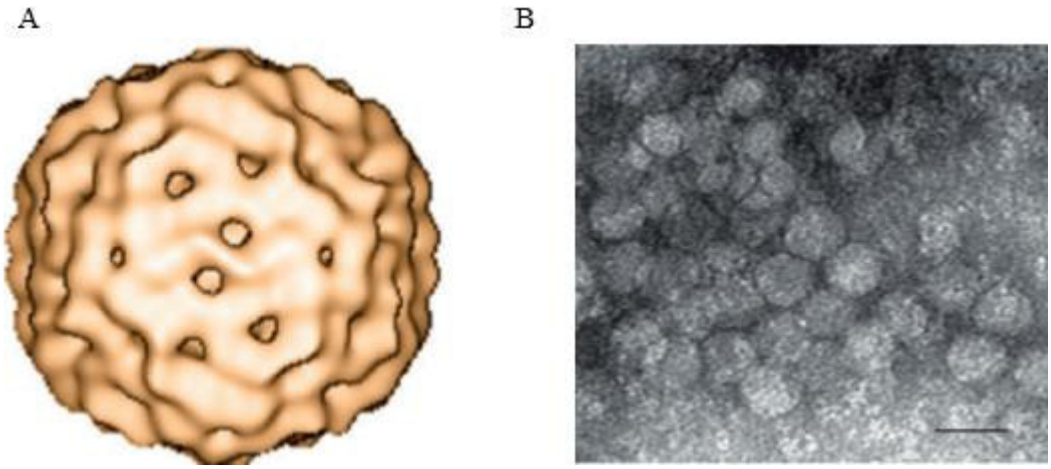

Figura 1. Reconstrucción tridimensional (A) del PV2 utilizando criomicroscopía electrónica y micrografía electrónica de transmisión con tinción negativa del PCV2 (B).

2.2.3 Organización del genoma

El PCV2 es un virus cuyo material genético consiste en ADN monocatenario circular con una longitud de 1766 a 1768 nucleótidos, ocupando un espacio de 1.7 a 2.1 kilobases (kb) aproximadamente (Opriessnig *et al*., 2007; Martínez y Segalés, 2017; Gómez *et al*., 2020). El examen genómico de PCV2 de animales, independientemente de su estado de salud, a nivel mundial, ha revelado que todos comparten una filogenia que muestra una similitud en la secuencia de nucleótidos superior al 94% (Larochelle *et al*., 2002).

Una vez que el PCV infecta la célula, el ADN de cadena simple se transforma en una forma intermedia de ADN de doble cadena conocida como forma replicativa (RF, por sus siglas en inglés, *replicative form*). La replicación del virus sigue una estrategia ambisentido, con genes codificados tanto en la cadena vírica (positiva) como en la complementaria (negativa). Aunque los genes del PCV2 están organizados en 11 marcos

de lectura abiertos (ORF, del inglés *open reading frame*) aparentes, hasta la fecha solo se ha documentado la expresión de proteínas en cuatro de ellos (Figura 2) (Segalés, 2017):

- El ORF1 (gen *Rep*) se encuentra en la cadena positiva y con orientación horaria, codifica las proteínas no estructurales replicasas Rep de 314 aminoácidos(aa) y Rep' de 178 aa de longitud (Franzo *et al.,* 2015a)
- El ORF2 (gen *Cap*) está en la cadena complementaria y orientado en sentido antihorario; codifica la única proteína estructural, la cápside (Cap). Compuesta por 233-234 aa. Esta proteína es considerada la más inmunógena. Varias de las vacunas comerciales contienen solo esta proteína como elemento inmunógeno (vacunas de subunidades) (Franzo *et al*., 2015a; Correa-Fiz *et al*., 2018).
- El ORF3 se encuentra completamente superpuesto con el gen ORF1, localizado en la cadena complementaria y orientado en sentido antihorario. Codifica una proteína no estructural de 105 aa. En condiciones *in vitro,* la proteína ORF3 participa en la apoptosis de las células PK-15 provocada por el virus. También se ha publicado recientemente que al inocular lechones con PCV2 mutante carente de ORF3, la virulencia era menor en comparación con el virus natural de PCV2 (Gao *et al.,* 2014).
- El ORF4 se encuentra incluido en el ORF3, de sentido antihorario, con aproximadamente 59 aa de longitud; denominada como gen de supresión de apoptosis porque codifica una proteína nueva aparentemente capaz de anularla (Gao *et al.*, 2014).

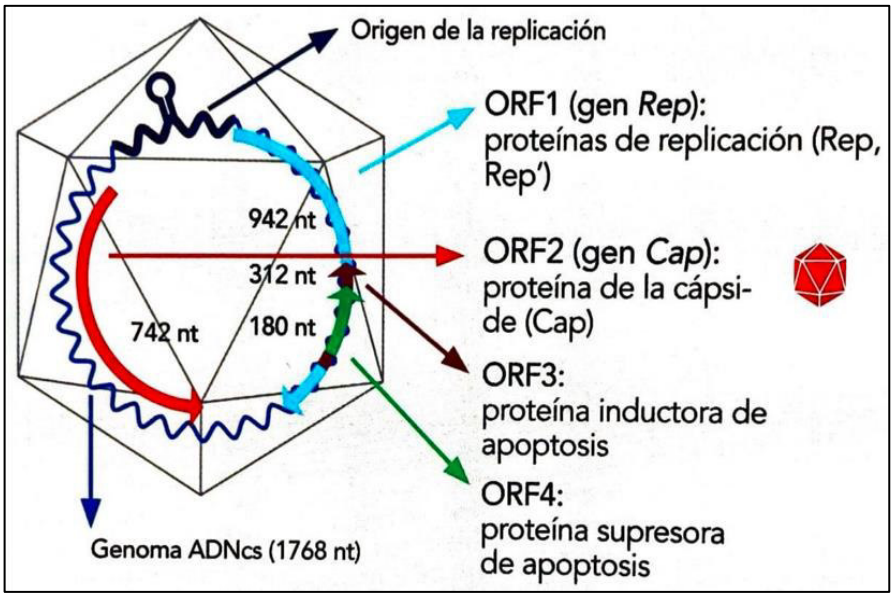

Figura 2. Representación esquemática del genoma del PCV2 y de los cuatro ORF productores de proteínas (Segalés, 2017).

En el año 2000 se realizó un estudio de tipo longitudinal donde de forma experimental se infectan a una muestra de cerdos con PCV2, como consecuencia éstos desarrollaron anticuerpos hacia tres polipéptidos específicos del virus, con masas moleculares aproximadas de 28, 28.5 y 35 kDa. Se propuso que las proteínas de 28 y 35 kDa podrían ser productos de ORF2 y ORF1, respectivamente. Notablemente, el producto de 28 kDa demostró ser la más específica e inmunogénica, sugiriendo que podría servir como la base antigénica clave para el desarrollo de pruebas diagnósticas destinadas a detectar anticuerpos específicos contra PCV2 (Pogranichnyy *et al.,* 2000).

El ADN de los Circovirus presenta un patrón no nucleotídico que marca el origen de la replicación (ori). Las proteínas Rep inducen una incisión en la cadena de sentido del virión, específicamente entre las posiciones 7 y 8 de este patrón, dando inicio al proceso de replicación del genoma del circovirus mediante la replicación en círculo rodante (RCR) (Breitbart *et al.*, 2017; Franzo y Segalés, 2021).

2.2.4 Replicación del virus

Desde la aparición de la enfermedad, diferentes investigaciones han tratado de explicar parcialmente la morfogénesis del PCV2 y su relación con las células, uno de los estudios realizado por un grupo de investigadores en Bélgica, mencionan y proponen que la

internalización del virus se da a través de vesículas endocíticas una vez que el mismo virus se adhiere a la superficie celular, se cree que esta fase tarda entre 0 a 6 horas y en ella probablemente participan organelas como los lisosomas (Rodríguez-Cariño, 2012).

Rodríguez-Cariño (2012) expone la morfogénesis viral para el PCV2 utilizando microscopía electrónica para dilucidar el ciclo de replicación del virus.

Modelo de morfogénesis viral para el PCV2:

La Figura 3 explica gráficamente la propuesta para la morfogénesis de la infección por PCV2.La primera fase se describe como la fase citoplasmática que puede durar de 0 a 12 horas post infección (hpi), el virus ingresa por endocitosis y posteriormente se forman inclusiones intracitoplasmáticas (ICI1) , dentro de esta fase las partículas virales pueden adherirse a la mitocondria, es importante puntualizar que la mitocondria pose elementos moleculares y estructurales que pudieran facilitar la replicación viral, y luego ingresar dentro de ella para posteriormente llegar al núcleo. En la siguiente fase, llamada fase nuclear, se observaron diferentes inclusiones intranucleares (INI), pasado las 24 hpi, las INIs se localizan cerca a la membrana nuclear, ensamblándose y encapsidándose nuevos viriones, todo esto con la participación de elementos nucleares aún no definidos, pero sí con membrana nuclear y proteínas procedentes del citoplasma. Los viriones nuevos "inmaduros" salen del núcleo, ocurre una segunda fase citoplasmática en asociación esta vez con orgánulos como el aparato de golgi (AG) y el retículo endoplasmático rugoso (RER), llegado a este punto se forman nuevas inclusiones intracitoplasmáticas (ICI2), que posteriormente pueden tomar diferentes rutas para favorecer la salida de los nuevos viriones de la célula y de esta forma concluir con la replicación viral, para esto el autor menciona 3 diferentes alternativas:

a) Los viriones maduros se acercan como "paquetes" a la membrana de la célula afectada y salen de ella por gemación, pero antes de que esto ocurra el ICI2 sufre una transformación a una más simple denominada ICI3*.

b) Al igual que la primera alternativa, los ICI2 pueden desagregarse, pero esta vez los viriones maduros pueden salir por exocitosis.

c) Otra forma en la cual el virión logra salir de la célula infectada es que se forman ICIs mucho más grandes y complejos, a éstos se denominaron ICI3**, junto con otras alteraciones subcelulares, hacen que la célula se rompa "lisis" y posteriormente se liberan los viriones maduros junto con los inmaduros.

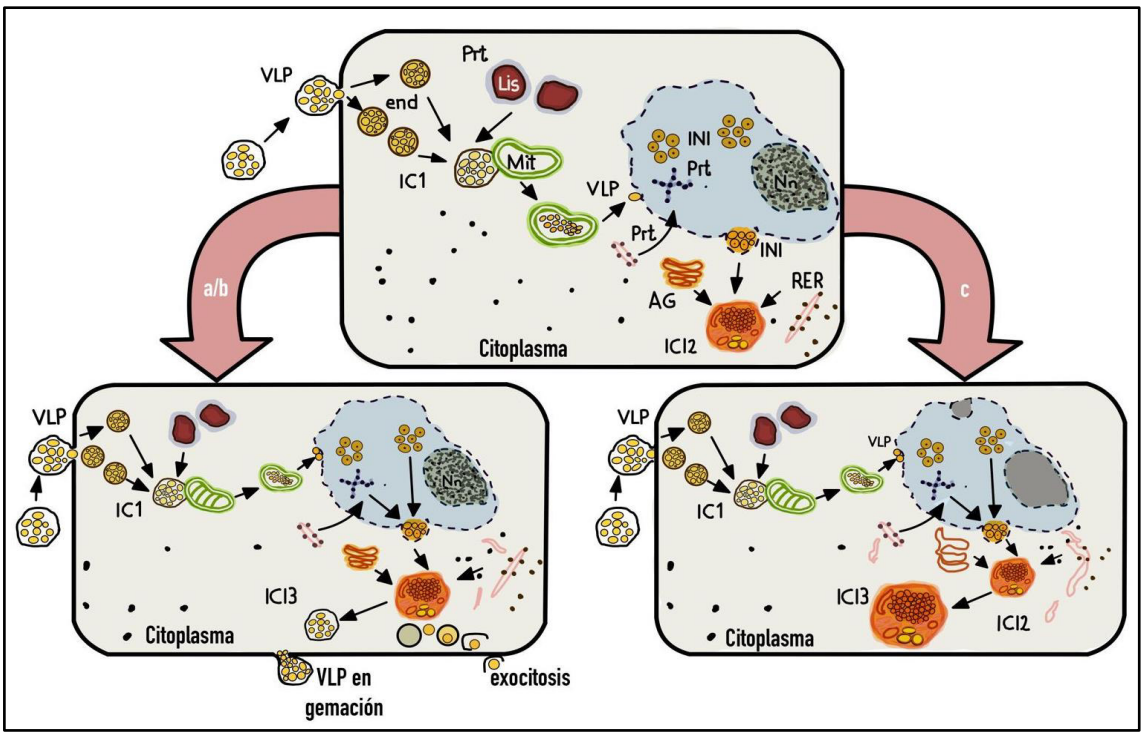

Figura 3. Modelo de morfogénesis viral para el PCV2 (Rodríguez-Cariño, 2012). VLP: grupo de partículas virales, end: ensodomas, IC1: inclusiones citoplasmáticas 1, Lis: lisosomas, Mit: mitocondria, INI: inclusiónes intracelulares, Nn: nucleolos, Prt: proteínas, IC2: inclusiones citoplasmáticas 2, IC3: inclusiones citoplasmáticas 3, exos: exosomas, RER, retículo endoplasmático rugoso, AP: aparato Golgi.

Otra investigación publicada por Rowell (2019), nos brinda luces sobre los posibles agentes implicados en la replicación viral. En este estudio menciona que el virus infecta a la célula uniéndose a los glicosaminoglicanos (GAG) (Figura 4), el sulfato de heparina y el sulfato de condroitina B, estos eventos desencadena una endocitosis mediada por clatrinas, el virus se encuentra dentro de endosomas, éstas al estar acidificadas junto con la interacción con serina proteasa hace que PCV2 salga y posteriormente se localiza en el

núcleo mediante la secuencia de localización nuclear o en las mitocondrias mediante la secuencia de localización mitocondrial (MLS), ambas secuencias se encuentran en la proteína Cap. Cuando el virus ingresa al núcleo, las ADN polimerasas de la célula hospedadora convierten el genoma viral en un intermediario bicateriano y comienza la síntesis de proteínas. Las proteínas Rep y Rep' son transportadas al núcleo, donde se unen al origen de replicación y dividen el ADN bicatenario para iniciar el proceso de replicación en círculo rodante. Cada genoma viral se escinde y empaqueta individualmente en viriones dentro del núcleo. Se postula que la liberación del virus está asociada con la muerte celular, aunque aún hay controversia en cuanto al mecanismo exacto de la muerte celular inducida por el virus.

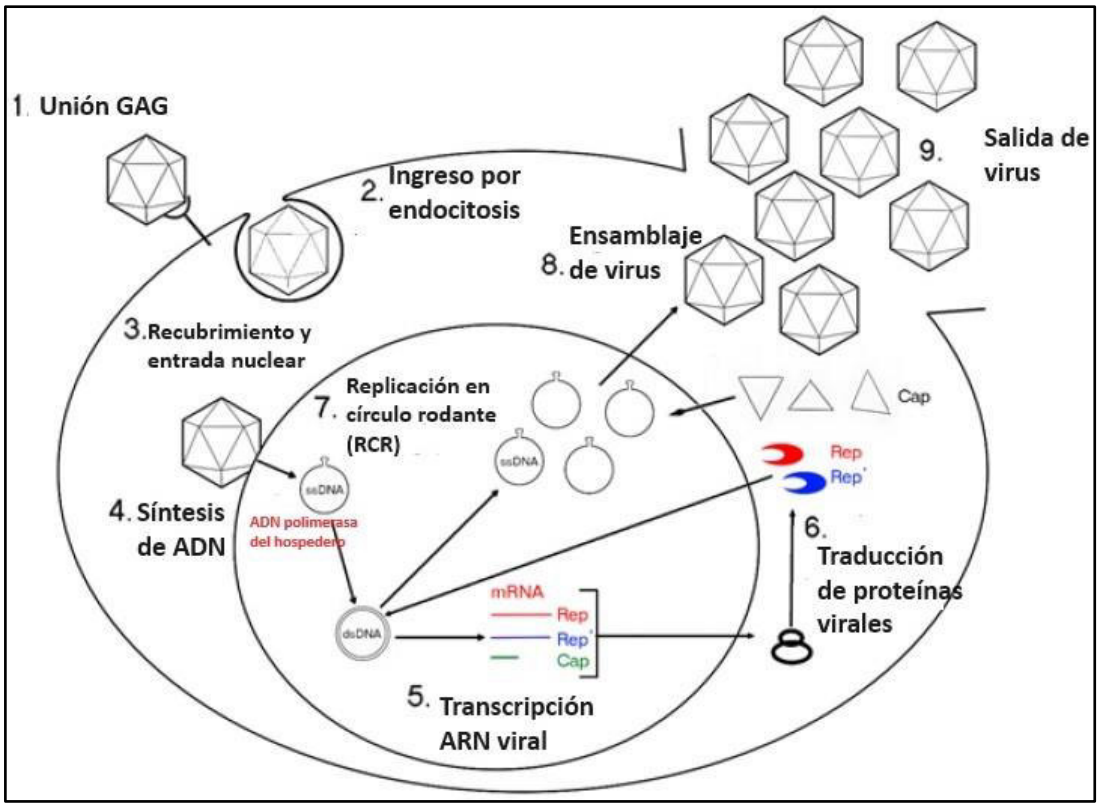

Figura 4. Diagrama simplificado del ciclo de replicación viral del circovirus porcino (Rowell, 2019).

2.2.5 Genotipos

Desde su descubrimiento diversos autores vieron la forma de clasificar el PCV2, debido a la variabilidad de las cepas, ya que PCV2 tiene una alta tasa de mutación como de recombinación (Franzo *et al*., 2016).

Los primeros análisis de las secuencias de las distintas cepas de todo el mundo revelaron una relación filogenética estrecha, con una identidad de la secuencia de nucleótidos superior al 93% (Olvera *et al*., 2007). Inicialmente se consideró que las diferencias genéticas entre las cepas/secuencias del PCV2 eran mínimas, luego se confirmó que cuando existía un umbral de distancia del 3.5% entre secuencias de nucleótidos, se podía diferencias dos grupos grandes, posteriormente a estos grupos genéticos se les llamo genotipos (a y b) (Segalés *et al*., 2008). Un análisis retrospectivo detectó un tercer genotipo en Dinamarca en el año 1980 y que fue denominado PCV2c (Dupont *et al*., 2008), datos recientes indican la existencia de este genotipo en cerdos asilvestrados de Brasil (Franzo *et al*., 2015) y en cerdos domésticos en China (Liu *et al*., 2016). Existe un cuarto genotipo denominado PCV2d (Guo *et al*., 2010), aunque se ha comprobado en un estudio retrospectivo que ya se había descrito antes en Suiza en el año 1998 (Xiao *et al*., 2015); este genotipo inicialmente se identificó como un mutante del PCV2b (mPCV2b) y se relacionó con posibles fallos vacunales (Opriessnig *et al*., 2013), estudios posteriores han demostrado que el PCV2d está muy extendido por todo el mundo y que casa vez es más frecuente. En los últimos años se ha detectado un nuevo genotipo, el PCV2e, éstos en muestras de cerdos de EE. UU y México (Harmon *et al*., 2015; Davies *et al*., 2016). Una investigación china en el año 2017 encontró nuevas secuencias virales que se agrupan de manera diferente a las existentes y las clasificó provisionalmente como genotipo PCV2f (Bao *et al*., 2018).

Con el paso del tiempo, se han llevado a cabo diversos esfuerzos para categorizar la diversidad genética del PCV2 en genotipos reconocidos. Sin embargo, el rápido aumento de la actividad de secuenciación, junto con la alta variabilidad viral inherente, ha desafiado la nomenclatura previamente establecida, lo que ha llevado a la definición de varios genotipos específicos de estudio y ha dificultado la capacidad de realizar estudios epidemiológicos comparables. Por lo tanto, Franzo y Segalés en el 2018, propusieron un esquema de clasificación de genotipos nuevo y actualizado basado en una amplia colección de secuencias de ORF2, esta región particular del virus fue seleccionada ya que el gen cap se considera el marcador filogenético y epidemiológico más adecuado para el PCV2, la propuesta establece una distancia p (distancia genética entre dos loci en un cromosoma o en el genoma) máxima del 13% entre genotipos, un valor de Bootstrap

(técnica utilizada para evaluar la robustez de los árboles filogenéticos) superior al 70% y al menos 15 secuencias en cada grupo. Este esquema permitió definir 8 genotipos (PCV2a a PCV2h), de los cuales seis habían sido propuestas previamente. Las nomenclaturas propuestas para los subgrupos de PCV2, se resumen en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Nomenclatura propuesta para la subclasificación del PCV2. Adaptado de Grau-Roma y colaboradores (2011)

Franzo y Segalés, 2018	PCV2a, PCV2b, PCV2c, PCV2d, PCV2e, PCV2f, PCV2g, PCV2h.
Grau-Roma *et al.*, 2008	PCV-2 genotipo 2, PCV-2 genotipo 1
Gagnon *et al.*, 2007	PCV-2a, PCV-2b
Olvera *et al.*, 2007	Grupo 2, Grupo 1
Carman *et al.*, 2005	Patrón 422-like, Patrón 321-like

2.2.6 Propiedades fisicoquímicas

Bajo condiciones in vitro, el PCV2 muestra una relativa resistencia a diferentes desinfectantes comerciales que contienen clorhexidina, formaldehído, yodo o alcoholes, logrando una reducción de 1 ´8-4 ´4 log TCID50 (dosis infectiva en cultivo tisular, por sus siglas en inglés, *tissue culture infective dose*). Se ha comprobado que los desinfectantes que contienen amonio cuaternario, fenol, hidróxido de sodio o agentes oxidantes son efectivos en la inactivación del PCV2 in vitro (Quesada, 2015).

Por otro lado, la infectividad del PCV2 disminuye ligeramente en una solución tamponada ácida, pero el virus conserva su viabilidad incluso a un pH por debajo de 2; sin embargo, a un pH de 11-12, la infectividad se reduce significativamente. Se ha demostrado que el PCV2 es capaz de sobrevivir a temperaturas elevadas, como 60 minutos a 56°C y 15 minutos a 75°C, lo que sugiere que el virus podría persistir en regiones infectadas durante las épocas más cálidas del verano (Welch *et al*., 2006; Opriessnig *et al*., 2007).

2.3 Epidemiología

2.3.1 Distribución geográfica de PCV2

Estudios retrospectivos han evidenciado la presencia de infecciones por PCV2 en cerdos desde 1962. Además, las lesiones histopatológicas características del síndrome multisistémico de desgaste postdestete (PMWS) junto con la identificación del antígeno PCV2 se documentaron en animales en el año 1985 (Jacobsen *et al*., 2009). El PCV2 se considera un virus ubicuo, presente en la mayoría de las poblaciones porcinas en todos los continentes (Figura 5), así como en los países que se han detectado circovirosis porcino (PCVD, por sus siglas en inglés) como en aquellos donde no se ha observado esta enfermedad (Allan y Ellis, 2000).

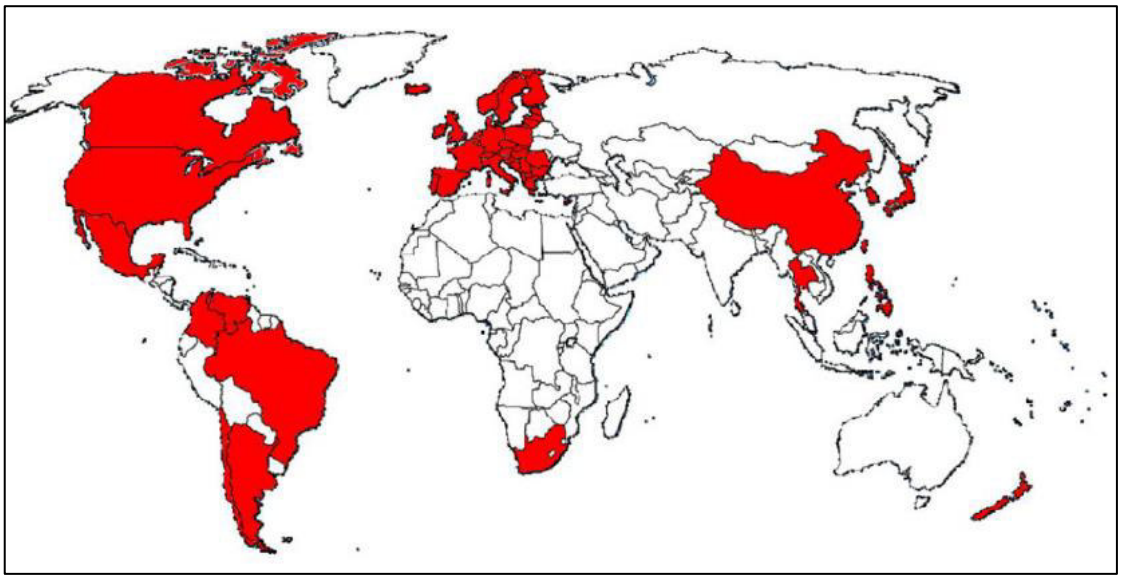

Figura 5. Los países resaltados en rojo son aquellos donde se han identificado el síndrome de emaciación multisistémica porcina (PMWD).

Investigaciones filodinámicas han señalado que la dinámica poblacional de PCV2 se ha caracterizado por la aparición de ciclos periódicos de diferentes genotipos que después de un aumento inicial de prevalencia, se extendieron siguiendo las rutas comerciales porcinas y luego fueron reemplazados por genotipos emergentes posteriores (Franzo *et al*., 2016). El genotipo PCV2b es el más prevalente en la actualidad, sin embargo, el genotipo PCV2a era el que se encontraba con mayor frecuencia hasta el 2003, diversos estudios pusieron de manifiesto este desplazamiento en la prevalencia de genotipos, del

PCV2a al PCV2b; este cambio coincidió con la aparición de brotes más graves de la enfermedad clínica en diferentes países (Canadá, Dinamarca, España, Suecia, Suiza y Estados Unidos) (Wiederkehr *et al*., 2009). En los últimos años, parece estar ocurriendo un segundo "cambio de genotipo" (de PCV2b a PCV2d) a nivel mundial (Xiao *et al*., 2015; Franzo *et al*., 2016).

Franzo y Segalés en el 2018, mediante un estudio del análisis de la base de datos GenBanck (base de datos de secuencia genética a nivel mundial), clasificaron diferentes genotipos y el porcentaje de éstos en cada continente, de estos podemos inferir la distribución geográfica de los principales grupos de PCV2 a nivel mundial, ver Figura 6.

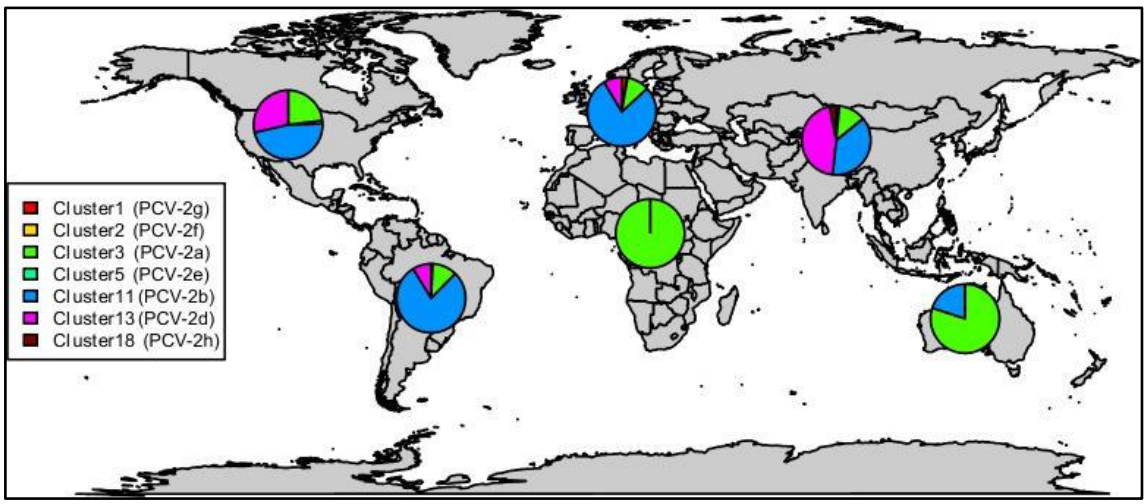

Figura 6. Distribución geográfica de los principales grupos de PCV2 (Franzo y Segalés, 2018)

2.3.2 Especies susceptibles

A pesar de que los estudios iniciales sugirieron que la infección por PCV2 podría ocurrir en humanos, pollos, pavos, cabras, ganado vacuno, conejos, caballos, perros, gatos y ratones (Nayar *et al*., 1999; Rodríguez-Arrioja *et al*., 2003), estudios serológicos posteriores indican que no se han encontrado anticuerpos séricos frente a PCV2 en estas y otras especies (Allan *et al*., 2000a, Ellis *et al*., 2001).Se realizó una infección experimental con PCV2 en ovejas y conejos, éstos no produjeron seroconversión ni desarrollo de lesiones (Quintana *et al*., 2002). El cerdo parece ser el hospedador por naturaleza del PCV2 (Segalés y Domingo, 2002).

En Bélgica un estudio detectó anticuerpos frente a PCV2 en suero de jabalíes, teniendo como resultado positivo el 33% de los animales que fueron examinados en el año 1993 y 37% de los animales en el año 2000 y en España el 48% entre 2000 y 2003 (Vicente *et al*., 2004). De la misma forma, se ha descrito una enfermedad similar a PWMS en jabalíes en Europa y Estados Unidos de América del Norte. Los genes de PCV2 aislados de los animales enfermos fueron secuenciados, mostrando una homología de nucleótidos similar a otros PCV2 caracterizados en cerdos domésticos (Ellis *et al*., 2003; Schulze *et al*., 2004; Vicente *et al*., 2004), sin embargo, la importancia epidemiológica de la infección por PCV2 en esta especie aún no está clara (Vicente *et al*., 2004).

Hay evidencia de que el PCV2 puede replicarse y transmitirse entre ratones, sin embargo, el porcino es la única especie susceptibles a la infección por PCV2 (Opresing *et al*., 2009b). Las pruebas disponibles en la actualidad indican que el PCV2 no representa un riesgo zoonótico para los seres humanos (Segalés *et al*., 2005)

2.3.3 Transmisión

2.3.3.1 Transmisión horizontal

Se ha demostrado experimentalmente la transmisión horizontal de PCV2 mezclando cerdos infectados y no infectados (Albina *et al*.,2001; Bolin *et al*., 2001). La exposición directa a cerdos que habían sido inoculados con PCV2 42 días antes resultó en la transmisión del virus a cerdos de control (Bolin *et al*., 2001). Shibata y colaboradores en el 2003 quisieron evaluar la diseminación del virus por lo que inocularon PCV2 intranasalmente a 16 lechones obtenidos mediante cesárea y privados de calostro, se identificó mediante PCR, el ADN del PCV2 en muestras de hisopos nasales y

orofaríngeos, sangre entera, suero y heces desde el día 01 al 70 post inoculación. Un estudio realizado en el 2008 indicó que la transmisión de PCV2 entre cerdos en contacto directo, fue más eficiente que cuando los animales estaban mantenidos en corrales separados (Andraud *et al*., 2008).

Aunque la vía oronnasal se considera la vía más probable de infección, el PCV2 puede eliminarse en las secreciones nasales, amígdalas, bronquiales y oculares, así como en las heces, la saliva, la orina, la leche y el semen (Larochelle *et al*., 2000; Shibata *et al*., 2003; Park *et al*., 2009). Mediante PCR cuantitativa en tiempo real, se analizaron hisopos de cerdos sanos y con signos de PCVD en amígdalas, fosas nasales, tracto traqueobronquial, orina y heces. Se encontró ADN de PCV2 en un alto porcentaje de muestras, lo que sugiere la excreción viral a través de secreciones respiratorias, orales, orina y heces en cerdos afectados y sanos, siendo la carga viral mayor en los cerdos afectados inicialmente (Segalés *et al*., 2005a). Además, el virus puede transmitirse a cerdos no infectados por vía oral a través de tejido crudo de animales virémicos (Opriessnig *et al*., 2009c).

Otros investigadores, examinaron muestras de intestino y heces de animales con y sin enfermedad entérica. Se halló ADN viral en una proporción significativa de muestras, tanto intestinales como fecales, de animales enfermos y sanos, sugiriendo que la transmisión del PCV2 podría ocurrir a través de la vía oral-feca (Yang *et al*., 2003).

La transmisión horizontal del PMWS también se ha demostrado tras la mezcla de cerdos sanos y afectados donde los cerdos sanos desarrollaron signos clínicos después de 4 a 5 semanas (Dupont *et al*., 2009; Kristensen *et al*., 2009).

2.3.3.2 Transmisión vertical

La transmisión vertical en cerdas fue demostrada tanto de forma natural como experimental (Johnson *et al*., 2002). La infección transplacentaria se demostró después de la inoculación intranasal con PCV2 a cerdas preñadas 3 semanas antes del parto, teniendo como resultado la presencia de PCV2 tanto en lechones abortados como en lechones vivos (Ha *et al*.,2008). El virus también se ha asociado con miocarditis en fetos abortados y en mortinatos (Brunborg *et al*., 2007).

En cuanto al semen, se han detectado PCV2 en verracos infectados de forma natural y experimental, incluido animales con anticuerpo séricos (Larochelle *et al*., 2000). En Corea, se seleccionaron 46 granjas para evaluar el semen de 98 machos de un año. Utilizando técnicas de biología molecular y aislamiento viral, se detectó ADN en 13 muestras mediante PCR convencional, en 26 muestras mediante PCR semianidada, y se logró aislar PCV2 en 11 muestras. Simultáneamente, se analizaron las diferentes fracciones del semen, revelando que la mayor cantidad de ADN de PCV2 se encontraba en el fluido seminal y la fracción no espermática (Kim *et al*., 2003a)

También se ha comprobado experimentalmente que el PCV2 puede ser transmitido a través de la inseminación artificial, lo que resulta en la presencia de viremia en las cerdas y en la ocurrencia de fallos reproductivos (Madson *et al*., 2009). Sin embargo, aún se desconoce la cantidad de PCV2 que se elimina naturalmente en el semen de verraco que sea suficiente para infectar a las cerdas o sus fetos.

En términos generales, la influencia de la infección por el PCV2 en el fracaso reproductivo de cerdos en condiciones naturales sigue siendo motivo de controversia. Mientras que algunos informes, como el estudio de Maldonado *et al*. (2005), sugieren que es un evento poco frecuente, otros detallan que aproximadamente el 13% de los fetos abortados y los nacidos muertos exhibieron evidencia de infección por PCV2 (Kim *et al*., 2004c).

2.3.4 Factores de riesgo

El PCVD es una enfermedad multifactorial en la que PCV2 es el agente causal esencial. Hasta la fecha se han identificado una serie de factores como riesgos para padecer la enfermedad en una población de animales que contraen la infección por el virus (Opriessing *et al*., 2007).

2.3.4.1 Factores dependientes del virus

Se reconoce que un gran número de cerdos clínicamente sanos están infectados por el PCV2, aunque solo algunos de ellos manifiestan una enfermedad grave. En la región Este de Canadá se llevó a cabo el secuenciamiento de 34 aislados de PCV2, los cuales presentaron diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad; los resultados revelaron

una estrecha relación entre estos aislados y las cepas canadienses, estadounidenses, europeas y asiáticas (Larochelle *et al*., 2002). También, en Francia, se determinaron las secuencias completas de 38 aislados de PCV2 pertenecientes a rebaños afectados y no afectados por PCVD, sin embargo, no fue posible identificar marcadores moleculares de virulencia (De Boisseson *et al*., 2004).

En Suecia, se evidenció que una variante viral, presente durante una década en una piara SPF sin manifestar PCVAD clínico, pudo inducir enfermedad sistémica en cerdos en condiciones experimentales. Al compararlo con un aislado reciente de PCV2 proveniente de Canadá (PCV2-1010), se observó que ambos aislados mostraban una alta capacidad patógena en el modelo de coinfección con parvovirus porcino (PPV). Esto llevó a la conclusión general de que la virulencia del aislado sueco era prácticamente idéntica a la cepa canadiense de referencia más reciente (Hasslun *et al*.,2005).

Tras realizar 120 pases en serie en cultivos celulares, un equipo de investigadores identificó dos mutaciones de aminoácidos en la proteína de la cápside de PCV2; estas alteraciones resultaron en la atenuación del virus cuando se evaluó *in vivo*, las lesiones tanto macroscópicas como microscópicas en cerdos inoculados con el aislado de PCV2 inicial fueron más graves en comparación con aquellos inoculados con el aislado de PCV2 de 120 pases. Este estudio confirma que cambios mínimos en el genoma de un aislado de PCV2 pueden tener un impacto notable en la virulencia de los virus PCV2 (Fenaux *et al*., 2004).

En un estudio in vivo publicado en 2006, también se exploraron las posibles disparidades en la virulencia entre los aislados de campo de PCV2 del Medio Oeste de Estados Unidos, los cuales tenían una homología del 98.9 % en secuencia de ácido nucleico y del 96.7 % en aminoácidos en el ORF2. Se aisló el PCV2 ISU-40895 de un caso con enfermedad linfoide grave, agotamiento e inflamación, junto con altas cantidades de antígeno PCV2 asociadas a PCVAD, por otra parte, el aislamiento PCV2 ISU-4838 se obtuvo de un caso sin lesiones relacionadas con PCV2. La investigación *in vivo* en cerdos SPF confirmó que, a pesar de las mínimas diferencias genómicas, los aislamientos de PCV2 pueden presentar variaciones significativas en su virulencia, que

se puede evaluar mediante los niveles de carga viral en el suero y los tejidos, así como en la gravedad de las lesiones asociadas al PCV2 (Opriessnig *et al*., 2006c).

2.3.4.2 Factores dependientes del huésped

Los cerdos de diferentes razas parecen ser propensos a la infección por PCV2, y se ha observado PCVD clínico en una diversidad de cerdos, ya sean de raza pura o mestizos. Un estudio sobre la susceptibilidad de distintas razas porcinas a la enfermedad reveló que los cerdos Piétrain, tanto puros como cruzados, presentaron una menor tasa de mortalidad por PCV2 en comparación con cerdos cruzados entre Large White y Duroc (López-Soria *et al*., 2004). No obstante, un estudio de campo adicional no identificó disparidades en la mortalidad asociada con la raza (Rose *et al*., 2005). Otra investigación experimental adicional ha indicado una mayor propensión a la enfermedad por PCV2 en cerdos de la raza Landrace en contraste con los cerdos de las razas Duroc, Large White y Piétrain (Opriessnig *et al*., 2006b). Actualmente, no se ha determinado si estas disparidades están vinculadas a la raza en sí o a los genes que podrían conferir resistencia o susceptibilidad.

En lo que respecta a las asociaciones ligadas al sexo con el PMWS, a pesar de que investigaciones de campo sugieren que los machos castrados son más propensos que las hembras (Rodríguez-Arrioja *et al*., 2002), esta diferencia podría atribuirse más a la castración que a una verdadera predisposición sexual.

La mayoría de los estudios epidemiológicos han señalado que a medida que la infección por PCV2 ocurre en etapas más tempranas, aumenta la probabilidad de que la enfermedad se manifieste tanto a nivel individual como de la granja (Rose *et al*., 2009). Este escenario se ajusta a aspectos vinculados al hospedador, como la absorción del calostro y la extensión de la inmunidad materna, ya que la defensa de los lechones frente a PCVD parece depender del nivel de anticuerpos (Grau-Roma *et al*., 2012).No resulta asombroso que la cerda desempeñe un papel crucial en este contexto, ya que los niveles reducidos de anticuerpos contra PCV2 y la presencia de evidencia de infección en torno al parto se consideran factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (Calsamiglia *et al*., 2007).

2.3.4.3 El factor de las coinfecciones

En cuanto a la importancia de las coinfecciones como factores de riesgo el panorama podría volverse más complejo debido a la posibilidad de que las infecciones virales y bacterianas que ocurren simultáneamente con el PCV2 puedan incrementar la frecuencia o desencadenar la aparición de PCVD. Se ha identificado que varios patógenos coinfectan a cerdos que padecen la enfermedad (Grau-Roma *et al.,* 2011). Algunos de estos patógenos son considerados posibles desencadenantes, como el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV), el parvovirus porcino (PPV) y *Mycoplasma hyopneumoniae,* mientras que otros podrían coexistir por casualidad (debido a su circulación en la granja) o como consecuencia de la inmunosupresión causada por la PCVD (Segalés *et al*., 2013); los primeros son los que cautivaron la atención de los investigadores, ya que fueron considerados como desencadenantes de enfermedades para la reproducción experimental de PCVD (Tomás *et al.,* 2008).

Se ha especulado que las coinfecciones (Krakowka *et al.,* 2001) pueden incrementar la replicación y acumulación de PCV2 en las células inmunológicas de los cerdos o dificultar la eliminación de PCV2 al alterar la producción y los perfiles de citoquinas (Opriessnig y Halbur, 2012). No obstante, los mecanismos precisos que llevan a cabo la regulación positiva de PCV2 aún no son completamente comprendidos (Segalés *et al*., 2013).

Cuadro 2. Agentes coinfectantes para el desarrollo de la PCVD. Modificado de Grau-Roma y colaboradores (2011)

	Agente	Países
Virus	Virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS)	Canadá, EE. UU, España, Francia, Países bajos, Corea, Japón.
	Parvovirus porcino (PPV)	Canadá, Francia, China, Corea.
	Virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV)	Japón
	Virus de la enfermedad de Aujeszky (Pseudorabia)	España
	Virus de la hepatitis E (HEV)	España
	Virus torque teno (TTV)	Canadá, EE. UU, España, Japón.
	Teschovirus porcino (TVP)	Japón
	Virus de la influenza porcina	EE. UU
Mycoplasmas	*Mycoplasma hyopneumoniae*	Canadá, EE. UU
	Mycoplasma hyorhinis	Canadá, Japón
	Mycoplasma suis	Argentina
Bacterias	*Salmonella cholera suis*	Japón
	Escherichia coli	Canadá
	Haemophilus parasuis	Korea
Patógenos oportunistas	*Pneumocystis carinii*	Canadá
	Candida albicans	Brasil
	Aspergillus spp.	España
	Criptosporidium parvum	España
	Chlamydia spp	España
	Zygomycetes spp	Hungría

2.3.4.4 Efecto del estado inmune

Investigaciones evidenciaron que la estimulación del sistema inmunológico puede provocar la progresión de la infección por el virus PCV2 hacia enfermedades y lesiones características de la PCVD. Krakowka y col. en 2001, reprodujeron PCVD clínico en cerdos gnotobióticos mediante la estimulación con hemocianina de lapa californiana en adyuvante incompleto de Freund, seguido de la inoculación con PCV2. A raíz de este estudio inicial, se generó un considerable interés y preocupación acerca del impacto de las vacunas con adyuvante en la exacerbación de la enfermedad inducida por PCV2; en la actualidad, existe un creciente cuerpo de evidencia en la literatura que respalda la hipótesis de que, bajo ciertas circunstancias específicas, los regímenes de vacunación

comunes pueden, de hecho, potenciar la enfermedad asociada al PCV2 (Allan *et al*., 2001; Opriessnig *et al*., 2003). En contraste, otros estudios han demostrado que la PCVD podría ser desencadenada por la infección de PCV2 sin la presencia de coinfección o inmunoestimulación, sugiriendo así que el PCV2 puede actuar como un patógeno primario en algunos casos (Bolin *et al*., 2001; Ladekjaer Mikkelsen et al., 2002).

Se llevó a cabo una investigación con el objetivo de determinar si los adyuvantes, presentes en las vacunas porcinas comerciales inducen una replicación más intensa de PCV2 y una mayor incidencia de enfermedades y lesiones relacionadas con el PCV2, además, se buscó identificar posibles diferencias entre los diversos adyuvantes en este efecto (Hoogland *et al*., 2006). Los cerdos fueron vacunados a las 4 y 6 semanas de edad, seguido de una inoculación con PCV2 a las 6 semanas de edad. Según las condiciones del estudio, se observó que en las fases finales de la infección (35 días después de la inoculación), los cerdos que recibieron vacunas con adyuvantes de aceite en agua exhibieron una prolongación mayor de la viremia de PCV2, una mayor presencia de PCV2 en el suero y tejidos, así como una mayor gravedad de la depleción linfoide en comparación con los cerdos vacunados con productos acuosos y de hidróxido de aluminio (Hoogland *et al*., 2006)

En el caso de la inmunosupresión como factor de presentación de PCV2, se realizó una investigación donde doce cerdos de laboratorio fueron inoculados con PCV2 al día de nacimiento. Adicionalmente, cuatro cerdos recibieron ciclosporina de forma oral diariamente, mientras que otros cuatro cerdos fueron tratados con corticosteroide (suspensión de aceónido de triamcinolona) por vía intramuscular dos veces por semana. El tratamiento con ciclosporina, pero no con corticosteroides, resultó en una mayor replicación de PCV2 en los tejidos y facilitó la propagación de PCV2 a los hepatocitos; a pesar de la presencia de un alto título de virus en los tejidos, no se observaron reacciones inflamatorias típicas de PCVD, lo que llevó a la conclusión de que las lesiones inflamatorias granulomatosas están mediadas por el sistema inmunológico (Krakowka *et al*., 2002).

En un estudio adicional, siete lechones, nacidos por cesárea y privados de calostro, fueron inoculados con PCV2 mediante las vías intratransal e intraperitoneal.

Posteriormente, tres de estos lechones recibieron tratamiento con dexametasona a los ocho días de edad y desarrollaron linfadenitis granulomatosa, una condición que no se observó en los lechones inoculados únicamente con PCV2. Los resultados sugieren que la administración de dexametasona impactó la infección de los tejidos linfoides por PCV2, lo que implica que la inhibición de la inmunidad mediada por células puede desempeñar un rol en la patogénesis de PCVD (Kawashima *et al*., 2003).

2.4 La enfermedad

Desde que se descubrió que PCV2 causaba enfermedad pasó por distintas clasificaciones y nomenclaturas, desde las clasificaciones por enfermedades sistémicas hasta la clasificación por infección clínica o subclínica; Segalés en el 2012 trata de clasificar estas patologías en un solo grupo como "enfermedades por circovirus porcino" (porcine circovirus diseases, PCVD, por sus siglas en inglés). Las PCVD incluye a PMSW (postweaning multisystemic wasting syndrome), que ha sido referido con diferentes nombres en la literatura tales como circovirosis porcina (Rossell *et al.,*2000), enfermedad sistémica por PCV2 o PCV2-SD (Opriessnig *et al.,* 2007) y enfermedades asociadas al circovirus porcino (PCVAD) en algunos casos (Carman *et al.,* 2008). Otras enfermedades relacionadas con PCV2 han sido el síndrome de dermatitis y nefropatía porcina (SDNP) (Allan *et al*., 2000b; Wellenberg *et al*., 2004), fallo o enfermedad reproductiva por PCV2 (PCV2-RD, por sus siglas en inglés) (Madson *et al*., 2009), enfermedad pulmonar por PCV2 (incluye también el complejo respiratorio porcino y la neumonía proliferativa necrotizante) (Grau-Roman y Segalés, 2007), enfermedad entérica por PCV2 (Kim *et al*., 2004b, Opriessnig *et al*., 2007) y también está incluida la infección subclínica por PCV2 (PCV2-SI, por sus siglas en inglés).

2.4.1 Patogenia

La comprensión completa de cómo la infección por PCV2 se desarrolla y los tipos principales de células que favorecen la replicación del virus aún no está totalmente clara, la exposición oronasal es probablemente la vía natural de transmisión del PCV2, aunque los cerdos pueden infectarse experimentalmente por vía intramuscular, vías de inoculación oral, oronasal e intrauterina (Segalés, 2012). Sin embargo, es una observación constante que los cerdos que desarrollan PCVAD clínica muestran una disminución en la cantidad de tejido linfoide y linfopenia en su sangre periférica. Mediante técnicas como

la inmunohistoquímica (IHC) o la hibridación in situ (ISH), se ha demostrado que grandes cantidades de antígeno PCV2 o ácidos nucleicos se encuentran en el citoplasma de los macrófagos y células dendríticas, reemplazando a los linfocitos en los folículos linfoides (Allan y Ellis, 2000; Chianini *et al*., 2003).

En cerdos infectados con PCV2, ya sea que muestren signos clínicos o no, se observó que la mayor concentración del virus se localiza en el citoplasma de células pertenecientes a las líneas monocíticas y de macrófagos. Los estudios realizados in vitro confirmaron que el PCV2 puede infectar estas células, las cuales pueden permanecer infectadas durante períodos prolongados sin que ocurra una replicación significativa del virus o con una replicación mínima. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que las células monocíticas no son el principal objetivo de la replicación del PCV2, sino que podrían desempeñar un papel en la diseminación del virus dentro del huésped (Gilping *et al*., 2003). Además, en condiciones in vitro, el PCV2 puede alterar las funciones de las células dentríticas (DC), lo que posiblemente puede alterar las respuestas inmunitarias innatas y específicas frente al virus. Sin embargo, aún no existe información sobre estos efectos in vivo.

El PCV2 es detectable en la sangre aproximadamente a partir del séptimo día después de la inoculación (PI); la presencia del virus en la corriente sanguínea aumenta gradualmente, alcanzando su punto máximo entre los días 14 y 21 PI. La seroconversión frente al PCV2 puede detectarse tan pronto como entre los días 10 y 14 PI, especialmente en cerdos que presentan una infección subclínica. En condiciones de campo, la edad más común de la infección se encuentra al final de la fase de transición o al inicio de la fase de ceba; como resultado, la seroconversión ocurre típicamente entre las 7 y 12 semanas de edad, y los anticuerpos pueden persistir hasta las 28 semanas. A pesar de esto, la infección por PCV2 puede desarrollarse a cualquier edad, por lo que se puede monitorizar la seroconversión mediante pruebas de detección del virus (las técnicas de PCR o PCR cuantitativa son las más frecuentes) o mediante pruebas serológicas (los ensayos tipo ELISA son los más empleados) (Segalés, 2017). La Figura *7* muestra un esquema de la patogenia de las infecciones por PCV2.

La cantidad de PCV2 determinada mediante PCR cuantitativa suele ser de 2 a 4 unidades logarítmicas más alta en los tejidos linfoides que en el suero y otros tejidos. En

cerdos con viremia, el virus puede detectarse en cualquier tejido. Aunque su presencia podría atribuirse a la circulación del virus en la sangre, técnicas como la IHQ y la ISH han demostrado que el PCV2 también puede encontrarse en células epiteliales del riñón y del tracto respiratorio, células endoteliales, linfocitos, enterocitos, hepatocitos, fibras musculares lisas, y células pancreáticas acinares y ductales (Segalés, 2017).

La célula específica donde ocurre la replicación del PCV2 in vivo sigue siendo motivo de debate. Se reconoce que el PCV2 no codifica sus propias ADN polimerasas, lo que significa que depende de células en fase S para completar su ciclo infeccioso. Por esta razón, se presume que las células con una alta tasa de división celular son las más adecuadas para la replicación eficiente del PCV2 (Segalés, 2017).

Los primeros estudios indicaban que los macrófagos y los linfocitos no tenían un papel importante en la replicación viral, pero investigaciones posteriores han demostrado que el PCV2 sí puede replicarse, aunque en cierta medida, en estas células, especialmente en los macrófagos (Sánchez *et al*, 2004). Es relevante señalar que los estudios ultraestructurales realizados en cultivos celulares y nódulos linfáticos de cerdos afectados por la enfermedad sistémica asociada a PCV2 (PCV2-SC) sugieren que las mitocondrias podrían desempeñar algún papel en la replicación del PCV2. Una caracterización más detallada de las subpoblaciones de células mononucleares de sangre periférica (PBMC, del inglés peripheral blood mononuclear cells) infectadas con PCV2 reveló que la infección viral ocurre principalmente en los linfocitos T circulantes (CD4+ y CD8+), seguidos en menor medida por los linfocitos B; sin embargo, no se observó replicación viral significativa en los monocitos de las PBMC (Yu *et al*, 2007; Lin *et al*, 2008).

La aparición de anticuerpos contra el PCV2 conlleva una disminución en la carga viral y, eventualmente, en la viremia. Sin embargo, en cerdos experimentalmente infectados con un cuadro subclínico y altos niveles de anticuerpos contra el PCV2, se ha observado la persistencia del virus en sangre y tejidos durante periodos prolongados. Se ha relacionado una respuesta inmunitaria humoral ineficaz, particularmente una baja producción de anticuerpos neutralizantes contra el PCV2, con un aumento en la replicación viral, lo que conduce a graves lesiones en órganos linfoides y termina en la PCV2-SDD (Segalés, 2017).

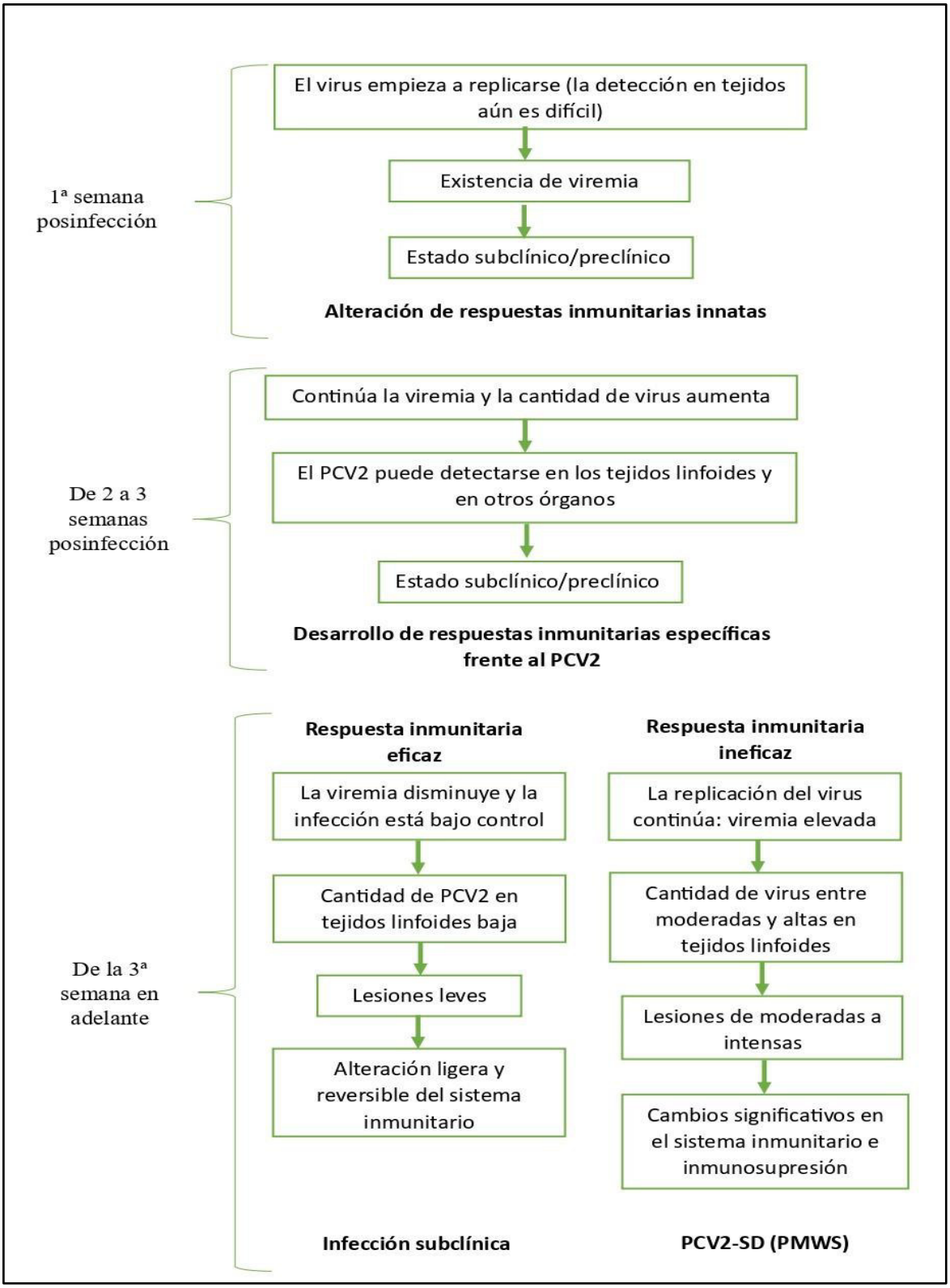

Figura 7. Representación esquemática de la patogenia del PCV2 en infecciones posnatales. Adaptado de Segalés (2017).

2.4.2 Respuesta inmune

2.4.2.1 Respuesta inmune frente a PCV2

Las granjas alrededor del mundo son seropositivas a PCV2, principalmente las granjas de cría y reproductoras (Opriessnig *et al*.,2004). En el campo, los anticuerpos adquiridos por las crías mediante el calostro disminuyen durante el periodo de lactación y transición para posteriormente mantenerse en una seroconversión activa (Larochelle *et al*., 2003). Los anticuerpos maternales frente a PCV2 permanecen por unos 19 días en animales destetados. Los anticuerpos anti-PCV2 adquiridos de forma pasiva están presentes a los 10-12 días de edad, éstos disminuyen a los 4.9 semanas de edad en aquellos lechones con bajos niveles de anticuerpo a la hora del destete, a los 8.1 semanas de edad aproximadamente en lechones con niveles moderados de anticuerpos al destete, y con 11.1 semanas de edad con niveles altos de anticuerpos pasivos al destete (Opriessnig *et al*.,2004).

La respuesta inmunitaria activa ocurre entre las 7-12 semanas de edad y los anticuerpos pueden permanecer hasta las 28 semanas de edad (Rodríguez-Arrioja *et al*., 2002).

La infección experimental con PCV2, resultó en una seroconversión a los 14 y 28 días postinfección (PI) (Pogranichniy *et al*., 2000), algunos estudios muestran que los animales clínicamente enfermos seroconvierten mucho más tarde que los animales que no presentan signos clínicos (Okuda *et al*.,2003).

Ciertos estudios experimentales y de campo mencionan que el PMWS aparece al final de la recría y en el engorde, lo que podría relacionarse con la baja de la inmunidad maternal y por ende la aparición de la enfermedad tanto en condiciones experimentales como naturales (Allan *et al*., 2002; Calsamiglia *et al*., 2007).

Por otro lado, otro estudio realizado en campo demuestra que los niveles de anticuerpos séricos altos frente a PCV2 derivados del calostro no ha demostrado un efeto protector significativo frente a PMWS (Hassing *et al*., 2004). Una cantidad significativa de animales en la fase de engorde puede resultar virémico, a pesar de que la respuesta inmune humoral frente a PCV2 en campo protege a los animales hasta los 2 a 3 meses de

edad, esto sugiere que los anticuerpos frente a PCV2 no son totalmente protectores a la infección (Larochelle *et al*., 2003; Sibila *et al*., 2004).

Los estudios han demostrado que durante infecciones con PCV2, se producen anticuerpos neutralizantes que ayudan a reducir la replicación viral y la viremia (Pogranichniy *et al*., 2000). La ausencia de estos anticuerpos se relaciona con una replicación viral activa y el desarrollo de PMWS (Meerts *et al*., 2006). La presencia creciente de anticuerpos neutralizantes coincide con la disminución de la viremia, sugiriendo que estos anticuerpos juegan un papel importante en la eliminación del virus y la recuperación de la infección (Fort *et al*., 2007).

2.4.2.2 Interacción del virus y el sistema inmune en PCVD

El impacto de PCV2 en el sistema inmune de cerdos con PMWS y aquellos con infección subclínica aún no se ha comprendido completamente. Estudios han mostrado que la estimulación del sistema inmune de cerdos infectados con PCV2 por ciertos virus o factores no infecciosos puede promover la replicación de PCV2 y aumentar la carga viral en tejidos y suero (Krakowka *et al*., 2001; Rovira *et al*., 2002). Esto sugiere que la infección por PCV2 y la estimulación inmunológica pueden ser cruciales en el desarrollo de PMWS (Krakowka *et al*., 2001).

Por otro lado, en cerdos afectados por PMWS, se observan lesiones microscópicas típicas en los tejidos linfoides, junto con la asociación de la enfermedad con patógenos oportunistas (Segalés *et al*., 2003). Además, se han observado cambios en las subpoblaciones celulares inmunes en los tejidos linfoides y en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) (Chianini *et al*., 2003; Nielsen *et al*., 2003). Estas características son comunes en cerdos gravemente afectados por PMWS, lo que sugiere un estado de inmunosupresión en los cerdos enfermos (Segalés *et al*., 2004).

Los estudios en cerdos infectados experimentalmente con PCV2 muestran que los cerdos con PMWS tienen un aumento tardío en la producción de IL-10 en comparación con los animales con infección subclínica. Este incremento coincide con el inicio de la enfermedad, pero no está claro si contribuye al desarrollo del PMWS. También se observó una disminución temprana del interferón en cerdos con PMWS, lo que sugiere que la

incapacidad de producir interferón en las primeras etapas de la infección podría ser un factor clave en una respuesta inmunitaria inadecuada, promoviendo el desarrollo de la enfermedad (Stevenson *et al*., 2006).

La infección in vitro por PCV2 de células dendríticas (DC) sanguíneas y plasmocitoides, así como de precursores de DC, no inhibe la diferenciación de DC y estas células mantienen su capacidad para producir citoquinas proinflamatorias y procesar antígenos (Vicent *et al*., 2005). Sin embargo, el PCV2 parece interferir con la capacidad de las DC plasmocitoides para responder al CpG-ODN (secuencias dinucleótidas de citosina fosfato guanina), lo que inhibe la producción de IFN-α y TNF-α. Esto afecta las defensas innatas dependientes de IFN-α y TNF-α, lo que podría reducir la eficacia del sistema inmune del hospedador frente a infecciones adicionales (Vicent *et al*., 2005).

Se reconoce que las enfermedades relacionadas con PCV2 pueden ser causadas por infecciones secundarias o la activación del sistema inmunológico (Krakowka *et al*., 2002). Las células dendríticas y los macrófagos acumulan el virus, lo que facilita su transporte a diferentes partes del cuerpo (Vicent *et al*., 2003). Esto explica por qué los animales sintomáticos muestran presencia de PCV2 en muchos tejidos y órganos (Krakowka *et al*., 2002). Esta amplia distribución del virus facilita su interacción con otras células, como las células productoras de interferón natural en las mucosas, donde su actividad es crucial para controlar la entrada de patógenos (Vicent *et al*., 2005).

Los mecanismos que causan la depleción linfocitaria e inmunodeficiencia asociadas a la infección por PCV2 han sido poco investigados. Algunos estudios sugieren que la apoptosis podría ser responsable de la pérdida de células B en los linfonódulos (Shibahara *et al*., 2000), pero otros no respaldan esta idea (Resendes *et al*., 2004). Además, se ha observado que la proliferación linfocítica podría estar inhibida en el timo y en los órganos linfoides secundarios (Mandrioli *et al*., 2004).

La presentación de la enfermedad reproductiva por PCV2 parece se poco común en campo. Esto podría relacionarse a la seroprevalencia generalizada de PCV2 en cerdos adultos, lo que resultaría en que los reproductores sean inmunes al virus y

consecuentemente no susceptibles a desarrollar la enfermedad clínica (Pensaert *et al*., 2004).

2.4.3 Signos clínicos

Las descripciones de los signos clínicos y patológicos de las diversas infecciones causadas por el PCV2 han aumentado significativamente desde la identificación inicial del síndrome del desmedro multisistémico posdestete PMWS (PCV2-SD); el PCV2 parece estar involucrado en diferentes trastornos reproductivos, en el complejo respiratorio porcino (CRP) y otros cuadros respiratorios, en la diarrea producida por la enteritis y en síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP), sin embargo, probablemente el efecto económico más importante de las infecciones por PCV2 sea el impacto que tiene la infección subclínica (Segalés, 2017).

2.4.3.1 Infección subclínica por PCV2 (PCV2-SI)

Un diagnóstico de infección subclínica por PCV2 implica que, aunque el virus está presente en el cerdo, no está causando la enfermedad observada en él. Esto se caracteriza por la presencia de bajas cantidades de antígeno PCV2 y lesiones mínimas o inexistentes en el animal (Opriessnig *et al*., 2007).

La forma más común de manifestación de PCV2 es la infección subclínica, aunque no se observa signos clínicos evidentes, diferentes evidencias de campo indican que la vacunación con PCV2 es capaz de mejorar los parámetros productivos (ganancia diaria de peso, porcentaje de enanos, condición corporal y peso final de la canal) en escenarios de infección subclínica por PCV2 (Young *et al.,* 2011).

2.4.3.2 Enfermedad sistémica por PCV2 (PCV2-SD)

Conocida anteriormente como síndrome del desmedro multisistémico posdestete (PMWS) o circovirosis porcina (Segalés, 2017). Esta enfermedad se reporta en los cerdos entre las 6 y las 14 semanas de edad, una vez pasado este periodo de riesgo, parece no ser susceptible al desarrollo de la enfermedad (Segalés y Montserrat, 2006).

En el momento que el cerdo cursa la infección los cerdos clínicamente afectados tienen una mayor concentración de virus en el suero, eliminan niveles altos de virus y

demuestran una respuesta de anticuerpos más débil en comparación con los cerdos infectados subclínicamente (Fort et al., 2007). La morbilidad en las granjas afectadas suele ser de 4 al 30% (ocasionalmente del 50 al 60%) y la mortalidad varía del 4 al 20% (Segalés y Domingo, 2002).

PCV2-SD es clínicamente caracterizado por emaciación o pérdida de peso (Figura *8*), palidez de la piel, dificultad respiratoria, diarrea y ocasionalmente ictericia (Handing y Clark, 1997). Los ganglios linfáticos subcutáneos agrandados son un hallazgo común en las primeras etapas clínicas de PCV2-SD (Rosell *et al*., 1999).



Figura 8. Cerdo afectado por PCV2-SD (izquierda) comparado con un cerdo sano de la misma edad (derecha) (Segalés et al., 2019).

2.4.3.3 Enfermedad reproductiva por PCV2 (PCV2-RD)

La contribución de la infección por PCV2 al fracaso reproductivo en el campo, no está del todo claro, sin embargo, el virus se ha relacionado con abortos tardíos y muertes fetales (Brunborg *et al*., 2007), así como momificación (Figura *9*) (Madson *et al*., 2009)

similar a la causada por parvovirus porcino. Algunos informes sugieren que su aparición en campo es rara (Pensaert *et al*., 2004), mientras que otros autores sugieren que entre el 13% y el 46% de los fetos abortados o nacidos muertos están infectados con PCV2 (Kim *et al*., 2004c).

Algunos datos experimentales, mencionan que el retorno al estro sería el resultado de la infección por PCV2 al inicio de la gestación, ya que el virus es capaz de replicarse y causar la muerte de embriones libres de zona pelúcida (Mateusen *et al*., 2007). Las infecciones por PCV2 se pueden encontrar en lechones nacidos vivos clínicamente normales, lo que podría indicar infección intrauterina (Eddicks *et al*, 2016).



Figura 9. Fetos momificados de distintos tamaños debido a una infección intrauterina por PCV2 (Segalés, 2017).

2.4.3.4 Síndrome de dermatitis y nefropatía porcina (PDNS)

El PDNS afecta a cerdos en destete, en crecimiento y también a los adultos (Drolet *et al*., 1999). La prevalencia del síndrome suele ser inferior al 1% (Segalés *et al*., 1998), aunque en ocasiones se ha descrito una frecuencia mayor (Gresham *et al*., 2000).

Los cerdos afectados por PDNS, son cínicamente anoréxicos y deprimidos, con poca o ninguna pirexia (Drolet *et al*., 1999), los animales suelen estar postrados, reacios a

moverse y mostrar rigidez al caminar. El signo evidente es la presencia de máculas y pápulas irregulares de color rojo a violeta en la piel, principalmente en las extremidades posteriores y en el área perineal, muchas veces con una distribución generalizada en la piel, con el tiempo las lesiones quedan cubiertas por costras oscuras (Figura *10*). Las lesiones cutáneas desaparecen de forma gradual, en ocasiones dejando cicatrices (Drolet *et al*., 1999).

La mortalidad puede alcanzar hasta el 100% en cerdos mayores de 3 meses de edad frente a aproximadamente el 50% de los cerdos afectados más jóvenes. Los cerdos sobrevivientes tienden a recuperarse y ganar peso entre 7 y 10 días después del inicio del síndrome (Segalés *et al*., 1998).



Figura 10. Cerdo afectado por PDNS (Segalés et al., 2019).

2.4.3.5 Enfermedad respiratoria asociada a PCV2 (PCV2-LD)

De acuerdo con los estudios de campo y a las tendencias de casos presentados en los laboratorios de diagnóstico en los EE. UU, se sugiere que PCV2 podría desempeñar un papel fundamental en el complejo de enfermedades respiratorias porcinas (PRDC) (Kim et al, 2003; Hansen *et al*., 2010). El PRDC se observa principalmente en cerdos de 8 a 26 semanas de edad y este complejo está asociado con diferentes patógenos respiratorios

tales como PRRS, SIV que son agentes víricos y *M. hyopneumoniae* que es un agente bacteriano (Choi *et al*., 2003). PRDC tiene entre una de las características la diminución de la tasa de crecimiento y eficiencia alimentaria, así como anorexia, fiebre, tos, disnea (Kim *et al*., 2003).

Puede ocurrir una superposición diagnóstica entre la enfermedad sistémica por PCV2, la neumonía asociada a PCV2 y PRDC debido a los agentes infecciosos habituales respiratorios del PCV2-SD (Segalés y Domingo, 2002).

2.4.3.6 Enteritis asociada a PCV2 (PCV2-ED)

Una de las manifestaciones clínicas menos comúnmente reconocidas de PCVD es la enteritis asociada a PCV2 en cerdos en crecimiento (Opriessnig *et al*., 2011). La enfermedad ocurre entre los 40 a 70 días de edad (Chae, 2005), sin embargo, otros autores mencionan que puede ocurrir en cualquier fase de crecimiento o finalización y que puede afectar al intestino delgado o grueso (Opriessnig *et al*., 2011) y comúnmente se asocia con otros patógenos entéricos porcinos incluida *Salmonella typhimurium,* que cuando se encuentra junto con PCV2 produce diarreas mucho más severas y de mayor duración (Kim *et al*., 2004a, Jung *et al*., 2006). El signo clínico es la diarrea y a veces el único signo clínico manifiesto, que inicialmente es amarillento, pero progresa a negro con retraso de crecimiento (Chae, 2005).

Las investigaciones de kim y colaboradores (2004a) y Chae (2005), menciona que la terapia con antibióticos es ineficaz. En condiciones experimentales PCV2 puede inducir a enteritis independientemente de otros patógenos entéricos y que la provocación oral es una ruta potencialmente importante (Opriessnig *et al*., 2011).

2.4.4 Lesiones y hallazgos patológicos

Las descripciones de las lesiones y los hallazgos macroscópicos y microscópicos fueron extensamente documentados cuando se detectaron indicios o sospechas de enfermedades relacionadas con PCV2 (Segalés, 2012). Incluso se llevaron a cabo descripciones patológicas detalladas del síndrome de dermatitis y nefropatía porcina (PDNS) antes de establecer su asociación con la infección por PCV2 (Drolet et al., 1999). El Cuadro *3*, resume las lesiones macroscópicas y microscópicas más significativas.

Cuadro 3. Principales lesiones macroscópicas e histopatológicas de las PCVD. Adaptado de Segalés (2012, 2017).

PCVD	Lesiones macroscópicas	Lesiones microscópicas
Infección subclínica por PCV2 (PCV2-SI)	- Ninguno.	- Ninguna o ligera disminución del número de linfocitos con inflamación granulomatosa del tejido linfoide.
Enfermedad sistémica por PCV2 (PCV2-SD)	- Pelaje largo y áspero, espina dorsal marcada y cabeza relativamente grande en comparación con el cuerpo. - Nódulos linfáticos aumentados de tamaño. - Ausencia de colapso pulmonar y pulmones con manchas jaspeadas de color más oscuro. - Manchas blanquecinas en la corteza renal. - Hígado atrofiado y con coloración alterada, superficie hepática ligeramente rugosa. - Enteritis catarral con o sin edema mesentérico. - Ocasionalmente infartos esplénicos.	- Disminución moderada a intensa del número de linfocitos con inflamación granulomatosa del tejido linfoide; posible presencia de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos botrioides. - Neumonía intersticial linfohistiocítica a granulomatosa; en ocasiones, fibroplasia peribronquiolar, bronquiolitis necrotizante moderada a grave y neumonía proliferativa necrotizante. - Nefritis intersticial. - Hepatitis linfohistiocítica de grado variable con cuerpos en apoptosis, desorganización de las placas hepáticas y fibrosis perilobular. - Enteritis granulomatosa. - Posibilidad de inflamación linfohistiocítica en cualquier tejido.
Enfermedad reproductiva por PCV2 (PCV2-RD)	- Fetos momificados o edematosos. - Aumento del tamaño del hígado y congestión hepática fetal. - Hipertrofia cardíaca fetal con áreas multifocales en el miocardio con coloración alterada.	- Miocarditis de no supurativa a necrosante o fibrosa de los fetos. - Congestión hepática crónica y pasiva en los fetos. - Leve neumonía en los fetos.

PCVD	Lesiones macroscópicas	Lesiones microscópicas
	- Ascitis, hidrotórax e hidropericardio en los fetos.	
Síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP)	- Máculas y pápulas irregulares de color rojo a púrpura en la piel; hemorragias subcutáneas y edema de las áreas afectadas. - Nódulos linfáticos aumentados de tamaño, principalmente el nódulo linfático inguinal superficial. - Cicatrices cutáneas en los animales que se recuperan de la fase aguda. - Los dos riñones aumentados de tamaño, con pequeñas petequias corticales y edema de la pelvis renal. - Ocasionalmente infartos esplénicos.	- Vasculitis necrosante sistémica. - Epidermitis y dermatitis necrosante. - Glomerulonefritis fibrinonecrotizante con nefritis intersticial no purulenta. - Nefritis intersticial crónica fibrosa con glomeruloesclerosis en los animales que se recuperan en la fase aguda. - Ninguna o ligera a moderada disminución del número de linfocitos, con inflamación granulomatosa del tejido linfoide.
Enfermedad respiratoria asociada a PCV2 (PCV2-LD)	- Ausencia de colapso pulmonar y pulmones moteados de color canela.	
Enteritis asociada a PCV2 (PCV2-ED)	- Enteritis catarral con o sin edema mesentérico. - Engrosamiento de la mucosa intestinal. - Agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos.	- Enteritis granulomatosa. - Depleción de linfocitos con inflamación granulomatosa en placas de Peyer, pero no en otros tejidos linfoides.

La afección del sistema inmunitario puede favorecer el desarrollo de lesiones provocadas por otros patógenos o cuadros ya existentes en la explotación, es decir, una cantidad considerable de casos en el campo puede diferir bastante de las descripciones clásicas, así como existen algunas lesiones no tan evidentes o que son infrecuentes en los cuadros por PCV2 (Segalés, 2017).

2.4.4.1 Linfadenitis necrotizante

Se puede hallar linfadenitis necrotizante en al menos un nódulo linfático en alrededor del 10-20% de los cerdos que padecen cuadros naturales de PCV2-SD (Segalés *et al*., 2004a). Esta lesión se observó también en condiciones experimentales en cerdos que presentan depleción de linfocitos e inflamación granulomatosa en los ganglios linfáticos (Opriessnig *et al*., 2006). Estas zonas de necrosis pueden afectar ampliar áreas del parénquima del nódulo linfático (a veces visibles a simple vista) o centrarse en áreas foliculares (no visibles a simple vista). Estudios posteriores sugirieron que los nódulos linfáticos afectados por dicha necrosis son secundarias a daños en los vasos sanguíneos y a la formación de trombos, y en ellas, el PCV2 es fácilmente detectable (Galindo-Cardiel *et al*., 2011).

2.4.4.2 Vasculitis/Linfangitis

En animales con PCV2-SD, pueden observarse al microscopio lesiones compatibles con arteritis necrosante y necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos de los nódulos linfáticos, del bazo y del plexo coroideo. También puede aparecer linfangitis, periateritis y endoarteritis en diversos órganos linfoides y no linfoides (Opriessnig *et al*., 2006a). En una gran cantidad de tejidos se observan zonas de desorganización de la túnica íntima con ligeras infiltraciones mononucleares en los vasos linfáticos y venas de tamaño medio o grande (Segalés, 2017).

2.4.4.3 Miocarditis necrosante o fibrosante

Esta es la lesión característica observada en los fetos procedentes de cerdas con enfermedad reproductiva por PCV2 (PCV2-RD) (Segalés, 2017). Sin embargo, se ha descrito insuficiencia cardíaca por miocarditis aguda necrosante o fibrosante crónica, con vasculitis crónica en corazón, riñón y tejidos linfoides de cerdos al destete, así como también se detectó antígeno de PCV2 en el citoplasma de mis miocardiocitos y en las células endoteliales vasculares del miocardio (Opriessnig *et al*., 2006).

2.4.4.4 Lesiones cerebrales

Las lesiones cerebrales son muy ocasionales en PCV2-SD, sin embargo, dos estudios no relacionados han informado sobre la presencia de vasculitis linfohistiocítica cerebelosa, acompañada de hemorragias y meningitis linfohistiocítica en cerdos afectados

naturalmente por PCV2-SD (Correa *et al*., 2007; Seeliger *et al*., 2007). Además, uno de estos estudios identificó degeneración y necrosis de la materia gris y blanca en relación con la vasculitis necrosante (Seeliger *et al*., 2007). En ambos casos, se observó que los macrófagos y las células endoteliales eran positivos para PCV2. Un año más tarde otro informe también encontró polioencefalomielitis no supurativa en una coinfección con el teschovirus porcino y PCV2 en un contexto de PCV-SD (Takahashi *et al*., 2008).

2.5 Diagnóstico

Siempre es difícil establecer el diagnóstico de PCV2, siendo este un virus ubicuo y la enfermedad que produce multifactorial; la detección solamente del microorganismo o de los anticuerpos producidos producto ante el contagio no es suficiente para el diagnóstico de la enfermedad (Segalés y Domingo, 2002; Opriessnig *et al.,* 2007).).

Debido a que PCVD es principalmente asintomático en las primeras etapas de infección, se opta por utilizar varios enfoques en su diagnóstico. La sola presencia del material genómico no se correlaciona con la enfermedad. Para establecer el agente causal de la enfermedad, se deben mencionar por lo menos los siguientes criterios: Signos clínicos consistentes, lesiones histológicas y la presencia del agente en dichas lesiones (Pranoto *et al.,* 2023).

2.5.1 Técnicas de laboratorio para detectar PCV2

2.5.1.1 Hibridación in situ e Inmunohistoquímica

Estas pruebas nos permiten detectar el genoma del virus (hibridación *in situ* o ISH) o del antígeno (inmunohistoquímica o IHC) en tejidos fijados con formol y embebidos en parafina (McNeilly *et al*., 1999; Sorden *et al*., 1999).

La ISH para PCV2 implica el uso de sondas de ADN marcadas que se emparejan con una porción específica del genoma de PCV2 (McNeilly *et al*., 1999; Rosell *et al*., 1999; Sirinarumitr *et al*., 2000; Kim y Chae, 2003b), esta técnica es menos susceptible a las alteraciones estructurales causadas por la fijación en formol en comparación a la IHC (Kim y Chae 2001).

Se ha observado que la IHC tiene una sensibilidad del 75.2% y una especificidad del 100% al comparase con el aislamiento viral en muestras de animales inoculados

experimentalmente, en casos naturales la sensibilidad alcanza el 78.5%, manteniendo una especificidad de 100% (Kim y Chae, 2004). Se ha determinado que es necesaria una carga viral mínima estimada de 10^8 genomas de PCV2 por 500ng d ADN para dar una tinción visible en la IHQ (Brunborg *et al*., 2004).

El antígeno del PCV2 (Figura *11*) o su ácido nucleico (Figura *12*) se localizan en el citoplasma (raramente en el núcleo) de los histiocitos, células gigantes multinucleadas y demás células de la línea monocito-macrófago. También pueden hallarse en otros tipos de células como linfocitos, células endoteliales, miocitos de la musculatura lisa, células pancreáticas acinares y ductales, hepatocitos, enterocitos y miocardiocitos (Segalés,2017).

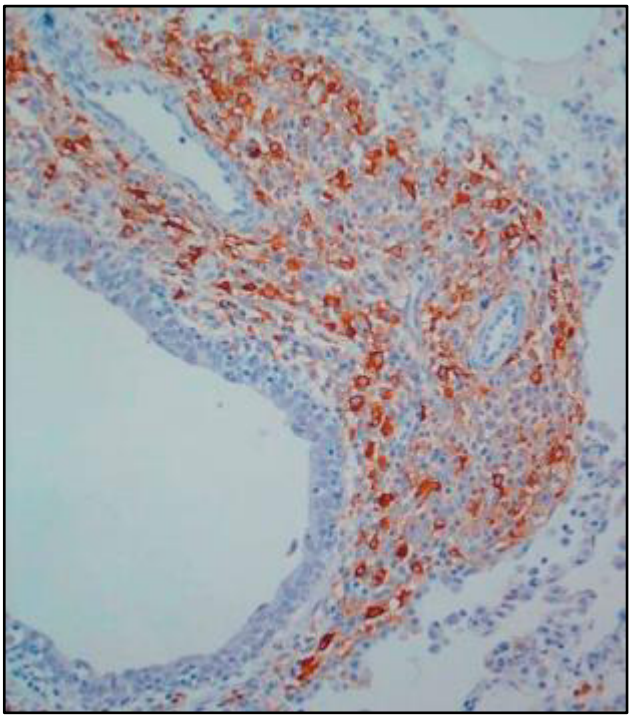

Figura 11. Antígeno de PCV2 (tinción marrón) dentro del citoplasma de células similares a macrófagos de un pulmón de cerdo infectado con PCV2, inmunohistoquímica (Opriessnig et al., 2007).

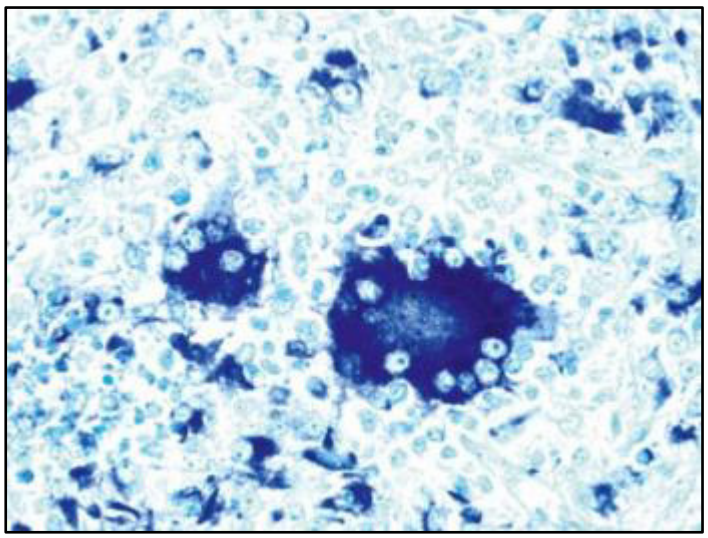

Figura 12. Presencia de ADN de PCV2 en el citoplasma de células gigantes multinucleadas y macrófagos (células teñidas en azul) en un ganglio linfático de cerdo afectado por PCV2-SD, hibridación in situ (Segalés et al., 2019).

2.5.1.2 Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR)

Esta técnica combina especificidad y sensibilidad en la cuantificación del ADN vírico y puede realizarse en muestras de suero, fluidos orales o tejidos frescos, congelados o fijados (Opriessnig *et al*., 2003; Brunborg *et al*. 2004; Chung *et al*., 2005). La qPCR constituye una técnica confiable para el diagnóstico de PCVD a nivel de población en granjas, sin embargo, cuando se trata de diagnósticos individuales no puede reemplazar completamente la evaluación histopatológica y la detección del PCV2 en tejidos (Segalés, 2017).

2.5.1.3 Reacción en cadena de la polimerasa estándar (PCR)

Las técnicas de PCR no cuantitativas son capaces de detectar el genoma vírico, pero, como su nombre sugiere no pueden proporcionar una cuantificación precisa, lo que significa que no pueden distinguir entre un cuadro clínico de la enfermedad y una infección subclínica. A pesar de esto, pueden ser útiles para monitorizar la infección por PCV2. La PCR se puede realizar utilizando muestras de tejidos, fluidos orales y suero (Larochelle *et al*., 2000; Shibata *et al*., 2003; Kim y Chae, 2004).

En el amplio espectro de técnicas disponibles, hay muchas otras que posibilitan la detección del virus, como el aislamiento viral, la inmunofluorescencia en tejidos

congelados o fijados en formol, y la secuenciación masiva. Sin embargo, estas técnicas no son comúnmente empleadas para el diagnóstico debido a varios motivos, como su alta demanda de tiempo, costos elevados y la necesidad de personal altamente especializado, entre otros factores (Opriessnig *et al*., 2007; Segalés, 2017).

2.5.2 Técnicas de laboratorio para detectar anticuerpos frente al PCV2

En la actualidad, existen varias técnicas para detectar anticuerpos frente a PCV2 en suero y fluidos orales, pero no se puede diagnosticar la enfermedad basándose únicamente en ellas debido a la ubicuidad del virus. Además, los patrones de seroconversión son similares entre cerdos afectados y no afectados por PCV2-SD, así como en granjas con infecciones subclínicas (Walker *et al*., 2000; Opriessnig *et al*., 2004c).

Durante finales de la década de los 90 y principios de los 2000, las técnicas más utilizadas para detectar anticuerpos contra el PCV2 fueron el ensayo de inmunoperoxidasa en monocapa (IPMA) (Blanchard *et al*., 2003) y la prueba de inmunofluorescencia de anticuerpos (IFA) (Pogranichnyy *et al*., 2000; Racine *et al*., 2004). Sin embargo, estos dos métodos son relativamente complejos para su aplicación rutinaria debido a varias razones como el depender en gran medida de la disponibilidad de un cultivo celular y de virus viable, requieren de una considerable experiencia técnica para su ejecución adecuada, no están automatizados, lo que los hace lentos para el análisis de un gran número de muestras además que la interpretación final de los resultados depende del observador, lo que introduce cierta subjetividad en los resultados (McNair *et al*., 2004); estas dos técnicas fueron reemplazadas por varios tipos de ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima) (Blanchard *et al*., 2003; Liu *et al*., 2004).

2.5.3 Diagnóstico diferencial

En cuanto al diagnóstico diferencial, todas las enfermedades que causen desmedro en los cerdos, incluido el síndrome reproductivo respiratorio porcino (PRRS), deben incluirse en el diferencial de la PCV2-SD (Handing y Clark, 1997). Además del PRRS, se deben incluir otras condiciones en el diagnóstico diferencial tales como el complejo respiratorio porcino (PRDC), la enfermedad de Glässer, la peste porcina clásica (PPC), enfermedad de Aujeszky (ADV), la colibacilosis postdestete (Segalés *et al*., 2005).

Con relación al síndrome de dermatitis y nefropatís porcina (SDNP), al realizar el diagnóstico diferencial se deben considerar todos los casos clínicos que presenten enrojecimiento o coloración oscura de la piel, así como aquellos en los que se observen petequias en los riñones durante la necropsia. Es importante resaltar que las lesiones macroscópicas del SDNP son muy similares a las observadas en enfermedades como la peste porcina clásica, la peste porcina africana y la erisipela porcina (Segalés, 2002; Thomson *et al*., 2002).

Por otro lado, es difícil diferenciar la enfermedad reproductiva causada por el PCV2 (PCV2-RD) de otros cuadros porcinos que resultan en abortos durante las etapas finales de la gestación, donde se observan lechones nacidos muertos, basándose únicamente en signos clínicos. Es importante destacar que la presencia de fetos momificados de diversos tamaños durante el parto debe distinguirse específicamente de una infección por parvovirus porcino (PPV) o enterovirus (Segalés *et al*., 2005; Hansen *et al*., 2010) y actualmente por PCV3 (Pranoto *et al.,* 2023).

2.6 Prevención y control

Antes de que las vacunas comerciales estuvieran disponibles, tanto investigadores como productores propusieron y aplicaron varias medidas de control para la PCV2-SD, se enfocaron en contrarrestar los riesgos tanto infecciosos como no infecciosos, así como los factores desencadenantes del cuadro clínico que se creía que desencadenaban la enfermedad, considerando la naturaleza multifactorial de esta (Madec *et al.,* 2000; Segalés 2005). Después de un tiempo, a medida que se estudiaron estos factores con más detalle, se observó que la mayoría de las medidas aplicadas se fundamentaban en resultados empíricos. Además, estas medidas estaban principalmente orientadas a disminuir la carga microbiológica en el entorno, restringir la transmisión del virus y fortalecer la resistencia a la enfermedad (Ellis *et al*., 2004; Segalés, 2017).

Ninguna de las estrategias aplicadas, ni por separado ni combinadas lograron controlar la enfermedad de la misma manera que lo hace la vacunación. Sin embargo, es crucial señalar que la PCV2-SD es una enfermedad multifactorial, en la que aparentemente el PCV2 es el único factor necesario.

2.6.1 Medidas de manejo

La puesta en práctica de lo que se conoció como el plan de 20 puntos de Madec (una lista de medidas generales de manejo para reducir el impacto de la enfermedad), redujo significativamente la tasa de moralidad de las granjas gravemente afectadas; las recomendaciones comprenden: la implementación de procedimientos de todo dentro-todo fuera; la realización de desinfecciones; la restricción del contacto con animales, la mezcla de lotes y la cría cruzada; el aislamiento o la eutanasia de cerdos enfermos; el mantenimiento de una temperatura, un flujo de aire y un espacio adecuados dentro de los corrales; y el empleo correcto de tratamientos antiparasitarios y vacunación (Madec *et al*., 2000; Opriessnig *et al*., 2007).

2.6.2 Control de coinfecciones

La información proveniente tanto de estudios de campo como experimentales muestra discrepancias en cuanto al impacto del control de las coinfecciones en la gravedad del PCV2-SD (Opriessnig *et al*., 2004a; Genzow *et al*., 2009). Es importante ser cauteloso al considerar el uso de vacunas en este escenario, ya que sus propiedades inmunoestimuladoras podrían agravar la enfermedad (Opriessnig *et al*., 2003, 2006a). Se ha sugerido administrar vacunas contra M. *hyopneumoniae* entre 2 y 4 semanas antes de la exposición prevista al PCV2 como medida para prevenir una potencial intensificación de la replicación del PCV2 (Opriessnig *et al*., 2006a) y en términos generales, se aconseja programar las vacunaciones dentro de los rebaños de forma que se reduzca al mínimo el efecto inmunoestimulador. En la práctica, las soluciones más efectivas se han logrado al controlar las infecciones por PRRSV (Segalés, 2017).

2.6.3 Control de calidad de cría y semen.

Se han sugerido el cambio de las líneas genéticas de los verracos en las explotaciones ganaderas que han experimentado formas graves de PCV2-SD debido a las diferencias de susceptibilidad informadas en algunas razas y líneas (López-Soria *et al*., 2004; Opriessnig *et al*., 2009a). Aunque la detección de PCV2 en el semen no confirma definitivamente la infección por vía venérea, sigue siendo una posible vía de transmisión (Maes *et al*., 2008; Madson *et al*., 2009). Por consiguiente, se recomienda que los centros de inseminación artificial busquen emplear verracos que estén libres de los principales patógenos, incluyendo el PCV2 (Maes *et al*., 2008).

2.6.4 Vacunación

Dentro del control de la PCVD en las granjas porcinas, el uso de las vacunas desde su aparición comercial en el 2006 ha sido hasta la actualidad el mejor método para controlar la enfermedad tanto clínica y sobre todo subclínica que es la que más pérdidas económicas ha generado a lo largo de los años hasta la actualidad (Lyoo *et al*., 2012). Actualmente al menos cuatro vacunas comerciales contra PCV2 están disponibles en el mercado internacional, el número de vacunas comerciales es mucho más alto en los países del Sudeste Asiático (en Corea del Sur se tiene por lo menos 12 vacunas disponibles y en China 16) (Seo *et al*., 2014; Segalés *et al*., 2019).

La primera vacuna que salió al comercio fue Circovac® (CEVA), una vacuna inactivada con adyuvante oleoso, con indicaciones de uso en multíparas y nulíparas en el 2006 y con indicación de uso para lechones (a un cuarto de dosis de las nulíparas y multíparas) en el 2010 (Chae, 2012, Segalés 2017). Las otras tres vacunas disponibles en el mercado son vacuna de subunidades y recombinantes que entraron al mercado entre los años 2009 y 2013 con indicaciones de uso para cerdos de cebo, que se vacunan alrededor de las 2 a 4 semanas de edad, los nombres y el resumen de las características varían dependiendo de la parte del mundo donde se comercializan (Segalés 2015, 2017). El Cuadro *4* ofrece un resumen de las características de las vacunas comercializadas actualmente en el Perú.

Cuadro 4. Principales vacunas comerciales en el Perú, adaptado de Segalés (2017)

Laboratorio fabricante	
CEVA	**Nombre de la vacuna:** - Circovac® **Antígeno:** - PCV2a inactivado **Registrada para:** - Multíparas/nulíparas - Cerdos **Dosis de administración:** - 2 ml, IM (multíparas, nulíparas) - 0.5 ml, IM (cerdos) **Programa de vacunación multíparas y nulíparas:** Vacunación de base: - Cerdas nulíparas: una 1ª inyección, seguido de una 2ª inyección 3 a 4 semanas después y al menos dos semanas antes de la monta. - Cerdas multíparas: una 1ª inyección, seguido de una 2ª inyección 3 a 4 semanas después y al menos dos semanas antes del parto. Vacunación de recuerdo: - Una inyección en cada gestación, por le menos 2 a 4 semanas antes del parto. **Programa de vacunación cerdos:** - Dosis única, a partir de las 3 semanas de edad.
Boehringer Ingelheim	**Nombre de la vacuna**: - Ingelvac CircoFLEX® **Antígeno:** - Proteína Cap del PCV2a **Registrada para:** - Cerdos - Multíparas/nulíparas **Dosis de administración:** - 1 ml, IM (cerdos) - 1 ml, IM (multíparas, nulíparas) **Programa de vacunación cerdos:** - Dosis única, a partir de las 2 semanas de edad. **Programa de vacunación multíparas y nulíparas:** - Nulíparas durante la fase de aclimatación. - Multíparas durante la fase de lactación y/o gestación.
MSD/Merck Animal Health	**Nombre de la vacuna**: - Porcilis® PCV **Antígeno:** - Proteína Cap del PCV2a **Registrada para:** - Cerdos **Dosis de administración:**

Laboratorio fabricante	
	- 2 ml, IM **Programa de vacunación:** - Dosis única, a partir de las 3 semanas de edad.
	Nombre de la vacuna: - Cincumvent™ PCV **Antígeno:** - Proteína Cap del PCV2a **Registrada para:** - Cerdos **Dosis de administración:** - 2 ml, IM **Programa de vacunación:** - Dos dosis, a partir de las 3 semanas de edad (recomendando a las 3 y a las 6 semanas de edad)
	Nombre de la vacuna: - Porcilis® PCV M Hyo † **Antígeno:** - Proteína Cap del PCV2a, *M. hyopneumoniae* **Registrada para:** - Cerdos **Dosis de administración:** - 2 ml, IM **Programa de vacunación:** - Dosis única, a partir de las 3 semanas de edad.
	Nombre de la vacuna: - Cincumvent® PCV M † **Antígeno:** - Proteína Cap del PCV2a, *M. hyopneumoniae* **Registrada para:** - Cerdos **Dosis de administración:** - 2 ml, IM **Programa de vacunación:** - Opción dos dosis: 1ª dosis a partir de las 3 semanas de edad; 2ª dosis 3 semanas después.
Zoetis	**Nombre de la vacuna**: - Fostera® Gold PCV **Antígeno:** - PCV1 recombinante inactivado que expresa la proteína Cap del PCV2a y del PCV2b. **Registrada para:** - Cerdos **Dosis de administración:** - 1 (×2) o 2 ml, IM **Programa de vacunación:**

Laboratorio fabricante	
	- Dosis única: 2 ml a partir de las 3 semanas de edad. - Dosis flexible: una 1ª dosis de 1 ml a las 3 semanas de edad y una 2ª dosis de 1ml a las 2-3 semanas.
	Nombre de la vacuna: - Fostera® Gold PCV MH † **Antígeno:** - PCV1 recombinante inactivado que expresa la proteína Cap del PCV2a y del PCV2b, *M. hyopneumoniae* cepa P5722-3. **Registrada para:** - Cerdos **Dosis de administración:** - 1 (×2) o 2 ml, IM **Programa de vacunación:** - Dosis única: 2 ml a partir de las 3 semanas de edad. - Dosis flexible: una 1ª dosis de 1 ml a las 3 semanas de edad o más y una 2ª dosis de 1ml 2 semanas después.

La mayoría de las vacunas contra PCV2 y ampliamente utilizadas a nivel mundial están formuladas con cepas de PCV2a y específicamente recombinante de subunidad Cap, que se basa en el sistema de vector de expresión de baculovirus (Felberbaum, 2015), algunas vacunas comercializadas en el Sudeste Asiático están basadas en cepas de PCV2b (Segalés, 2015, 2017). Aunque estas vacunas han demostrado ser eficaces en la reducción de los signos clínicos de PCVD, su capacidad para combatir la infección mixta causada por las cepas PCV2a y PCV2b, así como el recientemente identificado PCV2d, es menos evidente (Opriessnig *et al*, 2014; Jeong *et al*, 2015; Rose *et al*, 2016), esto ha dado lugar a investigaciones sobre nuevas vacunas bivalentes, trivalentes y quiméricas y su eficacia en el comportamiento sobre diferentes genotipos del virus.

Un estudio evaluó las respuestas inmunitarias que producen las vacunas de PCV2 junto a Mycoplasma hyopneumoniae (MH). Se compararon dos vacunas: una trivalente (cPCV2a, cPCV2b, MH) y una bivalente (PCV2a recombinante, MH), se administraron en diferentes regímenes a cerdos y se evaluaron respuestas inmunes y eficacia contra PCV2d, ambas vacunas indujeron respuestas de anticuerpos y células específicas de PCV2, si bien la vacuna trivalente inactivada cPCV2a/cPCV2b/MH indujo una respuesta

celular más sólida en este estudio no se evaluó la eficacia a largo plazo (Venegas-Gargas *et al.,* 2021)

Otro estudio sugiere que las vacunas bivalentes podrían ser la mejor opción para ampliar la protección contra las cepas de PCV2 circulantes, este mostró que tanto vacunas monovalentes (cPCV2a o cPCV2b) como bivalentes (cPCV2a-cPCV2b) redujeron la viremia y otros efectos negativos de le enfermedad, sin embargo, la vacuna bivalente demostró una protección superior tanto para cepas homólogas como heterólogas (Bandrick *et al.,* 2022), anteriormente Bandrick y colaboradores (2020) sugirieron que las vacunas bivalentes serán necesarias para cubrir eficazmente las cepas de campo actuales y futuras.

Recientemente una investigación desarrolló y evaluó una nueva vacuna bivalente contra el virus de la peste porcina clásica (PPCV) y PCV2. Esta vacuna evidenció la inducción de respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares para ambos virus, se probó su eficacia en cerdos libres de patógenos específicos y en cerdos convencionales en granjas de campo, donde evidenció ser efectiva al prevenir la infección y reducir la carga viral. La vacuna bivalente se mostró prometedora para controlar ambas enfermedades en rebaños comerciales (Chen *et al*., 2023)

2.6.4.1 Vacunación de nulíparas, multíparas y verracos.

a) Efecto sobre lechones

La vacunación de cerdas y primerizas ha demostrado aumentar los niveles de anticuerpos contra PCV2 tanto en el suero como en el calostro, ofreciendo protección a los lechones contra PCV2-SD (Joisel *et al*., 2007; Opriessnig *et al*., 2010). Esta vacunación tiene dos objetivos: prevenir PCVD en la descendencia o proteger contra PCV2-RD, para prevenir la PCVD en la descendencia, la vacunación debe llevarse a cabo hacia el final de la gestación. Se ha observado que la infección por PCV2 o los bajos niveles de anticuerpos contra PCV2 en las cerdas al momento del parto aumentan la mortalidad general de sus crías debido al PCV2-SD (Allan *et al*., 2002; Calsamiglia *et al*., 2007).

Estimular la inmunidad en cerdas reproductoras, tiene como objetivo transmitir inmunidad pasiva a los lechones a través del calostro. Sin embargo, este enfoque de vacunación en las cerdas no logra prevenir la infección por PCV2 ni la presencia de viremia en los lechones durante sus primeros días de vida, ni tampoco elimina la viremia periparto en la madre ni la excreción del virus a través de las secreciones lácteas (Segalés, 2017, 2019).

b) Efecto sobre nulíparas y multíparas

Si se busca prevenir PCV2-RD, la vacunación puede llevarse a cabo durante la aclimatación de las primerizas, antes del apareamiento, durante la lactancia o al destete. Se ha comprobado que la vacunación de las cerdas conlleva un aumento en la fertilidad, la tasa de partos, el número de lechones nacidos vivos, el peso de los lechones al nacer y el número de lechones destetados por camada (Pejsak *et al*., 2012).

c) Efecto sobre verracos

Existen pocos estudios que hayan analizado los efectos de la vacunación en verracos. Unos investigadores asiáticos evaluaron el impacto de una vacuna inactivada contra PCV2 en la eliminación del virus PCV2b en el semen de verracos infectados experimentalmente, se encontró que la vacunación redujo significativamente la cantidad de ADN de PCV2b en sangre y semen en comparación con los verracos no vacunados, por otro lado, se observó una correlación entre la carga de PCV2b en semen y sangre en ambos grupos, lo que sugiere que la vacuna puede ser efectiva para reducir la eliminación del virus en el semen (Seo *et al*., 2011).

2.6.4.2 Vacunación de lechones

La estimulación de la inmunidad activa en los lechones proporciona protección contra la infección por PCV2 en grupos de animales afectados por PCV2-SD o PCV2-SI. Tanto los estudios experimentales como los estudios de campo han demostrado la notable eficacia de la vacunación de lechones en este sentido (Segalés, 2017).

Las cuatro vacunas han mostrado su eficacia tanto en estudios experimentales como en condiciones de campo, disminuyendo la incidencia del PCV2-SD y mejorando la ganancia diaria de peso promedio y los índices de conversión alimenticia (Pejsak *et al.,*

2010; Segalés *et al*., 2009). Además, la vacunación reduce tanto el número de coinfecciones como la severidad de las lesiones en los tejidos linfoides (Segalés *et al*., 2009). La investigación experimental ha evidenciado que las vacunas reducen los niveles de viremia de PCV2 y la gravedad de las lesiones microscópicas, incluso en presencia de anticuerpos maternos y utilizando dosis única o doble (Fort *et al*., 2009; Opriessnig *et al*., 2009).

Desde un enfoque práctico, se recomienda vacunar a los lechones algunas semanas antes del período de mayor propagación del PCV2, cuando la inmunidad materna haya disminuido, para evitar cualquier interferencia con la efectividad de la vacuna (Fort *et al*., 2008, 2009), en ese sentido, la mayoría de las vacunas comerciales indican el uso de éstas a partir de las 3 semanas de edad, lo que desencadena una respuesta de anticuerpos neutralizantes y ayuda a reducir o retrasar la infección por PCV2 durante el destete o el engorde (Fort *et al*., 2008; Opriessnig *et al*., 2009).

2.7 Situación sanitaria del Circovirus porcino (PCV2) en el Perú

En el Perú el circovirus porcino tipo 2 (PCV2) junto a otras enfermedades virales como la influenza porcina, PRRS, enfermedad de Aujeszky y neumonía enzootica están consideradas por el SENASA (Servicio Nacional de Sanidad Agraria) dentro de la "*Lista de enfermedades de notificación obligatoria de animales terrestres en territorio Nacional*" (MIDAGRI, 2023) y en el "*Procedimiento para la Vigilancia Pasiva de las Enfermedades Respiratorias en cerdos"* (SENASA, 2010).

Al analizar los reportes semanales de la vigilancia zoosanitaria del año 2023, se ha observado los casos positivos del PCV2 en diferentes partes del territorio peruano, con un total de 90 brotes y 291 casos en todo el año, siendo el departamento de Ica con la mayor cantidad de reportes de brotes (Figura 13,14) y Lima con la mayor cantidad de caso (Figura 15) (SENASA, 2023).

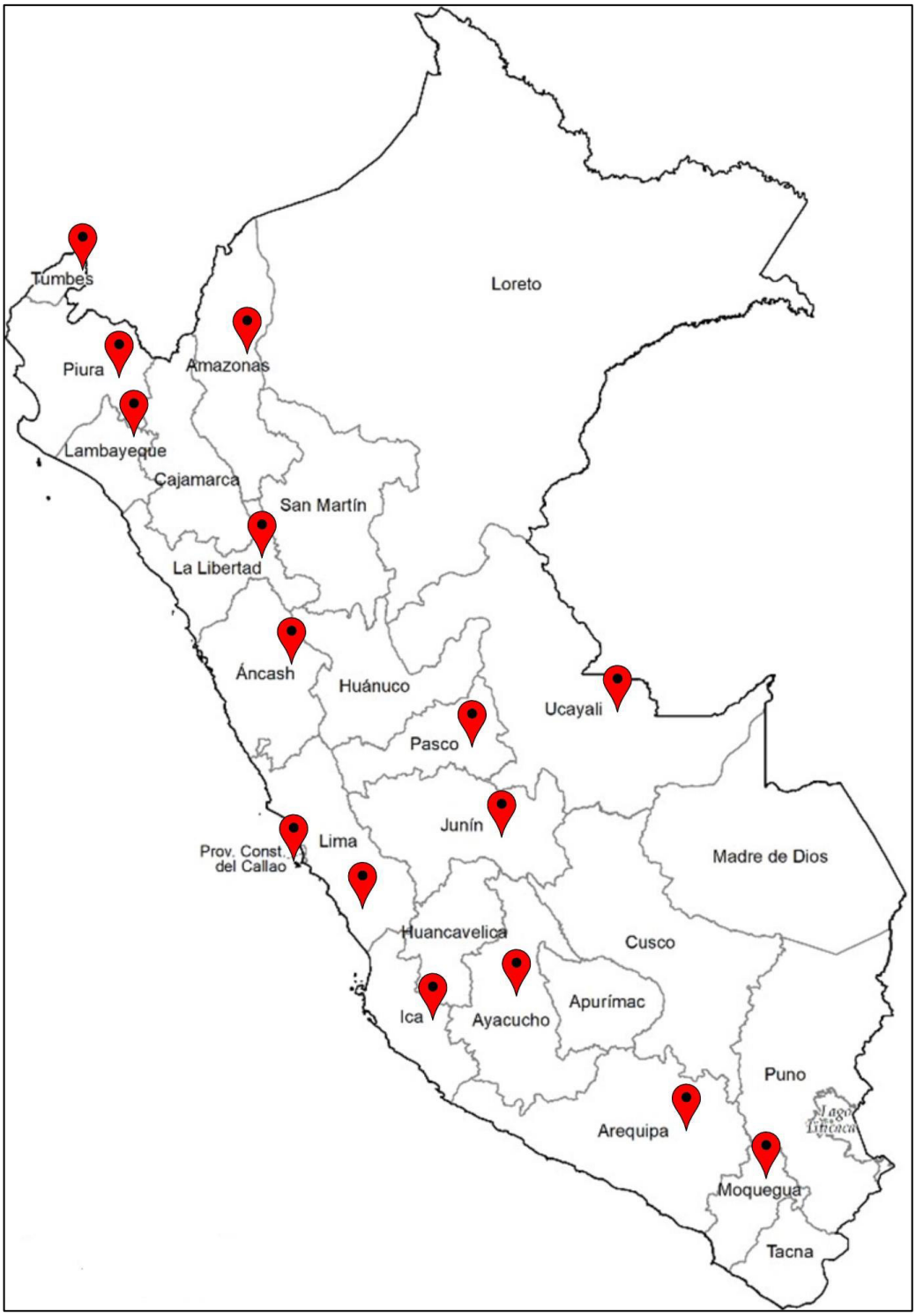

Figura 13. Departamentos registrados con brotes en el año 2023, SENASA (2023).

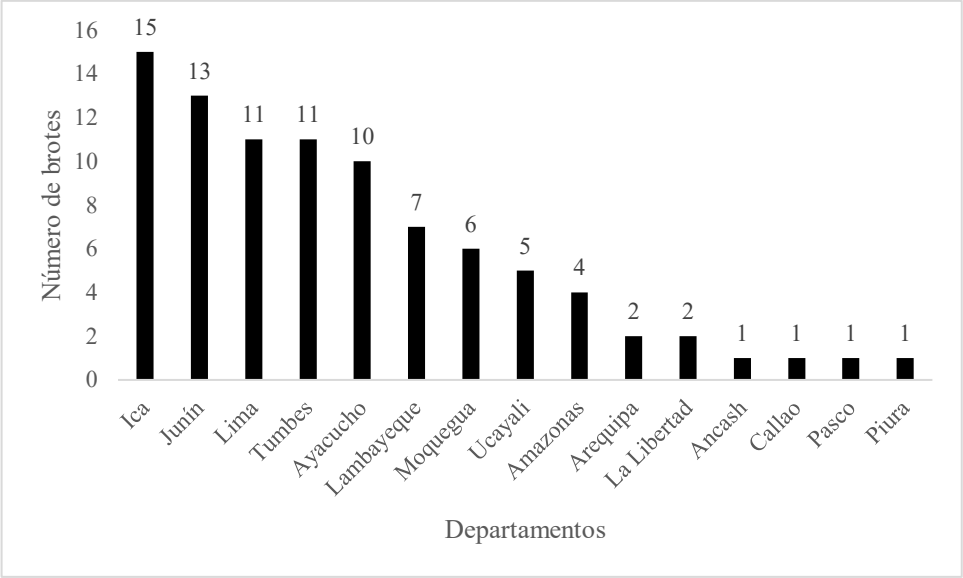

Figura 14. Distribución del número de brotes reportados de circovirus porcino en al año 2023 por departamentos, SENASA (2023).

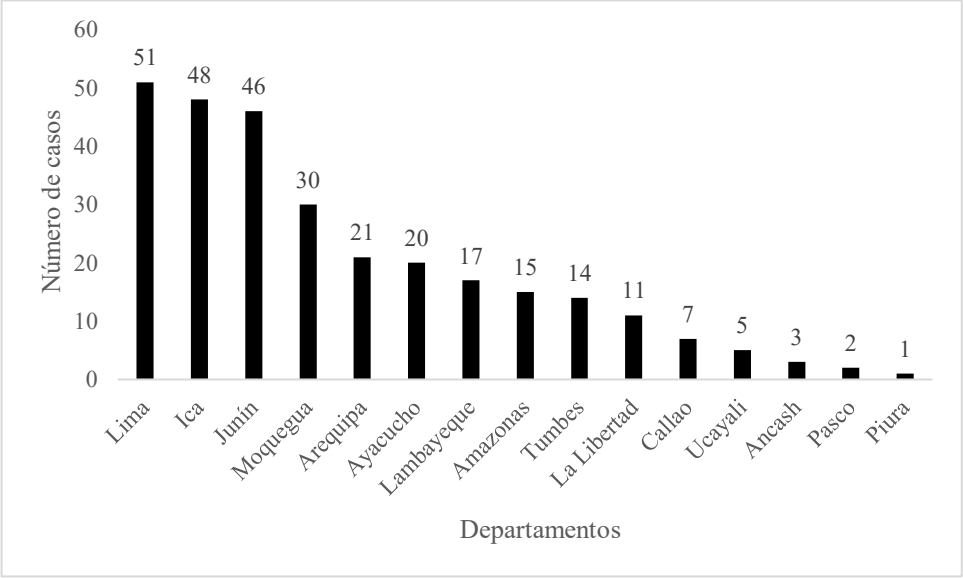

Figura 15. Distribución del número de casos reportados de circovirus porcino en al año 2023 por departamentos, SENASA (2023).

En cuanto a investigaciones documentadas sobre el PCV2, Oliviera *et al* (2006) menciona que la infección está presente en el país, estos investigadores observaron mediante IHQ la presencia del virus en muestras de riñones de porcinos obtenidos en

camales; por su parte, Santiago (2020) detectó la presencia de PCV2 mediante la prueba de ELISA en un parque porcino en Ventanilla, dicho estudio se llevó a cabo en el 2019 donde se buscó determinar la prevalencia de PCV2 en lechones destetados de crianza de traspatio obteniendo como resultado una alta prevalencia de PCV2, especialmente en lechones alimentados con residuos y provenientes de granjas de traspatio así como una significativa incidencia de fallas reproductivas en las marranas.

III. MÉTODOS

3.1 Metodología

Se realizó la revisión bibliográfica durante los meses de enero a abril del 2024, tomando en cuenta los artículos científicos más recientes en "Actualización de circovirus porcino 2 (PCV2): diversidad genética, manifestaciones clínicas y vacunas comerciales disponibles en el Perú" desde los repositorios científicos como PubMed, ScienceDirect, Rivep y paginas como ICTV, OIE, MIDAGRI, INEI así mismo se ha realizado la consulta bibliográfica de libros actuales como Diseases of Swine.

IV. CONCLUSIÓN

- El PCV2 muestra una amplia diversidad genética en comparación a otras especies de circovirus porcino que afectan al cerdo. En la actualidad, se han descrito ocho genotipos virales identificados como PCV2a hasta el PCV2h.
- El PCV2 presenta diversas manifestaciones clínicas siendo la más conocida y relevante para la industria porcina, el síndrome de desmedro multisistémico posdestetde, una enfermedad clínica multifactorial en donde PCV2 es esencial pero no suficiente para desencadenar la presentación clínica.
- En el Perú hay cuatro vacunas comerciales disponibles contra PCV2, que difieren en su formulación, edad de aplicación y periodo de revacunación.
- El PCV2 es una enfermedad de notificación obligatoria ante el SENASA por el impacto productivo y económico que ocasiona en productores porcinos del país.

V. LITERATURA CITADA

1. ***Albina E, Truong C, Hutet E, Blanchard P, Cariolet R, L'Hospitalier R, Mahe D, Allee C, Morvan H, Amenna N, Le Dimna M, Madec F, Jestin A. 2001***. An experimental model for post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in growing piglets. Journal of Comparative Pathology 125: 292-303.
2. ***Allan GM, McNeilly F, Kennedy S, Daft B, Clarke EG, Ellis JA, Haines DM, Meehan BM., Adair BM. 1998***. Isolation of porcine circovirus-like viruses from pigs with a wasting disease in the USA and Europe. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 10: 3-10.
3. ***Allan GM, Ellis JA. 2000***. Porcine circoviruses: a review. J Vet Diagn Invest. 12(1): 3-14.
4. ***Allan GM, McNeilly F, McNair I, Curran MD, Walker I, Ellis J, Konoby C, Kennedy S, Meehan B. 2000a.*** Absence of evidence for porcine circovirus type 2 in cattle and humans, and lack of seroconversion or lesions in experimentally infected sheep. Arch Virol. 145: 853-857.
5. ***Allan GM, McNeilly E, Kennedy S, Meehan B, Moffett D, Malone F, Ellis J, Krakowka S. 2000b.*** PCV-2 associated PDNS in Northern Ireland in 1990. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome. Vet. Rec. 146(24): 711-712.
6. ***Allan GM, McNeilly F, McNair I, O´Connor M, Meehan B, Gilpin D, Ellis J, Townsend H, Lasagna C, Boriosi G, Krakowka S. 2001.*** Neonatal vaccination for *Mycoplasma hyopneumoniae* and post-weaning multisystemic wasting syndrome: a field trial. Pig J. 48: 34-41

7. ***Allan GM, McNeilly F, McNair I, Meehan B, Marshall M, Ellis J, Lasagna C, Boriosi G, Krakowka S, Reynaud G, Boeuf-Tedeschi L, Bublot M and Charreyre C. 2002.*** Passive transfer of maternal antibodies to PCV2 protects against development of post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS): experimental infections and a field study. Pig Journal. 50: 59-67.
8. ***Allee C, Morvan H, Amenna N, Le Dimna M, Madec F, Jestin A, 2001.*** An experimental model for post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in growing piglets. Journal of Comparative Pathology 125: 292–303.
9. ***Andraud M, Grasland B, Durand B, Cariolet R, Jestin A, Madec F, Rose N. 2008***. Quantification of porcine circovirus type 2 (PCV-2) within- and between-pen transmission in pigs. Veterinary Research 39, 43.
10. ***Bao F, Mi S, Luo Q, Guo H, Tu C, Zhu G. 2018.*** Retrospective study of porcine circovirus type 2 infection reveals a novel genotype PCV2f. Transbound Emerg Dis. 65: 432-440.
11. ***Blanchard P, Mahé D, Cariolet R, Truong C, Le Dimna M, Arnauld C, Rose N, Eveno E, Albina E, Madec F and Jestin A. 2003***. An ORF2 protein-based ELISA for porcine circovirus type 2 antibodies in post-weaning multisystemic wasting syndrome. Vet Microbiol. 94: 183-194.
12. ***Bolin S.R, Stoffregen W.C, Nayar G.P, Hamel A.L. 2001.*** Postweaning multisystemic wasting syndrome induced after experimental inoculation of cesarean-derived, colostrum-deprived piglets with type 2 porcine circovirus. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 13: 185–194.
13. ***Bandrick M, Gutiérrez A, Desai P, Rincón G, Martin W, Terry F, De Groot A, Foss D. 2020.*** T cell epitope content comparison (EpiCC) analysis demonstrates a bivalent PCV2 vaccine has greater T cell epitope overlap with field strains than monovalent PCV2 vaccines. Veterinary Immunology and Immunopathology 223: 1-9.
14. ***Bandrick M, Balasch M, Heinz A, Taylor L, King V, Toepfer J, Foss D. 2022***. A bivalent porcine circovirus type 2 (PCV2), PCV2a-PCV2b, vaccine offers biologically superior protection compared to monovalent PCV2 vaccines. Vet Res 53 (12): 1-13.
15. ***Breitbart M, Delwart E, Rosario K, Segalés J, Varsani A. 2017.*** ICTV Virus Taxonomy Profile: *Circoviridae.* Journal of General Virology 98:1997-1998. DOI 10.1099/jgv.0.000871

16. ***Brunborg IM, Moldal T, Jonassen CM. 2004.*** Quantitation of porcine circovirus type 2 isolated from serum/plasma and tissue samples of healthy pigs and pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome using a TaqMan-based realtime PCR. J Virol Methods 122(2): 171-178.
17. ***Brunborg I.M, Jonassen C.M, Moldal T, Bratberg B, Lium B, Koenen F, Schonheit J. 2007.*** Association of myocarditis with high viral load of porcine circovirus type 2 in several tissues in cases of fetal death and high mortality in piglets. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 19: 368-375.
18. ***Calsamiglia M, Fraile L, Espinal A, Cuxart A, Seminati C, Martín M, Mateu E, Domingo M, Segalés J. 2007***. Sow porcine circovirus type 2 (PCV2) status effect on litter mortality in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Res Vet Sci. 82: 299-304.
19. ***Carman S, Cai HY, DeLay J, Youssef SA, McEwen BJ, Gagnon CA, Tremblay D, Hazlett M, Lusis P, Fairles J, Alexander HS, Van Dreumel T. 2008***. The emergence of a new strain of porcine circovirus-2 in Ontario and Quebec swine and its association with severe porcine circovirus associated disease 2004-2006. Can. J. Vet. Res. 72(3):259-268.
20. ***Chae C.*** **2005**. A review of porcine circovirus 2-associated syndromes and diseases. Vet J. 169(3): 326-336.
21. ***Chae C.*** **2012**. Commercial porcine circovirus type 2 vaccines: Efficacy and clinical application. The Veterinary Journal. 194(2): 151-157.
22. ***Chen JY, Wu CM, Chia MY, Huang C, Chien MS. 2023.*** A prospective CSFV-PCV2 bivalent vaccine effectively protects against classical swine fever virus and porcine circovirus type 2 dual challenge and prevents horizontal transmission. Vet Res. 54(57): 1-13.
23. ***Chianini F, Majó N, Segalés J, Domínguez J, Domingo M. 2003.*** Immunohistochemical characterisation of PCV2 associate lesions in lymphoid and non-lymphoid tissues of pigs with natural postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Vet Immunol Immunopathol. 94(1-2): 63-75.
24. ***Choi YK, Goyal SM, Joo HS. 2003***. Retrospective analysis of etiologic agents associated with respiratory diseases in pigs. Can Vet J. 44(9): 735-737.
25. ***Chung WB, Chan WH, Chaung HC, Lien Y, Wu CC, Huang YL. 2005.*** Real-time PCR for quantitation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and

porcine circovirus type 2 in naturally infected and challenged pigs. J Virol Methods. 124(1-2): 11-19.

26. ***Clark EG. 1997***. Postweaning multisystemic wasting syndrome. Proc Am Assoc Swine Pract. 28: 499-501.
27. ***Correa AM, Zlotowski P, de Barcellos DE, da Cruz CE, Driemeier D. 2007***. Brain lesions in pigs affected with postweaning multisystemic wasting syndrome. J. Vet. Diagn. Invest. 19 (1): 109–112.
28. ***Correa-Fiz F, Franzo G, Llorens A, Segalés J, Kekarainen T. 2018.*** Porcine circovirus 2 (PCV2) genetic variability under natural infection scenario reveals a complex network of viral quasispecies. Scientific Reports 8(1). https://doi.org/10.1038/s41598-018-33849-2
29. ***Davies B, Wang X, Dvorak CMT, Marthaler D, Murtaugh MP. 2016.*** Diagnostic phylogenetics reveals a new Porcine circovirus 2 cluster. Virus Res. 217: 32-37.
30. ***De Boisseson C, Beven V, Bigarre L, Thiéry R, Rose N, Eveno E, Madec F, Jestin A. 2004.*** Molecular characterization of Porcine circovirus type 2 isolates from post-weaning multisystemic wasting syndrome-affected and non-affected pigs. J Gen Virol 85:293–304.
31. ***Drolet R, Thibault S, D'Allaire S, Thomson JR, Done SH. 1999.*** Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS): an overview of the disease. J. Swine Health Prod. 7: 283-285.
32. ***Dupont K, Nielsen EO, Bækbo P, Larsen LE. 2008.*** Genomic analysis of PCV2 isolates from Danish archives and a current PMWS case-control study supports a shift in genotypes with time. Vet Microbiol. 128: 56-64.
33. ***Dupont K, Hjulsager C.K, Kristensen C.S, Baekbo P, Larsen L.E. 2009***. Transmission of different variants of PCV2 and viral dynamics in a research facility with pigs mingled from PMWS-affected herds and non-affected herds. Veterinary Microbiology. 139: 219–226.
34. ***Eddicks M, Koeppen M, Willi S, Fux R, Reese S, Sutter G, Stadler J, Ritzmann M. 2016.*** Low prevalence of porcine circovirus type 2 infections in farrowing sows and corresponding pre-suckling piglets in southern German pig farms. Vet Microbiol. 187:70-74.

35. ***Ellis JA, Konoby C, West KH, Allan GM, Krakowka S, McNeilly F, Meehan B, Walker I. 2001.*** Lack of antibodies to porcine circovirus type 2 virus in beef and dairy cattle and horses in western Canada. Canadian Veterinary Journal 42: 461–464.
36. ***Ellis J, Spinato M, Yong C, West K, McNeilly F, Meehan B, Kennedy S, Clark E, Krakowka S, Allan G. 2003***. Porcine circovirus 2-associated disease in Eurasian wild boar. J Vet Diagn Invest. 15(4): 364-368.
37. ***Ellis J, Clark E, Haines D, West K, Krakowka S, Kennedy S, Allan GM. 2004.*** Porcine circovirus-2 and concurrent infections in the field. Vet Microbiol. 98: 159-163
38. ***Fenaux M, Opriessnig T, Halbur PG, Elvinger F, Meng XJ. 2004***. Two amino acid mutations in the capsid protein of type 2 porcine circovirus (PCV2) enhanced PCV2 replication in vitro and attenuated the virus in vivo. J Virol 78:13440-13446.
39. ***Franzo G, Cortey M, Castro AMMG de, Piovezan U, Szabo MPJ, Drigo M. 2015.*** Genetic characterisation of Porcine circovirus type 2 (PCV2) strains from feral pigs in the Brazilian Pantanal: An opportunity to reconstruct the history of PCV2 evolution. Vet Microbiol. 178: 158-162.
40. ***Franzo G., Cortey M, Olvera A, Novosel D, Marnie A, Biagini P, Segalés J, Drigo M. 2015a.*** Revisiting the taxonomical classification of Porcine Circovirus type 2 (PCV2): still a real challenge. Virol J 12:131. https://doi.org/10.1186/s12985-015-0361-x
41. ***Franzo G, Cortey M, Segalés J, Hughes J, Drigo M. 2016***. Phylodynamic analysis of porcine circovirus type 2 reveals global waves of emerging genotypes and the circulation of recombinant forms. Mol Phylogenet Evol.100: 269-280.
42. ***Franzo G, Segalés J. 2018.*** Porcine circovirus 2 (PCV-2) genotype update and proposal of a new genotyping methodology. PLoS One.13(12): e0208585.
43. ***Franzo G, Segalés J. 2021.*** Circoviruses (Circoviridae). En: Bamford D, Zuckerman M, eds. Encyclopedia of Virology. 4ª ed. México: Academic Press. p 182-192. doi. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814515-9.00041-2

44. ***Fort M, Olvera A, Sibila M, Segalés J, Mateu E. 2007.*** Detection of neutralizing antibodies in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)-affected and non-PMWS-affected pigs. Vet Microbiol. 125(3-4): 244-255.

45. ***Fort M, Sibila M, Allepuz A, Mateu E, Roerink F, Segalés J. 2008.*** Porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination of conventional pigs prevents viremia against PCV2 isolates of different genotypes and geographic origins. Vaccine 26:1063-1071.
46. ***Fort M, Sibila M, Pérez-Martín E, Nofrarías M, Mateu E, Segalés J. 2009***. One dose of a porcine circovirus 2 (PCV2) sub-unit vaccine administered to 3-week-old conventional piglets elicits cell-mediated immunity and significantly reduces PCV2 viremia in an experimental model. Vaccine 27: 4031-4037.
47. ***Galindo-Cardiel I, Grau-Roma L, Pérez-Maillo M, Segalés J. 2011.*** Characterization of necrotizing lymphadenitis associated with porcine circovirus type 2 infection. J. Comp. Pathol. 144 (1): 63-69.
48. ***Gao Zh, Dong Q, Jiang Y, Opriessnig T, Wang J, Quan Y, Yang Z. 2014***. ORF4-protein deficient PCV2 mutants enhance virus-induced apoptosis and show differential expression of mRNAs in vitro. Virus Res. 183: 56-62.
49. ***Genzow M, Schwartz K, Gonzalez G, Anderson G, Chittick W. 2009***. The effect of vaccination against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) on the porcine circovirus-2 (PCV-2) load in porcine circovirus associated disease (PCVAD) affected pigs. Canadian Journal of Veterinary Research 73: 87-90.
50. ***Gilpin DF, McCullough K, Meehan BM, McNeilly F, McNair I, Stevenson LS, Foster JC, Ellis JA, Krakowka S, Adair BM, Allan GM. 2003.*** In vitro studies on the infection and replication of porcine circovirus type 2 in cells of the porcine immune system. Vet Immunol Immunopathol. 94(3-4): 149-161.
51. ***Grau-Roma L, Segalés J. 2007.*** Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, porcine circovirus type 2, swine influenza virus and Aujeszky´s disease virus in case of porcine proliferative and necrotizing pneumonia (PNP) in Spain. Vet. Microbiol. 119(2-4):144-151.
52. ***Grau-Roma L, Fraile L, Segalés J. 2011***.Recent advances in the epidemiology, diagnosis and control of diseases caused by porcine ciercovirus type 2. Vet J. 187(1):23-32
53. ***Grau-Roma L, Stockmarr A, Kristensen CS, Enoe C, López-Soria S, Nofrarías M, Bille-Hansen V, Hjulsager CK, Sibila M, Jorsal SE, Fraile L, Baekbo P, Vigre H, Segalés, J, Larsen LE. 2012.*** Infectious risk factors for individual postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) development in pigs from affected farms in Spain and Denmark. Res Vet. Sci. 93: 1231-1240.

54. ***Gresham A, Giles N, Weaver J. 2000.*** PMWS and porcine dermatitis nephropathy syndrome in Great Britain. Vet. Rec. 147 (4): 115.
55. ***Grierson SS, King DP, Sandvik T, Hicks D, Spencer Y, Drew TW, Bancks M. 2004.*** Detection and genetic typing of type 2 porcine circoviruses in archived pig tissues from the UK. Arch Virol. 149:1171-1183.
56. ***Gómez S, López G, Monge F, Herrera J, Medina G, Tamayo A, Arauz J. 2020.*** Presencia de circovirus porcino tipo 2 en hatos porcinos de Baja California, México. Rev Investig Vet Perú 30(4). https://doi.org/10.15381/rivep.v30i4.15734
57. ***Guo LJ, Lu YH, Wei YW, Huang LP, Liu CM. 2010.*** Porcine circovirus type 2 (PCV2): Genetic variation and newly emerging genotypes in China. Virol J. 7: 273
58. ***Ha Y, Lee Y.H, Ahn K.K, Kim B, Chae C. 2008***. Reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs by prenatal porcine circovirus 2 infection and postnatal porcine parvovirus infection or immunostimulation. Veterinary Pathology. 45:842–848.
59. ***Hansen MS, Hjulsager CK, Bille-Hansen V, Haugegaard S, Dupont K, Høgedal P, Kunstmann L, Larsen LE. 2010***. Selection of method is crucial for the diagnosis of porcine circovirus type 2 associated reproductive failures. Vet Microbiol. 144(1-2): 203-209.
60. ***Harding JC, Clark EG. 1997.*** Recognizing and diagnosing postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). J. Swine Health Prod. 5: 201-203
61. ***Harmon KM, Gauger PC, Zhang J, Piñeyro PE, Dunn DD, Chriswell AJ. 2015.*** Whole-Genome Sequences of Novel Porcine Circovirus Type 2 Viruses Detected in Swine from Mexico and the United States. Genome Announc. 3: e01315-15
62. ***Hassing AG, Kristensen CS, Baebko P, Wachmann H. 2004.*** Effect of sow on the mortality of pigs after weaning in PMWS herds. In: Proceedings of the International Pig Veterinary Society Congress. p. 76.
63. ***Hasslung F, Wallgren P, Ladekjaer-Hansen AS, Botner A, Nielsen J, Wattrang E, Allan GM, McNeilly F, Ellis J, Timmusk S, Bélak K, Segall T, Melin L, Berg M, Fossum C. 2005***. Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in Sweden and Denmark with a Swedish isolate of porcine circovirus type 2. *Vet Microbiol* 106:49-60.
64. ***Hoogland MJ, Opriessnig T, Halbur PG. 2006***. Effects of adjuvants on porcine circovirus type 2-associated lesions. J Swine Health Prod. 14:133-139.

65. **[ICTV] International Committee on Taxonomy of Viru**. 2024. [Internet], [14 febrero 2024]. Disponible en: https://ictv.global/taxonomy
66. ***Jacobsen B, Krueger L, Seeliger F, Bruegmann M, Segalés J, Baumgaertner, W. 2009.*** Retrospective study on the occurrence of porcine circovirus 2 infection and associated entities in Northern Germany. Veterinary Microbiology. 138: 27-33.
67. ***Jeong J, Park C, Choi K, Chae C. 2015.*** Comparison of three commercial one-dose porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccines in a herd with concurrent circulation of PCV2b and mutant PCV2b. Veterinary Microbiology 177(1-2):43-52.
68. ***Joisel F, Brune A, Schade A, Longo S, Charreyre C. 2007.*** Vaccination of sows and gilts against PCV2 diseases with CIRCOVAC®: field experience in Europe. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association of Swine Veterinarians, Orlando, Florida, USA, pp. 311–314.
69. ***Johnson CS, Joo HS, Direksin K, Yoon KJ, Choi YK. 2002.*** Experimental in utero inoculation of late-term swine fetuses with porcine circovirus type 2. J Vet Diagn Invest. 14: 507-512.
70. ***Jung K, Kim J, Ha Y, Choi C, Chae C. 2006.*** The effects of transplacental porcine circovirus type 2 infection on porcine epidemic diarrhoea virus-induced enteritis in preweaning piglets. Vet J. 171: 445-450.
71. ***Kawashima K, Tsunemitsu H, Horino R, Katsuda K, Onodera T, Shoji T, Kubo M, Haritani M, Murakami Y. 2003***. Effects of dexamethasone on the pathogenesis of porcine circovirus type 2 infection in piglets. J Comp Pathol. 129: 294-302.
72. ***Kim J, Chae C. 2001***. Differentiation of porcine circovirus 1 and 2 in formalin-fixed, paraffin-wax-embedded tissues from pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome by in-situ hybridisation. Res Vet Sci. 70(3): 265–269.
73. ***Kim J, Chung HK, Chae C. 2003.*** Association of porcine circovirus 2 with porcine respiratory disease complex. Vet J. 166: 251-256.
74. ***Kim J, Han DU, Choi C, Chae C. 2003a.*** Simultaneous detection and differentiation between porcine circovirus and porcine parvovirus in boar semen by multiplex seminested polymerase chain reaction. J Vet Med Sci. 65: 741-744.
75. ***Kim J, Chae C. 2003b***. Optimal enhancement of in situ hybridization for the detection of porcine circovirus 2 in formalin-fixed, paraffin-wax-embedded tissues using a combined pretreatment of thermocycler and proteinase K. Res Vet Sci. 74(3): 235-240.

76. ***Kim J, Chae C. 2004***. A comparison of virus isolation, polymerase chain reaction, immunohistochemistry, and in situ hybridization for the detection of porcine circovirus 2 and porcine parvovirus in experimentally and naturally coinfected pigs. J Vet Diagn Invest. 16(1): 45-50.
77. ***Kim J, Ha Y, Jung K, Choi C, Chae C. 2004a.*** Enteritis associated with porcine circovirus 2 in pigs. Can J Vet Res. 68(3):218-221.
78. ***Kim J, Chae C. 2004b***. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 in porcine circovirus 2-induced granulomatous inflammation. J Comp Pathol. 131(2-3): 121-126.
79. ***Kim J, Jung K, Chae C. 2004c***. Prevalence of porcine circovirus type 2 in aborted fetuses and stillborn piglets. Veterinary Record 155: 489–492.
80. ***Krakowka S, Ellis JA, McNeilly F, Ringler S, Rings DM, Allan G. 2001.*** Activation of the immune system is the pivotal event in the production of wasting disease in pigs infected with porcine circovirus-2 (PCV-2). Vet. Pathol. 38: 31-42.
81. ***Krakowka S, Ellis JA, McNeilly F, Gilpin D, Meehan B, McCullough K, Allan G. 2002.*** Immunologic features of porcine circovirus type 2 infection. Viral Immunol. 15(4): 567-582.
82. ***Kristensen, C.S., Baekbo, P., Bille-Hansen, V., Botner, A., Vigre, H., Enoe, C., Larsen, L.E., 2009.*** Induction of porcine post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs from PMWS unaffected herds following mingling with pigs from PMWS-affected herds. Veterinary Microbiology. 138(3-4): 244-50. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.04.004.
83. ***Ladekjaer Mikkelsen A-S, Nielsen J, Stadejek T, Storgaard T, Krakowka S, Ellis J, McNeilly F, Allan G, Bøtner A. 2002***. Reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in immunostimulated and non-immunostimulated 3-week-old piglets experimentally infected with porcine circovirus type 2 (PCV2). Vet Microbiol. 89(2-3): 97-114.
84. ***Larochelle R., Bielanski A, Muller P, Magar R. 2000.*** PCR detection and evidence of shedding of porcine circovirus type 2 in boar semen. Journal of Clinical Microbiology. 38:4629-4632.
85. ***Larochelle R, Magar R, D'Allaire S. 2002.*** Genetic characterization and phylogenetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) strains from cases presenting various clinical conditions. Virus Res. 90: 101-112.

86. ***Larochelle R, Magar R, D'Allaire S. 2003.*** Comparative serologic and virologic study of commercial swine herds with and without postweaning multisystemic wasting syndrome. Can J Vet Res. 67(2): 114-120.
87. ***Lin ChM, Jeng ChR, Chang HW, Gou ICh, Huang YL, Tsai Y-Ch, Chia M-Y, Pang V. 2008.*** Characterization of porcine circovirus type 2 (PCV2) infection in swine lymphocytes using mitogen-stimulated peripheral blood lymphocytes from healthy PCV2-carrier pigs. Vet Immunol Immunopathol. 124(3-4): 355-366.
88. ***Liu C, Ihara T, Nunoya T, Ueda S. 2004***. Development of an ELISA based on the baculovirus-expressed capsid protein of porcine circovirus type 2 as antigen. Journal of Veterinary Medical Science. 66(3): 237-242.
89. ***López-Soria S, Segalés J, Nofrarias M, Calsamiglia M, Ramírez H, Mínguez A, Serrano IM, Marín O, Callén A. 2004.*** Genetic influence on the expression of PCV disease. Vet Rec. 155(16): 504.
90. ***Lyoo K, Joo H, Caldwell B, Kim H, Davies PR, Torrison J***. 2012. Comparative efficacy of three commercial PCV2 vaccines in conventionally reared pigs. Veterinary Journal 189: 58-62.
91. ***Madec F, Eveno E, Morvan P, Hamon L, Blanchard P, Cariolet R, Amenna N, Truong C, Mahé D, Albina E, Jestin A. 2000.*** Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in France. Clinical observations from followup studies on affected farms. Livestock Production Science 63:223-233.
92. ***Madson D, Patterson A, Ramamoorthy S, Pal N, Meng X.J, Opriessnig T, 2009.*** Reproductive failure experimentally induced in sows via artificial insemination with semen spiked with porcine circovirus type 2 (PCV2). Veterinary Pathology 46: 707-716.
93. ***Maes D, Nauwynck H, Rijsselaere T, Mateusen B, Vyt P, de Kruif A, Van Soom A. 2008.*** Diseases in swine transmitted by artificial insemination: an overview. Theriogenology 70: 1337-1345.
94. ***Maldonado J, Segalés J, Martinez-Puig D, Calsamiglia M, Riera P, Domingo M, Artigas C. 2005.*** Identification of viral pathogens in aborted fetuses and stillborn piglets from cases of swine reproductive failure in Spain. The Veterinary Journal 169: 454-456.

95. ***Mandrioli L, Sarli G, Panarese S, Baldoni S and Marcato PS. 2004.*** Apoptosis and proliferative activity in lymph node reaction in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Vet Immunol Immunopathol. 97: 25-37.
96. ***Martínez J, Segalés J. 2017***. La infección por Circovirus Porcino tipo 2 (PCV2). Mundo Ganadero. 186: 21-26
97. ***Mateusen B, Maes DG, Van Soom A, Lefebvre D, Nauwynck HJ. 2007.*** Effect of a porcine circovirus type 2 infection on embryos during early pregnancy. Theriogenology 68 (6): 896-901.
98. ***McNair I, Marshall M, McNeilly F, Botner A, Ladekjaer-Mikkelsen AS, Vincent I, Herrmann B, Sanchez R, Rhodes C. 2004***. Interlaboratory testing of porcine sera for antibodies to porcine circovirus type 2. J Vet Diagn Invest. 16(2): 164-166.
99. ***McNeilly F, Kennedy S, Moffett D, Meehan BM, Foster JC, Clarke EG, Ellis JA, Haines DM, Adair BM, Allan GM. 1999.*** A comparison of in situ hybridization and immunohistochemistry for the detection of a new porcine circovirus in formalinfixed tissues from pigs with post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). J Virol Methods 80(2): 123-128.
100. ***Meehan BM, McNeilly F, Todd D, Kennedy S, Jewhurst VA, Ellis JA, Hassard LE, Clark EG, Haines DM, Allan GM. 1998.*** Characterization of novel circovirus DNAs associated with wasting syndromes in pigs. Journal of General Virology 79. 2171-2179.
101. ***Meerts P, Misinzo G, Lefebvre D, Nielsen J, Botner A, Kristensen C S, Nauwynck H J. 2006.*** Correlation between the presence of neutralizing antibodies against porcine circovirus 2 (PCV2) and protection against replication of the virus and development of PCV2-associated disease. BMC Vet. Res. 2: 6.
102. ***[SENASA] Servicio Nacional de Sanidad Agraria. 2010.*** Procedimientos para la vigilancia pasiva de las enfermedades respiratorias de los cerdos. Resolución directoral N° 0029-2010- SENASA-DSA. Diario oficial el peruano 22 de octubre de 2010.
103. ***[MIDAGRI] Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego. 2020.*** Panorama y perspectivas de la producción de carne de cerdo en el Perú. Lima: MIDAGRI. Nota técnica N° 01-2020. 24p.
104. ***[MIDAGRI] Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego. 2023.*** Lista de Enfermedades de notificación obligatoria de animales terrestres en el territorio

nacional. Resolución jefatural N° 0029-2023- MIDAGRI-SENASA. Diario oficial el peruano 27 de febrero de 2023.

105. ***Nayar G, Hamel A, Lin L, Sachvie C, Grudeski E, Spearman G. 1999.*** Evidence for circovirus in cattle with respiratory disease and from aborted bovine fetuses. Canadian Veterinary Journal 40: 277-278.

106. ***Nielsen J, Vincent IE, Bøtner A, Ladekjær-Mikkelsen A-S, Allan G, Summerfield A, McCullough KC. 2003.*** Association of lymphopenia with porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Vet Immunol Immunopathol. 92(3-4): 97-111.

107. ***Olvera A, Cortey M, Segalés J. 2007.*** Molecular evolution of porcine circovirus type 2 genomes: Phylogeny and clonality.Virology. 357: 175-185.

108. ***Oliviera L, Torres M, Quiroga MA, Cappuccio JA, Piñeyro PE, Machuca MA, Perfuno CJ. 2006.*** Porcine circovirus type 2-associated syndromes in Peru. En: 19th Internacional Pig Veterinary Society Congress. Copenhagen.

109. ***Opriessnig T, Yu S, Gallup JM, Evans RB, Fenaux M, Pallarés F, Thacker EL, Brockus CW, Ackermann MR, Thomas P, Meng XJ, Halbur PG. 2003.*** Effect of vaccination with selective bacterins on conventional pigs infected with type 2 porcine circovirus. Vet Pathol. 40(5): 521-529.

110. ***Opriessnig T, Yu S, Thacker EL, Halbur PG. 2004.*** Derivation of porcine circovirus type 2-negative pigs from positive breeding herds. J Swine Health Prod. 12(4): 186-191.

111. ***Opriessnig T, Fenaux M, Yu S, Evans RB, Cavanaugh D, Gallup JM, Pallarés FJ, Thacker EL, Lager KM, Meng XJ, Halbur PG. 2004a***. Effect of porcine parvovirus vaccination on the development of PMWS in segregated early weaned pigs coinfected with type 2 porcine circovirus and porcine parvovirus. Veterinary Microbiology 98: 209-220.

112. ***Opriessnig T, Janke BH, Halbur PG. 2006***. Cardiovascular lesions in pigs naturally or experimentally infected with porcine circovirus type 2. J. Comp. Pathol. 134 (1): 105-110.

113. ***Opriessnig T, Halbur PG, Yu S, Thacker EL, Fenaux M, Meng XJ. 2006a.*** Effects of the timing of the administration of Mycoplasma hyopneumoniae bacterin on the development of lesions associated with porcine circovirus type 2. Vet. Rec.158 (5): 149-154.

114. ***Opriessnig T, Fenaux M, Thomas P, Hoogland MJ, Rothschild MF, Meng XJ, Halbur PG. 2006b***. Evidence of breed-dependent differences in susceptibility to porcine circovirus type-2-associated disease and lesions. Vet Pathol. 43: 281-293
115. ***Opriessnig T, McKeown NE, Zhou EM, Meng XJ, Halbur PG. 2006c.*** Genetic and experimental comparison of porcine circovirus type 2 (PCV2) isolates from cases with and without PCV2-associated lesions provides evidence for differences in virulence. J Gen Virol 87:2923-2932
116. ***Opriessnig, T, Meng, XJ and Halbur, PG. 2007.*** Porcine Circovirus Type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. J Vet Diag Invest 19: 591–615. https://doi.org/10.1177/104063870701900601
117. ***Opriessnig, T., Patterson, A.R., Madson, D.M., Pal, N., Halbur, P.G., 2009.*** Comparison of efficacy of commercial one dose and two dose PCV2 vaccines using a mixed PRRSV PCV2–SIV clinical infection model 2–3-months post vaccination. Vaccine 27:1002-1007.
118. ***Opriessnig T, Patterson AR, Madson DM, Pal N, Rothschild M, Kuhar D, Lunney JK, Juhan NM, Meng XJ, Halbur PG. 2009a***. Difference in severity of porcine circovirus type two-induced pathological lesions between Landrace and Piétrain pigs. Journal of Animal Science 87: 1582-1590.
119. ***Opriessnig, T, Patterson A, Jones D, Juhan N, Meng X, Halbur P. 2009b***. Limited susceptibility of three different mouse (*Mus musculus*) lines to porcine circovirus-2 infection and associated lesions. Canadian Journal of Veterinary Research. 73: 81-86.
120. ***Opriessnig T, Patterson AR, Meng XJ, Halbur PG. 2009c.*** Porcine circovirus type 2 in muscle and bone marrow is infectious and transmissible to naive pigs by oral consumption. Veterinary Microbiology 133: 54-64.
121. ***Opriessnig T, Patterson AR, Madson DM, Pal N, Ramamoorthy S, Meng XJ, Halbur PG. 2010.*** Comparison of the effectiveness of passive (dam) versus active (piglet) immunization against porcine circovirus type 2 (PCV2) and impact of passively derived PCV2 vaccine-induced immunity on vaccination. Veterinary Microbiology 142(3-4):177-83.
122. ***Opriessnig T, Madson DM, Roof M, Layton SM, Ramamoorthy S, Meng XJ, Halbur PG.*** 2011. Experimental Reproduction of Porcine Circovirus Type 2 (PCV2)-Associated Enteritis in Pigs Infected with PCV2 Alone or Concurrently with

Lawsonia intracellularis or Salmonella typhimurium. J Comp Pathol. 145(2-3): 261-270.

123. ***Opriessnig T, Halbur PG. 2012***. Concurrent infections are important for expression of porcine circovirus associated disease. Virus Res. 164: 20-32.

124. ***Opriessnig T, Xiao CT, Gerber PF, Halbur PG. 2013.*** Emergence of a novel mutant PCV2b variant associated with clinical PCVAD in two vaccinated pig farms in the U.S. concurrently infected with PPV2. Vet Microbiol. 163: 177-183

125. ***Opriessnig T, Gerber PF, Xiao CT, Halbur PG, Matzinger SR, Meng XJ. 2014***.Commercial PCV2a-based vaccines are effective in protecting naturally PCV2b-infected finisher pigs against experimental challenge with a 2012 mutant PCV2. Vaccine 23,32(34): 4342-4348.

126. ***Okuda Y, Ono M, Yazawa S, Shibata I. 2003.*** Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in cesarean-derived, colostrumdeprived piglets inoculated with porcine circovirus type 2 (PCV2): investigation of quantitative PCV2 distribution and antibody responses. J Vet Diagn Invest. 15(2): 107-114.

127. ***Park JS, Ha Y, Kwon B, Cho KD, Lee BH, Chae C. 2009.*** Detection of porcine circovirus 2 in mammary and other tissues from experimentally infected sows. Journal of Comparative Pathology 140: 208-211.

128. ***Pejsak Z, Podgórska K, Truszczyn´ski M, Karbowiak P, Stadejek T. 2010.*** Efficacy of different protocols of vaccination against porcine circovirus type 2 (PCV2) in a farm affected by postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases 33(6): 1-5.

129. ***Pejsak Z, Kusior G, Pomorska-Mól M, Podgórska K.2012.*** Influence of long-term vaccination of a breeding herd of pigs against PCV2 on reproductive parameters. Pol J Vet Sci.15(1): 37-42

130. ***Pensaert MB, Sánchez Jr RE, Ladekjaer-Mikkelsen AS, Allan GM, Nauwynck HJ. 2004.*** Viremia and effect of fetal infection with porcine viruses with special reference to porcine circovirus 2 infection. Vet Microbiol. 98: 175-183.

131. ***Pogranichnyy RM, Yoon KJ, Harms PA, Swenson SL, Zimmerman JJ, Sorden SD. 2000.*** Characterization of immune response of young pigs to porcine circovirus type 2 infection. Viral Immunol. 13(2): 143-153.

132. ***Pranoto S, Wu H-CH, Chu CH-Y. 2003.*** Porcine circovirus type 3: diagnostics, genotyping, and challengers in vaccine development. Transboundary and Emerging Diseases. 2023: 1-9. doi: https://doi.org/10.1155/2023/8858447
133. ***Quesada O.2015***. Estudio etiopatogénico del circovirus porcino tipo 2 asociado a virus y bacterias en una infección natural. Tesis Doctoral en Veterinaria. Canarias: Universidad de las Plamas de Gran Canaria. 79 p.
134. ***Quintana J, Balasch M, Segalés J, Calsamiglia M, Rodríguez-Arrioja G, Plana-Duran J, Domingo M. 2002.*** Experimental inoculation of porcine circoviruses type 1 (PCV1) and type 2 (PCV2) in rabbits and mice. Veterinary Research. 33(3): 229–237. doi: 10.1051/vetres:2002011.
135. ***Racine S, Kheyar A, Gagnon CA, Charbonneau B, Dea S. 2004.*** Eucaryotic expression of the nucleocapsid protein gene of porcine circovirus type 2 and use of the protein in an indirect immunofluorescence assay for serological diagnosis of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs. Clin Diagn Lab Immunol. 11(4): 736-741.
136. ***Resendes AR, Majo N, Segalés J, Mateu E, Calsamiglia M, Domingo M. 2004.*** Apoptosis in lymphoid organs of pigs naturally infected by porcine circovirus type 2. J Gen Virol. 85: 2837-2844.
137. ***Rosell C, Segalés J, Plana-Duran J, Balasch M, Rodríguez-Arrioja GM, Kennedy S, Allan GM, McNeilly F, Latimer KS, Domingo M. 1999.*** Pathological, immunohistochemical, and in-situ hybridization studies of natural cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. J. Comp. Pathol. 120 (1): 57-78.
138. ***Rosell C, Segalés J, Rovira A, Domingo M. 2000.*** Porcine circovirosis in spain. Vet Rec. 146(20): 591-592.
139. ***Rodríguez-Arrioja GM, Segalés J, Calsamiglia M, Resendes AR, Balasch M, Plana-Durán J, Casal J and Domingo M. 2002.*** Dynamics of porcine circovirus type 2 infection in a herd of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. Am J Vet Res. 63: 354-357.
140. ***Rodríguez-Arrioja GM, Segalés J, Domingo M, Plana-Duran J. 2003.*** Lack of PCV-2 infection in non-porcine species in Spain. Vet Rec. 153(12): 371-372.

141. ***Rodríguez-Cariño C. 2012.*** La patogénesis de la infección por circovirus porcino tipo 2. Sitio Argentino de Producción Animal [Internet], [05 febrero 2024]. Disponible en: https://www.produccion-animal.com.ar/

142. ***Rose N, Abhervé-Guéguen A, Le Diguerher G, Eveno E, Jolly JP, Blanchard P, Oger A, Jestin A, Madec F. 2005.*** Effect of the Piétrain breed used as terminal boar on post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in the offspring in four PMWS-affected farms. Livestock Production Science 95(3) :177-186.

143. ***Rose N, Eveno E, Grasland B, Nignol AC, Oger A, Jestin A, Madec F. 2009.*** Individual risk factors for Post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) in pigs: a hierarchical Bayesian survival analysis. Prev Vet Med. 90: 168-179.

144. ***Rose N, Andraud M, Bigault L, Jestin A, Grasland B. 2016***. A commercial PCV2a-based vaccine significantly reduces PCV2b transmission in experimental conditions, Vaccine 34:3738-3745.

145. ***Rovira A, Balasch M, Segalés J, García L, Plana-Durán J, Rosell C, Ellerbrok H, Mankertz A, Domingo M. 2002.*** Experimental Inoculation of Conventional Pigs with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus and Porcine Circovirus 2. J Virol. 76(7): 3232-3239.

146. ***Sánchez RE Jr, Meerts P, Nauwynck HJ, Ellis JA, Pensaert MB. 2004.*** Characteristics of porcine circovirus-2 replication in lymphoid organs of pigs inoculated in late gestation or postnatally and possible relation to clinical and pathological outcome of infection. J Vet Diagn Invest. 16(3): 175-185.

147. ***Santiago J. 2020. Prevalencia de circovirus porcino tipo 2 (PCV2) en el parque porcino de Ventanilla-Callao. 2019.*** Tesis de Médico Veterinario. Huánuco: Univ. Nac. Hermilio Valdizán. 79 p.

148. ***Schulze C, Segalés J, Neumann G, Hlinak A, Calsamiglia M, Domingo M. 2004.*** Identification of postweaning multisystemic wasting syndrome in European wild boar (*Sus scrofa*). Vet Rec. 154(22): 694-696.

149. ***Seeliger FA, Brugmann ML, Kruger L, Greiser-Wilke I, Verspohl J, Segalés J, Baumgartner W. 2007.*** Porcine circovirus type 2-associated cerebellar vasculitis in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)-affected pigs. Vet. Pathol. 44 (5): 621-634.

150. ***[SENASA] Servicio de Nacional de Sanidad de Sanidad Agraria. 2023***. Reporte epidemiológico de enfermedades en animales domésticos en el Perú. Lima: SENASA. Vigilancia Zoosanitaria Año 2023.

151. ***Seo HW, Han K, Kim D, Oh Y, Kang I, Park C, Jang H, Chae C. 2011.*** Effects of an Inactivated Porcine Circovirus Type 2 (PCV2) Vaccine on PCV2 Virus Shedding in Semen from Experimentally Infected Boars. Clinical and Vaccine Immunology 18(7): 1091-1096 https://doi.org/10.1128/CVI.05027-11

152. ***Seo HW, Han K, Park C, Chae C. 2014***. Clinical, virological, immunological, and pathological evaluation of four porcine circovirus type 2 vaccines. Vet Journal 2014: 200: 65-70.

153. ***Segalés J, Piella J, Marco E, Mateu-de-Antonio EM, Espuna E, Domingo M. 1998.*** Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Spain. Vet. Rec. 142 (18): 483-486.

154. ***Segalés J, Domingo M. 2002.*** Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. A review. Vet Q. 24(3): 109-124.

155. ***Segalés J, Collell M, Jensen HE, Blanco JL, Domingo M. 2003.*** Pulmonary Aspergillosis in a postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) affected pig. Pig Journal. 52: 41-47.

156. ***Segalés J, Domingo M, Chianini F, Majo N, Domínguez J, Darwich L, Mateu E. 2004.*** Immunosuppression in postweaning multisystemic wasting syndrome affected pigs. Vet Microbiol. 98: 151-158.

157. ***Segalés J, Rosell C, Domingo M. 2004a.*** Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated disease. Vet. Microbiol. 98 (2): 137-149.

158. ***Segalés J, Allan GM, Domingo M. 2005.*** Porcine circovirus diseases. Anim Health. Res Rev. 6(2): 119-142.

159. ***Segalés J, Calsamiglia M, Olvera A, Sibila M, Badiella L, Domingo M. 2005a.*** Quantification of porcine circovirus type 2 (PCV2) DNA in serum and tonsillar, nasal, tracheo-bronchial, urinary and faecal swabs of pigs with and without postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Vet Microbiol. 111: 223-229.

160. ***Segalés J, Montserrat T. 2006.*** What we know and do not know about PMWN. Allen D. Leman Swine Conference. 33: 121-125.

161. ***Segalés J, Olvera A, Grau-Roma L, Charreyre C, Nauwynck H, Larsen L. 2008.*** PCV-2 genotype definition and nomenclature. Vet Rec. 162: 867-868.

162. ***Segalés J, Urniza A, Alegre A, Bru T, Crisci E, Nofrarías M, López-Soria S, Balasch M, Sibila M, Xu Z, Chu HJ, Fraile L, Plana-Duran J. 2009***. A genetically engineered chimeric vaccine against porcine circovirus type 2 (PCV2) improves clinical, pathological, and virological outcomes in postweaning multisystemic wasting syndrome affected farms. Vaccine 27: 7313-7321.

163. ***Segalés J. 2012.*** Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: Clinical signs, pathology, and laboratory diagnosis. Virus Res. 164: 10-19.

164. ***Segalés J, Kekarainen T, Cortey M. 2013.*** The natural history of porcine circovirus type 2: From an inoffensive virus to a devasting swine disease? Vet. Microbiol. 165:13-20. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.12.033

165. ***Segalés J. 2015.*** Best practice and future challenges for vaccination against porcine circovirus type 2. Expert Review of Vaccines 14(3): 473-487.

166. ***Segalés J. 2017.*** Circovirus porcino tipo 2, el virus, la enfermedad y la vacuna. 1ª ed. Zaragoza: Servet. 122 p.

167. ***Segalés J, Gordon M, Allan GM, Domingo M. 2019.*** Circoviruses. En: Zimmerman J,Karriker L, Ramirez A. Schwartz K, Stevenson G, Zhang J, eds. Diseases of swine. 11th ed. EE. UU: John Wiley & Sons, p 473-487.

168. ***Shibahara T, Sato K, Ishikawa Y, Kadota K. 2000.*** Porcine circovirus induces B lymphocyte depletion in pigs with wasting disease syndrome. J Vet Med Sci. 62(11): 1125-1131.

169. ***Shibata I, Okuda Y, Yazawa S, Ono M, Sasaki T, Itagaki M, Nakajima N, Okabe Y, Hidejima I. 2003.*** PCR detection of porcine circovirus type 2 DNA in whole blood, serum, oropharyngeal swab, nasal swab, and feces from experimentally infected pigs and field cases. J Vet Med Sci. 65: 405-408.

170. ***Sirinarumitr T, Morozov I, Nawagitgul P, Sorden SD, Harms PA, Paul PS. 2000***. Utilization of a rate enhancement hybridization buffer system for rapid in situ hybridization for the detection of porcine circovirus in cell culture and in tissues of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. J Vet Diagn Invest. 12(6): 562-565.

171. ***Sorden SD, Harms PA, Nawagitgul P, Cavanaugh D, Paul PS. 1999***. Development of a polyclonal-antibody-based immunohistochemical method for the detection of

type 2 porcine circovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. J Vet Diagn Invest 11(6): 528-530.

172. ***Stevenson LS, McCullough K, Vincent I, Gilpin DF, Summerfield A, Nielsen J, McNeilly F, Adair BM, Allan GM. 2006.*** Cytokine and C-reactive protein profiles induced by porcine circovirus type 2 experimental infection in 3-week-old piglets. Viral Immunol. 19(2): 189-195.

173. ***Takahashi M, Seimiya YM, Seki Y, Yamada M. 2008.*** A piglet with concurrent polioencephalomyelitis due to porcine teschovirus and postweaning multisystemic wasting syndrome. J. Vet. Med. Sci. 70 (5): 497-500.

174. ***Tischer I, Rasch R., Tochtermann G. 1974.*** Characterization of papovavirus-and Picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines. Zentralblatt für Bakteriologie (Reihe B) 226: 153-167.

175. ***Tischer I, Mields W, Wolff D, Vagt M, Griem W. 1986.*** Studies on epidemiology and pathogenicity of porcine circovirus. Archives of Virology 91: 271-276.

176. ***Tomás A, Fernandes LT, Valero O, Segalés J. 2008.*** A meta-analysis on experimental infections with porcine circovirus type 2 (PCV2). Vet. Microbiol. 132: 260-273

177. ***Torero A. 2023***. Situación de la porcicultura en el Perú: Presente y futuro. En: XXII Congreso internacional de porcicultura (CIPORC). Lima: Asociación de porcicultores del Perú.

178. ***Venegas-Vargas C, Taylor L, Foss DL, Godbee TK, Philip R, Bandrick M. 2021***. Cellular and humoral immunity following vaccination with two different PCV2 vaccines (containing PCV2a or PCV2a/PCV2b) and challenge with virulent PCV2d. Vaccine. Volume 39(39): 5615-5625.

179. ***Vincent IE, Carrasco CP, Herrmann B, Meehan BM, Allan GM, Summerfield A, McCullough KC. 2003.*** Dendritic cells harbour infectious porcine circovirus type 2 in the absence of apparent cell modulation or replication of the virus. J Virol. 77(24): 13288-13300.

180. ***Vincent IE, Carrasco CP, Guzylack-Piriou L, Herrmann B, McNeilly F, Allan GM, Summerfield A, McCullough KC. 2005.*** Subset-dependent modulation of dendritic cell activity by circovirus type 2. Immunology. 115(3): 388-398.

181. ***Vicente J, Segalés J, Höfle U, Balasch M, Plana-Durán J, Domingo M, Gortázar C. 2004.*** Epidemiological study on porcine circovirus type 2 (PCV2) infection in the European wild boar (*Sus scrofa*). Vet Res. 35(2): 243-253.

182. ***Walker IW, Konoby CA, Jewhurst VA, McNair I, McNeilly F, Meehan BM, Cottrell TS, Ellis JA, Allam GM. 2000.*** Development and application of a competitive enzymelinked immunosorbent assay for the detection of serum antibodies to porcine circovirus type 2. J Vet Diagn Invest. 12(5): 400-405.

183. ***Welch J, Bienek C, Gomperts E, Simmonds P. 2006.*** Resistance of porcine circovirus and chicken anemia virus to virus inactivation procedures used for blood products. Transfisión 46: 1951-1958

184. ***Wiederkehr DD, Sydler T, Buergi E, Haessig M, Zimmermann D, Pospischil A. 2009.*** A new emerging genotype subgroup within PCV-2b dominates the PMWS epizooty in Switzerland. Vet Microbiol. 136: 27-35.

185. ***Xiao CT, Halbur PG, Opriessnig T. 2015***. Global molecular genetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) sequences confirms the presence of four main PCV2 genotypes and reveals a rapid increase of PCV2d. J Gen Virol. 96: 1830-1841.

186. ***Yang JS, Song DS, Kim SY, Lyoo KS, Park BK. 2003.*** Detection of porcine circovirus type 2 in feces of pigs with or without enteric disease by polymerase chain reaction. J Vet Diagn Invest. 15: 369-373

187. ***Young MG, Cunningham GL, Sanford SE. 2011***. Circovirus vaccination in pigs with subclinical porcine circovirus type 2 infection complicated by ileitis. J. Swine Health Prod. 19: 6.

188. ***Yu S, Opriessnig T, Kitikoon P, Nilubol D, Halbur PG, Thacker E. 2007.*** Porcine circovirus type 2 (PCV2) distribution and replication in tissues and immune cells in early infected pigs. Vet Immunol Immunopathol. 115(3-4): 261-272.

ANEXOS

ANEXO 1

Reporte epidemiológico 2023 del SENASA de casos positivos a Circovirus Porcino en el Perú.

Enfermedad	Localización: distrito, provincia,departamento	N° casos	Dx Lab
Circovirus porcino	Campoverde, Coronel Portillo, Ucayali	1	Positivo
Peste Porcina Clásica	Santa Rosa de Ocopa, Concepción, Junín	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ahuac, Chupaca, Junín	1	Negativo
Rabia	Huaripampa, Jauja, Junin	1	Negativo
PRRS	San Jacinto, Tumbes, Tumbes	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Lurigancho Chosica, Lima, Lima	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Tumbes, Tumbes, Tumbes	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Nazca, Nazca, Ica	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Vilcas Human, Vilcas Huaman, Ayacucho	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	San Jerónimo de Tunan, Huancayo, Junín	1	Negativo
Circovirus porcino	Boquerón, Padre Abad, Ucayali	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Acolla, Jauja, Junín	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	La cruz, Tumbes, Tumbes	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	San Clemente, Pisco, Ica	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	San Clemente, Pisco, Ica	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chiara, Huamanga, Ayacucho	3	Negativo
Circovirus porcino	Callería, Coronel Portillo, Ucayali	1	Positivo
Peste Porcina Clásica	Chancay, Huaral, Lima	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ica, Ica, Ica	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chiara, Huamanga, Ayacucho	2	Negativo
Circovirus porcino	Tumbes, Tumbes, Tumbes	2	Positivo

Enfermedad	Localización: distrito, provincia,departamento	N° casos	Dx Lab
Circovirus porcino	Tumbes, Tumbes, Tumbes	1	Positivo
Circovirus porcino	Corrales, Tumbes, Tumbes	1	Positivo
Circovirus porcino	Campoverde, Coronel Portillo, Ucayali	1	Positivo
Circovirus porcino	Neshuya, Padre Abad, Ucayali	1	Positivo
Circovirus porcino	Callería, Coronel Portillo, Ucayali	1	Positivo
Circovirus porcino	Neshuya, Padre Abad, Ucayali	2	Negativo
Circovirus porcino	Andrés Avelino Cáceres Dorregaray, Huamanga, Ayacucho	6	Negativo
Circovirus porcino	Apata, Jauja, Junin	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ventanilla, Callao, Callao	7	Negativo
Peste Porcina Clásica	Coviral, Satipo, Junin	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Cerro Colorado, Arequipa, Arequipa	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pampas de Hospial, Tumbes, Tumbes	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Parcona, Ica, Ica	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Motupe, Lambayeque, Lambayeque	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Los Morochuros, Cangallo, Ayacucho	5	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pampa hermosa, Satipo, Junin	24	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ahuac, Chupaca, Junín	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Huaral, Huaral, Lima	3	Negativo
Circovirus porcino	Tumbes, Tumbes, Tumbes	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Morrope, Lambayeque, Lambayeque	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pisco, Pisco, Ica	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Alto Laran, Chincha, Ica	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pueblo Nuevo, Chincha, Ica	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Yanacancha, Pasco, Pasco	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chilca, Cañete, Lima	17	Negativo
Circovirus porcino	Irazola, Padre Abad, Ucayali	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Aco, Concepción, Junin	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Nuevo Chimbote, Santa, Ancash	3	Negativo
Circovirus porcino	Campoverde, Coronel Portillo, Ucayali	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Subtanjalla, Ica, Ica	3	Negativo
Circovirus porcino	La cruz, Tumbes, Tumbes	1	Positivo
Peste Porcina Clásica	Lurigancho Chosica, Lima, Lima	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Motupe, Lambayeque, Lambayeque	5	Negativo
Peste Porcina Clásica	San Clemente, Pisco, Ica	5	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chancay, Huaral, Lima	10	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pomalca, Chiclayo, Lambayeque	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Picsi, Chiclayo, Lambayeque	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pampas de Hospial, Tumbes, Tumbes	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Tumbes, Tumbes, Tumbes	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ilo, Ilo, Moquegua	11	Negativo
Peste Porcina Clásica	Moquegua, Mariscal Nieto, Moquegua	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Carmen Alto, Huamanga, Ayacucho	1	Negativo

Enfermedad	Localización: distrito, provincia,departamento	N° casos	Dx Lab
Peste Porcina Clásica	Bagua Grande, Utcubamba, Amazonas	11	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ica, Ica, Ica	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	La Tinguiña, Ica, Ica	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Bagua Grande, Utcubamba, Amazonas	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chupaca, Chupaca, Junin	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pueblo Nuevo, Chincha, Ica	8	Negativo
PRRS	Chicama, Ascope, La Libertad	9	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chilca, Huancayo, Junin	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Canayre, Huanta, Ayacucho	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Moquegua, Mariscal Nieto, Moquegua	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	San Juan Bautista, Ica, Ica	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Aucallama, Huaral, Lima	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Chachapoyas, Chachapoyas, Amazonas	1	Negativo
Circovirus porcino	Moquegua, Mariscal Nieto, Moquegua	10	Positivo
Peste Porcina Clásica	Pachacamac, Lima, Lima	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Carmen Alto, Huamanga, Ayacucho	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pomalca, Chiclayo, Lambayeque	1	Negativo
Circovirus porcino	La arena, Piura, Piura	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pativilca, Barranca, Lima	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Punta Hermosa, Lima, Lima	3	Negativo
Peste Porcina Clásica	Copallin, Bagua, Amazonas	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Lambayeque, Lambayeque, Lambayeque	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Santiago de Chuco, Santiago de Chuco, La Libertad	2	Negativo
Circovirus porcino	San Jacinto, Tumbes, Tumbes	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Viques, Huancayo, Junin	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	El tambo, Huancayo, Junin	4	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ilo, Ilo, Moquegua	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Ayacucho, Huamanga, Ayacucho	2	Negativo
Circovirus porcino	Yanahuara, Arequipa, Arequipa	20	Positivo
Peste Porcina Clásica	Pueblo Nuevo, Chincha, Ica	11	Negativo
Peste Porcina Clásica	Tumbes, Tumbes, Tumbes	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Pacaycasa, Huamanga, Ayacucho	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	Moquegua, Mariscal Nieto, Moquegua	2	Negativo
Peste Porcina Clásica	Tambillo, Huamanga, Ayacucho	2	Negativo
Circovirus porcino	Castilla, Piura, Piura	2	Negativo
Circovirus porcino	Veintisiete de octubre, Piura, Piura	1	Negativo
Circovirus porcino	Cerro Colorado, Arequipa, Arequipa	1	Negativo
Peste Porcina Clásica	San Antonio, Huarochirí, Lima	2	Negativo
Circovirus porcino	Veintisiete de octubre, Piura, Piura	1	Positivo

ANEXO 2

Algoritmo: Cuándo sospechar de un caso de infección por circovirus tipo 2 (PCV2)

SENASA.

