

PCV2 como cofactor de procesos respiratorios y reproductivos

■ Joaquim Segalés



► Resumen

En 1997 se diagnosticó por primera vez en España una nueva enfermedad llamada síndrome multisistémico de desmedro postdestete (por sus siglas en inglés, PMWS). Esta condición, causada por el circovirus porcino tipo 2 (PCV2), llegó a ser un verdadero quebradero de cabeza para productores, veterinarios y científicos, pero la disponibilidad generalizada de vacunas frente a este agente ha resultado ser una historia de éxito en el control y prevención de la enfermedad. PCV2 se ha relacionado con otras enfermedades llamadas genéricamente enfermedades asociadas a PCV2 (PCVD), pero el conocimiento de las mismas es mucho más limitado. Por ello en este artículo de revisión se abordan dos de ellas: la enfermedad reproductiva y la respiratoria. PCV2 debe considerarse como un agente infeccioso capaz de causar enfermedad reproductiva en distintos momentos de la gestación de la cerda, aunque sea de ocurrencia esporádica. Por otro lado, PCV2 no parece jugar un papel determinante en el complejo respiratorio porcino (CRP) al menos como agente puramente respiratorio, pero sí como agente de diseminación multisistémica, con lo que la frontera entre CRP y la enfermedad sistémica puede ser muy borrosa en la mayoría de los casos.

Palabras clave: circovirus porcino tipo 2, complejo respiratorio porcino, enfermedad reproductiva, cerdos

► Summary

PCV2 as a cofactor in respiratory and reproductive processes

A new disease named as postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) was diagnosed for the first time in Spain in 1997. This condition, caused by porcine circovirus type 2 (PCV2), was a tremendous headache for producers, veterinarians and scientists. The advent of PCV2 vaccines changed the history, since they represented a great success to control and prevent the disease. PCV2 has been linked with other diseases (PCVDs), but knowledge about them is much more limited than PMWS. In this review paper, two of these conditions are tackled. PCV2 is known to cause reproductive disease in different gestational moments, although it seems of sporadic occurrence. On the other hand, PCV2 seems not to play a major role as a respiratory agent, but as a systemic agent; therefore, there is a blurred border between the porcine respiratory disease complex and PMWS.

Key words: porcine circovirus type 2, porcine respiratory disease complex, reproductive disease, pigs

Contacto con el autor: Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA), UAB-IRTA, Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona y Departament de Sanitat i d'Anatomia Animals, Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona.

Han pasado ya más de 15 años desde que se identificó por primera vez el circovirus porcino tipo 2 (PCV2) como causa de enfermedad (Allan *et al.*, 1999; Segalés *et al.*, 1997). El tiempo no pasa en balde, y desde 1997 han sido muchas las novedades que nos ha deparado este pequeño virus de no más de 17 nm de diámetro (Rodríguez-Cariño y Segalés, 2009). De hecho, ni este virus era nuevo en ese momento, ni era la primera vez que se asociaba a enfermedad. Los estudios retrospectivos han indicado que PCV2 estaba presente en la cabaña porcina mundial al menos desde principios de los 60, y la enfermedad sistémica asociada al virus (PCV2-SD, *porcine circovirus type 2-systemic disease*, previamente llamada síndrome multisistémico de desmedro posdestete, PMWS por sus siglas en inglés, o también circovirus porcino) se ha podido diagnosticar en casos de mediados de los 80 (Segalés *et al.*, 2013).

A pesar de que la PCV2-SD es el cuadro clínico económicamente más importante asociado a la infección por el virus, ya desde finales de los 90 este agente infeccioso se asoció con otras potenciales presentaciones clínicas. Entre ellas se destacan la enfermedad reproductiva (PCV2-RD), síndrome de dermatitis y nefropatía porcina, complejo respiratorio porcino (CRP) y otras. Todas ellas se englobaron dentro de la terminología “enfermedades asociadas a PCV2” (PCVD, *porcine circovirus diseases*) (Allan *et al.*, 2012). Fue posteriormente, con la llegada de las vacunas comerciales frente a PCV2, cuando destacó, casi por encima de las PCVD, una condición tanto o más importante desde el punto de vista económico: la infección subclínica por PCV2 (PCV2-SI, *porcine circovirus type 2-subclinical infection*) (Segalés *et al.*, 2013). Mientras que las PCVD podían tener una prevalencia más o menos elevada según granja, sistema de producción, origen genético, etc., la PCV2-SI era prácticamente ubicua y no visualizada clínicamente. No obstante, el uso generalizado de vacunas frente al virus puso de manifiesto que esta forma subclínica era responsable de importantes mermas en el crecimiento, y que efectivamente ello era valorable en ganancia de peso diaria.

En este contexto, cabe decir que, en la actualidad, no existen grandes novedades acerca del conocimiento del PCV2 y de las enfermedades que causa o a las que se asocia causalmente. No obstante, la literatura de hace unos años se centró especialmente

en la PCV2-SD y la más reciente está poniendo mucho más énfasis en la PCV2-SI y el uso de vacunas. De ahí que existan una serie de condiciones a las que quizás no se ha dedicado tanto esfuerzo investigador, pero que sin duda son de gran interés científico y veterinario. Es por ello que el objetivo de esta revisión sea ahondar en el conocimiento de dos condiciones clínicas relacionadas con la infección vírica, tal como son la PCV2-RD y el CRP.

PCV2 Y ENFERMEDAD REPRODUCTIVA

A finales de los 90, el PCV2 se asoció con abortos tardíos y con animales nacidos muertos, así como con fetos momificados en distinta fase de gestación. Los fetos abortados, los nacidos muertos y los lechones de baja viabilidad perinatal podían mostrar congestión hepática crónica, así como hipertrofia cardíaca y áreas multifocales de decoloración del miocardio (West *et al.*, 1999). La lesión microscópica básica se correspondía a una miocarditis necrotizante-fibrosante, no supurativa. A partir de estos hallazgos se realizó una primera propuesta de diagnóstico de PCV2-RD, que incluía tres criterios básicos (Segalés *et al.*, 2005):

- Clínico y hallazgos de necropsia: abortos tardíos y nacidos muertos; hipertrofia cardíaca de los fetos.
- Histopatológico: miocarditis no supurativa, necrotizante-fibrosante.
- Viroológico: detección de moderada a elevada cantidad de genoma o antígeno de PCV2 en las lesiones cardíacas (*figura 1*).

El agente X

Inicialmente, el papel del PCV2 como agente patógeno estuvo más que de entredicho. De hecho, a principios del año 2000, se sugirió que debía existir otro agente, el llamado “agente X”, como patógeno primario que facilitaba a posteriori la replicación de PCV2. A pesar de los esfuerzos realizados a nivel de investigación, y en caso de que existiese, este potencial “agente X” no se ha detectado hasta la fecha (Segalés *et al.*, 2013). Aparte de estas discusiones etiológicas, la PCV2-SD se ha considerado uno de los mayores desastres económicos en el sector productivo porcino, llegándose a calcular pérdidas de 5,76 billones de euros/año en Europa en los años de mayor afectación (Burch, 2009). En esos momentos, con brotes epidémicos de la enfermedad por todo el mundo, básicamente se conocían algunos de los factores desencadenantes de la enfermedad (Rose *et al.*, 2012). De ahí que todos los esfuerzos de prevención y control se dirigieron a contrarrestar los mismos. En todos los casos, el panorama clínico cambió radicalmente con el uso de las vacunas comerciales frente a PCV2, disponibles en el mercado global desde el año 2007 (Beach y Meng, 2012).

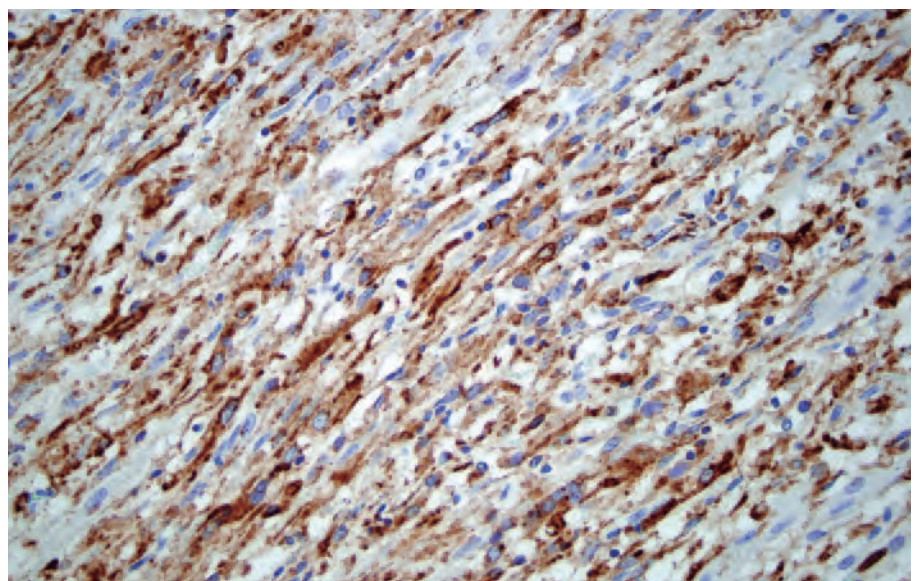


Figura 1. Corazón fetal afectado con miocarditis necrotizante-fibrosante y con masiva cantidad de antígeno de circovirus porcino tipo 2 en las células miocárdicas. Foto cortesía del Dr. Darin Madson, Iowa State University (Estados Unidos).

ARTÍCULOS

Infección experimental

Con posterioridad, a nivel experimental, la PCV2-RD se ha reproducido en cerdas seronegativas frente al virus e inseminadas con dosis de esperma contaminadas artificialmente con PCV2 (Madson *et al.*, 2009a). En este estudio se observó que al parto existía un cuadro clínico similar al de la parvovirus porcina, con lechones momificados de longitud variable (figura 2). Curiosamente, si el semen procedía de verracos experimentalmente infectados con el virus y de los cuales se sabía que estaban excretándolo por semen, ello no llegaba ni a provocar la infección de las cerdas (Madson *et al.*, 2009b). Estos estudios sugirieron que la cantidad de PCV2 excretada vía semen por verracos infectados por el virus (aproximadamente entre $10^{5.6}$ y $10^{5.8}$ copias de genoma vírico/ml, en los casos de mayor concentración vírica) no era suficiente como para llegar a infectar las cerdas gestantes o sus fetos. Lógicamente, y más en biología, no es posible establecer un riesgo cero respecto a la transmisión del virus por semen y su asociación a PCV2-RD, pero ciertamente, el riesgo parece ser despreciable en términos generales.

Infecciones naturales

Los casos naturales de PCV2-RD se han descrito típicamente en granjas nuevas que presentaban una elevada proporción de cerdas primerizas (Segalés *et al.*, 2005). No obstante, la frecuencia de estos casos se considera rara o muy rara, probablemente por el hecho de que la seroprevalencia frente a PCV2 en animales adultos es elevada (Pensaert *et al.*, 2004). De hecho, se piensa que la mayor parte de las granjas de reproductoras no sufren la enfermedad clínica debido a la llamada “inmunidad de piara” (*herd immunity*). No obstante, estos datos contrastan con algunos estudios que indican un porcentaje importante de fetos abortados y lechones nacidos muertos que son positivos por PCR (13-46 %) (Kim *et al.*, 2004; Lyoo *et al.*, 2001). Actualmente se desconoce si esta evidencia de infección se asocia a una infección subclínica o a problemas clínicos detectables en granja. De hecho, existen publicaciones donde se describen porcentajes significativos (hasta el 50 %) de lechones recién nacidos infectados por el virus que no muestran ninguna sintomatología, ni ellos ni las cerdas de las cuales procedían (Shen *et al.*, 2010). Son datos que inequívocamente indican infección intrauterina,



Figura 2. Parto prematuro de múltiples fetos momificados y de distinto tamaño de una cerda inseminada artificialmente con semen infectado con circovirus porcino tipo 2 en el laboratorio. Foto cortesía del Dr. Darin Madson, Iowa State University (Estados Unidos).

pero se desconoce si ello tiene alguna importancia para esos lechones una vez se ha perdido la inmunidad materna frente al virus. Definitivamente, se necesitarían más estudios para establecer la relevancia y las implicaciones clínicas de la infección de las cerdas durante la gestación y el efecto subsiguiente en los lechones a lo largo de su vida.

Otros efectos reproductivos del PCV2

Además de la forma clásica de PCV2-RD, existen datos que sugieren que PCV2 podría estar asociado a repeticiones (Mateusen *et al.*, 2007), presumiblemente cíclicas. Se conoce que el virus puede replicarse en embriones y que éste puede causar muerte embrionaria, al menos en una proporción importante de ellos (Mateusen *et al.*, 2004). Una baja proporción de embriones, no obstante, no se verían afectados (al menos dentro de los primeros 21 días de gestación, momento en que finalizó el trabajo experimental) (Mateusen *et al.*, 2007). De ahí que la traslación de estos datos experimentales a las situaciones de campo caracterizadas por repeticiones (cíclicas o acíclicas) es aún un interrogante. Otra manera de esclarecer el potencial efecto de PCV2 sobre la reproducción sería a través de los análisis de registros comparados entre cerdas vacunadas y no vacunadas. Actualmente no se discute en absoluto el efecto de las vacunas para contrarrestar la PCV2-SD y la PCV2-SI. No obstante, los datos sobre el uso de estas mismas vacunas para prevenir la PCV2-

RD son aún escasos. En algunos casos se ha indicado la disminución de abortos, el incremento de fertilidad y/o disminución de repeticiones con posterioridad al uso de la vacuna en cerdas. No obstante, la mayor parte de estos estudios no cuentan con un grupo control para establecer las comparaciones adecuadas. Por supuesto, no se debe olvidar que la vacunación de cerdas fue inicialmente concebida para prevenir la PCV2-SD en los lechones procedentes de las mismas, ya que la vacunación unas pocas semanas antes del parto garantiza elevados títulos serológicos a los lechones con buen calostro. Este hecho es importante teniendo en cuenta que la infección por PCV2 o un bajo título de anticuerpos frente al virus en cerdas alrededor del parto son factores de riesgo para el desencadenamiento de PCV2-SD en la progenie (Calsamiglia *et al.*, 2007).

Optimización del plan vacunal de las cerdas

En todo este contexto, valdría la pena plantearse cuál es el mejor momento de vacunación de las cerdas, dado que se pueden considerar distintos escenarios:

- Vacunación unas pocas semanas antes del parto: con el objeto de garantizar un título de anticuerpos lo más elevado posible que se transfieran al lechón vía calostro; este formato buscaría básicamente la prevención de la PCV2-SD en la progenie.
- Vacunación unas pocas semanas antes de la cubrición: con el objeto de garantizar un título de anticuerpos elevado

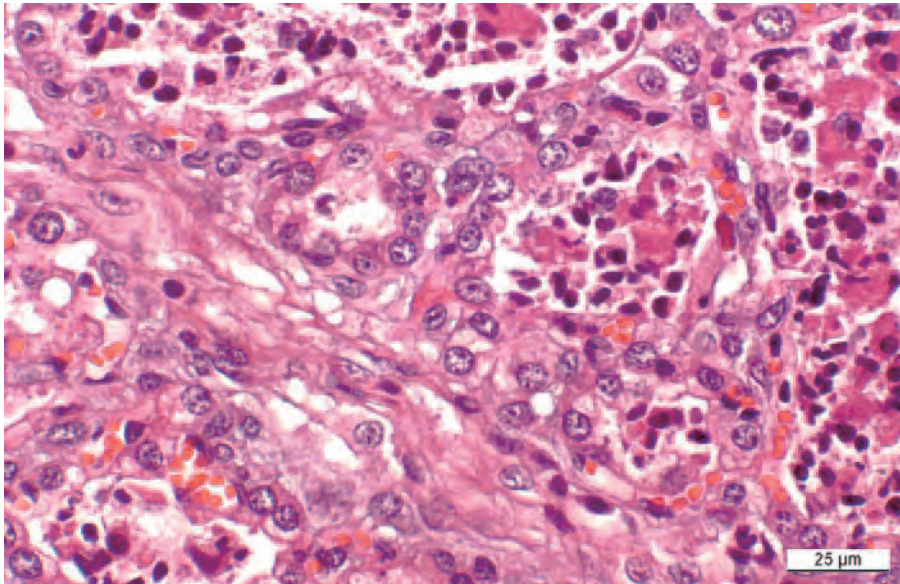


Figura 3. Pulmón afectado de neumonía proliferativa necrotizante, caracterizado por neumonía intersticial, hiperplasia e hipertrofia de neumocitos de tipo 2 y células inflamatorias necróticas en el interior de los alveolos.

durante prácticamente toda la gestación; este formato buscaría básicamente la protección de la PCV2-RD en las cerdas.

■ **Vacunación en sábana:** con el objeto de garantizar que todas las cerdas se vacunan con una cierta frecuencia, sin excepciones; este formato buscaría el concepto genérico de “inmunidad de piara”.

PCV2 Y COMPLEJO RESPIRATORIO PORCINO

El complejo respiratorio porcino (CRP, en inglés *porcine respiratory disease complex*, PRDC) se describe como una entidad clínica caracterizada por signos respiratorios, retraso en el crecimiento y mortalidad en cerdos básicamente de engorde (Dee, 1996). Se trata de un proceso multifactorial con morbilidad variable entre el 10-40 % y mortalidad entre el 2-20 %. Las lesiones asociadas al CRP son generalmente multitológicas, involucrando tanto agentes víricos como bacterianos. De entre los más frecuentes están el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV), PCV2, virus de la influenza porcina (SIV), *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Pasteurella multocida*.

PCV2 se sugirió como un agente más que podía participar dentro de la constelación etiológica del CRP, así como de una entidad patológica respiratoria llamada neumonía proliferativa necrotizante (PNP) (Grau-Roma y Segalés, 2007). Esta última entidad se describe exclusivamente por sus hallazgos histopatológicos (figu-

ras 3 y 4), y puede encontrarse en animales que sufren clínicamente de CRP. Al margen de CRP y PNP, se llegó a definir una condición respiratoria caracterizada por lesiones de neumonía intersticial asociada a PCV2 en ausencia de lesiones en órganos linfoides. Esta entidad, aparentemente diferenciada de la PCV2-SD e incluida potencialmente como PCVD, se denominó enfermedad pulmonar asociada a PCV2 (PCV2-LD, *porcine circovirus type 2-lung disease*) (Segalés, 2012).

Para diferenciar claramente PCV2-SD de la PCV2-LD se propusieron una serie de criterios diagnósticos basándose en la bi-

bliografía existente. De esta manera, para diagnosticar una PCV2-LD era necesario que se cumplieran los siguientes aspectos (Segalés, 2012):

- **Clínico:** presencia de signos respiratorios tipo disnea o taquipnea, eventualmente tos.
- **Histopatológico:** neumonía intersticial o bronquiolointersticial, linfohistiocítica a granulomatosa, con posibilidad de fibroplasia peribronquiolar, hasta neumonía proliferativa necrotizante. Es importante la ausencia de lesiones linfoides compatibles con una PCV2-SD (depleción linfocitaria con infiltración histiocitaria de los órganos linfoides).
- **Viroológico:** detección de moderada a elevada cantidad de genoma o antígeno de PCV2 en las lesiones pulmonares, y ausencia del virus en órganos linfoides.

Los autores que describieron por primera vez la PCV2-LD (a la cual llamaron en inglés PCV2-associated PRDC) ya indicaron que la distinción en relación a la PCV2-SD no era fácil, y que debía hacerse vía laboratorio (ver criterios 2 y 3 mencionados anteriormente) (Kim *et al.*, 2003). Aparte de otra referencia (Opriessnig *et al.*, 2007), han sido mínimos los estudios que han investigado el grado de involucración del PCV2 con el CRP.

En un estudio reciente realizado en España se evaluaron muestras de un total de 317 cerdos diagnosticados clínicamente como CRP (Ticó *et al.*, 2013). A efectos del estudio, fue fundamental disponer tanto de tejido pulmonar como linfoide de cada uno de los animales. De esos 317 cerdos, 226

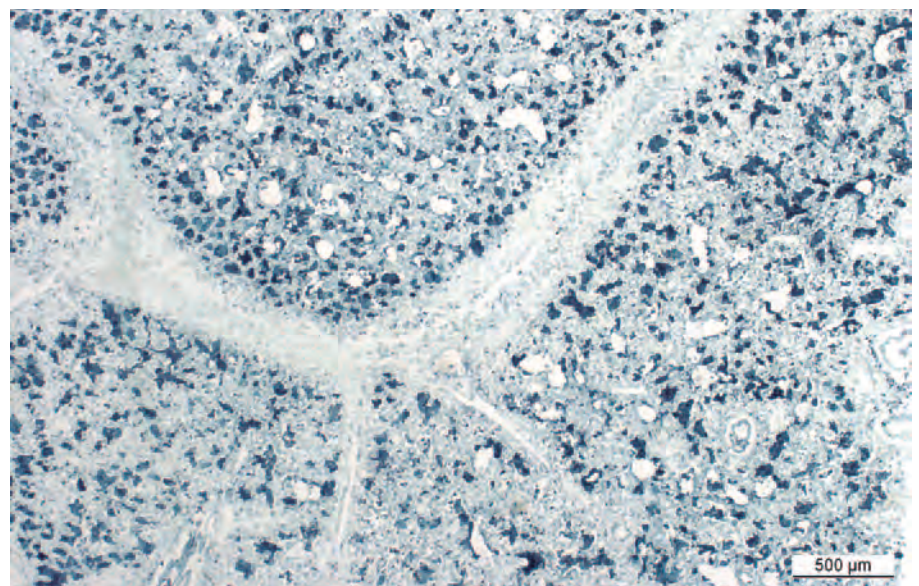


Figura 4. Pulmón afectado de neumonía proliferativa necrotizante, con masiva presencia de ácido nucleico de circovirus porcino tipo 2 (color azul) en células necróticas dentro de los alveolos.

ARTÍCULOS

presentaron PCV2 en alguno de los tejidos analizados. En función de la cantidad de genoma de PCV2 (moderada a elevada) y lesiones significativas en los órganos linfoides, 184 fueron diagnosticados como PCV2-SD, con lo que potencialmente quedaron 42 elegibles como PCV2-LD. De estos 42 cerdos, todos presentaron ácido nucleico de PCV2 en los linfonodos (en baja cantidad) y nueve de ellos también en el pulmón; es más, la cantidad de virus en pulmón siempre fue inferior a la que había en órganos linfoides, con lo que ninguno de todos ellos pudo realmente ser diagnosticado como PCV2-LD. Basándose en los resultados obtenidos, este estudio concluyó que en todos aquellos casos diagnosticados clínicamente como CRP que presentaban infección por PCV2, ésta no era solamente pulmonar sino que mayoritariamente era sistémica (Ticó *et al.*, 2013). De ahí que se consideró que la PCV2-LD sea posiblemente una entidad

de ocurrencia muy esporádica, mientras que en la mayoría de casos de CRP donde PCV2 está involucrado, probablemente sea en asociación con la PCV2-SD.

Curiosamente, el potencial efecto de la PCV2-SI sobre el aparato respiratorio no ha sido aún estudiado, pero es muy probable que el efecto sobre la ganancia de peso diaria sea también un efecto sistémico.

CONCLUSIONES

La bibliografía en relación a los circovirus es abundante, y cuando se realiza una búsqueda en una base de datos tan amplia como el PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), se llegan a encontrar hasta 1.392 artículos científicos (a fecha 14 de agosto de 2013). De ellos, 1.363 han sido publicados desde 1997 en adelante, con lo que el PCV2 ha representado una verdadera revolución científica en los últimos 16 años. Curiosamente, la mayor parte de estos

artículos científicos versan sobre aspectos de virología, epidemiología, inmunología, patología, diagnóstico y prevención y control, especialmente en relación a la PCV2-SD. Es por ello que se constata que algunas PCVD han sido aún muy poco estudiadas. De entre ellas, la PCV2-RD ha sido quizás la más investigada, pero a mucha distancia comparada con la enfermedad sistémica. Y como se ha podido comprobar, la investigación de PCV2 como patógeno respiratorio ha sido muy escasa.

En conclusión, PCV2 debe considerarse como un agente infeccioso capaz de causar enfermedad reproductiva en distintos momentos de la gestación de la cerda, aunque sea de ocurrencia esporádica. Por otro lado, PCV2 no parece jugar un papel determinante en el CRP al menos como PCV2-LD, pero sí como PCV2-SD, con lo que la frontera entre CRP y PCV2-SD puede ser muy borrosa en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Allan G., Krakowka S., Ellis J., Charreyre C., 2012, Discovery and evolving history of two genetically related but phenotypically different viruses, porcine circoviruses 1 and 2. *Virus Res* 164, 4-9.
- Allan G.M., Kennedy S., McNeilly F., Foster J.C., Ellis J.A., Krakowka S.J., Meehan B.M., Adair B.M., 1999, Experimental reproduction of severe wasting disease by co-infection of pigs with porcine circovirus and porcine parvovirus. *J Comp. Pathol.* 121, 1-11.
- Beach N.M., Meng X.J., 2012, Efficacy and future prospects of commercially available and experimental vaccines against porcine circovirus type 2 (PCV2). *Virus Res* 164, 33-42.
- Burch D., 2009, Ten years of PCV2 in the UK. *Pig Progress* 25, August.
- 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.
- Dee S.A., 1996, The porcine respiratory disease complex: Are subpopulations important? *Swine Health Prod* 4, 3.
- 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 cases of porcine proliferative and necrotizing pneumonia (PNP) in Spain. *Vet Microbiol* 119, 144-151.
- Kim J., Chung H.K., Chae C., 2003, Association of porcine circovirus 2 with porcine respiratory disease complex. *Vet J* 166, 251-256.
- Kim J., Jung K., Chae C., 2004, Prevalence of porcine circovirus type 2 in aborted fetuses and stillborn piglets. *Vet Rec* 155, 489-492.
- Lyo K.S., Park Y.H., Park B.K., 2001, Prevalence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, porcine circovirus type 2 and porcine parvovirus from aborted fetuses and pigs with respiratory problems in Korea. *J Vet Sci* 2, 201-207.
- Madson D.M., Patterson A.R., Ramamoorthy S., Pal N., Meng X.J., Opriessnig T., 2009a, Reproductive failure experimentally induced in sows via artificial insemination with semen spiked with porcine circovirus type 2. *Vet Pathol* 46, 707-716.
- Madson D.M., Ramamoorthy S., Kuster C., Pal N., Meng X.J., Halbur P.G., Opriessnig T., 2009b, Infectivity of porcine circovirus type 2 DNA in semen from experimentally-infected boars. *Vet Res* 40, 10.
- Mateusen B., Maes D.G., Van Soom A., Lefebvre D., Nauwynck H.J., 2007, Effect of a porcine circovirus type 2 infection on embryos during early pregnancy. *Theriogenology* 68, 896-901.
- Mateusen B., Sánchez R.E., Van Soom A., Meerts P., Maes D.G., Nauwynck H.J., 2004, Susceptibility of pig embryos to porcine circovirus type 2 infection. *Theriogenology* 61, 91-101.
- Opriessnig T., Meng X.J., Halbur P.G., 2007, Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *J Vet Diagn Invest* 19, 591-615.
- Pensaert M.B., Sánchez R.E. Jr., Ladekjaer-Mikkelsen A.S., Allan G.M., Nauwynck H.J., 2004, Viremia and effect of fetal infection with porcine viruses with special reference to porcine circovirus 2 infection. *Vet Microbiol* 98, 175-183.
- Rodríguez-Cariño C., Segalés J., 2009, Ultrastructural findings in lymph nodes from pigs suffering from naturally occurring postweaning multisystemic wasting syndrome. *Vet Pathol* 46, 729-735.
- Rose N., Opriessnig T., Grasland B., Jestin A., 2012, Epidemiology and transmission of porcine circovirus type 2 (PCV2). *Virus Res* 164, 78-89.
- Segalés J., 2012, Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis. *Virus Res* 164, 10-19.
- Segalés J., Allan G.M., Domingo M., 2005, Porcine circovirus diseases. *Anim Health Res Rev* 6, 119-142.
- Segalés J., Kekkarainen T., Cortey M., 2013, The natural history of porcine circovirus type 2: from an inoffensive virus to a devastating swine disease? *Vet Microbiol* 165, 13-20.
- Segalés J., Sitjar M., Domingo M., Dee S., Del Pozo M., Noval R., Sacristan C., De las Heras A., Ferro A., Latimer K.S., 1997, First report of post-weaning multisystemic wasting syndrome in pigs in Spain. *Vet Rec* 141, 600-601.
- Shen H., Wang C., Madson D.M., Opriessnig T., 2010, High prevalence of porcine circovirus viremia in newborn piglets in five clinically normal swine breeding herds in North America. *Prev Vet Med* 97, 228-236.
- Ticó G., Segalés J., Martínez J., 2013, The blurred border between porcine circovirus type 2-systemic disease and porcine respiratory disease complex. *Vet Microbiol* 163, 242-247.
- West K.H., Bystrom J.M., Wojnarowicz C., Shantz N., Jacobson M., Allan G.M., Haines D.M., Clark E.G., Krakowka S., McNeilly F., Konoby C., Martin K., Ellis J.A., 1999, Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2. *J Vet Diagn Invest* 11, 530-532.