



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

**El diagnóstico histopatológico como un método de confirmación para la identificación de patrones de neumonía en cerdos de beneficio**

**Luis Felipe Ortiz Castro**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
Bogotá D.C, Colombia

2023

17 **El diagnóstico histopatológico como un método de confirmación para la identificación de**  
18 **patrones de neumonía en cerdos de beneficio**

19

20 **Luis Felipe Ortiz Castro**

21

22

23 Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de

24 Anatomopatólogo Veterinario

25 Especialista en Anatomopatología Veterinaria

26

27

28 Director:

29 Ph.D., Jose Dario Mogollón Galvis

30

31

32

33 Universidad Nacional de Colombia

34 Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia

35 Bogotá D.C, Colombia

36 2023

<sup>1</sup> Especialidad en Anatomopatología, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 # 45-03. Ciudad Universitaria sede Bogotá

<sup>2</sup> Profesor Asociado Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnica; Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Carrera 30 No. 45-03, CP 1100 Bogotá, Colombia

\*Autor para correspondencia: Luis Felipe Ortiz Castro, luortiz@unal.edu.co

37 **El diagnóstico histopatológico como un método de confirmación para la**  
38 **identificación de patrones de neumonía en cerdos de beneficio**

39  
40 *L.F. Ortiz<sup>1\*</sup>, J.D. Mogollón<sup>2</sup>*  
41

42 **Resumen**

43 El complejo respiratorio porcino (PRC) es una enfermedad multifactorial y compleja en cerdos en  
44 crecimiento y finalización que causa grandes pérdidas en la industria porcina en todo el mundo. El  
45 objetivo de este estudio fue determinar los diferentes patrones neumónicos presentes por estudios  
46 morfológicos y establecer su gravedad en cerdos de engorde pertenecientes a una granja de la parte  
47 oriental de Colombia. Se colectaron muestras de pulmones y nódulos linfáticos de cerdos en la  
48 planta de beneficio. Estos pulmones fueron examinados por un profesional en patología externo  
49 para detectar lesiones craneoventrales de bronconeumonía (BN). De 1000 cerdos examinados, solo  
50 se recolectaron 153 muestras. Cincuenta y dos cerdos fueron seleccionados como controles porque  
51 no presentaban lesiones macroscópicas y ciento un cerdos fueron llamados casos porque  
52 presentaban lesiones craneoventrales neumónicas. Las lesiones histopatológicas revelaron en el  
53 grupo control la presencia de neumonía intersticial (NI) en el 59,62% de los casos, y dos patrones  
54 neumónicos combinados en el 19,23% de los casos (Neumonía Bronco-Intersticial y Neumonía  
55 Intersticial – NBI-NI). Cuando se estudió el grupo de casos, se identificaron múltiples patrones  
56 neumónicos. La combinación más frecuente de patrón microscópico fue Bronconeumonía  
57 Supurativa (BNS) y Neumonía Bronco-Intersticial (NBI) en el 57,43% de los casos estudiados  
58 (BNS-NBI), seguido de la combinación de tres patrones neumónicos Bronconeumonía Supurativa

59 + Neumonía Broncointersticial + Neumonía Intersticial en el 26,73% de los casos (BNS-NBI-NI).  
60 Estos hallazgos sugirieron que ocurrieron múltiples interacciones entre los patógenos del Complejo  
61 Respiratorio Porcino (PRC) y con una gravedad variable entre ellos. Además, las lesiones  
62 detectadas en la planta de beneficio serían diferentes si se comparan con el examen  
63 histopatológico. Por lo tanto, los estudios histopatológicos ofrecieron una idea más precisa de las  
64 lesiones reales presentes cuando ocurre neumonía clínica. Se puede sugerir, que la Neumonía  
65 Bronco-Intersticial compatible con *M. hyopneumoniae* se encontró en la combinación más  
66 frecuente detectada en este estudio asociada con bacterias o agentes virales.

67 **Palabras clave:** Complejo respiratorio porcino-CRP, patrones neumónicos, daño pulmonar,  
68 enfermedad multifactorial.

69

70 **Histopathological evaluation as a confirmatory method to identify the pneumonic patterns**  
71 **present in pigs at abattoir.**

72

73 **Abstract**

74 Porcine Respiratory Complex (PRC) is a multifactorial and complex disease in growing and  
75 finishing pigs that causes major losses in the pig industry throughout the world. The goal of this  
76 study was to determine the different pneumonic patterns present by morphological studies and to  
77 establish their severity in finishing pigs belonging to a farm from the eastern part of Colombia.  
78 Samples from lungs and lymphatic nodules were collected from pigs at the abattoir plant. These  
79 lungs were examined by a external pathological professional to detect craneoventral  
80 Bronchopneumonia (BP) lesions. Out of 1000 pigs examined, only from 153 samples were

81 collected. Fifty-two pigs were taken as control because they do not have gross lesions and one  
82 hundred one pigs were called cases because they had pneumonic craneoventral lesions. The  
83 histopathological lesions revealed in the control group the presence of Interstitial Pneumonia (IP)  
84 in 59.62% of the cases, and two combined pneumonic patterns in 19.23% of the cases (Broncho-  
85 Interstitial Pneumonia and Interstitial Pneumonia - BIP-IP). When the group of cases was studied,  
86 multiple pneumonic patterns were identified. The most frequent combination of microscopic  
87 pattern was suppurative bronchopneumonia (BP) and Broncho-Interstitial pneumonia (BIP) in  
88 57.43% of the studied cases (BP-BIP), followed by the combination of three pneumonic patterns  
89 suppurative bronchopneumonia + broncho-interstitial pneumonia + interstitial pneumonia in  
90 26.73% of the cases (BP-BIP-IP). These findings suggested that multiple interactions occurred  
91 among Porcine Respiratory Complex (PRC) pathogens and the varying severity among them. In  
92 addition, the lesions detected at the slaughter plant would be different if compared to the  
93 histopathological examination. Therefore, the histopathological studies offered a more accurate  
94 idea of the real lesions present when clinical pneumonia occurs. It may suggest that broncho-  
95 interstitial pneumonia compatible with *M. hyopneumoniae* were found in the more frequent  
96 combination detected in this study associated with bacteria or viral agents.

97 **Key words:** Porcine respiratory complex (PRDC), Pneumonic patterns, lung damage,  
98 multifactorial disease

99

100

101

|     |   |           |
|-----|---|-----------|
| 102 | <b>Contenido</b>                          |           |
| 103 |   |           |
| 104 | <b>Resumen .....</b>                      | <b>3</b>  |
| 105 |   |           |
| 106 | <b>1. Introducción.....</b>               | <b>7</b>  |
| 107 |   |           |
| 108 | <b>2. Materiales y método .....</b>       | <b>11</b> |
| 109 | <b>2.1. Animales y tejidos.....</b>       | <b>11</b> |
| 110 | <b>2.2. Estudio histopatológico .....</b> | <b>12</b> |
| 111 | <b>2.3. Análisis estadístico .....</b>    | <b>15</b> |
| 112 |   |           |
| 113 | <b>3. Resultados .....</b>                | <b>15</b> |
| 114 |   |           |
| 115 | <b>4. Discusión .....</b>                 | <b>21</b> |
| 116 |   |           |
| 117 | <b>5. Conclusiones .....</b>              | <b>25</b> |
| 118 |   |           |
| 119 | <b>Referencias .....</b>                  | <b>26</b> |
| 120 |   |           |
| 121 |   |           |
| 122 |   |           |
| 123 |   |           |
| 124 |   |           |
| 125 |   |           |
| 126 |   |           |
| 127 |   |           |
| 128 |   |           |

## 129 **1. Introducción**

130 El complejo respiratorio porcino (CRP) es una enfermedad multifactorial de los cerdos en  
131 crecimiento y finalización producida por la combinación de agentes infecciosos virales y  
132 bacterianos, factores ambientales, diferencias en los sistemas de producción y variación en las  
133 prácticas de manejo. El CRP es sin lugar a duda el problema más importante de la salud de los  
134 cerdos en la industria porcina intensiva. En general la enfermedad respiratoria se asocia con  
135 notorias pérdidas económicas representadas por mortalidad, reducción en la tasa de crecimiento y  
136 aumento en los costos de producción (Brockmeier SL et al. 2002). Las investigaciones sobre la  
137 enfermedad respiratoria en los cerdos han revelado que el problema es polimicrobial; sin embargo,  
138 este tipo de combinación y asociación entre agentes infecciosos varía con el tiempo, por ejemplo,  
139 la emergencia de nuevos patógenos de tipo viral complicando la severidad de la enfermedad. Así  
140 ocurre aparición de nuevas cepas del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRS),  
141 nuevos genotipos de Circovirus Porcino, nuevas variantes recombinantes del virus de la Influenza  
142 Porcina (Brockmeier SL et al. 2002; Opriessnig et al. 2011; Kekarainen and Segalés 2015), lo cual  
143 sin duda afecta la dinámica de la enfermedad.

144 Los agentes infecciosos causantes de los problemas respiratorios se pueden dividir en agentes  
145 patógenos primarios y secundarios y/o oportunistas. Los agentes primarios, se definen como  
146 aquellos que infectan a los cerdos e inducen lesiones severas, en los tejidos respiratorios como  
147 resultado de sus características de virulencia y luego facilitan la coinfección de patógenos  
148 secundaria u oportunistas (Brockmeier SL et al. 2002). Adicionalmente, comparado con otros  
149 sistemas de producción, en el porcino se puede observar que se alojan en instalaciones en grandes  
150 grupos, en espacios pequeños, lo cual proporciona condiciones ideales para mantener los patógenos  
151 en forma persistente por largos periodos de tiempo (Opriessnig et al. 2011; Fablet et al. 2012).

152 De otro lado, es muy evidente que los patógenos que se asocian con la enfermedad respiratoria en  
153 los cerdos varían entre granjas, sitios de producción, regiones geográficas y entre países, lo cual  
154 dificulta el control y los tratamientos; y hace difícil realizar generalizaciones sobre este “Complejo  
155 Respiratorio Porcino CRP” (Opriessnig et al. 2011; Saade et al. 2020).

156 El término “Complejo Respiratorio Porcino” (CRP) por lo regular es utilizado para describir la  
157 presentación clínica de este síndrome el cual es multietiológico y multilesional (Opriessnig et al.  
158 2007; Ouyang et al. 2019). Desde el punto de vista clínico el “CRP” se caracteriza por la  
159 disminución del consumo de alimento, fiebre, tos, lo cual resulta en una disminución de la  
160 eficiencia alimenticia y reducción en la tasa de crecimiento. Adicionalmente, la morbilidad  
161 asociada a este complejo puede variar entre un 10 a 40% de la población, mientras que la tasa de  
162 mortalidad fluctúa entre 2 a 10%, pero estas tasas puede ser mayores en los grupos afectados  
163 (Hernandez-Garcia et al. 2017; Goecke et al. 2020)

164 Los agentes primarios en los cerdos incluyen patógenos virales como el Síndrome Respiratorio y  
165 Reproductivo Porcino (PRRS), el virus de la Influenza Porcina (IF), la Pseudorabia (VSD) y el  
166 Circovirus Porcino tipo 2 (PCV2), así como agentes bacterianos como el *Mycoplasma*  
167 *hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, y el *Actinobacillus pleuroneumoniae*. El agente  
168 oportunista más común es la *Pasteurella multocida*, pero otros agentes oportunistas comunes  
169 incluyen la *Gläesserella parasuis*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus suis*, y *Trueperella pyogenes*  
170 (Brockmeier SL et al. 2002; Opriessnig et al. 2011; Saade et al. 2020; Vangroenweghe and Thas  
171 2021). Además, M hyop puede actuar como facilitador para la infección con otros agentes  
172 primarios como PRRS, Influenza y PCV2 (Opriessnig et al. 2004; Park et al. 2014)

173 Las lesiones macroscópicas que se esperan encontrar en los animales afectados por CRP van a  
174 depender de los patógenos involucrados y pueden variar desde ausencia de lesiones hasta un 100%

175 de lesiones multifocales de aspecto moteado a áreas evidentes de bronconeumonía catarral cráneo  
176 ventral y en ciertos casos el pulmón no colapsa si hay un posible agente viral o un proceso  
177 septicémico bacteriano. Igualmente, las lesiones microscópicas relacionadas con los patrones  
178 neumónicos varían según los patógenos que se encuentran asociados en el problema, pero se puede  
179 encontrar con frecuencia una Bronconeumonía Supurativa Craneoventral sola o en combinación  
180 con una Neumonía Intersticial de tipo viral (Kekarainen and Segalés 2015; Krimmling T and  
181 Schwegmann-Weßels C. 2017). También puede ocurrir una combinación frecuente de patrones  
182 neumónicos microscópicos como Neumonía Broncointersticial y Neumonía Intersticial junto con  
183 Bronconeumonía Supurativa.

184 La infección combinada de los patógenos y asociada con el CRP puede producir efectos sinérgicos  
185 (Thacker et al. 1999) a través de varios mecanismos que incluyen la inmunosupresión, alteración  
186 de la función de los macrófagos alveolares, alteración de la función de las citoquinas o daño del  
187 aparato del mucociliar lo cual favorece la colonización bacteriana (Thacker et al. 1999; Wang et  
188 al. 2007; Kekarainen and Segalés 2015; Maes et al. 2018). Estas interacciones y coinfecciones se  
189 han descrito en la literatura entre el PCV2 y otros agentes (Sinha et al. 2011). Desde el punto de  
190 vista clínico, es importante comprender las diferentes coinfecciones que pueden ocurrir en las  
191 granjas con PCV2. En este sentido, estas coinfecciones pueden ser entre diferentes genotipos de  
192 PCV2 y diferentes virus como PRRS, Parvovirus Porcino tipo 2 e Influenza Porcina. En los cerdos,  
193 las coinfecciones entre PRRS y PCV2 son comunes en las condiciones clínicas de campo y  
194 contribuyen en la presentación de un amplio rango de enfermedades polimicrobiales (Maes et al.  
195 2018; Ouyang et al. 2019).

196 De otro lado, la investigación diagnóstica de CRP a nivel individual y poblacional es complicada  
197 debido, no solo a su naturaleza polimicrobial sino también por la dinámica de progresión en el

198 tiempo, donde diferentes patógenos llegan a ser dominantes o detectables en diferentes estadios del  
199 proceso de enfermedad. Por consiguiente, las técnicas de laboratorio desempeñan un rol central en  
200 el proceso de diagnóstico del CRP siendo el complemento de los exámenes clínicos y de los  
201 estudios patológicos (Fablet et al. 2012; Hernandez-Garcia et al. 2017; Krimmling T and  
202 Schwegmann-Weßels C. 2017). En este sentido, un amplio número de muestras diagnósticas y  
203 técnicas de laboratorio se podrían emplear en un solo caso de investigación de campo incluyendo  
204 por ejemplo la detección de anticuerpos en el suero sanguíneo, la detección del antígeno viral, la  
205 detección de fragmentos del genoma viral o bacteriano o los cultivos de fluidos del tracto  
206 respiratorio o de las muestras de tejidos (Krimmling T and Schwegmann-Weßels C. 2017; de Conti  
207 et al. 2021). Recientemente también se ha implementado la colección de fluidos orales para el  
208 monitoreo del CRP para la detección de anticuerpos o la detección de ácidos nucleicos de  
209 patógenos claves en este complejo (Hernandez-Garcia et al. 2017; de Conti et al. 2021). El primer  
210 paso para el diagnóstico del CRP incluye la realización de la necropsia o las evaluaciones  
211 serológicas. Sin embargo, debido a la ausencia de lesiones patognomónicas y la notoria variación  
212 entre la infección y la seroconversión para lo patógenos involucrados, el diagnóstico con frecuencia  
213 no es muy concluyente. Por consiguiente, en la actualidad se recomienda la detección directa de  
214 los patógenos en los tejidos de los animales afectados con técnicas de PCR (Vangroenweghe and  
215 Thas 2021).

216 No obstante, el estudio de las lesiones macro y microscópicas son de gran relevancia en la  
217 caracterización del CRP en los sistemas de producción intensiva (Harms et al. 2002; Opriessnig et  
218 al. 2007; Hansen et al. 2010). Pero hay que tener en cuenta que por ejemplo la Bronconeumonía  
219 Supurativa tiene una apariencia macroscópica similar con las lesiones causadas por el *M.*  
220 *hyopneumoniae*, lo cual podría llevar a confusión y a sobrestimar la prevalencia o la presencia de

221 ciertas lesiones en los estudios de campo o en las plantas de beneficio. Por esta razón los estudios  
222 histopatológicos proporcionan una idea más precisa del tipo de lesiones presentes o de la  
223 prevalencia de lesiones por ejemplo causadas por *M. hyopneumoniae* o de las posibles  
224 coinfecciones con agentes virales y/o bacterianos presentes en el CRP que podrían pasar  
225 desapercibidos no solo macroscópicamente sino también en el examen clínico (Sarradell et al.  
226 2003; Galdeano et al. 2019; Pallarés et al. 2021). Por lo anterior, la histopatología puede ser una  
227 herramienta de diagnóstico complementaria valiosa en las granjas del país para la identificación de  
228 los lesiones compatibles con el CRP, además de contribuir a la comprensión de la problemática y  
229 dinámica de este síndrome dentro de las granjas.

230 El objetivo principal de este estudio fue caracterizar por medio de la evaluación histopatológica las  
231 lesiones neumónicas craneoventrales presentes en fragmentos de tejido pulmonar colectadas de  
232 cerdos de finalización en planta de beneficio. Adicionalmente, los objetivos secundarios fueron;  
233 clasificar y determinar la severidad de los diferentes tipos de patrones neumónicos presentes en el  
234 tejido pulmonar de cerdos con y sin lesiones respiratorias colectados en la planta de beneficio.

235

## 236 **2. Materiales y métodos**

### 237 **2.1. Animales y tejidos**

238 Se evaluaron 1000 pulmones de cerdos procedentes de un sistema de producción intensivo del  
239 oriente del país con un manejo de producción Todo Adentro – Todo afuera (TD–TF) faenados en  
240 el Frigorífico BLE en la ciudad de Bogotá (Cundinamarca), los cuales fueron evaluados  
241 macroscópicamente por un médico veterinario patólogo. Dentro de la evaluación, se determinó el  
242 patrón de neumonía macroscópico predominante, el porcentaje de consolidación neumónico y el

243 índice de neumonía. La evaluación se efectuó mediante un método visual macroscópico  
244 bidimensional que considera la superficie del pulmón afectado según metodología previamente  
245 descrita (Morrison et al. 1985; Garcia-Morante et al. 2016). Esta información se utilizó en otro  
246 estudio previo (datos no publicados) y los hallazgos no se tuvieron en cuenta en detalle para el  
247 presente trabajo.

248 Para el desarrollo del presente estudio, durante la inspección de los animales en la planta de  
249 beneficio se clasificaron los animales en grupo control y grupo caso, donde se recolectaron 3  
250 fragmentos de pulmón y 1 nódulo linfático para cada grupo. En el grupo control se recolectaron  
251 muestras de 52 cerdos sin lesiones pulmonares macroscópicas aparentes, mientras que en el grupo  
252 de los casos se recolectaron muestras de 101 cerdos con lesiones pulmonares compatibles con  
253 bronconeumonía craneoventral, para un total de 153 animales evaluados en el trabajo

254

## 255 2.2. Estudio histopatológico

256 Todas las muestras fueron fijadas en formalina buferada al 10% durante 24 horas desde el momento  
257 que fueron colectadas. Luego se incluyeron en parafina (Leica® EG1160 Tissue Embedding  
258 Station) y se realizaron cortes de 5 µm (micrótomo Leica® RM2125 RTS) para su posterior tinción  
259 con la técnica estándar de Hematoxilina–Eosina (H&E). La coloración fue realizada de acuerdo a  
260 los protocolos establecidos por el Laboratorio de histotecnica de la Universidad Nacional de  
261 Colombia.

262 La evaluación histopatológica de los 153 casos se realizó utilizando un microscopio Nikon Eclipse  
263 E200 ®, con objetivos de 4X, 10X y 40X. Todos los casos estudiados tenían tres fragmentos de  
264 tejido pulmonar y un fragmento de nódulo linfático. Cada tejido se evaluó de manera sistemática

265 teniendo en cuenta bronquios, bronquiolos, (BALT), ductos alveolares, espacios alveolares, septos  
266 alveolares, pleura interlobular (tejido conectivo peribronquial, peribronquiolar) y pleura visceral,  
267 según lo descrito por (Hansen et al. 2010).

268 La hiperplasia del tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT) se clasifico mediante un sistema  
269 de score según (Ross FR 1999):

- 270 • Normal (0): Ausente.
- 271 • Leve (+): Ligera infiltración difusa de linfocitos en el tejido peri-bronquiolar, peri-  
272 bronquial y perivascular incluyendo la lámina propia de las vías aéreas.
- 273 • Moderada (++) : Moderado incremento de infiltración difusa de linfocitos y/o presencia  
274 de unos pocos nódulos linfoides.
- 275 • Severa (+++) : Número marcado de nódulos linfoides.
- 276 • Muy severa (++++): Numerosos y extensos nódulos linfoides distribuidos en la mayoría  
277 de la sección histológica.

278 El exudado alveolar se valoró y clasifico según la descripción propuesta por (Bochsler PN. 2002;  
279 Paladino et al. 2017)

- 280 • Supurativo (predominando los neutrófilos)
- 281 • No supurativo (predominando las células mononucleares)
- 282 • Mixto (grado intermedio entre supurativo y no supurativo).

283 Además, se tuvo en cuenta la hiperplasia de neumocitos tipo 2 cuando estaba presente y cubriendo  
284 más de 3% de la superficie del alveolo.

285 Las lesiones microscópicas de neumonía en los pulmones fueron clasificadas como  
286 Bronconeumonía (supurativa o fibrinosa), broncointersticial y neumonía intersticial de acuerdo con

287 los patrones morfológicos de neumonía previamente descritos en la literatura (Caswell and  
288 Williams 2016; Sarli et al. 2021).

289 Para el caso de las lesiones por bronconeumonía se consideró como aguda cuando presentó  
290 predominio de los neutrófilos en el proceso inflamatorio; además, con presencia de un extenso  
291 edema y fibrina. La lesión crónica se caracterizó por la fibroplasia, hiperplasia del tejido linfoide  
292 peribronquial o peribronquiolar BALT de grado + al grado +++++, hiperplasia del epitelio  
293 respiratorio de bronquios y bronquiolos, hipertrofia de la capa muscular del bronquio y/o  
294 bronquiolos e infiltrado alveolar primario de linfocitos y células plasmáticas. Adicionalmente, las  
295 lesiones que no pudieron clasificar como agudas o crónicas según lo establecido anteriormente y  
296 que presenten inflamación neutrofílica combinada con moderada hiperplasia de BALT se  
297 consideraron como subagudas.(Caswell and Williams 2016; Sarli et al. 2021).

298 En el diagnostico morfológico final en el tejido pulmonar examinado se tuvo en cuenta la cantidad  
299 de patrones neumónicos presentes, los cuales se designaron de acuerdo con el patrón predominante  
300 y de mayor severidad, seguido por patrones de moderada y leve severidad y participación. Lo  
301 anterior según los criterios reportados en la literatura y según nuestra experiencia (Caswell and  
302 Williams 2016; Sarli et al. 2021; Pallares et al. 2021). Donde la Bronconeumonía Supurativa se  
303 caracterizó por exudado inflamatorio con predominio de neutrófilos en vías aéreas y espacio  
304 alveolar; la Bronconeumonía Fibrinosa presenta predominio de exudado fibrinosos en vías aéreas  
305 y espacio alveolares. La neumonía Intersticial se caracterizó por engrosamiento de los septos  
306 alveolares por infiltrado mononuclear e hipertrofia e hiperplasia de neumocitos tipo II y la  
307 Neumonía Broncointersticial presentaba un infiltrado de células mononucleares alrededor de vías  
308 aéreas y septos alveolares e hiperplasia del BALT (Pallarés et al. 2021).

309

### 310 **2.3. Análisis estadístico**

311 Se utilizó estadística descriptiva, mediante tablas de frecuencias para describir los patrones  
312 neumónicos encontrados, así como la frecuencia de lesiones microscópicas identificadas, para lo cual  
313 se empleó el software Excel ® de Microsoft ®.

314

### 315 **3. Resultados**

316 Al realizar la evaluación patológica sistemática de los 153 casos tanto del grupo control como el  
317 grupo caso (lesión), se evidenció que en el grupo control (sin aparente lesión macroscópica) el  
318 96,15% (50/52) de los cerdos examinados presentaron al menos un patrón neumónico. En estos  
319 animales se detectó un 59,62% de los casos con la Neumonía Intersticial (NI) siendo esto el patrón  
320 neumónico más frecuente (Figura 1); seguido por 19,23% de los casos por una combinación de  
321 Neumonía Broncointersticial (NBI) y neumonía intersticial (NI); y finalmente otros tipos de  
322 neumonía (en su mayoría con un solo patrón) lo cual correspondió a un 17,31% (Tabla 1).

323 En contraste, el grupo de casos con lesión macroscópica presentó un cuadro de lesiones muy complejo  
324 puesto que el 100% de los animales tenía al menos un patrón neumónico. En este sentido el 86,16%  
325 los cerdos evaluados tenían entre dos y tres patrones neumónicos. De estos el 57,43% de los casos  
326 tenía dos patrones neumónicos y un 26,73% presentó tres patrones neumónicos. La  
327 Bronconeumonía Supurativa combinada con Neumonía Broncointersticial (BNS-NBI) fue la  
328 combinación de patrones que más se observó en el grupo de casos (35,64%), seguido de un 26,73%  
329 de animales que presentaban una lesión neumónica con una combinación de tres patrones  
330 neumónicos como fueron la Bronconeumonía Supurativa, Neumonía Broncointersticial y  
331 Neumonía Intersticial (BNS-NBI-NI). Adicionalmente, se observó que solo en un 15,84% de los  
332 cerdos tenían otros patrones neumónicos, entre ellos Bronconeumonía Necrótica Fibrinosa con un

333 3,96% de casos. Estos hallazgos patológicos revelaron la complejidad del problema respiratorio en  
334 este grupo de animales con lesiones macroscópicas, reflejados por una notoria variedad de patrones  
335 neumónicos involucrados (Tabla 1).

336 Al realizar un análisis más detallado donde se discriminaron los grupos control y casos (con  
337 lesiones), según los principales patrones neumónicos, posible origen infeccioso de la neumonía y  
338 su condición aguda y/o crónica; se encontró que en el grupo control el 92% de las muestras tenía  
339 un proceso crónico, de las cuales el 48,08% correspondían una a un solo patrón neumónico como  
340 lo era la neumonía intersticial de origen viral y el 19,23% correspondían a neumonías compuestas  
341 por dos patrones como eran la Neumonía Intersticial y la Neumonía Broncointersticial que se  
342 podrían relacionar con patógenos tales como *Mycoplasma hyopneumoniae* y un agente viral de  
343 acuerdo con los rasgos patológicos (Tabla 2).

344 Similar a lo observado en el grupo control, en el grupo casos con lesiones macroscópicas, el 90,10%  
345 de los cerdos evaluados tenía un proceso de tipo crónico. Adicionalmente, el 52,48% de los casos  
346 exhibió dos patrones neumónicos y el 26,73% de los casos se encontraron tres patrones  
347 neumónicos. El hallazgo más relevante correspondió a una neumonía compuesta por dos patrones  
348 como son la Bronconeumonía Supurativa y una Neumonía Broncointersticial en el 34,65% de los  
349 animales, la cual se podría relacionar con agentes bacterianos secundarios a *M. hyopneumoniae* lo  
350 cual se conoce como Neumonía Enzoótica Porcina (Figura 2). En segundo lugar, con un 26,73%  
351 se encontró una lesión neumónica compuesta por tres patrones como son Bronconeumonía  
352 Supurativa, Neumonía Broncointersticial y Neumonía Intersticial de origen polimicrobial causada  
353 posiblemente por la presencia de bacterias, *M. hyopneumoniae* y virus (Tabla 2). Adicionalmente,  
354 dentro de otros patrones neumónicos encontrados se presentó Bronconeumonía Fibrino Necrótico  
355 Supurativa en el 3,96% de los casos; y por los hallazgos microscópicos tan severos y distintivos

356 reportados podríamos sugerir infección bacteriana causada por *Actinobacillus Pleuropneumoniae-*  
357 *App.*

358 Sumado a lo anterior, también se describieron las lesiones más relevantes en ambos grupos,  
359 tomando como base la evaluación sistemática realizada en todos los componentes histológicos del  
360 pulmón (Hansen et al. 2010).

361 En general el grupo control presento lesiones microscópicas de menor severidad con relación al  
362 grupo caso. Se debe tener en cuenta que el grupo control está compuesto por cerdos sin lesiones  
363 macroscópicas aparentes en la inspección en la planta de benéfico según el criterio del patólogo  
364 externo que los examino; Se pudo observar que en este grupo control se presentaba una hiperplasia  
365 del BALT leve (+) alrededor de los bronquios y bronquiolos y la cual afectaba al 59,03%; y que  
366 pudo estar relacionado con un proceso causado por *M. hyopneumoniae* de tipo subclínico. Había  
367 además un engrosamiento de los septos interalveolares entre leve y moderado en el 90,93%  
368 caracterizado por infiltrado linfohistiocítico en la mayoría de los casos. Adicionalmente también  
369 se encontró un edema entre leve a moderado en el 30,19% de los casos estudiados de este grupo  
370 control y un infiltrado linfoplasmocitario perivascular leve (Figura 3) en el 34,47% de los vasos  
371 sanguíneos de estos casos (Tabla 3).

372 En el grupo casos (con lesión macroscópica evidente), también se observó que la severidad era más  
373 marcada y variable, lo cual se puede relacionar con los múltiples procesos neumónicos  
374 polimicrobiales presentes en los cerdos evaluados, tal como se ha mencionado previamente en los  
375 resultados. Adicionalmente, los diferentes tipos de lesiones detectados en estos casos podrían  
376 constituir el efecto concomitante de múltiples patógenos. Aunado a lo anterior, también se observó  
377 en estos animales una hiperplasia del BALT moderada (++) alrededor de los bronquios que afectaba  
378 al 16,64% de los cerdos, pero en el bronquiolo se evidencio que el problema era más severo con

379 una hiperplasia entre moderada (++) y severa (+++) en el 72,28% de los cerdos estudiados.  
380 Además, en el lumen de los bronquios el exudado era severo y se extendía a los bronquiolos  
381 afectando un 33,80% y 39,79% respectivamente de los animales examinados. Este mismo tipo de  
382 exudado, pero moderado se encontró en un 39% tanto de bronquios como bronquiolos. Una de las  
383 lesiones llamativas fue el exudado de tipo mixto en el lumen alveolar que era severo en el 88,86%  
384 de los casos. En relación con el engrosamiento de los septos interalveolares por un infiltrado  
385 linfocítico, se encontró de manera leve a moderada en un 37,22% y 35,29% respectivamente  
386 según el score subjetivo de evaluación empleado. La pleura también presentaba lesiones moderadas  
387 en un 41,02% de los casos. Finalmente, los vasos sanguíneos presentaron en un 24,63% de los  
388 casos un infiltrado linfoplasmocitario (Tabla 3).

389 De acuerdo con los objetivos propuestos, se cuantificó las lesiones microscópicas características  
390 según los principales patrones neumónicos encontrados (Bronconeumonía Supurativa, Neumonía  
391 Intersticial y Neumonía Broncointersticial) tanto en el grupo control como del grupo caso.

392 El patrón de Bronconeumonía Supurativa y sus combinaciones solo se presentó en los cerdos del  
393 grupo caso. En el cual un 90,10% y 92,08% de los casos presentaron exudado supurativo en el  
394 lumen de bronquios y bronquiolos respectivamente. Además, el 95,05% de los casos presentó  
395 exudado supurativo en la luz alveolar. Los cambios microcirculatorios como edema y hemorragias  
396 afectaron al 91,09% y 48,51% de los casos respectivamente. Finalmente, el 54,46% de los casos  
397 presentó atelectasia en su gran mayoría severa (46,53%) (Tabla 4).

398 En los resultados generales se evidencio el patrón de Neumonía Intersticial tanto en el grupo control  
399 como en el grupo caso, donde las lesiones características como engrosamiento del septo alveolar  
400 principalmente por infiltrado linfocítico en su mayoría con predominio de macrófagos el cual  
401 se presentó en el 59,62 % y el 27,72% respectivamente de los grupos; además, la infiltración

402 perivascular por infiltrado linfoplasmocitario de los vasos sanguíneos se encontró en 28,85% y  
403 23,76% de los cerdos del grupo control y grupo caso. La hiperplasia del musculo del ducto tuvo  
404 una mayor presencia en los tejidos del grupo control con un 17,31% con relación al 8,91% del  
405 grupo caso (Figura 4). Finalmente, los cambios microcirculatorios como hemorragia y edema en el  
406 septo interalveolar no tuvieron una gran participación en este patrón neumónico al estar por debajo  
407 del 10% en ambos grupos (control y caso) (Tabla 4).

408 En cuanto a la Neumonía Broncointersticial, los resultados generales el grupo caso (lesión) tuvieron  
409 una mayor presentación y severidad de lesiones microscópicas con relación al grupo control. La  
410 hiperplasia del BALT peribronquial y peribronquiolar se presentó en el 60,40% y el 64,36% de los  
411 animales respectivamente del grupo caso, respecto al 7,69% peribronquial y 28,85%  
412 peribronquiolar que se presentó en el grupo control (Figura 5). Los cambios degenerativos del  
413 epitelio respiratorio en bronquios y bronquiolos del grupo caso se presentaron en un 25,74% y  
414 43,56%, comparado con el 3,85% en bronquio y 15,38% bronquiolo presentados en el grupo  
415 control. Adicionalmente la hiperplasia de neumocitos tipo II, solo se presentó en el grupo caso en  
416 un 52,48% (Tabla 4).

417 En la tabla 5, se presentan los principales patrones neumónicos y los posibles patógenos  
418 involucrados según las lesiones histopatológicas halladas tanto en el grupo control como el grupo  
419 caso.

420 En el grupo control los resultados revelaron que el principal patrón neumónico que afecto a los  
421 cerdos fue la neumonía intersticial de origen viral y según los hallazgos histopatológicos se sugirió  
422 la posible presencia de varios virus uno de ellos es el virus del Síndrome Respiratorio y  
423 Reproductivo Porcino – PRRS caracterizado por aumento de los septo interalveolares por infiltrado  
424 mononuclear, en focos infiltrado de neutrófilos y en el espacio alveolar células necróticas, con

425 núcleos picnóticos y cromatina libre (Caswell and Williams 2016). También el virus de Circovirus  
426 Porcino tipo 2 – PCV2, el cual presentaba lesiones histopatológicas como engrosamiento de los  
427 septos interalveolares por infiltrado mononuclear en focos peribronquiolar y perivascular; también  
428 infiltrado de tipo granulomatoso e infiltrado de polimorfonucleares como eosinófilos y neutrófilos  
429 (Caswell and Williams 2016). Ambos virus fueron posiblemente los principales virus involucrado,  
430 cada uno con un 17,31% de los casos; además, se encontró posiblemente una coinfección viral por  
431 la similitud y severidad de las lesiones histopatológicas entre PRRS y PCV2 con el 9,62% de los  
432 casos. Finalmente, otro patrón neumónico que se identificó en este grupo fue la neumonía  
433 broncointersticial con el 7,69% de los casos y por las lesiones histopatológicas halladas en los  
434 tejidos se sugirió como posible agente causal el *M. hyopneumoniae* con lesiones como hiperplasia  
435 del BALT, aumento de macrófagos y edema alveolar, hiperplasia de células caliciformes y  
436 glándulas peribronquiales; además, de exudado alveolar de mononuclear, neutrófilos y edema  
437 proteináceo (Caswell and Williams 2016) (Tabla 5).

438 De otro lado, en el grupo caso con lesiones evidentes en la inspección en la planta de beneficio y  
439 en concordancia con los resultados histopatológicos descritos, en los cuales se observó una mayor  
440 severidad del cuadro patológico, se pudo considerar una mayor posibilidad de varios patógenos  
441 involucrados en los problemas respiratorios. Donde se encontró que en un 57,43% de los casos  
442 estaban relacionados dos patrones neumónicos, mientras que en el 26,73% de las veces se observó  
443 tres patrones neumónicos. Es importante destacar que el 35,64% de los cerdos presentaron una  
444 bronconeumonía supurativa y una neumonía broncointersticial, posiblemente generadas por una  
445 coinfección entre bacterias y *M. hyopneumoniae* (neumonía enzoótica). Por otro lado, en un  
446 26,73% de los casos estudiados se detectó un cuadro respiratorio conformado por tres patrones  
447 neumónicos como eran la bronconeumonía supurativa, una neumonía broncointersticial y una

448 neumonía intersticial, en el cual se podría sugerir de acuerdo con el patrón morfológico la  
449 coinfección entre, *M. hyopneumoniae*, el virus de PRRS y agentes bacterianos secundarios (Tabla  
450 5).

451 Las lesiones de los nódulos linfáticos en el grupo control mostraron varios hallazgos importantes,  
452 Se destaca que el 55,44% de estos presento una linfadenitis supurativa entre leve y moderada  
453 multifocal indicando un proceso infeccioso en curso; además, un 19,09% de los cerdos tenían los  
454 nódulos reactivos y un 11,18% tenía una depleción linfoide con grado variable de linfocitosis. Lo  
455 anterior sugiere la presencia de procesos infecciosos en curso de origen bacteriano y también  
456 procesos subclínicos posiblemente de origen viral. Adicionalmente, solo el 3,56% de los nódulos  
457 linfáticos estudiados no presentaban algún tipo de lesión (Tabla 6).

458 Finalmente, el 100% de nódulos linfáticos del grupo caso presentaron lesiones microscópicas y con  
459 un mayor grado de severidad con relación al grupo control. Se observó que el 70,72% de los tejidos  
460 evaluados presentaban linfadenitis supurativa en grados variables y de estos un 40,40% se  
461 acompañaban de hemorragias entre leve a severa. Además, el 20,98% se presentó nódulos  
462 reactivos, un hallazgo que sugiere un grado de actividad inmunológica (Tabla 6).

463

#### 464 **4. Discusión**

465 En el presente estudio se evaluaron 101 pulmones de cerdos de finalización con lesiones  
466 macroscópicas compatibles con una bronconeumonía craneoventral, lesiones que sugerían  
467 neumonías asociadas a *Mycoplasma hyopneumoniae* según se determinó en la planta de beneficio  
468 por un patólogo externo. Además, se estudiaron 52 casos de cerdos sin lesiones perceptibles según  
469 la inspección macroscópica. Sin embargo, nuestro estudio demostró un amplio rango de cambios  
470 patológicos microscópicos en infecciones de campo de lesiones neumónicas. Además, permitió

471 establecer la presencia de lesiones microscópicas de procesos neumónicos en pulmones de cerdos  
472 que no exhibían lesiones aparentes en el examen que se realizó en la planta de beneficio.

473 El complejo respiratorio porcino - CRP, continúa siendo una de las mayores preocupaciones de  
474 salud con un alto significado económico para los productores porcinos del mundo. El CRP es un  
475 síndrome multifactorial, multilesional donde patógenos primarios, secundarios, factores  
476 ambientales, de instalaciones y de manejo afectan la presentación y severidad de este tanto en los  
477 cerdos de crecimiento como de finalización (Hansen et al. 2010; Goecke et al. 2020; Ruggeri et  
478 al. 2020).

479 Los resultados de este estudio mostraron que la histopatología del CRP es muy compleja y en los  
480 casos de cerdos con lesiones neumónicas pueden coexistir varios patrones y lesiones. Por lo  
481 general, las lesiones macroscópicas en los pulmones en los cerdos se clasifican como  
482 bronconeumonía supurativa, bronconeumonía fibrinosa, neumonía embólica y neumonía  
483 intersticial (Caswell and Williams 2016; Lopez and Shannon 2022) , pero se debe tener en cuenta  
484 que la Bronconeumonía supurativa tiene un apariencia similar a las lesiones craneoventrales  
485 causadas por *M. hyopneumoniae* por lo tanto esto podría llevar a confusión en las evaluaciones  
486 simples macroscópicas (Caswell and Williams 2016; Sarli et al. 2021). En este sentido se debe  
487 destacar el hallazgo de engrosamiento de los septos interalveolares en los cerdos del grupo control  
488 sin lesiones y en los cerdos del grupo caso con lesiones, lo cual sugirió que estos cerdos presentaban  
489 algo diferente a solo la bronconeumonía craneoventral detectada macroscópicamente en los cerdos  
490 del grupo caso con lesiones.

491 En el grupo control sin lesiones, en la evaluación histopatológica sistemática se encontró que el  
492 96,15% (50/52) de los casos evaluados presentaron lesiones neumónicas, de las cuales el 59,62%  
493 de los casos presentó un patrón de Neumonía Intersticial relacionado con patógenos de tipo viral

494 (Tabla 1) y según las lesiones histopatológicas que encontradas y que se describieron previamente  
495 podrían ser altamente compatibles con el Virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino  
496 – PRRS (17,31%) y con Circovirus Porcino tipo 2 - PCV2 (17,31%). Además, un 19,23%, de los  
497 casos presentó dos patrones neumónicos concomitantes (Neumonía Broncointersticial y Neumonía  
498 Intersticial), sugiriendo la presencia de *M. hyopneumoniae* y un posible agente viral (Harms et al.  
499 2002; Vangroenweghe and Thas 2021). Esta posible infección con *M. hyopneumoniae* subclínica  
500 paso desapercibida en el examen macroscópico realizado previamente.

501 Estos hallazgos llaman la atención porque indican que un solo método de valoración como lo es  
502 la evaluación macroscópica de los pulmones en plantas de beneficio podría estar subestimando los  
503 problemas generados por CRP como se demostró en estos cerdos del grupo control sin lesiones.  
504 Por tanto, la evaluación histopatológica como prueba complementaria de los pulmones con y sin  
505 lesión ayuda a precisar las lesiones reales presentes contribuyendo a proporcionar información  
506 sobre la posible coexistencia de patógenos bacterianos y/o virales y/o *M. hyopneumoniae*,  
507 involucradas en casos de CRP que pueden pasar imperceptibles no solo clínicamente sino también  
508 en las evaluaciones macroscópicas en las plantas de beneficio lo cual puede afectar la toma de  
509 decisión para la prevención, control y tratamientos del CRP (Sarli et al. 2021).

510 Cuando se analizó en detalle los hallazgos del grupo caso (con lesión), se estableció que este  
511 presentó los hallazgos patológicos más severos indicando una mayor combinación de patógenos  
512 como sería la presencia de *M. hyopneumoniae*. en combinación con agentes bacterianos  
513 oportunistas y coinfecciones con infecciones virales. En este trabajo, la Bronconeumonía  
514 Supurativa tanto sola como en múltiples combinaciones fue el patrón neumónico predominante con  
515 un 89,10% de los veces; siendo este patrón característico de las infecciones con bacterias (Hansen  
516 et al. 2010). Además, este grupo presentó una variada combinación de patrones neumónicos en el

517 cual el 57,43% y el 26,73% de los casos tenían dos o tres tipos de neumonías respectivamente,  
518 sugiriendo la posible interacción de diferentes agentes (Hansen et al. 2010). En un estudio reciente  
519 Vangroenweghe and Thas 2021, demostraron que *M. hyopneumoniae* en muchos casos se combina  
520 con otros patógenos en el CRP. En este sentido encontraron que la infección temprana con *M.*  
521 *hyopneumoniae* en el predestete o en el posdestete impacta en forma significativa el curso de otros  
522 patógenos del CRP tales como como el PRRS, Influenza, PCV2 o *Actinobacillus*  
523 *pleuropneumoniae*, en etapas posteriores del crecimiento del cerdo.

524 Se observó además que la distribución del tipo de lesiones del grupo caso entre agudas (9,9%) y  
525 crónicas (90,10%) presentó un porcentaje similar a lo descrito por (Pallarés et al. 2021). En nuestro  
526 estudio el 79,21% de las lesiones de tipo crónico del grupo caso presentaron lesiones microscópicas  
527 asociadas a la hiperplasia peribronquial y peribronquiolar del tejido linfoide y una característica  
528 neumonía broncointersticial compatible con *M. hyopneumoniae* en combinación con agentes  
529 bacterianos y/o virales. Por lo tanto, se puede sugerir la notoria importancia del *M. hyopneumoniae*  
530 en el CRP en los cerdos de la etapa de finalización. Hallazgos similares han sido descritos  
531 previamente en otras investigaciones sobre el CRP (Hansen et al. 2010; Ruggeri et al. 2020;  
532 Vangroenweghe and Thas 2021).

533 Lo anterior evidenció que la presencia de lesiones macroscópicas craneoventrales en los pulmones  
534 de los cerdos del grupo caso, no necesariamente se relacionan con la participación de un solo  
535 patógeno origen bacteriano, debido a que estas lesiones pueden ser parte del CRP con la presencia  
536 de dos y tres patrones neumónicos con igual o mayor cantidad de patógenos en la etapa de  
537 finalización (Brockmeier SL et al. 2002; Hansen et al. 2010; Goecke et al. 2020; Ruggeri et al.  
538 2020).

539 Como se pudo apreciar en los resultados del presente trabajo se hicieron intentos de asociar la  
540 presencia de las lesiones macro y microscópicas con la presencia agentes bacterianos y virales de  
541 mayor prevalencia del CRP en los cerdos de finalización según descripciones morfológicas  
542 existentes en la literatura (Sarli et al. 2021). Pero se puede concluir que hay una importante traslape  
543 en la presentación clínica y las lesiones patológicas y la presencia de numerosos agentes que  
544 pueden estar simultáneamente en los pulmones lesionados (Ruggeri et al. 2020). Entonces para  
545 identificar la acción concomitante de agentes patógenos respiratorios involucrados en el CRP y que  
546 pueden pasar desapercibidos en el examen clínico y en las lesiones es muy recomendable usar otros  
547 métodos de diagnóstico adicionales a la patología como la serología, bacteriología y las pruebas  
548 moleculares como PCR para ayudar a precisar la información que se requiere en un diagnóstico  
549 integral sistemático. En el caso particular de los métodos moleculares como el PCR y la  
550 Hibridación in situ o la Inmunohistoquímica nos podrían permitir asociar y aun localizar en los  
551 diferentes patrones neumónicos los patógenos respiratorios circulantes en los cerdos afectados con  
552 CRP. En resumen, así se podría corroborar la presencia de las coinfecciones con *M hyopneumoniae*,  
553 bacterias y virus según se sugirió en los hallazgos histopatológicos encontrados en el sistema de  
554 producción donde pertenecían los cerdos del estudio

555

## 556 **5. Conclusiones**

557 Con base en la aplicación de una descripción histopatológica sistemática se identificaron los  
558 principales patrones neumónicos (BNS, NI y BNI), su severidad y multiples combinaciones  
559 presentes en los pulmones de cerdos de un sistema de producción intensivo del oriente colombiano,  
560 sugiriendo así la participación de múltiples patógenos de manera concomitante en un mismo caso

561 y el origen polimicrobial, multilesional característico en el Complejo Respiratorio Porcino. Estos  
562 hallazgos son concordantes con resultados de investigaciones previas realizados en otros países.

563 Este estudio constato la importancia de la evaluación histopatológica como herramienta  
564 complementaria a otros métodos diagnósticos, debido a que ayudó a precisar las lesiones  
565 microscópicas presentes en los tejidos que finalmente soportaron un diagnóstico morfológico  
566 veraz. Esto quedó demostrado al determinar una alto porcentaje de cerdos con Neumonía  
567 Intersticial en el grupo control, los cuales no presentaban lesión macroscópica aparente en la planta  
568 de beneficio. Además, en el grupo control con presencia de lesiones macroscópicamente  
569 craneoventrales compatibles con Bronconeumonía, se pudo identificar de manera concomitante  
570 lesiones de otros patrones de neumónicos como Neumonía Intersticial y Neumonía  
571 Broncointersticial indicando la naturaleza polimicrobial multilesional de este síndrome

572 Es importante realizar nuevos estudios determinando la prevalencia de los diversos patógenos  
573 involucrados en el CRP en Colombia según los patrones neumónicos existentes y así mismo  
574 demostrar la presencia de los patógenos en relación con las lesiones pulmonares lo cual contribuiría  
575 en la comprensión de la dinámica e impacto del CRP en las granjas de Colombia.

576

## 577 **6. Referencias**

578 Bochsler PN, S DO. 2002. Inflammation and repair of tissue in mechanisms of disease. In: Do  
579 Hauson BJ C, editor. A textbook of comparative general pathology. 3rd ed. p. 140–245.

580 Brockmeier SL, Halbur PG, Thacker EL. 2002. Porcine Respiratory Disease Complex. In:  
581 Brogden KA GJ, editor. Polymicrobial disease. Washington (DC): AMS Press.  
582 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2481/>.

583 Caswell J, Williams K. 2016. Respiratory System. In: M. Grant Maxie, Jubb K& P, editor.  
584 Pathology of Domestic Animals. Sixth, Vol. p. 465–591.

585 de Conti ER, Takeuti KL, Schwertz CI, Bianchi RM, Driemeier D, de Barcellos DESN. 2021.  
586 Agents of pneumonia in slaughtered pigs in southern Brazil. *Pesqui Vet Bras.* 41.

587 doi:10.1590/1678-5150-PVB-6669.

588 Fablet C, Marois-Créhan C, Simon G, Grasland B, Jestin A, Kobisch M, Madec F, Rose N. 2012.  
589 Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A  
590 cross-sectional study. *Vet Microbiol.* 157(1–2):152–163. doi:10.1016/j.vetmic.2011.12.015.

591 Galdeano JVB, Baraldi TG, Ferraz MES, De Souza Almeida HM, Mechler-Dreibi ML, Costa  
592 WMT, Montassier HJ, Mathias LA, De Oliveira LG. 2019. Cross-sectional study of  
593 seropositivity, lung lesions and associated risk factors of the main pathogens of Porcine  
594 Respiratory Diseases Complex (PRDC) in Goiás, Brazil. *Porc Heal Manag.* 5(1):1–10.  
595 doi:10.1186/s40813-019-0130-0.

596 Garcia-Morante B, Segalés J, Fraile L, Pérez de Rozas A, Maiti H, Coll T, Sibila M. 2016.  
597 Assessment of *Mycoplasma hyopneumoniae*-induced Pneumonia using Different Lung  
598 Lesion Scoring Systems: A Comparative Review. *J Comp Pathol.* 154(2–3):125–134.  
599 doi:10.1016/j.jcpa.2015.11.003.

600 Goecke NB, Kobberø M, Kusk TK, Hjulsager CK, Pedersen KS, Kristensen CS, Larsen LE.  
601 2020. Objective pathogen monitoring in nursery and finisher pigs by monthly laboratory  
602 diagnostic testing. *Porc Heal Manag.* 6(1):1–14. doi:10.1186/s40813-020-00161-3.

603 Hansen MS, Pors SE, Jensen HE, Bille-Hansen V, Bisgaard M, Flachs EM, Nielsen OL. 2010.  
604 An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease  
605 complex in Denmark. *J Comp Pathol.* 143(2–3):120–131. doi:10.1016/j.jcpa.2010.01.012.  
606 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.01.012>.

607 Harms PA, Halbur PG, Sorden SD. 2002. Three cases of porcine respiratory disease complex  
608 associated with porcine circovirus type 2 infection. *J Swine Heal Prod.* 10(1):27–30.

609 Hernandez-Garcia J, Robben N, Magnée D, Eley T, Dennis I, Kayes SM, Thomson JR, Tucker  
610 AW. 2017. The use of oral fluids to monitor key pathogens in porcine respiratory disease  
611 complex. *Porc Heal Manag.* 3:1–13. doi:10.1186/s40813-017-0055-4.

612 Kekarainen T, Segalés J. 2015. Porcine circovirus 2 immunology and viral evolution. *Porc Heal*  
613 *Manag.* 1:4–9. doi:10.1186/s40813-015-0012-z. [http://dx.doi.org/10.1186/s40813-015-0012-](http://dx.doi.org/10.1186/s40813-015-0012-z)  
614 [z](http://dx.doi.org/10.1186/s40813-015-0012-z).

615 Krimmling T, Schwegmann-Weßels C. 2017. Comparison of mono- and co-infection by swine  
616 influenza A viruses and porcine respiratory coronavirus in porcine precision-cut lung slices.  
617 *Res Vet Sci.* 115(February):470–477. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.07.016>.

618 Lopez A, Shannon M. 2022. Respiratory System, Thoracic Cavities, Mediastinum, and Pleurae.  
619 In: Zachary JF, editor. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Seventh. Elsevier. p. 547–642.

620 Maes D, Sibila M, Kuhnert P, Segalés J, Haesebrouck F, Pieters M. 2018. Update on  
621 *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: Knowledge gaps for improved disease  
622 control. *Transbound Emerg Dis.* 65(March 2017):110–124. doi:10.1111/tbed.12677.

623 Morrison RB, Hilley HD, Leman AD. 1985. Comparison of methods for assessing the prevalence  
624 and extent of pneumonia in market weight Swine. *Can Vet J = La Rev Vet Can.* 26(12):381–  
625 4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17422599>0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1680122>.

626

- 627 Opriessnig T, Giménez-Lirola LG, Halbur PG. 2011. Polymicrobial respiratory disease in pigs.  
628 *Anim Health Res Rev.* 12(2):133–148. doi:10.1017/s1466252311000120.
- 629 Opriessnig T, Meng XJ, Halbur PG. 2007. Porcine circovirus type 2-associated disease: Update  
630 on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention  
631 strategies. *J Vet Diagnostic Investig.* 19(6):591–615. doi:10.1177/104063870701900601.
- 632 Opriessnig T, Thacker EL, Yu S, Fenaux M, Meng XJ, Halbur PG. 2004. Experimental  
633 reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs by dual infection with  
634 *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine circovirus type 2. *Vet Pathol.* 41(6):624–640.  
635 doi:10.1354/vp.41-6-624.
- 636 Ouyang T, Zhang X, Liu X, Ren L. 2019. Co-infection of swine with porcine circovirus type 2  
637 and other swine viruses. *Viruses.* 11(2):16–20. doi:10.3390/v11020185.
- 638 Paladino ES, Gabardo M de P, Lunardi PN, Morés N, Guedes RMC. 2017. Anatomopathological  
639 pneumonic aspects associated with highly pathogenic *Pasteurella multocida* in finishing pigs.  
640 *Pesqui Vet Bras.* 37(10):1091–1100. doi:10.1590/S0100-736X2017001000009.
- 641 Pallarés F, Añón J, Rodríguez-Gómez I, Gómez-Laguna J, Fabré R, Sánchez-Carvajal J, Ruedas-  
642 Torres I, Carrasco L. 2021. Prevalence of mycoplasma-like lung lesions in pigs from  
643 commercial farms from Spain and Portugal. *Porc Heal Manag.* 7(1):1–8. doi:10.1186/s40813-  
644 021-00204-3.
- 645 Park SJ, Seo HW, Park C, Chae C. 2014. Interaction between single-dose *Mycoplasma*  
646 *hyopneumoniae* and porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines on dually  
647 infected pigs. *Res Vet Sci.* 96(3):516–522. doi:10.1016/j.rvsc.2014.03.009.  
648 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.009>.
- 649 Ross FR. 1999. *Mycoplasma* Disease. In: Brabara E. Straw, Sylvie D’Allaire, William L.  
650 Mengeling DJT, editor. *Disease of Swine.* 8th ed. p. 495–509.
- 651 Ruggeri J, Salogni C, Giovannini S, Vitale N, Boniotti MB, Corradi A, Pozzi P, Pasquali P,  
652 Alborali GL. 2020. Association Between Infectious Agents and Lesions in Post-Weaned  
653 Piglets and Fattening Heavy Pigs With Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC). *Front*  
654 *Vet Sci.* 7(September):1–11. doi:10.3389/fvets.2020.00636.
- 655 Saade G, Deblanc C, Bougon J, Marois-Créhan C, Fablet C, Auray G, Belloc C, Leblanc-Maridor  
656 M, Gagnon CA, Zhu J, et al. 2020. Coinfections and their molecular consequences in the  
657 porcine respiratory tract. *Vet Res.* 51(1):1–19. doi:10.1186/s13567-020-00807-8.  
658 <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00807-8>.
- 659 Sarli G, D’annunzio G, Gobbo F, Benazzi C, Ostanello F. 2021. The role of pathology in the  
660 diagnosis of swine respiratory disease. *Vet Sci.* 8(11). doi:10.3390/vetsci8110256.
- 661 Sarradell J, Andrada M, Ramírez AS, Fernández A, Gómez-Villamandos JC, Jover A, Lorenzo  
662 H, Herráez P, Rodríguez F. 2003. A morphologic and immunohistochemical study of the  
663 bronchus-associated lymphoid tissue of pigs naturally infected with *Mycoplasma*  
664 *hyopneumoniae*. *Vet Pathol.* 40(4):395–404. doi:10.1354/vp.40-4-395.
- 665 Sinha A, Shen HG, Schalk S, Beach NM, Huang YW, Meng XJ, Halbur PG, Opriessnig T. 2011.  
666 Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) influences infection dynamics

667 of porcine circovirus type 2 (PCV2) subtypes PCV2a and PCV2b by prolonging PCV2  
668 viremia and shedding. *Vet Microbiol.* 152(3–4):235–246. doi:10.1016/j.vetmic.2011.05.005.  
669 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.005>.

670 Thacker EL, Halbur PG, Ross RF, Thanawongnuwech R, Thacker BJ. 1999. *Mycoplasma*  
671 *hyopneumoniae* potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced  
672 pneumonia. *J Clin Microbiol.* 37(3):620–627. doi:10.1128/jcm.37.3.620-627.1999.

673 Vangroenweghe FACJ, Thas O. 2021. Seasonal variation in prevalence of *mycoplasma*  
674 *hyopneumoniae* and other respiratory pathogens in peri-weaned, post-weaned, and fattening  
675 pigs with clinical signs of respiratory diseases in belgian and dutch pig herds, using a  
676 tracheobronchial swab sampling. *Pathogens.* 10(9):1–14. doi:10.3390/pathogens10091202.

677 Wang X, Eaton M, Mayer M, Li H, He D, Nelson E, Christopher-Hennings J. 2007. Porcine  
678 reproductive and respiratory syndrome virus productively infects monocyte-derived dendritic  
679 cells and compromises their antigen-presenting ability. *Arch Virol.* 152(2):289–303.  
680 doi:10.1007/s00705-006-0857-1.

681