



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

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

² 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^{1*}, J.D. Mogollón²*
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	Contenido	
103		
104	Resumen	3
105		
106	1. Introducción.....	7
107		
108	2. Materiales y método	11
109	2.1. Animales y tejidos.....	11
110	2.2. Estudio histopatológico	12
111	2.3. Análisis estadístico	15
112		
113	3. Resultados	15
114		
115	4. Discusión	21
116		
117	5. Conclusiones	25
118		
119	Referencias	26
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 presento 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/art](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1680122)
626 [iclerender.fcgi?artid=PMC1680122](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1680122).

- 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