

Seroprevalencia de Pseudorabia, causas que impiden su control

Pseudorabies seroprevalence, causes that impede its control

César A. Piscocoya^{1*}, Fiorela A. Fernández², Lupe E. Graus², José L. Vílchez¹, Severino T. Torrel³,

Lumber Gonzales¹, Magaly de L. Díaz¹, Andrea M. Hernández⁴

¹Departamento de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo Calle Juan XXIII s/n Lambayeque -Perú.

*e-mail: cpiscocoya@unprg.edu.pe¹

²Universidad César Vallejo, Callao.

³Departamento de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Cajamarca

⁴Facultad de Medicina Veterinaria

Resumen

Una de las formas de controlar la pseudorabia (PRV), es mediante la vacunación, y de esta manera evitar grandes pérdidas económicas, que pueden oscilar entre 352 a 792 euros/cerda/año en granjas, además esta enfermedad es de carácter zoonótica, reportándose varios casos a nivel mundial, como en China que alcanzó alta prevalencia en los años 2012 (48.10%), 2013 (40.40%) y 2017 (11.50). Los objetivos del presente estudio fue evaluar la prevalencia de pseudorabia en cerdos y humanos, asimismo determinar las causas que impiden el control de esta enfermedad. La presente investigación tuvo un enfoque cualitativo y de naturaleza descriptivo, seleccionando artículos que informen sobre la prevalencia de esta enfermedad y fallas en su control. Existiendo una prevalencia en cerdos en un rango 23.85 hasta 29.03% y en humanos 4.5 a 19.9%, estos porcentajes van a persistir o van en incremento, debido a la falta de bioseguridad en las granjas, fallas en la implementación de programas de vacunación, así como el uso de vacunas no adecuadas y las mutaciones constantes del virus.

Palabras clave: Cepa viral Barttha-K6, vacuna de pseudorabia R2, cepa no neuroinvasiva

Abstract

One of the ways to control pseudorabies (PRV), is through vaccination, and in this way avoid large economic losses, which can range between 352 to 792 euros/sow/year on farms, in addition this disease is zoonotic in nature, reporting several cases worldwide, such as in China, which reached a high prevalence in the years 2012 (48.10%), 2013 (40.40%) and 2017 (11.50). The objectives of the present study were to evaluate the prevalence of pseudorabies in pigs and humans, as well as to determine the causes that impede the control of this disease. The present investigation had a qualitative and descriptive approach, selecting articles that report on the prevalence of this disease and failures in its control. Existing a prevalence in pigs in a range of 23.85 to 29.03% and in humans 4.5 to 19.9%, these percentages will persist or will increase, due to the lack of biosecurity in the farms, failures in the implementation of vaccination programs, as well such as the use of inappropriate vaccines and the constant mutations of the virus.

Keywords: Barttha-K6 viral strain, R2 pseudorabies vaccine, non-neuroinvasive strain

Keywords: Barttha-K6 viral strain, R2 pseudorabies vaccine, non-neuroinvasive strain

Introducción

Aujeszky o PRV, es originada por un virus ADN de la familia Herpesviridae (Mettenleiter, 2020); una de las medidas de controlar esta enfermedad, es mediante la vacunación, ya que permitió prevenir a la población en 75%, se estimó que esta enfermedad origina pérdidas económicas, que oscilan entre 352 a 792 euros/cerda/año (Colomer et al., 2020); asimismo en la provincia de Henan en China se realizó un estudio se seroprevalencia para identificar inmunoglobulina gE encontrándose positivos a ELISA en 30.14% de 4708 muestras de suero, de los cuales el mayor porcentaje fue de los camales, el análisis filogenético, tres cepas aisladas se relacionaron con las variantes chinas, pero diferían de cuatro cepas tempranas de la variante china, asimismo de cuatro variantes europeo – americano (Zheng et al., 2021).

También, en jabalíes cazados entre 2016 a 2017 en Alemania, se obtuvo una seroprevalencia de 23.85% (120/503), siendo significativo ($p < 0.0001$) la edad mayor de 36 meses, pero el sexo no fue significativo (Ferrara et al., 2021); asimismo, se presentó en otras especies, como sucedió en Sicilia, con la muerte de conejos, ovejas, perros, gatos y zorros, por lo cual fue necesario desarrollar estrategias definidas para controlar este modelo múltiple (Di Marco Lo Presti et al., 2021); de igual manera, se aisló dos cepas de virus de pseudorabia: OT – 1 y OT – 2, en perros de caza después del consumo de carne de jabalí (Kaneko et al., 2021); en esta misma ciudad, se reportó esta enfermedad en bovinos, confirmada

mediante PCR, aislándose el virus Herpes Suid 1, los signos clínicos manifestados fueron: prurito, hemorragias y signos nerviosos (Ciarello et al., 2020).

Es más, en las diferentes especies se presentó un signo clínico muy característico, prurito (“picor loco”), a excepción de los cerdos, por ser un virus pantrópico que infecta el tejido nervioso, siendo resistentes a este virus, los humanos, equinos y pollos (Sehl y Teifke, 2020); en jabalíes se detectó una seroprevalencia de 74% (40/54) y en fetos de jabalíes 4.17% (1/24) (Pacini et al., 2020); también, se reportó en una perra de caza que tuvo contacto con jabalíes, un cuadro de prurito, en el examen de laboratorio se aisló el ADN del virus SH – 1 PRV en el ganglio trigémino y bulbo raquídeo (Engelhardt et al., 2019); por otro lado, en Shangahai, se analizaron 1349 sueros sanguíneos de marranas mediante el método de gp I- ELISA, resultando una prevalencia de 67.6%, siendo uno de los factores que incrementó este valor, el ingreso de reproductoras a las granjas (Xia et al., 2018).

Para colmo, existen evidencias que el virus de PRV afecta a los humanos, originando encefalitis humana y endoftalmitis, produciéndose el contagio al contactarse con aguas residuales de una granja de cerdos (Ai et al., 2018); asimismo, en estudios realizados en 5 humanos de los cuales cuatro hombres y una mujer, estas personas trabajaron en explotación porcina, y presentaron signos de encefalitis grave, afectando el sistema límbico, ganglio basal, tálamo y mesencéfalo, el virus PRV fue aislado e identificado mediante PCR en muestras de suero sanguíneo (Zhao et al., 2018).

Por añadidura, en los años 2012, 2013 y 2017 se reportó que de 1335 muestras de suero humano con problemas de encefalitis hubo una seroprevalencia de 45.47% mediante la prueba de ELISA (Li et al.,

2020); igualmente, en China la infección por PRV se mostró en 1947 animales, posteriormente se importó vacuna (cepa, Bartha - K61) año 2011, presentándose nuevos brotes debido a variantes salvajes, demostrándose una prevalencia de 23.26%, en el año 2018 se reportó el primer caso de pseudorrabia en humanos y se observaron los siguientes síntomas: cefalea, fiebre endoftalmitis y cuatro pacientes con encefalitis, igualmente en el año 2019 hubieron seis pacientes (Ou et al., 2020)

Además, la cepa de pseudorrabia (PRV) que ha prevalecido en las granjas de cerdos en China es Barttha-K61, existiendo variantes PRV-AH como cepa encontrada en la provincia de Anhui, a partir de estas variantes se realizó una recombinación homóloga, resultando un crecimiento similar a las cepas de origen; siendo las siguientes cepas rPRV-AH-gI /gE y rPRV-AH-gI /gE /gC y comparadas con la cepa Ea inactivada, los anticuerpos neutralizantes en ratones con la cepa rPRV-AH-gI /gE /gC fue mayor, con una de supervivencia de 37.5%; asimismo protegió en 87.5% al compararse con la cepa PRV-AH; ambas cepas recombinantes tuvieron una supervivencia de 100% (Yan et al., 2021).

Es más la vacunación temprana en lechones para prevenir pseudorrabia, aplicada vía intramuscular a lechones destetados, se encontró una inmunidad deficiente y tampoco se logró controlar la enfermedad, utilizando el virus ADN inactivado en grupo de lechones de 2 a 14 días de edad, sin embargo se encontró que el grupo de mejor respuesta fue el grupo de 14 días utilizando suero sanguíneo, igualmente el grupo de dos días de edad respondió similar, siendo la muestra empleada saliva (Salinas-Zacarias et al., 2020); a pesar de todo, la vacuna recombinante rHN1201 TK-/gE-/gI-/11k-/28k originó anticuerpos Gb más altos que otras vacunas, y fue efectiva contra cepas clásicas y variantes (Yan et al., 2022)

Si bien, el virus de PRV está conformada por once glicoproteínas, que son responsables de la neurotoxicidad y virulencia, además de estar relacionadas con receptores en las membranas del huésped, siendo la glicoproteína gB necesaria para la replicación (Mettenleiter, 2020); puesto, que es usada para el diagnóstico de pseudorrabia al determinarse anticuerpos gB (Ma et al., 2008); de modo que se realizó recolección de muestras nasales mediante hisopos, aislándose el virus entre 2 a 15 días de infección (Ma et al., 2015); de modo similar, las muestras orales o de fluidos orales, fueron muy importantes para el diagnóstico, por consiguiente, mejora el control epidemiológico (Bjstrom-Kraft, 2018).

Por otro lado, se debe tener en cuenta que 11 genes de miARN están incluidos en la región intrónica, siendo esta zona importante para la interacción huésped – virus (Wu et al., 2012); puesto, que al infectar ratones con este grupo de genes, estuvieron involucrado con la patogénesis del PRV por la manifestación de los signos clínicos, de modo que en cerdos la virulencia fue más alta (Wang et al., 2018); puesto que se ha demostrado que el virus de pseudorrabia origina apoptosis mediante la vía de respuesta al daño de ADN, además activan al ADN – PK, la treonina y serina quinasa UL13, codificada por el genoma viral, que posteriormente interactúa con la fosforilación a la H2AX que anula la actividad de esta enzima (UL13), impidiendo la neuroinvasividad y virulencia del PRV (Ming et al., 2022)

Es más, en un estudio de cuatro tratamientos, utilizándose cerdos de 12 a 16 semanas de edad: 1. Control negativo (NC); 2. Inoculación de PRV tipo salvaje; 3. Virus vivo modificado PRV (MLV) y 4. Vacunación con (MLV - PRV), los resultados obtenidos fueron: NC, MLV, y MLV – PRV no se observó signos clínicos, tres cerdos presentaron letargo, ataxia y temblores a los siete pos inoculación recuperándose a los 14

días; NC fue negativo 100% a las pruebas de ADN y anticuerpos en las muestras de suero, frotis nasal y fluido oral, estando libre de PRV. El tratamiento PRV a la prueba de qPCR: de muestras de fluidos orales tuvo una eficacia de amplificación de 1.69 (0.22); hisopos nasales 1.66 (0.11); gB PCR de detecto dos días pos inoculación; fluidos orales a los nueve días, existiendo una correlación positiva entre frotis nasal y fluidos orales y viceversa (Cheng et al., 2021).

Del mismo modo, se probó la vacuna de pseudorrabia R2 no neuroinvasiva, derivada de un clon de cepa PRV Becker PBecker3, en el estudio se realizó aplicando la vacuna (PRV – GS6550), que contenía las mutaciones de la Región 2, para identificar las células infectadas, se insertó proteína fluorescente mCherry al gen UL25 y US9, expresando Pul25/mCherry cápsidas, al suspender la expresión del gen US9 permitió la diferenciación con la vacuna R2 de los virus tipo salvaje, se concluye que la vacuna PRV R2 no neuroinvasiva protege a los cerdos contra la cepa salvaje con una sola vacunación, además no afecto el sistema nervioso, asimismo actúa contra los géneros que afectan al sistema nervioso como: virus simplex (HSV – 1) y el varicelovirus (PRV) (Pickard et al., 2020); de modo similar, se utilizó la vacunación con la cepa Bartha – K61 frente a las cepas PRV – XJ5 y PRV – Ra, mostrando efectividad con una sola aplicación (Zhou et al., 2017);

Sin embargo, se han originado vacunas vivas para prevenir pseudorrabia en cerdos, debido que la vacuna Bartha – K 61 no protege frente a nuevas cepas, para lo cual se han eliminado algunos genes como: Gi, Ge, US9 y US2, siendo efectivas en lechones de 5 a 7 días de edad, desarrollando títulos de anticuerpos que neutralizaron las nuevas cepas, además los cerdos no presentaron signos clínicos de dicha enfermedad (Sun et al., 2022); también se usó el herpes virus

Suid (SuHV – 1) para producir vacunas atenuadas o inactivadas, siendo la más eficaz en capacidad inmune las atenuadas (Andrišić et al., 2022)

A continuación, se manifestó que hidroquinona tiene un efecto anti – PRV al inhibir la replicación, activando la fosforilación de AKT en células N2a, estimulando a los genes PI3K – AKT (Fang et al., 2020); en ratones se encontró que el ATP actúa sobre los inflammasoma NLRP3, mejorando la patogenicidad del virus, esto debido a la producción de citocinas preinflamatorias en macrófagos promoviendo la secreción de IL – 1B dependiente de ATP (Ye et al., 2021); además existe nuevas ideas para controlar el virus de Pseudorrabia, mediante el uso de micotoxinas T-2 que impide la replicación viral mediante la dosis de 10 Nm, además regula los genes relacionados con el estrés oxidativo y apoptosis, trabajo que fue experimentado en células de riñón porcino PK15 (Xiong et al., 2022); además la valpromida (VPD), sustancia derivada del ácido valproico, tuvo una acción antiviral frente a dos cepas de pseudorrabia (NIA – 3 y PRV – XGF recombinante) a concentraciones de 0.5 a 1,5 mM (Andreu et al., 2021)

Por otro lado, la prevalencia de PRV, se ha encontrado en otoño más alto que en verano, en matadero se halló 77.62% positivos y en granja 9.85%; esta enfermedad fue descubierta en Estados Unidos, el virus se caracteriza por afectar al aparato respiratorio, reproductivo y nervioso, produciendo 100% de mortalidad en lechones (Zheng et al., 2021); así mismo la interacción perros de caza y jabalíes guardan una relación epidemiológica, debido a la similitud de las cepas encontradas en ambas especies, pero una distribución diferente con cepas de cerdos domésticos, existiendo dos ciclos de infección una proveniente de los jabalíes y otra del cerdo doméstico (Moreno et al., 2015)

De modo que los signos clínicos nerviosos que presentan los cerdos por el virus de pseudorrabia dependen de la edad, conforme se incrementa la edad se reducen los síntomas nerviosos, demostrado al inocular a lechones de una, dos y tres semanas de edad con la cepa PRV Kaplan, posteriormente fueron sacrificados y se analizó el nervio trigémino para determinar anticuerpos virales mediante inmunohistoquímica (Papageorgiou et al., 2022).

Por consiguiente, mediante marcadores se ha podido identificar vacunas que carecen de glicoproteína E no esencial, además se identifican cerdos infectados por virus de campo (Serena et al., 2016); sin embargo en China hubo fracaso de las vacunas, debido a la mala calidad, calendario de vacunación inoportuno, interferencia por anticuerpos maternos, coadministración con otras vacunas, además falta de bioseguridad en las granjas, carencia de programas regionales y nacionales, asimismo falta de un estudio epidemiológico para erradicar dicha enfermedad (Sun et al., 2016); sin embargo, se han originado vacunas vivas para prevenir pseudorrabia en cerdos, debido que la vacuna Bartha – K 61 no protege frente a nuevas cepas, para lo cual se han eliminado algunos genes como: Gi, Ge, US9 y US2, siendo efectivas en lechones de 5 a 7 días de edad, desarrollando títulos de anticuerpos que neutralizaron las nuevas cepas, además los cerdos no presentaron signos clínicos de dicha enfermedad (Sun et al., 2022)

En Perú de 463 muestras de sangre de cerdos entre cuatro a cinco meses de edad en trece distritos de Lima, y mediante la prueba de neutralización viral. Resulto negativo al virus de Pseudorrabia (Castillo E et al., 2016)

Metodología,

La presente investigación, de enfoque cualitativo y de naturaleza descriptivo, para la información se revisó artículos científicos

de Scopus y Science direct, los artículos fueron seleccionados en base a la prevalencia de pseudorrabia tanto en animales como en humanos, igualmente se consideró los programas de vacunación, las cepas de virus utilizadas para la fabricación de las vacunas y las fallas en programas de vacunación debido a las mutaciones que estos virus experimentaron en los animales.

De ese modo, en humanos se tomó la referencia de aquellos países donde más hubieron casos comprobados mediante el método de ELISA y PCR, asimismo se consideró la estructura del genoma para poder entender su patogenicidad, antigenicidad y mutaciones que experimentan estos virus, también fue necesario comprender que factores determinan la prevalencia: como el ingreso de reproductoras a las granjas, falta de bioseguridad y la forma como se infectaron las personas, sobre todo aquellas que trabajaron en camales y granjas de cerdos.

Después, los datos fueron clasificados y expuestos en tablas para su respectiva interpretación, se empleó la prueba estadística de Chi cuadrado, para determinar si hubo diferencias significativas en la prevalencia por año y lugar, los resultados fueron interpretados de acuerdo a los valores encontrados en las diferentes ciudades del mundo.

Resultados

En la Tabla 1, se observa la prevalencia por estaciones, así en primavera (33.06%); verano (20.38); otoño (40.05%) y en invierno (22.96%).

Tabla 1 Seroprevalencia del virus de la pseudorrabia en poblaciones de cerdos en la provincia Henan- China durante 2018-2019

Lugar	Meses	Año	Estación	Total de la Muestra	Total de Positivos	Porcentaje de Positivos
Henán	Marz - May	2018	Primavera	1237	409	33.06
Henán	Jun - Agost	2018	Verano	1065	217	20.38
Henán	Set - Nov	2018	Otoño	1166	467	40.05
Henán	Dic - Ene.	2019	Invierno	1420	326	22.96
Total				4888	1419	29.03

(Zhenga et al., 2021)

En la Tabla 2 y figura 1, se expone la seroprevalencia en humanos por año: 2012 (48.10%); 2013 (40.40%) y 2017 (11.50%).

Tabla 2 Seroprevalencia de Pseudorrabia en humanos en los años 2012, 2013 y 2017

Año	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2012	75	48,10	48,1	48,10
2013	63	40,40	40,4	88,50
2017	18	11,50	11,5	100,0
Total	156	100,0	100,0	

(Li et al., 2020)

En la Tabla 3 y Figura 2, se presenta la seroprevalencia en las ciudades de china: Henan (19.20%); Shangai (4.50%); Guizhou (16.00%); Chongqing (4.50%); Guangxi (6.40%); Shandog (4.50%); Zhejiang (14.70%); Sichuan (19,90%) y Guandong (10.30%)

Tabla 3, Seroprevalencia de Pseudorrabia humana en ciudades chinas, durante los años 2012, 2013 y 2017

	Ciudades	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Henan	30	19,2	19,2	19,2
	Shangai	7	4,5	4,5	23,7
	Guizhou	25	16,0	16,0	39,7
	Chongqing	7	4,5	4,5	44,2
	Guangxi	10	6,4	6,4	50,6
	Shandog	7	4,5	4,5	55,1
	Zhejiang	23	14,7	14,7	69,9
	Sichuan	31	19,9	19,9	89,7

Guangdong	16	10,3	10,3	100,0
Total	156	100,0	100,0	

(Li et al., 2020)

En la Tabla 4, se expone la prueba de Chi cuadrado ($p < 0.05$) existe diferencias significativas de la seroprevalencia por año y por ciudades.

Tabla 4, Estadísticos de prueba de seroprevalencia de Pseudorrabia humana en ciudades chinas en los años 2012, 2013, y 2017

	Prevalencia por año	Prevalencia por ciudades chinas
Chi-cuadrado	34,731 ^a	46,962 ^b
gl	2	8
Sig. asintótica	,000	,000

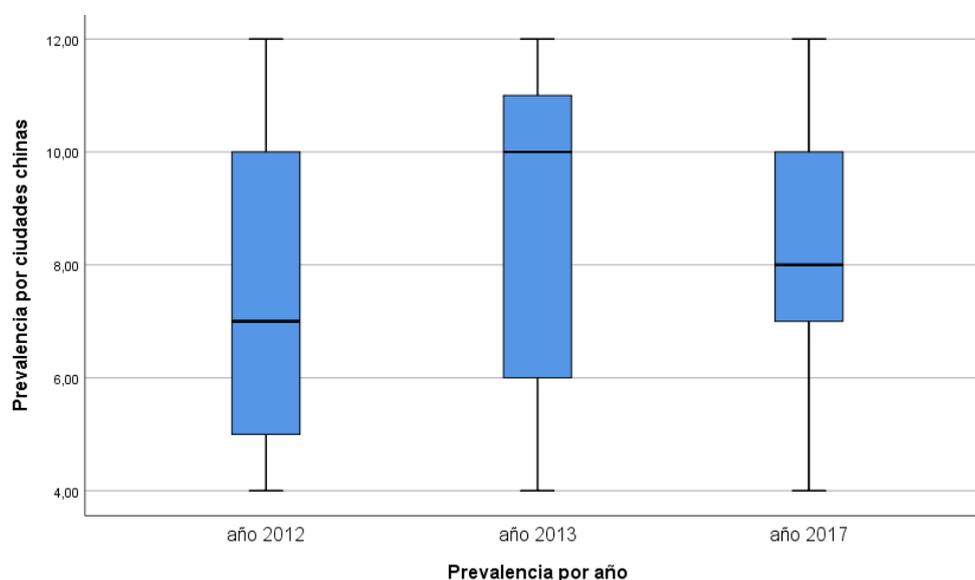


Figura 1, Seroprevalencia de Pseudorrabia humana por año en China

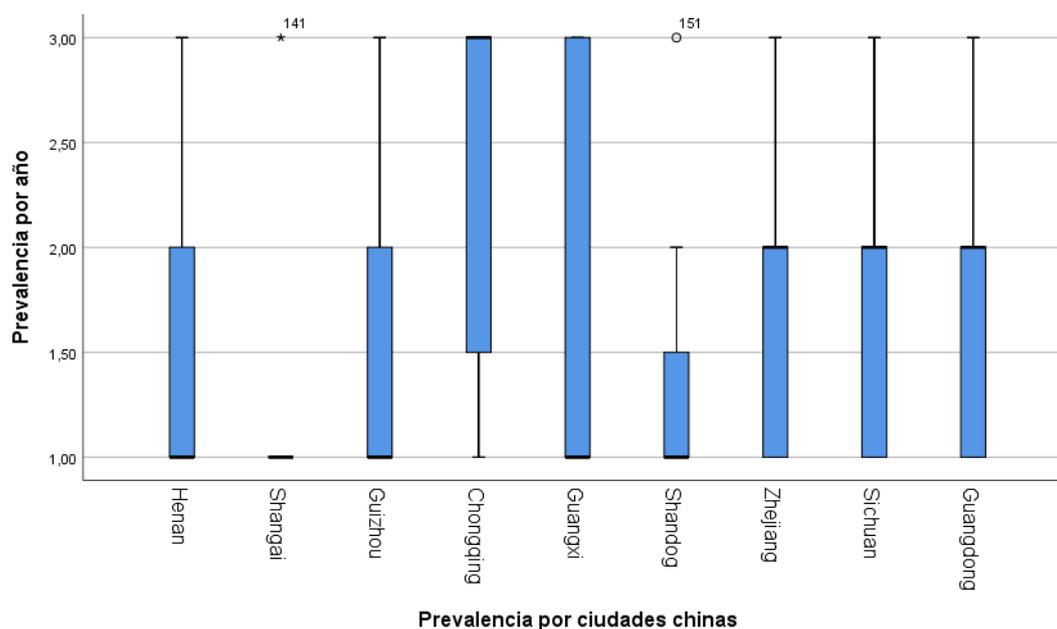


Figura 2, Seroprevalencia de *Pseudorabies humana* en ciudades de China

Discusión

En la Tabla 1, se muestra una prevalencia alta en las diferentes estaciones estudiadas siendo otoño el más alto (40.05%), seguido de primavera (33.06%), invierno (22.96%), finalmente verano (20.38%), como se observa existen porcentajes altos en la evaluación de seroprevalencia y para ser erradicada se debe considerar alternativas como es la vacunación, debido que mediante esta práctica se controló el 75% de la enfermedad, evitando pérdidas económicas, de 352 a 792 euros/ cerda/año (Colomer et al., 2020); más aún existen cuatro variantes chinas y europeas respectivamente, ya que en China se encontró una seropositividad de 30.14% de 4708 muestras (Zheng et al., 2021); asimismo en Alemania se encontró una prevalencia de 23.85% y la edad mayor de 36 meses fue significativa (Ferrara et al., 2021); en otoño la prevalencia de PRV fue mayor que en verano, y en camales se encontró 77.62% positivos y en granja 9.85%; del mismo modo esta enfermedad se reportó en Estados Unidos, el virus se

caracteriza por afectar al aparato respiratorio, reproductivo y nervioso, produciendo 100% de mortalidad en lechones (Zheng et al., 2021)

Por consiguiente, esta metodología para controlar pseudorrabia ha fracasado en china, debido que se encontró infecciones por virus de campo en cerdos vacunados (Serena et al., 2016); por otro lado, la mala calidad de vacuna, interferencia por anticuerpos maternos, coadministración de vacunas y falta de bioseguridad (Sun et al., 2016); actualmente se probó una vacuna pseudorrabia R2 no neuroinvasiva que protege a los cerdos contra la cepa salvaje y géneros que afectan el sistema nervioso como el virus simplex (HSV – 1) y el varicelovirus (PRV) (Pickard et al., 2020); de modo similar, la edad de vacunación afecta el control de pseudorrabia, recomendándose aplicar la vacuna a los 14 días sin embargo a los cerdos que se le aplicó la vacuna a los dos días de edad respondieron similar (Salinas-Zacarias et al., 2020); en cierta medida,

vacuna recombinante rHN1201 TK-/gE-/gI-/11k-/28k originó anticuerpos Gb más altos que otras vacunas, y fue efectiva contra cepas clásicas y variantes (Yan et al., 2022)

En la Tabla 2 y Figura 1, se expone la seroprevalencia en humanos por año: 2012 (48.10%); 2013 (40.40%) y 2017 (11.50%), existiendo diferencias significativas ($p < 0.05$), siendo la prevalencia más baja en el año 2017, esta tendencia fue debido que se planteó programas de vacunación en animales, empleándose vacunas recombinantes (Yan et al., 2022).

Los humanos son afectados por el virus de PRV, originando encefalitis humana, por contactarse con aguas residuales de granjas porcinas (Ai et al., 2018); se reportó que de cinco personas que trabajaron en granjas porcinas cuatro resultaron con encefalitis (Zhao et al., 2018). Asimismo, la seroprevalencia de dicha enfermedad en humanos se demostró en las diferentes ciudades de china, como se muestra en la Tabla 3, donde Henan (19.20%); Shangai (4.50%); Guizhou (16.00%); Chongqing (4.50%); Guangxi (6.40%); Shandog (4.50%); Zhejiang (14.70%); Sichuan (19,90%) y Guandong (10.30%). Mediante la prueba de chi cuadrado ($p < .05$) existe diferencias significativas por años y ciudades (Tabla 4).

Conclusiones

La seroprevalencia de pseudorrabia en cerdos fluctúa entre 23.85 hasta 29.03% y en humanos 4.5 a 19.9%.

Los factores que impiden el control de pseudorrabia: falta de bioseguridad en las granjas, fallas de la cuarentena de los futuros reproductores antes de ingresar a las granjas, desacierto en los programas de vacunación, asimismo en el uso de vacunas y mutaciones constantes de los virus.

Referencias

1. Ai, J.W., Weng, S.S., Cheng, Q., Cui, P., Li, Y. J., Wu, H.L., Zhu, Y. M., Xu, B., Zhang, W. H. (2018). Human endophthalmitis caused by pseudorabies virus infection, China, 2017. <https://doi.org/10.3201/eid2406.171612>
2. Andreu, S., Ripa, I., Praena, B., López-guerrero, J. A., & Bello-morales, R. (2021). The valproic acid derivative valpromide inhibits pseudorabies virus infection in swine epithelial and mouse neuroblastoma cell lines. *Viruses*, 13(12). Scopus. <https://doi.org/10.3390/v13122522>
3. Andrišić, M., Žarković, I., Šandor, K., Vujnović, A., Perak Junaković, E., Bendelja, K., Savić Mlakar, A., Oršolić, N., Šver, L., Benić, M., & Terzić, S. (2022). Effects of immunostimulators of microbial origin on T cells of pigs vaccinated with attenuated vaccine against Aujeszky's disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 243. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2021.110365>
4. Bjustrom-Kraft, J., Christopher-Hennings, J., Daly, R., Principal, R., Torrison, J., Thurn, M., Zimmerman, J. (2018). The use of oral fluid diagnostics in swine medicine. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85054706592&origin=inward&txGid=30dad5f5b769a5c64874217eb186db9b>
5. Castillo E, A., Rivera G, H., Ramírez V, M., & Manchego S, A. (2016). Detección de Anticuerpos Contra el Virus de la Enfermedad de Aujeszky

- en Porcinos de Crianza Semi-tecnificada en Lima, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 27(1), 204-208. <https://doi.org/10.15381/rivep.v27i1.11455>
6. Cheng, T.Y., Henao-Diaz, A., Poonsuk, K., Buckley, A., van Geelen, A., Lager, K., Harmon, K., Gauger, P., Wang, C., Ambagala, A., Zimmerman, J., y Giménez-Lirola, L. (2021). Pseudorabies (Aujeszky's disease) virus DNA detection in swine nasal swab and oral fluid specimens using a gB-based real-time quantitative PCR. *Preventive Veterinary Medicine*, 189, 105308. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105308>
 7. Ciarello, F. P., Capucchio, M. T., Ippolito, D., Colombino, E., Gibelli, L. R. M., Fiasconaro, M., Martin, A. M. M., y Presti, V. D. M. L. (2020). First report of a severe outbreak of Aujeszky's disease in Cattle in Sicily (Italy). *Pathogens*, 9(11), 1-15. Scopus. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110954>
 8. Colomer, M. Á., Margarita, A. y Fraile, L. (2020). Vaccination is a suitable tool in the control of Aujeszky's disease outbreaks in pigs using a population dynamics P systems model| Signed in. https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085516307&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=prevalence+of+aujeszky&sid=3b9b007bb6d8c68f02fdc06175dab58e&sot=b&sdt=b&sl=37&s=TITLE-ABS-KEY%28prevalence+of+aujeszky%29&relpos=8&citeCnt=5&searchTerm=&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
 9. Di Marco Lo Presti, V., Moreno, A., Castelli, A., Ippolito, D., Aliberti, A., Amato, B., Vitale, M., Fiasconaro, M., y Ciarello, F. P. (2021). Retrieving historical cases of aujeszky's disease in sicily (Italy): Report of a natural outbreak affecting sheep, goats, dogs, cats and foxes and considerations on critical issues and perspectives in light of the recent eu regulation 429/2016. *Pathogens*, 10(10). Scopus. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101301>
 10. Engelhardt, S., Schneider, S., Buder, A., Aupperle-Lellbach, H., y Pfeil, I. (2019). MRI in a dog with confirmed pseudorabies infection. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 47(4), 272-281. Scopus. <https://doi.org/10.1055/a-0948-8760>
 11. Fang, L., Gao, Y., Lan, M., Jiang, P., Bai, J., Li, Y., & Wang, X. (2020). Hydroquinone inhibits PRV infection in neurons in vitro and in vivo. *Veterinary Microbiology*, 250, 108864. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108864>
 12. Ferrara, G., Longobardi, C., D'ambrosi, F., Amoroso, M. G., D'alessio, N., Damiano, S., Ciarcia, R., Iovane, V., Iovane, G., Pagnini, U., y Montagnaro, S. (2021). Aujeszky's disease in south-Italian wild boars (*Sus Scrofa*): A serological survey. *Animals*, 11(11). Scopus. <https://doi.org/10.3390/ani11113298>
 13. Salinas-Zacarias, I., Guzman-Bautista E. R., Ramírez-Estudillo M. del C., Chacón-Salinas, R., Vega-López M.

- A. (2020). Respuestas inmunitarias sistémicas y mucosas al virus de la enfermedad de Aujeszky (ADV) en lechones vacunados temprano— ScienceDirect.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147957119301973>
14. Kaneko, C., Kaneko, Y., Sudaryatma, P. E., Mekata, H., Kirino, Y., Yamaguchi, R., y Okabayashi, T. (2021). Pseudorabies virus infection in hunting dogs in oita, japan: Report from a prefecture free from aujeszky's disease in domestic pigs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(4), 680-684. Scopus.
<https://doi.org/10.1292/jvms.20-0450>
 15. Li, X. D., Fu, S. H., Chen, L. Y., Li, F., Deng, J. H., Lu, X. C., Wang, H. Y., y Tian, K. G. (2020). Detection of Pseudorabies Virus Antibodies in Human Encephalitis Cases. *Biomedical and Environmental Sciences*, 33(6), 444-447.
<https://doi.org/10.3967/bes2020.059>
 16. Ma, W., Lager, K. M., Rieht, J.A., Stoffregen, W.C., Zhou, F., Yoon, K. J. (2008). Development of real-time polymerase chain reaction assays for rapid detection and differentiation of wild-type Pseudorabies and gene-deleted vaccine viruses.
<https://doi.org/10.1177/104063870802000405>
 17. Mettenleiter, T. (2020). Enfermedad de Aujeszky y el desarrollo del MarkerDIVA ... - Google Académico.
<https://scholar.google.com/scholar?q=Aujezkys%20disease%20and%20the%20development%20of%20the%20MarkerDIVA%20vaccination%20concept>
 18. Ming, X., Bo, Z., Miao, Y., Chen, H., Bao, C., Sun, L., Xi, R., Zhong, Q., Zhao, P., Jung, Y.-S., y Qian, Y. (2022). Pseudorabies virus kinase UL13 phosphorylates H2AX to foster viral replication. *FASEB Journal*, 36(3). Scopus.
<https://doi.org/10.1096/fj.202101360RR>
 19. Moreno, A., Sozzi, E., Grilli, G., Gibelli, L. R., Gelmetti, D., Lelli, D., Chiari, M., Prati, P., Alborali, G. L., Boniotti, M. B., Lavazza, A., & Cordioli, P. (2015). Detection and molecular analysis of Pseudorabies virus strains isolated from dogs and a wild boar in Italy. *Veterinary Microbiology*, 177(3), 359-365.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.04.001>
 20. Ou, J., Cai, S., Zheng, F., Lu, G., y Zhang, G. (2020). Human pseudorabies virus infection: A new threat in China. *Journal of Infection*, 80(5), 578-606.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.12.018>
 21. Pacini, M. I., Forzan, M., Cilia, G., Bernardini, L., Marzoli, F., Pedonese, F., Bandecchi, P., Fratini, F., y Mazzei, M. (2020). Detection of pseudorabies virus in wild boar foetus. *Animals*, 10(2). Scopus.
<https://doi.org/10.3390/ani10020366>
 22. Papageorgiou, K., Grivas, I., Chiotelli, M., Theodoridis, A., Panteris, E., Papadopoulos, D., Petridou, E., Papaioannou, N., Nauwynck, H., & Kritas, S. K. (2022). Age-Dependent Invasion of Pseudorabies Virus into Porcine Central Nervous System via Maxillary Nerve. *Pathogens*, 11(2). Scopus.

- <https://doi.org/10.3390/pathogens11020157>
23. Pickard, G. E., Brodersen, B., Sollars, P. J., & Smith, G. A. (2020). The pseudorabies virus R2 non-neuroinvasive vaccine: A proof-of-concept study in pigs. *Vaccine*, 38(29), 4524-4528. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.002>
24. Sehl, J., y Teifke, J. P. (2020). Comparative pathology of pseudorabies in different naturally and experimentally infected species—A review. *Pathogens*, 9(8), 1-23. Scopus. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080633>
25. Serena M.S ;Geisler, Metz E. G;Mórtola C. y Echeverría, G. M. (2016). Epidemiología de la pseudorabia en granjas porcinas intensivas en Shanghái, China: Prevalencia a nivel de hato y factores de riesgo—ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587717301575>
26. Siegel, A. M., y Weigel, R. M. (1999). Herd factors affecting the selection and success of intervention strategies in the program for eradication of pseudorabies (Aujeszky's disease) virus from Illinois swine farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 40(3), 243-259. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(99\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(99)00026-4)
27. Sun, L., Tang, Y., Yan, K., y Zhang, H. (2022). Construction of a quadruple gene-deleted vaccine confers complete protective immunity against emerging PRV variant challenge in piglets. *Virology Journal*, 19(1). Scopus. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01748-8>
28. Sun, Y., Luo, Y., Wang, C.-H., Yuan, J., Li, N., Song, K., y Qiu, H. J. (2016). Control of swine pseudorabies in China: Opportunities and limitations. *Veterinary Microbiology*, 183, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.12.008>
29. Wang, X., Zhang, M.-M., Yan, K., Tang, Q., Wu, Y. Q., He, W. B., Chen, H. C., y Liu, Z.F. (2018). The full-length microRNA cluster in the intron of large latency transcript is associated with the virulence of pseudorabies virus. *Virology*, 520, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.05.004>
30. Wu, Y.Q., Chen, D.J., Él, H. B., Chen, D. S., Chen, L. L., Chen, H. C., Liu, Z. F. (2012). Pseudorabies virus infected porcine epithelial cell line generates a diverse set of host microRNAs and a special cluster of viral microRNAs. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030988>
31. Xia, L., Sun, Q., Wang, J., Chen, Q., Liu, P., Shen, C., Sun, J., Tu, Y., Shen, S., Zhu, J., Zhao, H., Wang, Q., Li, B., Tao, J., Soares Magalhaes, R. J., Yan, Y., y Cai, C. (2018). Epidemiology of pseudorabies in intensive pig farms in Shanghai, China: Herd-level prevalence and risk factors. *Preventive Veterinary Medicine*, 159, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.08.013>
32. Xiong, K., Tan, L., Yi, S., Wu, Y., Hu, Y., Wang, A., y Yang, L. (2022). Low-Concentration T-2 Toxin

- Attenuates Pseudorabies Virus Replication in Porcine Kidney 15 Cells. *Toxins*, 14(2). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins14020121>
33. Yan, S., Huang, B., Bai, X., Zhou, Y., Guo, L., Wang, T., Shan, Y., Wang, Y., Tan, F., y Tian, K. (2022). Construction and Immunogenicity of a Recombinant Pseudorabies Virus Variant With TK/gI/gE/11k/28k Deletion. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. Scopus. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.797611>
34. Yan, Z., Chen, M., Tang, D., Wu, X., Ren, X., Pan, H., Li, Y., Ji, Q., Luo, Y., Fan, H., y Ju, C. (2021). Better immune efficacy triggered by the inactivated gI/gE-deleted pseudorabies virus with the additional insertion of gC gene in mice and weaned pigs. *Virus Research*, 296, 198353. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198353>
35. Ye, C., Huang, Q., Jiang, J., Li, G., Xu, D., Zeng, Z., Peng, L., Peng, Y., y Fang, R. (2021). ATP-dependent activation of NLRP3 inflammasome in primary murine macrophages infected by pseudorabies virus. *Veterinary Microbiology*, 259, 109130. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109130>
36. Zhao, W., Wu, Y., Li, H., Li, S., Fan, S., Wu, H., Li, Y., Lü, Y., Han, J., Zhang, W., Zhao, Y., Li, G., Qiao, X., Ren, H., Zhu, Y., Peng, B., Cui, L., Guan, H. (2018). Experiencia clínica y análisis de secuenciación de nueva generación de la encefalitis causada por el virus de la pseudorabia (artículo). <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85047905134&origin=inward&txGid=22eb609a3752ace70ca38005ebfad806>
37. Zheng, H. H., Jin, Y., Hou, C.Y., Li, X. S., Zhao, L., Wang, Z. Y., y Chen, H.Y. (2021). Seroprevalence investigation and genetic analysis of pseudorabies virus within pig populations in Henan province of China during 2018–2019. *Infection, Genetics and Evolution*, 92, 104835. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104835>
38. Zhou, J., Li, S., Wang, X., Zou, M., y Gao, S. (2017). Bartha-k61 vaccine protects growing pigs against challenge with an emerging variant pseudorabies virus. *Vaccine*, 35(8), 1161-1166. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.003>