

EL PAPEL DE LA PATOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN PORCINO

Olaia Akesolo-Atutxa, Belén Extramiana y Antón Esnal
ANALÍTICA VETERINARIA

En este artículo, se destaca el papel y los límites de la patología macroscópica y microscópica, para proporcionar una indicación etiológica en el diagnóstico de las enfermedades respiratorias primarias porcinas, con especial atención a la situación epidemiológica en los países europeos.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias son unas de las principales causas de pérdidas de producción en la industria porcina mundial, y el complejo respiratorio porcino (CRP) es la fuente primaria. El CRP es una enfermedad multifactorial causada principalmente por la interacción de patógenos bacterianos y víricos y, con menor frecuencia, por parásitos, en la que también influyen factores de estrés ambientales y de manejo. En el CRP, pueden detectarse varios agentes víricos y bacterianos en diversas combinaciones, lo que da lugar a una infección polimicrobiana. Por lo tanto, los agentes implicados pueden actuar tanto como patógenos primarios como secundarios (Tabla 1). Se cree que la aparición de enfermedades respiratorias en las explotaciones porcinas está generalmente relacionada con una agresión vírica primaria que promueve una infección bacteriana secundaria.

Numerosos patógenos víricos primarios como el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV), el circovirus porcino tipo 2 (PCV2), el virus de la gripe porcina (SIV), el virus de la pseudorabia (PRV) y el coronavirus respiratorio porcino (PRCV) son endémicos en las explotaciones porcinas. Sin embargo, los patógenos virales asociados a las enfermedades respiratorias en cerdos varían significativamente entre granjas, lugares de producción, regiones y países, lo que dificulta la generalización. Aunque pueden causar enfermedades graves por sí solos, lo más frecuente es que las infecciones no complicadas por estos agentes sean leves y transitorias.

A pesar de que hay muchos patógenos bacterianos potenciales que colonizan la cavidad nasal o las amígdalas de los cerdos, los mecanismos normales de defensa respiratoria impiden que se produzcan daños o se propaguen a los pulmones. Por lo tanto, los patógenos víricos

primarios son capaces de influir en el desarrollo del CRP por su capacidad para dañar el epitelio de las vías respiratorias superiores, lesionar el parénquima pulmonar y promover la colonización bacteriana secundaria. Algunos agentes bacterianos como *Mesomycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* pueden actuar como invasores primarios y secundarios dependiendo de la situación. Cuando estas infecciones primarias se complican con bacterias secundarias se producen enfermedades respiratorias más graves y crónicas, provocando mayores pérdidas económicas.

Patógenos primarios	Patógenos secundarios
	<i>Mycoplasma</i> spp.
PRRSV	<i>Streptococcus</i> spp.
SIV	<i>Staphylococcus</i> spp.
PRCV	<i>Escherichia coli</i>
PCV2	<i>Klebsiella</i> spp
<i>Mesomycoplasma hyopneumoniae</i>	<i>Trueperella pyogenes</i>
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
	<i>Glaesserella parasuis</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>

Tabla 1. Patógenos primarios y secundarios del complejo respiratoria porcino (CRP).

Determinar si los responsables de un problema respiratorio porcino son virus o bacterias puede resultar difícil. De hecho, las siguientes consideraciones limitan el diagnóstico clínico: (1) la enfermedad debida al virus queda eclipsada por el efecto de las infecciones bacterianas concurrentes o secundarias; y (2) los signos clínicos son compartidos entre diferentes virus que afectan al sistema respiratorio, pudiendo ser las diferencias sutiles, presentarse de forma inconsistente o ser menos prominentes

que el efecto de infecciones bacterianas secundarias.

La complejidad de las interacciones entre patógenos arriba indicadas dificulta el estudio del CRP, la prevención y el control de la enfermedad, y la identificación del agente etiológico responsable del proceso respiratorio. Las enfermedades respiratorias de los cerdos incluyen principalmente rinitis, neumonía y pleuritis, que pueden producirse como resultado de una asociación o no.

2. RINITIS

La rinitis es muy común en los lechones; los estornudos y la secreción oculonasal catarral a purulenta son los principales síntomas. En el cerdo se conocen dos tipos principales de rinitis: la rinitis atrófica no progresiva (RAnP) y la rinitis atrófica progresiva (RAP). Ambas afectan a los cornetes, pero el efecto se considera leve y transitorio en la RAnP, mientras que en la RAP, las formas duraderas y más graves provocan la torsión (en caso de atrofia asimétrica de los cornetes) o el acortamiento (en caso de lesiones bilaterales de los cornetes) del

hocico. Las secciones transversales del hocico a nivel del primer o segundo premolar superior permiten apreciar la atrofia de cornetes en la RAP (Figura 1), que suele comenzar en la parte ventral y se desplaza después hacia el cornete dorsal. En la histología se suele observar hiperplasia de osteoclastos y resorción ósea mediada por osteoclastos, seguida de la sustitución del tejido por tejido fibroso.

La etiología de la RAnP abarca virus (citomegalovirus, SIV, PRCV), bacterias (*Bordetella bronchiseptica*) y contaminantes ambientales (altas concentraciones de NH₃, polvo), mientras que la etiología de la RAP incluye una interacción sinérgica entre la infección por *B. bronchiseptica* seguida de la acción de una toxina termolábil producida por las cepas A y D de *Pasteurella multocida*. Dado que las lesiones macroscópicas de la RAnP y la RAP son cualitativamente similares, aunque las de la RAnP son generalmente leves, la identificación de *B. bronchiseptica*, y de las cepas toxigénicas de *P. multocida*, es necesaria para el diagnóstico de la RAP. Tanto la RAP como la RAnP predisponen al animal a la neumonía.

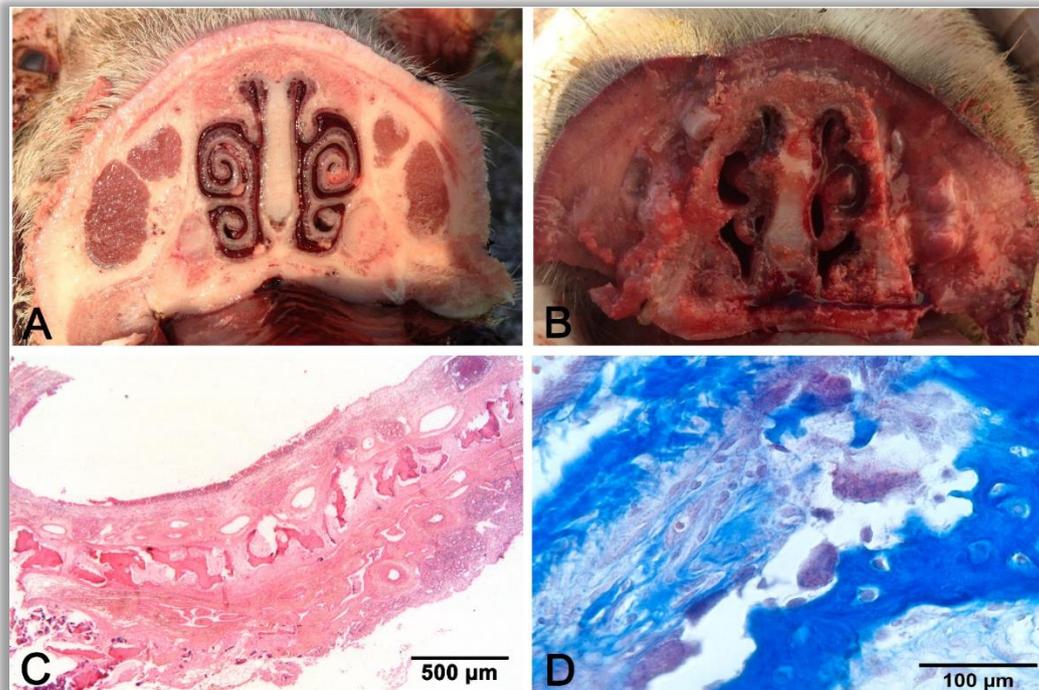


Figura 1. Rinitis atrófica progresiva (RAP): (A) control no afectado; (B) atrofia bilateral simétrica completa de los cornetes; (C) hueso mural discontinuo en el cornete; (D) hiperplasia de osteoclastos frente a las trabéculas óseas. (C) tinción de hematoxilina-eosina (H-E). (D) tinción de tricrómico de Masson. Fuente: Sarli et al., 2021.

Otra forma de rinitis en porcino es la rinitis por cuerpos de inclusión debida al citomegalovirus porcino, para cuya detección es útil la histología.

3. PATRÓN DE LA NEUMONÍA

Los patógenos responsables de las enfermedades respiratorias alcanzan sus dianas por vía aerógena o hematogena que, en los pulmones, desarrollan diferentes patrones y distribuciones de lesiones.

3.1. Patrón macroscópico de la afectación pulmonar aerógena

La afectación pulmonar aerógena incluye tanto las vías respiratorias superiores como las inferiores y la inflamación alveolar, mientras que la patología extrapulmonar exclusiva de las vías respiratorias no suele ser habitual en el ganado porcino. La afectación pulmonar aerógena induce un patrón craneoventral del que son ejemplos la neumonía enzoótica porcina y la bronconeumonía. Las causas son los virus respiratorios (por ejemplo, PRCV, SIV) y *M. hyopneumoniae*, a menudo asociados con agentes bacterianos secundarios. Las características macroscópicas de las neumonías aerógenas, resumidas en la Figura 2, incluyen:

1. Variación de la consistencia (desde la consolidación en las fases agudas hasta la fibrosis cuando se produce la cronificación).

2. Variación del color: desde el rojo oscuro en las zonas consolidadas, hasta un color blanquecino en las lesiones crónicas. La variación cromática también puede verse acentuada por el edema inflamatorio (fase aguda) del tejido conjuntivo perilobular y por su engrosamiento fibroso (fase crónica).

3. Presencia en las vías respiratorias, desde exudado catarral escaso y denso (en la

neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*) hasta acumulación de pus en la neumonía enzoótica complicada y en la bronconeumonía.

4. Engrosamiento mural blanquecino (neumonía en manguito) de las pequeñas vías respiratorias presentes en la neumonía enzoótica.

La distribución de las lesiones puede ser lobular, con lobulillos únicos o coalescentes consolidados, o lobar, cuando todo un lóbulo está afectado por lesiones agudas (un ejemplo es la neumonía fibrinonecrotizante causada por *A. pleuropneumoniae*) o crónicas (afectación progresiva de todo el lóbulo en la neumonía enzoótica complicada y en la bronconeumonía, con presencia de lesiones lobulares agudas y recientes entremezcladas con cambios fibróticos o purulentos crónicos). En la neumonía enzoótica se encuentran fisuras típicas, es decir, profundización del parénquima debida al colapso de los alvéolos o al engrosamiento fibroso interlobular.

Sin embargo, hay algunas excepciones. *A. pleuropneumoniae* llega al pulmón a través de las vías respiratorias, pero la bronquitis no es una característica típica, salvo en casos complicados. Las lesiones se localizan en las porciones dorsales de los lóbulos pulmonares caudales, y son frecuentes las neumonías lobares agudas fibrinosupurativas, hemorrágicas y necrotizantes, con pulmón consolidado y pleuritis fibrinosa o características crónicas (una gran área unilateral o múltiples focos de fibrosis, necrosis o supuración) (Figura 3).

Otra excepción es la neumonía causada por el SIV: la patogenia es aerógena, pero la lesión es una consolidación de los lóbulos craneales asociada a una consolidación lobular multifocal de los lóbulos caudales.

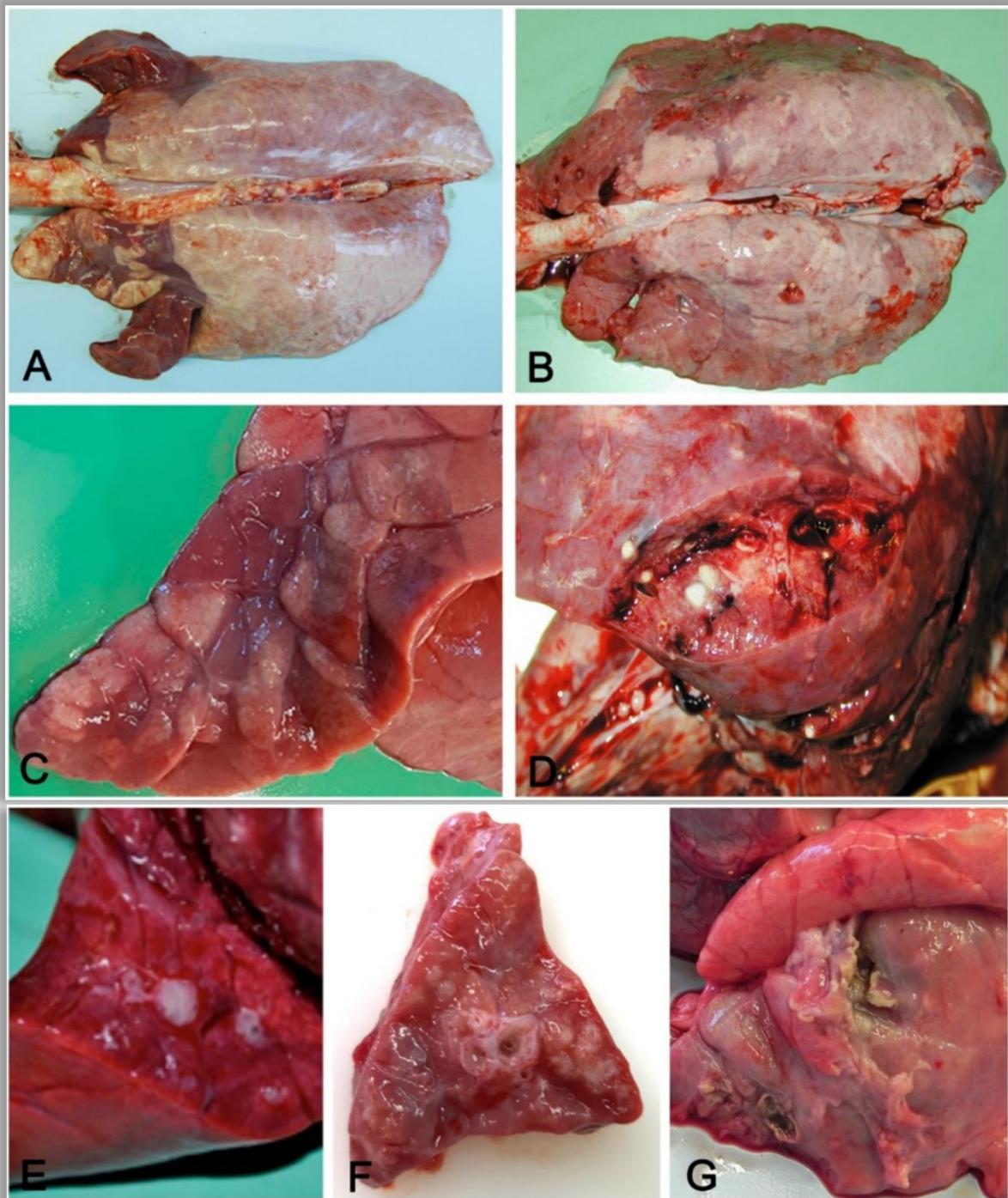


Figura 2. Afectación pulmonar aerógena. Distribución craneoventral (A) de lóbulos coalescentes, ligeramente deprimidos, de color rojo oscuro (C) con consolidación y mucosidad en las vías respiratorias (E) en una neumonía aguda, moderada, aerógena no complicada. Estas características son indicativas de neumonía enzoótica. Distribución craneoventral del parénquima pulmonar consolidado de color rojo oscuro (B) con lesiones multifocales amarillentas de supuración (D) con ulceración pleural y fibrosis (G). Estas características son indicativas de neumonía enzoótica complicada o de bronconeumonía. En (F), engrosamiento de la pared de las pequeñas vías respiratorias, normalmente presente en la neumonía enzoótica, pero también en las neumonías complicadas. Fuente: Sarli et al., 2021.



Figura 3. Pleuroneumonía aguda (A) y crónica (B) por *Actinobacillus pleuropneumoniae*: en (A), un nódulo agudo, localmente extenso y protuberante coexiste con una pleuritis asociada localizada en la cara craneodorsal del lóbulo pulmonar izquierdo, referible a *A. pleuropneumoniae* y neumonía craneoventral. En (B), nódulos multifocales de la forma crónica. Fuente: Sarli et al., 2021.

3.2. Patrón macroscópico de la afectación pulmonar hematogena

Si los agentes etiológicos penetran en el pulmón a través de la sangre, las lesiones pueden afectar a todo el órgano; se localizarán principalmente en las zonas dorsales de los lóbulos caudales, donde la vascularización es más prominente. La afectación pulmonar hematogena puede manifestarse como:

- Neumonía embólica (detención en el pulmón de tromboembolias sépticas originadas por inflamación localizada en otro lugar). Su característica macroscópica prominente es la presencia, si es reciente, de focos de hiperemia/hemorragia dispersos al azar o, si es crónica, de abscesos (Figura 4).

- Neumonía intersticial (llegada de agentes neumotrópicos o endotelotrópicos desde los lugares primarios de replicación a través de la circulación sanguínea, como en las infecciones por PRRSV y PCV2 y la septicemia por bacterias Gram negativas). El aspecto macroscópico es el de una neumonía intersticial caracterizada por pulmones que no se colapsan, con impresiones costales, distribuciones parcheadas, lobulares o difusas de variación de color (que van del rojo en las fases agudas a un color blanquecino pálido en las formas crónicas), cambios de consistencia (textura firme),

edema intersticial (en la fase aguda) y ausencia de afectación de las vías respiratorias (Figura 5).

La patología pulmonar hematogena también puede deberse a la invasión pulmonar por *Metastrongylus* spp. y *Ascaris suum*, en la que la neumonía intersticial se debe al daño alveolo-septal por larvas y, sólo en el caso de *Metastrongylus*, por adultos localizados en pequeños bronquios de las zonas dorsales del pulmón, donde causan bronquitis catarral-purulenta a la que contribuyen complicaciones bacterianas. Estas últimas lesiones son complejas, ya que se sustentan en una neumonía tanto intersticial como granulomatosa dirigida contra los parásitos. Se asocian a enfisema y atelectasia, si la presencia de exudado y parásitos en las vías respiratorias pequeñas provoca obstrucción u oclusión, respectivamente.

Tanto en las formas aerógenas como hematógenas de afectación pulmonar, otra lesión que se pueden observar es el aumento de tamaño de ganglios linfáticos mediastínicos. En la pseudorrabia, los cerdos pueden presentar ocasionalmente inflamación de cornetes o tráquea, o necrosis en las amígdalas o tráquea. El PRCV no suele inducir lesiones macroscópicas distintivas. En la propagación hematogena de enfermedades sistémicas (PCV2 y PRRSV), los órganos linfoides también son diana de lesiones específicas.

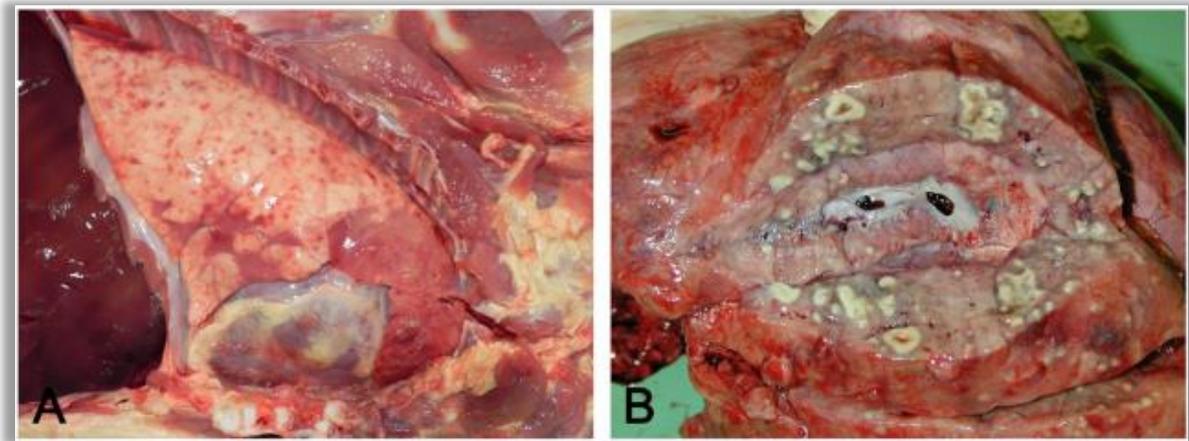


Figura 4. Propagación pulmonar hematogena: en (A), junto a una neumonía craneoventral, el lóbulo caudal derecho muestra múltiples focos rojos agudos y recientes de hiperemia/hemorragia referible a una bacteriemia a menudo de origen intestinal. En (B), múltiples focos de supuración rodeados de parénquima pulmonar normal, debidos a una detención pulmonar de microtrombos originados por una flebitis séptica fuera de los pulmones. Fuente: Sarli et al., 2021.

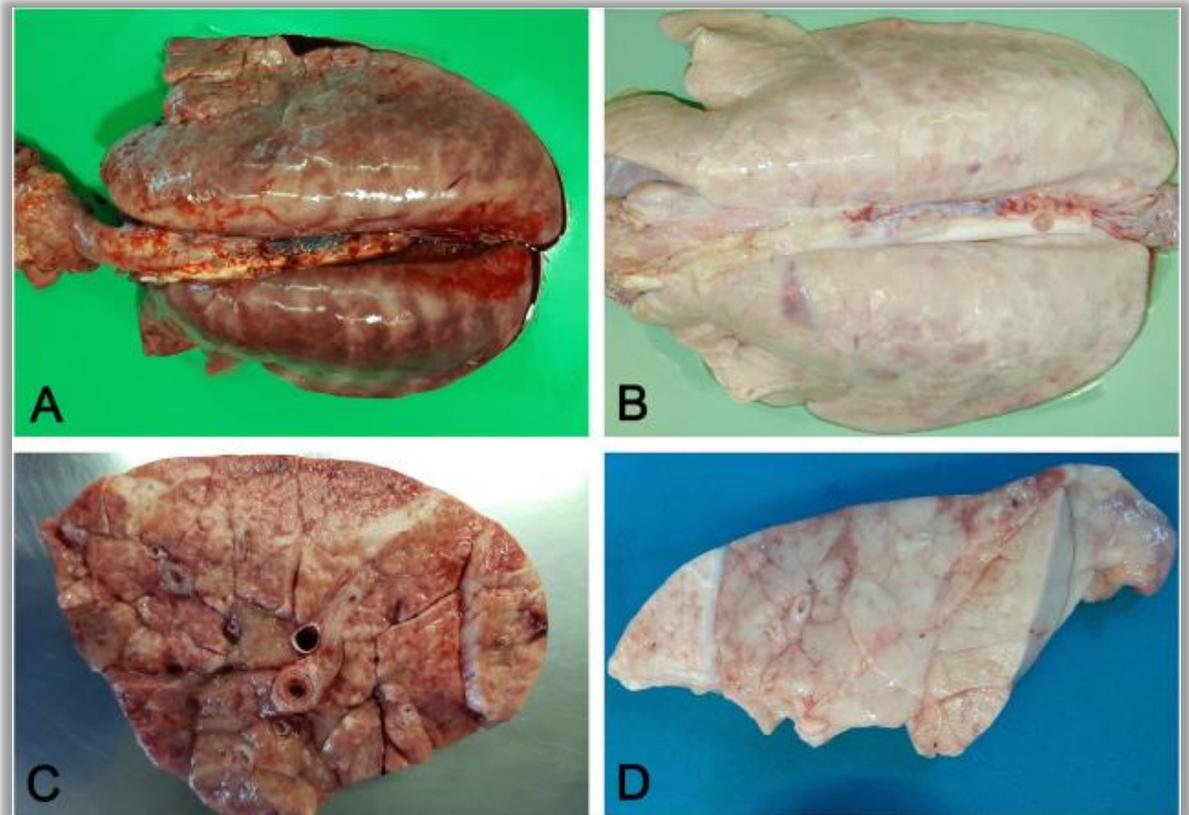


Figura 5. Neumonía intersticial: pulmones no colapsados, con impresiones costales (A), en la neumonía intersticial aguda (A) y crónica (B). Los cambios agudos incluyen hiperemia difusa y edema del tejido conjuntivo perilobular (C). En las fases crónicas, el pulmón aumenta ligeramente de consistencia y adquiere un color blanquecino debido a la fibrosis (D). Fuente: Sarli et al., 2021.

Los intentos de correlacionar los virus y/o bacterias identificadas con las lesiones pulmonares macroscópicas clasificadas como bronconeumonía catarral, bronconeumonía purulenta, neumonía intersticial, neumonía bronco-intersticial, pleuroneumonía y pleuritis

han dado resultados significativos, pero un agente se suele relacionar con más de un tipo de lesión. La etiopatogenia de la enfermedad puede estar influida por la presencia simultánea de diferentes virus y/o bacterias.

Aunque el patrón macroscópico de la afectación pulmonar aérea o hematogena es diferente, las complicaciones bacterianas secundarias hacen que el aspecto macroscópico sea compartido entre ambas. La histología, en estos casos, puede aportar más detalles discriminativos. En casos de evidencia macroscópica de lesiones de neumonía enzoótica también son necesarias la histología y la identificación del agente, porque esta característica macroscópica, a menudo una neumonía leve e inicial, puede deberse a un agente diferente a *M. hyopneumoniae*.

3.3. Herramientas de diagnóstico molecular

El CRP se caracteriza por un solapamiento significativo de la presentación clínica y observación de lesiones patológicas, y la identificación de los agentes causales, por lo que se requiere la integración de la información clínica con los hallazgos macroscópicos y microscópicos y los análisis de laboratorio. Cuando se sospecha la presencia de CRP puede utilizarse una amplia gama de pruebas diagnósticas directas o indirectas. Las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA), las pruebas indirectas de anticuerpos fluorescentes (IFA) y las pruebas de inmunoperoxidasa en monocapa (IPMA) se utilizan con frecuencia para detectar la presencia de anticuerpos específicos contra algunos agentes infecciosos.

Para la detección de la mayoría de las enfermedades respiratorias bacterianas, el cultivo bacteriano es el método de diagnóstico más común. Además, el cultivo bacteriano permite evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas. El cultivo y aislamiento de virus puede utilizarse para identificar virus a partir de muestras clínicas, pero requiere muestras recién enviadas y puede requerir dos o más semanas para obtener resultados. Por estos motivos, el diagnóstico directo de las infecciones víricas se realiza actualmente con métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la PCR cuantitativa (qPCR) o la PCR multiplex. Debido a su naturaleza polimicrobiana, la rapidez de la identificación del agente causal en el CRP se complica por la ausencia de una única prueba diagnóstica utilizada de forma rutinaria para la detección de los principales patógenos asociados al CRP.

La secuenciación de primera o segunda generación (NGS) complementa la detección por PCR, confirmando aún más la identificación del patógeno de interés y caracterizándolo también a nivel de cepa.

Aunque la PCR es un método sensible, no discrimina la infección de la enfermedad, y la detección de un agente infeccioso no lo convierte necesariamente en la causa de la enfermedad.

El diagnóstico por métodos moleculares permite detectar un patógeno durante la infección, mientras que las pruebas serológicas son un enfoque adecuado para el seguimiento de las infecciones en la explotación; otros enfoques prometedores son las pruebas de fluidos orales (FO) y otras muestras no convencionales, como los fluidos de procesado (FP).

En la Tabla 2 se indican las muestras que deben recogerse en caso de sospecha de patógenos con tropismo únicamente respiratorio o sistémico.

3.4. Histopatología y colocalización de la etiología y lesión

Las herramientas histopatológicas pueden ser un importante apoyo diagnóstico para identificar los patógenos implicados en las enfermedades. En lechones destetados, PRRSV, *Glaeserella* (*Haemophilus*) *parasuis* y *Streptococcus* spp. y en cerdos de engorde, PRRSV, *P. multocida* y *Streptococcus* spp. se han identificado con frecuencia en pulmones sin lesiones macroscópicas. Esto refuerza la importancia de asociar la identificación de un patógeno con la lesión producida. El examen microscópico de los tejidos permite observar los cambios morfológicos característicos inducidos por un patógeno específico en algunos casos, siendo una herramienta muy útil para el diagnóstico. Las muestras deben obtenerse de las lesiones más recientes y agudas, donde la probabilidad de colocalizar el patógeno responsable y las lesiones que produce es mayor. En consecuencia, debe evitarse la toma de muestras de zonas internas necrosadas o con características crónicas (Figura 6).

Etiología sospechada		Tejido / Muestra	Fresco / Fijado en formol
Tropismo sistémico p. ej. PCV2 PRRSV PRCV M. hyorhinitis		Pulmón	De zonas afectadas con aspecto macroscópico diferente (lóbulo craneal, lóbulo medio y porción craneal del lóbulo caudal).
		Linfonodos	Mandibular, esternal, traqueobronquial, mesentérico e inguinal superficial
		Amígdala	Uno o ambos lados
		Bazo	Porción representativa
		Corazón (PCV2, M. hyorhinitis)	Ventrículo izquierdo y derecho y tabique
		Encéfalo (PRV)	Porción representativa
Tropismo respiratorio p. ej. RAnP y RAP M. hyopneumoniae A. pleuropneumoniae	Tracto respiratorio superior	Cornetes nasales	1 cm de grosor
	Tracto respiratorio inferior	Pulmón	De zonas afectadas con aspecto macroscópico diferente (lóbulo craneal, lóbulo medio y porción craneal del lóbulo caudal).

Tabla 2. CRP: recogida de muestras. Fuente: Sarli et al., 2021.

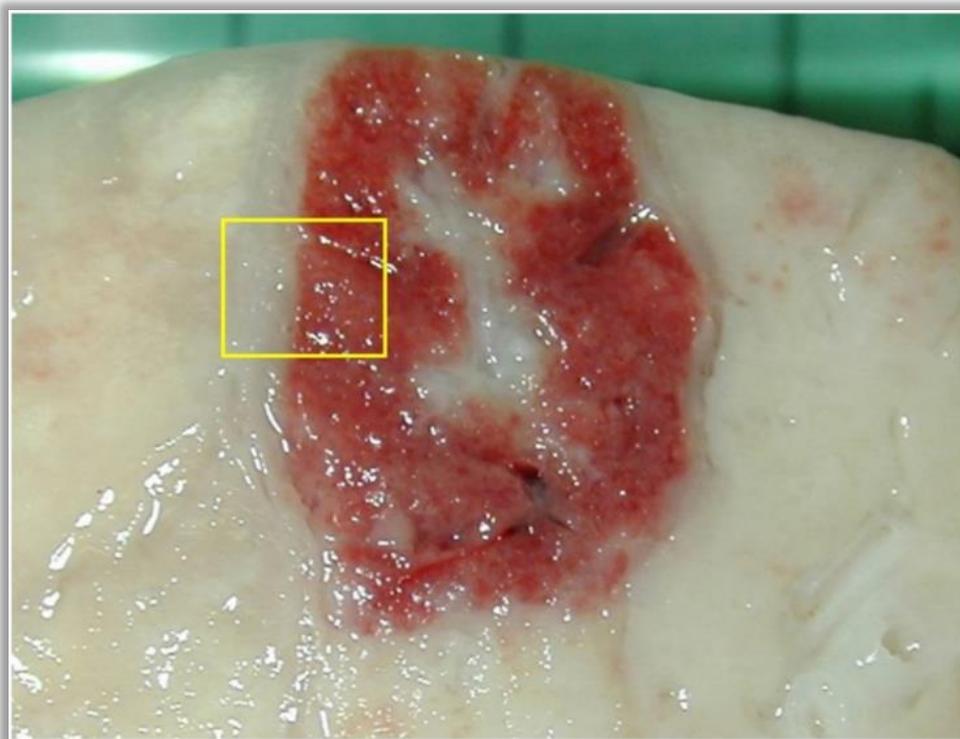


Figura 6. Para el examen histológico, las muestras nunca deben recogerse en el centro de la lesión, ya que a menudo contienen una lesión complicada o necrótica. Una muestra (recuadro amarillo) que contenga también parénquima normal permite identificar el proceso patológico en su inicio (en la parte periférica de la lesión) y su evolución (hacia el centro). Si las lesiones son pequeñas (1-2 cm), pueden muestrearse en su totalidad; si son más grandes, conviene tomarlas del margen, con algo de tejido normal circundante. Fuente: Sarli et al., 2021.

4. PLEURITIS

La pleuritis puede estar asociada a trastornos pulmonares (un ejemplo clásico es la neumonía fibrinosa por *A. pleuropneumoniae*). En los cerdos, la pleuritis a veces puede no ser concomitante con la neumonía, pero sí con otras serositis (pericarditis, peritonitis) y artritis, siendo algunos de los agentes responsables *G. parasuis*, *Streptococcus suis*, *Mesomycoplasma hyorhinis* y *Actinobacillus* spp. Por otro lado, la afectación pleural puede deberse a una patología pulmonar subyacente (absceso o

bronconeumonía) o a la diseminación hematogena de bacterias, en ausencia de neumonía. Los tipos más frecuentes de pleuritis en el cerdo son la serofibrinosa aguda (Figura 11A, B), seguida de la pleuritis fibrosa crónica con adherencias múltiples (Figura 11C), tras la organización de la fibrina. La pleuritis es un hallazgo común en los cerdos en los mataderos; la pleuritis fibrosa crónica se asocia con la positividad serológica a *A. pleuropneumoniae* y se concluye que es el agente etiológico en la mayoría de los casos, particularmente en aquellos con afectación de la superficie pleural dorsocaudal.

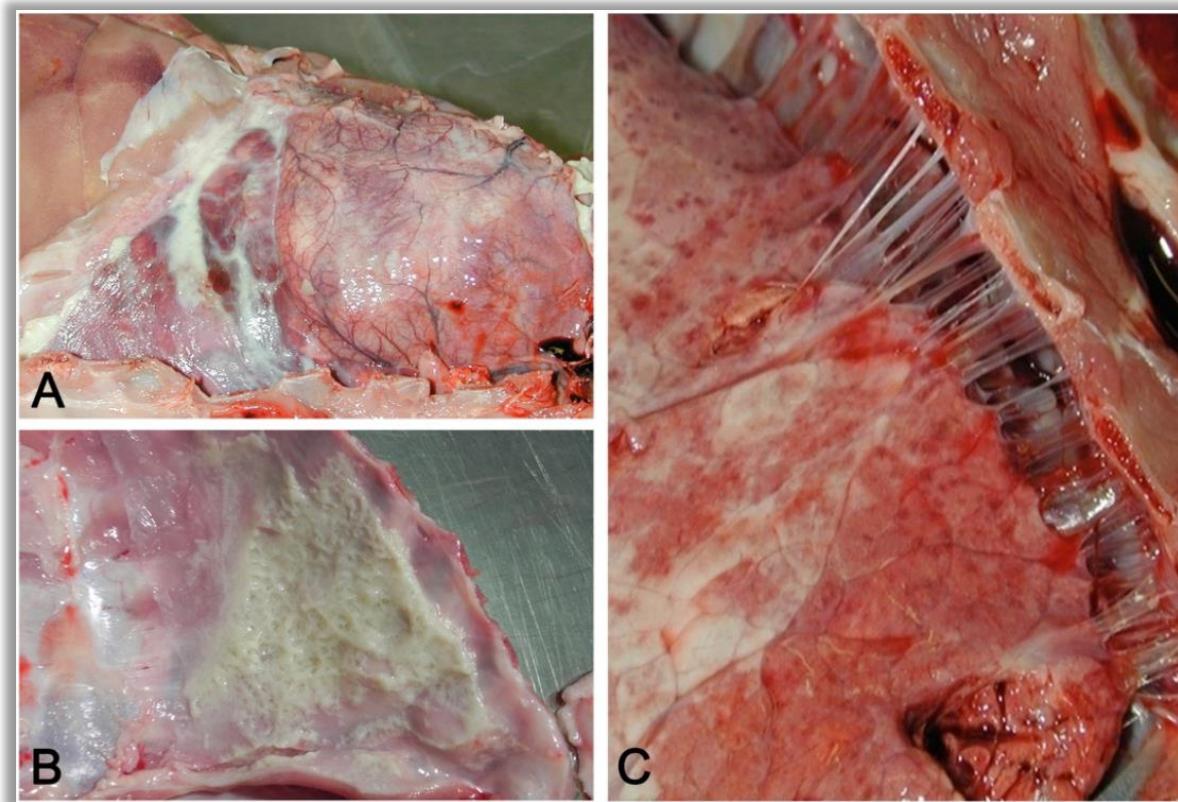


Figura 7. (A) Pleuritis y pericarditis serofibrinosa aguda: el exudado fibrinoso forma filamentos en la superficie pleural. (B) Capas de fibrina cubriendo la pared torácica en la pleuritis serofibrinosa aguda. (C) Pleuritis fibrosa crónica con filamentos fibrosos fuertemente adheridos entre el pulmón y la pared torácica.

Fuente: Sarli et al., 2021.

5. CONCLUSIONES

Los patrones macroscópicos de afectación pulmonar y la caracterización histológica de las lesiones son los indicios más sólidos que aporta la patología para abordar un diagnóstico. Sin embargo, ambas indicaciones deben integrarse con otros métodos directos o indirectos para determinar la etiología, con la historia clínica y los datos epidemiológicos. La patología

contribuye a los métodos de diagnóstico directo o indirecto cuando se dispone de anticuerpos o sondas para objetivar la presencia de virus o bacterias en los cortes histológicos. Esta última herramienta permite la co-localización de un agente en el interior de las lesiones y es el principal objetivo ya aplicado en algunas enfermedades (infecciones por PCV2 y PRRSV); sin embargo, este enfoque deberá utilizarse para otras enfermedades en un futuro próximo. Entre

los límites que pueden destacarse en la patología se encuentra la reducción de la fiabilidad de los patrones macroscópicos y microscópicos en casos de complicaciones secundarias del proceso respiratorio. Este sesgo puede reducirse mediante un muestreo adecuado en animales con lesiones recientes y agudas o integrando con la patología otras investigaciones en casos de lesiones crónicas y complicadas.

6. BIBLIOGRAFÍA

Este artículo divulgativo está basado principalmente en la revisión bibliográfica publicada por Sarli y cols. en el año 2021 ([10.3390/vetsci8110256](https://doi.org/10.3390/vetsci8110256)). Licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Sarli, G.; D'Annunzio, G.; Gobbo, F.; Benazzi, C.; Ostanello, F. The Role of Pathology in the Diagnosis of Swine Respiratory Disease. *Vet. Sci.* 2021, 8, 256. doi: 10.3390/vetsci8110256.

7. BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

Opriessnig, T.; Giménez-Lirola, L.G.; Halbur, P.G. Polymicrobial respiratory disease in pigs. *Anim. Health Res. Rev.* 2011, 12, 133–148.

Choi, Y.K.; Goyal, S.M.; Joo, H.S. Retrospective analysis of etiologic agents associated with respiratory diseases in pigs. *Can. Vet. J.* 2003, 44, 735–737.

Fablet, C.; Marois-Créhan, C.; Simon, G.; Grasland, B.; Jestin, A.; Kobisch, M.; Madec, F.; Rose, N. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A cross-sectional study. *Vet. Microbiol.* 2012, 157, 152–163.

Lunney, J.K.; Fang, Y.; Ladinig, A.; Chen, N.; Li, Y.; Rowland, B.; Renukaradhya, G.J. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): Pathogenesis and interaction with the immune system. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2016, 4, 129–154.

Brockmeier, S.L.; Halbur, P.G.; Thacker, E.L. Porcine Respiratory Disease

Complex. In *Polymicrobial Diseases*; ASM Press: Washington, DC, USA, 2014; pp. 231–258.

Ouyang, T.; Zhang, X.; Liu, X.; Ren, L. Co-infection of swine with porcine circovirus type 2 and other swine viruses. *Viruses* 2019, 11, 185.

Ellis, J.; Clark, E.; Haines, D.; West, K.; Krakowka, S.; Kennedy, S.; Allan, G.M. Porcine circovirus-2 and concurrent infections in the field. *Vet. Microbiol.* 2004, 98, 159–163.

Yaeger, M.J.; Alstine, W.G. Respiratory System. In *Diseases of Swine*; Zimmerman, J.J., Karriker, L.A., Ramirez, A., Schwartz, K.J., Stevenson, G.W., Zhang, J., Eds.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2019; pp. 393–407. ISBN 9781119350859.

Saade, G.; Deblanc, C.; Bougon, J.; Marois-Créhan, C.; Fablet, C.; Auray, G.; Belloc, C.; Leblanc-Maridor, M.; Gagnon, C.A.; Zhu, J.; et al. Coinfections and their molecular consequences in the porcine respiratory tract. *Vet. Res.* 2020, 51, 1–19.

Jung, K.; Renukaradhya, G.J.; Alekseev, K.P.; Fang, Y.; Tang, Y.; Saif, L.J. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus modifies innate immunity and alters disease outcome in pigs subsequently infected with porcine respiratory coronavirus: Implications for respiratory viral co-infections. *J. Gen. Virol.* 2009, 90, 2713–2723.

Hansen, M.S.; Pors, S.E.; Jensen, H.E.; Bille-Hansen, V.; Bisgaard, M.; Flachs, E.M.; Nielsen, O.L. An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease complex in Denmark. *J. Comp. Pathol.* 2010, 143, 120–131.

Obradovic, M.R.; Segura, M.; Segalés, J.; Gottschalk, M. Review of the speculative role of co-infections in *Streptococcus suis* associated diseases in pigs. *Vet. Res.* 2021, 52, 1–22.

Pomorska-Mól, M.; Dors, A.; Kwit, K.; Kowalczyk, A.; Stasiak, E.; Pejsak, Z. Kinetics of single and dual infection of pigs with swine

influenza virus and *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet. Microbiol.* 2017, 201, 113–120.

Caswell, J.L.; Williams, K.J. Respiratory System. In Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Sixth Edition; Maxie, M.G., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2015; pp. 465–591.e4.

Ruggeri, J.; Salogni, C.; Giovannini, S.; Vitale, N.; Boniotti, M.B.; Corradi, A.; Pozzi, P.; Pasquali, P.; Alborali, G.L. Association between infectious agents and lesions in post-weaned piglets and fattening heavy pigs with porcine respiratory disease complex (PRDC). *Front. Vet. Sci.* 2020, 7, 636.

Christopher-Hennings, J.; Erickson, G.A.; Hesse, R.A.; Nelson, E.A.; Rossow, S.; Scaria, J.; Slavic, D. Diagnostic Tests, Test Performance, and Considerations for Interpretation. In *Diseases of Swine*; Zimmerman, J.J., Karriker, L.A., Ramirez, A., Schwartz, K.J., Stevenson, G.W., Zhang, J., Eds.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2019; pp. 75–97. ISBN 9781119350859.

Trang, N.T.; Hirai, T.; Yamamoto, T.; Matsuda, M.; Okumura, N.; Giang, N.T.H.;

Lan, N.T.; Yamaguchi, R. Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in oral fluid from naturally infected pigs in a breeding herd. *J. Vet. Sci.* 2014, 15, 361–367.

Trang, N.T.; Ngan, P.H.; Hop, N.; Van Hirai, T. Nasal swab—a new tool for the detection of porcine respiratory disease complex in natural infected pigs. *Acta Sci. Microbiol.* 2018, 1, 2–5.

Hernandez-Garcia, J.; Robben, N.; Magnée, D.; Eley, T.; Dennis, I.; Kayes, S.M.; Thomson, J.R.; Tucker, A.W. The use of oral fluids to monitor key pathogens in porcine respiratory disease complex. *Porc. Health Manag.* 2017, 3, 1–13.

Giles, T.A.; Belkhiri, A.; Barrow, P.A.; Foster, N. Molecular approaches to the diagnosis and monitoring of production diseases in pigs. *Res. Vet. Sci.* 2017, 114, 266–272.

Gupta, E.; Bhalla, P.; Khurana, N.; Singh, T. Histopathology for the diagnosis of infectious diseases. *Indian J. Med. Microbiol.* 2009, 27, 100–106.