

Panorama actual de la Diarrea Epidémica Porcina: Etiología, Patogénesis y Diagnóstico

Current Overview of Porcine Epidemic Diarrhea: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis

Jesús Aurelio Sánchez-Álvarez¹ ; Elena Franco-Robles^{2*}

¹Universidad de Guanajuato, Campus Irapuato-Salamanca. División de Ciencias de la Vida. Maestría Interinstitucional en Producción Pecuaria. México.

²Universidad de Guanajuato, Campus Irapuato-Salamanca. División de Ciencias de la Vida. Departamento de Veterinaria y Zootecnia. México.

*Correspondencia: e.franco@ugto.mx

Recepción: 12 marzo 2024 | Aprobación: 22 junio 2024 | Publicación: 20 julio 2024

ABSTRACT

Currently, gastrointestinal diseases are included among the main infectious diseases of pigs, both because of their frequency of appearance and because of the economic cost they represent for pig farmers. In recent years, the emergence and re-emergence of different enteric viruses, combined with the absence of commercial vaccines for the prevention of these viral enteric infections in pigs, has made it difficult to control enteric processes, increasing the impact of viral enteritis in pig farms. Porcine Enteric Diarrhea (PED) produces a clinical condition characterized by the rapid onset of diarrhea, which is accompanied by vomiting and dehydration, and can cause high lethality in the first days of life of piglets, as well as growth retardation in older pigs. PED is caused by a single-chain alpha-coronavirus that replicates in enterocytes, lysing and necrotising them, leading to the appearance of clinical signs within the first 10 days after infection. Molecular diagnosis of PED virus is considered the best option as it is highly sensitive and specific as it detects early infection and excretion of the virus during the period between infection and seroconversion compared to immunological techniques.

Keywords: Swine; porcine epidemic diarrhea virus; molecular diagnosis; strains; alpha-coronavirus; piglets.

RESUMEN

Actualmente, las enfermedades gastrointestinales están incluidas entre las principales enfermedades infecciosas de los porcinos, tanto por su frecuencia de aparición como por el costo económico que representan para los productores. En los últimos años, la presencia de diferentes virus entéricos, aunado a la ausencia de vacunas comerciales para su prevención de estos, ha dificultado el control de infecciones entéricas y aumentando el impacto de enteritis víricas en las explotaciones porcícolas. La Diarrea Epidémica Porcina (DEP) produce un cuadro clínico caracterizado por la rápida aparición de diarrea, que se acompaña de vómitos y deshidratación, y puede causar alta letalidad en los primeros días de vida de los lechones, así como retraso del crecimiento en los cerdos de mayor edad. La DEP es ocasionada por un alfa-coronavirus de ARN monocatenario que se replica en los enterocitos lisándolos y necrosándolos lo que conduce a la aparición de los signos clínicos dentro de los primeros 10 días posteriores al contagio. El diagnóstico molecular del virus de la DEP se considera la mejor opción debido a que es altamente sensible y específico ya que detecta la infección en las etapas iniciales y la excreción del virus durante el periodo de la infección y de seroconversión en comparación con técnicas inmunológicas.

Palabras clave: Cerdos; virus de la diarrea epidémica porcina; diagnóstico molecular; cepas; alfa-coronavirus; lechones.

Como citar (Vancouver).

Sánchez-Álvarez JA, Franco-Robles E. Pesquisa de parasitas gastrointestinais em equinos do Baixo Amazonas, Amazônia Oriental, Brasil. Rev Colombiana Cienc Anim. Recia. 2024; 16(2):e1045. <https://doi.org/10.24188/recia.v16.n2.2024.1045>

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales en lechones causan grandes pérdidas económicas en la producción porcícola, los agentes infecciosos comúnmente encontrados son: *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* tipo C, *Iso spor a suis*; coronavirus: virus de la diarrea epidémica porcina (VDEP) y virus de la gastroenteritis transmisible (VGET), así como rotavirus (1). La diarrea epidémica porcina (DEP) se reportó por primera vez en Reino Unido en 1971 (2). Fue una enfermedad exótica en el Continente Americano hasta el año 2013 en que llegó a Estados Unidos de América (EUA) donde generó la muerte de 7 millones de lechones y animales jóvenes (3).

La DEP es ocasionada por un alfa-coronavirus de ARN monocatenario con envoltura, que sobrevive fuera del huésped alrededor de 28 días en el medio ambiente (4). La DEP es una enfermedad altamente contagiosa y su transmisión es fecal-oral, afectando en todas las etapas del cerdo. En cerdas lactantes produce diarrea y agalactia y en lechones un cuadro grave de enteritis con acidosis metabólica, vómitos y diarrea acuosa. Así, la DEP causa el 100% de mortalidad en lechones no inmunizados menores de 10 días por la agalactia que afecta a la madre y por consecuencia a la severa deshidratación los lechones (5). El alfa-coronavirus de la DEP presenta características epidemiológicas y clínicas similares al VGET (6). Las cepas del VDEP son altamente enteropatógenas e infectan de forma aguda las células epiteliales del intestino delgado y grueso, aunque el yeyuno y el ileon son los principales sitios de infección (3).

Además, el VDEP presenta características epidemiológicas y clínicas similares al VGET que ha llevado complicaciones en el diagnóstico requiriendo pruebas de laboratorio diferenciales, sensibles y específicas como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa en tiempo real (qRT-PCR) que permite la detección de virus de RNA, en distintas muestras biológicas, la finalidad del estudio de revisión es dar a conocer un panorama actual de la diarrea epidémica porcina.

Esta investigación es un estudio de revisión de literatura; se consultaron bases de datos relevantes, utilizando el buscador Google académico. Se establece una estrategia de búsqueda, donde se incluyen artículos que tienen en el título o resumen las siguientes palabras clave: Diarrea Epidémica Porcina, Porcine Enteric Diarrhea, prevalencia, brotes, patogenicidad, etiología.

Diarrea Epidémica Porcina

La DEP es una enfermedad entérica altamente contagiosa que genera grandes pérdidas económicas en el sector porcícola a nivel mundial. Afecta gravemente a lechones que tienen menos de 14 días de edad ocasionando severos cuadros de diarrea, deshidratación, vómitos y alta mortalidad que puede llegar hasta el 100% en lechones no inmunizados, sin embargo, los cerdos de todas las edades son afectados y susceptibles a la enfermedad (3).

En 1971, los veterinarios británicos notaron la aparición de una enfermedad entérica, previamente no reconocida, en cerdos en crecimiento y engorda (7), la presentación clínica de diarrea acuosa fue similar a la diarrea generada por la infección del VGET. Sin embargo, en este último caso, los lechones lactantes solo se veían afectados levemente. El nuevo cuadro entérico que se presentó fue denominado diarrea viral epidémica (DVE), el cual se propagó a múltiples países productores de cerdos en Europa. Cinco años más tarde, reapareció la DVE tipo GET y, a diferencia de brotes anteriores, la enfermedad se presentó en cerdos de todas las edades, incluidos los lechones. Por lo tanto, la DVE en 1976 se clasificó como DVE tipo 2 para diferenciarla de la condición inicial de DVE tipo 1 (8).

En 1978, científicos de la Universidad de Gante en Bélgica fueron el primer grupo de investigación que cumplió parcialmente los postulados de Koch y describió un agente similar al coronavirus (CV777) como el patógeno causante. Además, proporcionaron pruebas de que este nuevo virus era distinto de los dos coronavirus porcinos conocidos, el VGET y el virus de la encefalomiелitis hemoaglutinante (4). Desde entonces, la enfermedad de DVE se conoce como "Diarrea Epidémica Porcina" (DEP).

Prevalencia y brotes de la Diarrea Epidémica Porcina a nivel mundial

Se han registrado diferentes prevalencias y brotes de distintas cepas del virus de la DEP a nivel mundial (Tabla 1). En octubre del 2010, una cepa altamente virulenta del VDEP apareció en China diseminándose rápidamente por todo el país. En 2013, Japón declaró brotes después de siete años sin presentar casos. Corea del Sur y Taiwán se vieron afectados por las nuevas cepas que aparecieron en China. En el continente americano, fue detectada la DEP hasta mayo del 2013, en el estado de Iowa en Estados Unidos de América (EUA), la cepa detectada en estos reportes de infección tenía un 99.4% de homología con las cepas en China (AH2012). No existía ningún reporte previo de la infección por el VDEP en Norteamérica, por lo que la susceptibilidad de las granjas era muy elevada y se diseminó rápidamente. Afectó a 7,987 unidades de producción hasta el 2014 en EUA y para diciembre estaba presente en 32 estados, había ocasionado pérdidas económicas y la muerte de alrededor de 8 millones de lechones. Posteriormente fue detectada otra cepa del VDEP que tenía un 94% de homología con el virus inicial siendo denominada variante-INDEL (INDEL EE.UU./OH851) que produjo signos menores que la anterior. En enero del 2015, se detectó una nueva cepa en Minnesota identificada como S2aadel (4). En Ontario, Canadá se obtuvo una prevalencia de la DEP en 2014, 2015 y 2016 de 4.4%, 2.3% y 1.4%, respectivamente (9). En otro estudio realizado en China, se reportó una prevalencia del 44% (7113 de 15990), mientras que al norte de China fue del 37% (793 de 2,136) (10). Por su parte, en España el VDEP se detectó en 41 granjas de cerdos de las 112 muestreadas para la investigación y se obtuvo una prevalencia del 36.6% (11).

En México se realizó un estudio de las cepas emergentes del VDEP en el cual, de las 68 muestras procesadas de 17 estados, 53 (77.94%) resultaron positivas por RT-PCR en tiempo real durante 2016-2018; estas muestras positivas fueron recolectadas en 15 estados del país. Para la detección, se amplificó el gen de la proteína S del VDEP mediante RT-PCR de punto final, lo que arrojó 28 muestras positivas (52.83%) de 10 de los 17 estados muestreados. En este estudio, los autores reportan por primera vez la presencia del gen de la proteína S del VDEP en los estados de Hidalgo, Oaxaca y San Luis Potosí (12).

Tabla 1. Brotes de la Diarrea Epidémica Porcina reportadas a nivel mundial

| País | Año | Muestras positivas/ totales | Cepa(s) reportada (s) | Ref. |
|---------------|-----------|-----------------------------|--|------|
| Taiwán | 2013 | 25/68 | Cepas provenientes de EUA | (13) |
| Japón | 2013-2014 | 204/148 | Cepas provenientes de EUA (USA/Iowa/16465/2013, OH851, IOWA106, MN, and IA2, USA/Colorado/2013, ISU13-22038-IA-homogenate), de Corea del Sur (KNU-1401, KNU-1406-1, KNU-1310, KNU-1311), y S-INDEL (OH851, IOW106, KNU-1406) | (14) |
| Alemania | 2014 | 3/25 | OH851, INDEL | (15) |
| Filipinas | 2014 | 7/7 | Grupo G2 cercanas a cepas vietnamitas | (16) |
| Francia | 2014 | 1/1 | PEDV FR/001/2014 | (17) |
| Ucrania | 2014 | NR | PEDV Ukraine/Poltava01/2014 | (18) |
| Bélgica | 2015 | NR | BEL/15V010/2015 | (19) |
| Italia | 2015 | 103 (63-100%) | S INDEL | (20) |
| Austria | 2015 | NR | S INDEL | (21) |
| Portugal | 2015 | 55/84 | PEDV/GER/L00719/2014 PEDV/GER/L00721/2014 | (22) |
| Hungría | 2016 | NR | HUN/5031/2016 | (23) |
| Canadá | 2014-2016 | 974/974 | NR | (9) |
| México | 2016-2018 | 53/68 | No-INDEL S | (12) |
| China | 2015-2019 | 575 (51.65%) | Grupo G2a, S-INDEL | (24) |
| China | 2020-2021 | 24/172 | PEDV GII-a | (25) |
| Corea del Sur | 2013-2022 | 1131 140/1131 | Cepa no-INDEL (G2b), K17GG1, K17GB3 | (26) |

EUA: Estados Unidos de América. NR: No reportado.

Etiología de la diarrea epidémica porcina (DEP)

El agente etiológico de la DEP pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae* y género *Alphacoronavirus* además, es un virus de ARN de cadena simple que cuenta con una envoltura de polaridad positiva, el cual no requiere de un ARN mensajero y permite ser traducido de forma eficiente por la célula hospedera (27). El VDEP está envuelto y es pleomórfico con un rango de diámetro de 95 a 190 nm, incluidas las proyecciones, que tienen una longitud de aproximadamente 18 nm (2).

El VDEP tiene un genoma de aproximadamente 28 kb de tamaño (excluyendo la cola poli A) que codifica cuatro proteínas estructurales de espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) y cuatro proteínas no estructurales: 1a, 1b, 3a y 3b (28). Lo anterior indica que es uno de los virus de ARN con un genoma grande, lo que se encuentra relacionado con su frecuente mutación. De la misma manera que los demás coronavirus, el VDEP se encuentra constituido por las regiones de 5' y 3' (29), en el extremo de 5' está el gen que codifica a la polimerasa seguida de los genes para 4 proteínas estructurales: la proteína S que tiene una función importante en la actividad de la unión del virus con la célula y en la generación de la respuesta inmune del animal, la proteína menor E que junto con la proteína M actúan en el proceso de ensamblaje e inducen la producción de anticuerpos que neutralizan al virus en la presencia del complemento y finalmente, la proteína N, la cual tiene variables funciones en la replicación viral ya que interactúa con el genoma del virus y otras moléculas de proteínas N protegiendo así el genoma viral, lo que además puede alterar la respuesta inmune, siendo parte de la estrategia de evasión del virus (7).

Patogenia de la diarrea epidémica porcina (DEP)

La replicación intestinal del VDEP se lleva a cabo cuando el virus infecta a los enterocitos del cerdo que expresa Aminopeptidasa N (APN) a través de la proteína S viral, así, se lleva a cabo la penetración y desnudamiento del virus tras la fusión de la envoltura viral y la membrana plasmática (3). Posteriormente, el genoma viral es liberado en el citoplasma de la célula y posteriormente se traducen instantáneamente las replicasas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas se dividen en 16nsps que comprenden el complejo de replicación y transcripción (Replication and transcription complex, RTC),

el cual se encarga de llevar a cabo la síntesis de la cadena negativa utilizado como base el ARN genómico, la cadena completa y la cadena subgenómicas negativas son producidas y utilizadas como moldes para la síntesis del ARN genómico y ARNm subgenómico (6). El ensamblaje del virus en los enterocitos infectados se produce rápidamente a través de las membranas intracitoplasmáticas del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi y se liberan a través de la gemación. Durante el periodo de incubación, se pueden observar del 30 a 50% de enterocitos positivos para el antígeno del VDEP, lo que concuerda con la excreción fecal de cerdos asintomáticos durante el periodo agudo de infección. Desde la etapa aguda hasta la etapa intermedia (24 a 60 horas después de la aparición de los signos clínicos) de la infección, se pueden observar cantidades de moderadas a grandes de células positivas para el antígeno en todo el intestino delgado y grueso, afectando con frecuencia a todo el epitelio veloso. Durante la última etapa de la infección (>72 horas después del inicio de los signos clínicos), aún se identifica un gran número de células epiteliales infectadas por VDEP, lo que sugiere una reinfección de los enterocitos en regeneración (30).

Los enterocitos del intestino delgado porcino expresan grandes cantidades de APN, la cual es una proteína transmembrana glicosilada de 150 kDa, identificada como el receptor celular para VDEP (tropismo celular). La alta densidad del receptor en los enterocitos permite que VDEP ingrese y se replique a través de interacciones virus-receptor (31). El VDEP es citolítico y los enterocitos infectados experimentan rápidamente una necrosis aguda, lo que lleva a una marcada atrofia de las vellosidades en el intestino delgado (duodeno a íleon), pero no en el grueso (32).

Las lesiones macroscópicas producidas por el VDEP se limitan al tracto gastrointestinal y se caracteriza por paredes intestinales delgadas y transparentes (del duodeno al colon) debido a la destrucción de las vellosidades y acumulación de grandes cantidades de contenido intestinal de color amarillo (33). El estómago se llena de leche cuajada, posiblemente debido a la reducción del peristaltismo intestinal. Con frecuencia se detecta congestión de los vasos mesentéricos y los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) están edematosos. La falta de lactobacilos, como indicador de mala absorción, es frecuente. A pesar de la diarrea severa persistente, los cerdos infectados tienen un apetito bajo a moderado entre 3 y 5 días después del inicio de la diarrea (32).

La enfermedad clínica detallada y las complicaciones como resultado de la DEP epidémica típica son brotes clínicos en granjas seronegativas que se caracterizan por una repentina epidemia de diarrea severa y/o vómitos, acompañada de anorexia y reducción significativa del apetito en cerdos de todas las edades. La gravedad de los signos clínicos y la mortalidad está inversamente relacionada con la edad de los cerdos (34). En lechones desde el destete hasta los cerdos de engorda, incluidas las cerdas gestantes, los signos clínicos son autolimitados dentro de los 5 a 10 días posteriores al inicio de la enfermedad y no son tan graves como en los lechones lactantes. Cuando las cerdas preñadas se vuelven inmunes después de la exposición al virus, protegen a sus crías mediante inmunidad lactogénica. El intervalo entre el inicio y el final de la enfermedad es generalmente de 3 a 4 semanas; sin embargo, los signos clínicos se desarrollan principalmente en las cerdas lactantes seronegativas y sus lechones. En las piaras, la morbilidad puede acercarse al 100 % en los lechones, pero varía en las cerdas. La mortalidad de los lechones menores a 2 semanas de edad puede superar el 95 % a los 3-5 días de la aparición de diarrea acuosa y/o vómitos intensos (35).

Diagnóstico de la Diarrea Epidémica Porcina (DEP)

El diagnóstico de la DEP se lleva a cabo mediante la historia clínica y los signos presentados como diarrea, vómito, deshidratación y acidosis metabólica dependientes de la edad de los cerdos, las exposiciones previas, el estado inmunológico y la presencia de infección secundaria. Sin embargo, la DEP no se puede diagnosticar basándose únicamente en los hallazgos clínicos, además de que los brotes agudos de DEP no se pueden diferenciar clínicamente del VGET independientemente de la edad de los cerdos (36). Por lo anterior, los métodos de laboratorio son necesarios para un diagnóstico etiológico. Los métodos de diagnóstico más utilizados son la prueba de inmunofluorescencia directa (IFT) para la detección del antígeno viral y los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) para demostrar el antígeno del VDEP en las heces o los anticuerpos en el suero. En la tabla 2 se observa una comparación de las diferentes técnicas de diagnóstico para VDEP y sus ventajas y desventajas.

Consideraciones finales

Desde el año 2013, se han reportado casos de diarrea epidémica porcina a nivel mundial en países como Corea, Estados Unidos, Taiwán y México y recientemente, las nuevas variantes en Estados Unidos de América, Francia, Alemania, Bélgica, entre otros. La DEP es una patología que puede presentarse repentinamente en explotaciones porcinas propagándose rápidamente y causando muerte en lechones principalmente. El virus es capaz de evadir sistemas de control y bioseguridad por lo que es necesario realizar un diagnóstico adecuado empleando técnicas moleculares las cuales son sensibles y específicas y que lo diferencien de otras patologías con similitud en los signos clínicos presentados.

La principal estrategia preventiva en una granja de cría seronegativa es la inmunización de las cerdas gestantes para reducir el número de muertes de lechones lactantes.

Tabla 2. Técnicas de diagnóstico del VDEP

| Técnica | Muestra biológica | Periodo detectable | Ventaja | Desventaja |
|-------------------------------------|---|---|---|---|
| Aislamiento Viral | Porción de Intestino delgado (yeyuno o íleon) | Durante la infección y presencia de signos | Sensibilidad del 83.3% y especificidad del 93-97% | Resultados obtenidos tardíamente, uso de equipo y condiciones adecuadas. |
| RT-PCR | Fluidos orales, suero, intestino delgado (yeyuno o íleon) y heces | Durante la infección y presencia de signos | Sensibilidad > 93% y especificidad del 100% | Equipo y técnicas especializadas. |
| Inmunohistoquímica | Intestino delgado (yeyuno o íleon) | Presencia de cuadro clínico Preferentemente en las primeras 24 h del inicio de signos clínicos | Sensibilidad > 85%, especificidad > 90% y rápida la detección del virus | Equipo y técnicas especializadas. |
| Inmunofluorescencia Indirecta (IFA) | Suero | Desde el día 10 de la infección hasta 3-4 semanas postinfección | Sensibilidad del 89% y especificidad del 95%, accesible, rápida y fácil de realizar | Existen otras técnicas más utilizadas de rutina y solo detecta anticuerpos. |
| Ensayo Inmunoenzimático (ELISA) | Hisopo rectal, suero. | Detectar anticuerpos: después del día 7 de la infección hasta 3-4 semanas postinfección. Detectar antígeno: desde el día 1 hasta el 11 de la presencia del cuadro clínico. | Sensibilidad del 78% y especificidad del 76%, además de ser accesible | Disminuye sensibilidad por mutaciones del virus. |

Agradecimientos

Los autores agradecen al El Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca otorgada a Jesús Aurelio Sánchez Álvarez para sus estudios de Maestría, así como a la Maestría Interinstitucional en Producción Pecuaria de la Universidad de Guanajuato.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación

La investigación fue financiada por la Universidad de Guanajuato en el marco de la Convocatoria Institucional de Investigación Científica 2023.

REFERENCIAS

1. Trujillo-Ortega ME, Beltrán-Figueroa R, García-Hernández ME, Juárez-Ramírez M, Sotomayor-González A, Hernández-Villegas EN, et al. Isolation and characterization of porcine epidemic diarrhea virus associated with the 2014 disease outbreak in Mexico: case report. *BMC Vet Res.* 2016; 12:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0763-z>
2. Pensaert MB, De Bouck P. A new coronavirus-like particle associated with diarrhea in swine. *Arch Virol.* 1978; 58:243-247. <https://doi.org/10.1007/BF01317606>
3. Jung K, Saif LJ. Porcine epidemic diarrhea virus infection: Etiology, epidemiology, pathogenesis and immunoprophylaxis. *Vet J.* 2015;204: 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.02.017>
4. Martínez BG, Garrido GC, Muñoz B. Situación mundial de las nuevas cepas de la diarrea epidémica porcina. *Albítar Publ Vet Independiente.* 2016; 24-26.
5. OIE. Infección por el virus de la diarrea epidémica porcina. Organización mundial de sanidad animal (Internet). 2014. Recuperado a partir de: Disponible en: https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/E_factsheet_PEDV.pdf

6. Saif L, Pensaert M, Sestak K, Yeo S, Jung K. Diseases of swine. 10th ed. Chichester, West Sussex; Ames, Iowa: Wiley-Blackwell: Zimmerman, J.J. & ebrary, I.; 2012.
7. Lee C. Porcine epidemic diarrhea virus: an emerging and re-emerging epizootic swine virus. *Virology*. 2015; 12:1-16. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0421-2>
8. Chasey D, Cartwright SF. Virus-like particles associated with porcine epidemic diarrhoea. *Res Vet Sci*. 1978; 25:255. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)32994-1](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)32994-1)
9. Ajayi T, Dara R, Misener M, Pasma T, Moser L, Poljak Z. Herd-level prevalence and incidence of porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) and porcine deltacoronavirus (PDC oV) in swine herds in Ontario, Canada. *Transbound Emerg Dis*. 2018; 65:1197-1207. <https://doi.org/10.1111/tbed.12858>
10. Chen P, Wang K, Hou Y, Li H, Li X, Yu L, et al. Genetic evolution analysis and pathogenicity assessment of porcine epidemic diarrhea virus strains circulating in part of China during 2011–2017. *Infect Genet Evol*. 2019; 69:153-165. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.01.022>
11. Puente H, Rodríguez HA, Ares ÓM, García MG, Pérez L, Nistal PMR, et al. Gastroenteritis víricas en el ganado porcino: situación actual en España. *Suis*. 2021; 177:16-21.
12. Reveles-Félix S, Carreón-Nápoles R, Mendoza-Elvira S, Quintero-Ramírez V, García-Sánchez J, Martínez-Bautista R, et al. Emerging strains of porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) in Mexico. *Transbound Emerg Dis*. 2020; 67:1035-1041. <https://doi.org/10.1111/tbed.13426>
13. Lin C-N, Chung W-B, Chang S-W, Wen C-C, Liu H, Chien C-H, et al. US-like strain of porcine epidemic diarrhea virus outbreaks in Taiwan, 2013–2014. *J Vet Med Sci*. 2014; 76:1297-1299. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0098>
14. Van Diep N, Norimine J, Sueyoshi M, Lan NT, Hirai T, Yamaguchi R. US-like isolates of porcine epidemic diarrhea virus from Japanese outbreaks between 2013 and 2014. *Springerplus*. 2015; 4:1-10. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1552-z>.
15. Stadler J, Zoels S, Fux R, Hanke D, Pohlmann A, Blome S, et al. Emergence of porcine epidemic diarrhea virus in southern Germany. *BMC Vet Res*. 2015; 11:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0454-1>
16. Kim YK, Cho Y-Y, An B-H, Lim S-I, Lim J-A, Cho I-S, et al. Molecular characterization of the spike and ORF3 genes of porcine epidemic diarrhea virus in the Philippines. *Arch Virol*. 2016; 161:1323-1328. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2758-2>
17. Grasland B, Bigault L, Bernard C, Quenault H, Toulouse O, Fablet C, et al. Complete genome sequence of a porcine epidemic diarrhea s gene indel strain isolated in France in december 2014. *Genome Announc*. 2015; 3. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00535-15>
18. Dastjerdi A, Carr J, Ellis RJ, Steinbach F, Williamson S. Porcine epidemic diarrhea virus among farmed pigs, Ukraine. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:2235. <https://doi.org/10.3201/eid2112.150272>
19. Theuns S, Conceição-Neto N, Christiaens I, Zeller M, Desmarests LM, Roukaerts ID, et al. Complete genome sequence of a porcine epidemic diarrhea virus from a novel outbreak in Belgium, January 2015. *Genome Announc*. 2015; 3. <https://doi.org/10.1128/genomea.00506-15>
20. Bertasio C, Giacomini E, Lazzaro M, Perulli S, Papetti A, Lavazza A, et al. Porcine epidemic diarrhea virus shedding and antibody response in swine farms: A longitudinal study. *Front Microbiol*. 2016; 7:2009. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02009>
21. Steinrigl A, Revilla Fernández S, Stoiber F, Pikalo J, Sattler T, Schmoll F. First detection, clinical presentation and phylogenetic characterization of Porcine epidemic diarrhea virus in Austria. *BMC Vet Res*. 2015; 11:1-5. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0624-1>
22. Mesquita JR, Hakze-van der Honing R, Almeida A, Lourenco M, van der Poel WHM, Nascimento MSJ. Outbreak of porcine epidemic diarrhea virus in Portugal, 2015. *Transbound Emerg Dis*. 2015; 62:586-588. <https://doi.org/10.1111/tbed.12409>
23. Valkó A, Biksi I, Cságola A, Tuboly T, Kiss K, Ursu K, et al. Porcine epidemic diarrhoea virus with a recombinant S gene detected in Hungary, 2016. *Acta Vet Hung*. 2017; 65: 253-261. <https://doi.org/10.1556/004.2017.025>
24. Zhang H, Han F, Yan X, Liu L, Shu X, Hu H. Prevalence and phylogenetic analysis of spike gene of porcine epidemic diarrhea virus in Henan province, China in 2015–2019. *Infect Genet Evol*. 2021;88:104709. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104709>

25. Yu J, Chen P, Liu R, Lao M, Zhu J, Zhou S, et al. Newly Characterized porcine epidemic diarrhea virus GII Subtype Strain. *Transbound Emerg Dis*. 2023;2023. <https://doi.org/10.1155/2023/5544724>
26. Park G-N, Song S, Choe S, Shin J, An B-H, Kim S-Y, et al. Spike Gene analysis and prevalence of porcine epidemic diarrhea Virus from Pigs in South Korea: 2013–2022. *Viruses*. 2023;15:2165. <https://doi.org/10.3390/v15112165>
27. Huang Y-W, Dickerman AW, Piñeyro P, Li L, Fang L, Kiehne R, et al. Origin, evolution, and genotyping of emergent porcine epidemic diarrhea virus strains in the United States. *MBio*. 2013;4. <https://doi.org/10.1128/mBio.00737-13>
28. Kocherhans R, Bridgen A, Ackermann M, Tobler K. Completion of the porcine epidemic diarrhoea coronavirus (PEDV) genome sequence. *Virus Genes*. 2001;23: 137-144. <https://doi.org/10.1023/a:1011831902219>
29. Ruiz VA, Guillén SM. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. Ed. Médica Panamericana; 2006.
30. Debouck P, Pensaert M, Coussement W. The pathogenesis of an enteric infection in pigs, experimentally induced by the coronavirus-like agent, CV 777. *Vet Microbiol*. 1981;6: 157-165. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(81\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(81)90007-9)
31. Li BX, Ge JW, Li YJ. Porcine aminopeptidase N is a functional receptor for the PEDV coronavirus. *Virology*. 2007;365: 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.03.031>.
32. Jung K, Wang Q, Scheuer KA, Lu Z, Zhang Y, Saif LJ. Pathology of US porcine epidemic diarrhea virus strain PC21A in gnotobiotic pigs. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:662. <https://doi.org/10.3201/eid2004.131685>
33. Stevenson GW, Hoang H, Schwartz KJ, Burrough ER, Sun D, Madson D, et al. Emergence of porcine epidemic diarrhea virus in the United States: clinical signs, lesions, and viral genomic sequences. *J Vet Diagn Invest*. 2013;25: 649-654. <https://doi.org/10.1177/1040638713501675>
34. Shibata I, Tsuda T, Mori M, Ono M, Sueyoshi M, Uruno K. Isolation of porcine epidemic diarrhea virus in porcine cell cultures and experimental infection of pigs of different ages. *Vet Microbiol*. 2000;72: 173-182. <https://doi.org/10.1292/jvms.54.313>
35. Puranaveja S, Poolperm P, Lertwatcharasarakul P, Kesdaengsakonwut S, Boonsoongnarn A, Urairong K, et al. Chinese-like strain of porcine epidemic diarrhea virus, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15:1112. <https://doi.org/10.3201/eid1507.081256>
36. Pospischil A, Stuedli A, Kiupel M. Diagnostic notes: update on porcine epidemic diarrhea. *J Swine Health Prod*. 2002; 10:81-85.