

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino: Una revisión del agente etiológico y su influencia en el comportamiento actual de la enfermedad

### Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome: A review of the etiological agent and its influence on the current behaviour of the disease

Ana Castillo Espinoza<sup>1</sup>, Mercy Ramírez Velásquez<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

El síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) es una enfermedad viral de difusión mundial que ocasiona fallas reproductivas en cerdos adultos y problemas respiratorios en animales jóvenes. PRRS ocasiona graves pérdidas económicas, motivo por el cual, es considerada la enfermedad infecciosa de mayor impacto económico que afecta la industria porcina mundial. Ante la comprobada variabilidad genética del virus, el ICTV (*International Committee on Taxonomy of viruses*) ha reclasificado los genotipos reconocidos inicialmente como europeo y americano; renombrándolos como *Betaarterivirus suid-1* y 2, respectivamente. La re-clasificación estaría ampliamente influenciada por la biología del virus que impacta sobre el empleo de las técnicas de diagnóstico, y en la implementación de los mecanismos de control y prevención de la enfermedad. El objetivo de esta revisión es proveer a la comunidad veterinaria información actualizada sobre la reciente clasificación taxonómica, la organización del genoma, los mecanismos de respuesta inmunitaria y el impacto económico en Sudamérica, así como las nuevas alternativas para el diagnóstico, control y prevención de este agente viral de gran repercusión en la industria porcina nacional.

**Palabras clave:** PRRS, *Betaarterivirus suid*, respuesta inmune, biología

<sup>1</sup> Laboratorio de Microbiología y Parasitología Veterinaria, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>2</sup> E-mail: [mramirezv@unmsm.edu.pe](mailto:mramirezv@unmsm.edu.pe)

Recibido: 27 de mayo de 2020

Aceptado para publicación: 30 de diciembre de 2020

Publicado: 23 de febrero de 2021

## ABSTRACT

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) is a worldwide viral disease that causes reproductive failure in adult pigs and respiratory problems in young animals. PRRS causes serious economic losses, which is why it is considered the infectious disease with the greatest economic impact affecting the world swine industry. Given the proven genetic variability of the virus, the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) has reclassified the genotypes initially recognized as European and American; renaming them *Betaarterivirus suid-1* and *2*, respectively. The reclassification would be widely influenced by the biology of the virus, which impacts on the use of diagnostic techniques, and on the implementation of the disease control and prevention mechanisms. The objective of this review is to provide the veterinary community with updated information on the recent taxonomic classification, the organization of the genome, the mechanisms of immune response and the economic impact in South America, as well as the new alternatives for the diagnosis, control and prevention of this Viral agent of great repercussion in the national swine industry.

**Key words:** PRRS, *Betaarterivirus suid*, immune response, biology

## INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción en 1989, el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) no tardó en propagarse y convertirse en la enfermedad infecciosa de mayor repercusión económica en la industria porcina. En la actualidad, genera cerca de 664 millones de dólares en pérdidas anuales en EEUU (Holtkamp *et al.*, 2012), sin considerar las pérdidas económicas asociadas a infecciones secundarias (Holck y Polson, 2003). El PRRS tiene como agente etiológico al virus del PRRS (vPRRS), recientemente reclasificado por el *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) como especies vPRRS-1 y vPRRS-2, conocidos anteriormente como genotipo europeo y americano, respectivamente. En esta revisión se utilizará el término vPRRS para incluir en forma general ambas especies virales.

El objetivo de este trabajo es poner al alcance de médicos veterinarios de campo, ingenieros zootecnistas, porcicultores y estudiantes, información actualizada sobre los aspectos más relevantes de la biología del

vPRRS con énfasis en la variabilidad genética y los mecanismos de respuesta inmunitaria, así como los métodos de diagnóstico y control más frecuentemente utilizados.

## CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

La emergencia simultánea de dos genotipos del vPRRS, biológicamente similares pero antigénicamente diferentes (Wensvoort *et al.*, 1992), fue la primera evidencia de diversidad genética del virus. Ambos genotipos recibieron su denominación con base al primer reporte de detección: tipo 1 (Europeo) y el tipo 2 (Norteamericano) (Suárez *et al.*, 1996).

En 2015, se incorporó la identidad aminoacídica (i.a.) como criterio para la subclasificación taxonómica; concertando que una i.a. de más del 39-41% o del 71-77%, los clasifica como miembros de un mismo género o de una misma especie, respectivamente (Kuhn *et al.*, 2016). Dea *et al.* (2000) reveló una i.a. promedio del 52-55% entre los vPRRS-1 y vPRRS-2, la cual nunca excedió el 65% (Allende *et al.*, 1999). En consecuen-

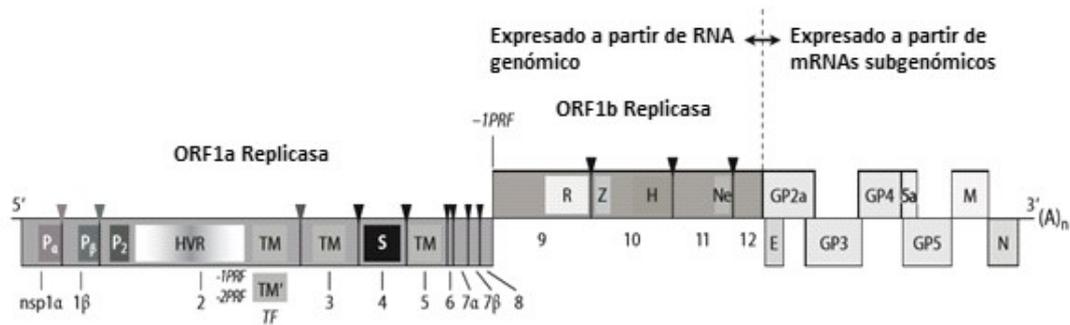


Figura 1. Organización del genoma del vPRRS (modificado de Lunney *et al.*, 2016)

cia, el vPRRS-1 y el vPRRS-2 pertenecían al mismo género, más no a una misma especie. Ante este hallazgo, se sugirió su cambio de status, de genotipos a especies. Finalmente, en 2018 se aceptó la propuesta, dividiendo al vPRRS en las especies: vPRRS-1 y vPRRS-2 (Knowles y Siddell, 2016; Adams *et al.*, 2017; ICTV, 2018).

Paralelamente, en 2017, Brinton *et al.* (2017) propusieron la reorganización taxonómica del orden *Nidovirales* y la familia actual *Arteriviridae*. La propuesta fue sostenida con base a la data colectada por el análisis de más de 3500 genomas completos de Nidovirus. Se tomó como base el análisis de cinco dominios proteicos característicos de los Nidovirus y las secuencias fueron analizadas en un sistema computacional comparativo utilizando el alineamiento de secuencias múltiples (MAS) (Brinton *et al.*, 2017; ICTV, 2018). La propuesta fue aceptada, renombrando las taxas en base al origen de los miembros de las subfamilias, siendo en el caso de PRRS, *Variarterivirinae*, debido a la heterogeneidad de sus miembros. El nombre de todos los géneros incluye la palabra «arterivirus», la cual es precedida por el prefijo «Beta»; mientras que el del subgénero está formado desde una única parte seguida por el final común - arterivirus. Finalmente,

las especies vPRRS-1 y vPRRS-2 fueron renombradas como *Betaarterivirus suid 1* (vPRRS-1) y *Betaarterivirus suid 2* (vPRRS-2) (Brinton *et al.*, 2017; ICTV, 2018).

## GENOMA: ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

### El Genoma del vPRRS

El vPRRS posee un genoma RNA envuelto, de cadena simple y sentido positivo (Snijder y Meulenberg, 1998). Contiene 10 marcos de lectura abierta (ORFs, del inglés *Open reading frame*), y expresa un rango de proteínas estructurales (SP) y no estructurales (NSP) a través de dos mecanismos de transcripción (Yun y Lee, 2013), uno basado en la codificación de poliproteínas y otro basado en la producción de RNA subgenómicos (RNAsg), por lo que su mecanismo de replicación se considera complejo. Las regiones ORF1a y el ORF1b, se traducen en dos grandes poliproteínas no estructurales, pp1a y pp1ab. Ambas son divididas en 14 NSPs, 10 codificadas a partir del ORF1a y 4 codificadas a partir del ORF1b (Lunney *et al.*, 2016).

Por otro lado, mediante el segundo mecanismo de replicación se producen seis RNAsg de sentido positivo que se traducen en ocho fragmentos cortos de ORFs (Conzelmann *et al.*, 1993; Yun y Lee, 2013), quienes a su vez codifican ocho SPs que constituyen al virión infectivo (Dokland *et al.*, 2010).

Los ORF2a, ORF3, ORF4 y ORF5 codifican cuatro glicoproteínas de membrana: GP2a, GP3, GP4, y GP5, respectivamente; el ORF2b, ORF5a y ORF 6, tres proteínas de membrana no glicosiladas: E (envoltura), GP5a y M (membrana), respectivamente; y el ORF7 que codifica la proteína N (Figura 1) (Wu *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2011; Snijder *et al.*, 2013).

### **Proteínas Involucradas en la Variabilidad de Cepas del vPRRS**

La región del ORF5 (603 pb) ha demostrado ser un sensible indicador de la variación genética y cambios en vPRRS. Específicamente, la tasa de cambio de bases nucleotídicas por año en campo está entre 0.5 y 1% (Chang *et al.*, 2002; Murtaugh y Harding, 2003). Incluso dentro de las especies vPRRS, la alta tasa de variabilidad genética ha llevado a la aparición de un gran número de variantes que difieren entre si en origen y presentación clínica (Key *et al.*, 2001). La presencia de zonas de hipervariabilidad en la ORF5, que codifica a la GP5, es responsable de la alta variabilidad y la ausencia de reacción cruzada entre sus variantes víricas (Murtaugh *et al.*, 1995; Meng, 2000).

A pesar de que las regiones hipervariables no son exclusivas de la GP5, otras proteínas como la nsp2 también cuentan con ellas (Sun *et al.*, 2009). Existen aminoácidos ubicados en sitios específicos de la GP5 que podrían servir como marcadores genéticos para que el virus evada la respuesta inmune; de ahí la importancia del estudio de sus mutaciones (Shi *et al.*, 2010). Sin embargo, ocu-

rrer un escenario diferente con la proteína N, donde el gen ORF7 es quien la codifica, y se caracteriza por ser un gen altamente conservado, por lo que usualmente es utilizado como blanco para fines diagnósticos (Le Gall *et al.*, 1998; Snijder y Meulenberg, 1998; Murtaugh *et al.*, 2002).

## **RESPUESTA INMUNE**

### **Inmunidad Innata: El Rol de las Células NK e IFN- $\alpha$**

Para establecer la enfermedad, el vPRRS modula la inmunidad innata de los hospederos a través de la desregulación de la función de las células NK y de la producción de IFN $\alpha$  (Renukaradhya *et al.*, 2010). Por lo general, durante una infección, la regulación de la función de las células NK está coordinada por múltiples citoquinas (Nguyen *et al.*, 2002); sin embargo, en PRRS se ha comprobado que la actividad de las células NK citotóxicas se suprime desde los 2 días posinfección (dpi) hasta por 3-4 semanas (Renukaradhya *et al.*, 2010).

El vPRRS emplea un mecanismo posttranscripcional para inhibir la síntesis de RNAm de IFN- $\alpha$ ; en consecuencia, los monocitos y macrófagos que se producen poseen bajos niveles de IFN- $\alpha$  (Chen *et al.*, 2010). Adicionalmente, la falla en la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias (IL-1, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) ocasiona que la cantidad de citoquinas secretadas sea significativamente baja en comparación a otras infecciones virales (Van Reeth *et al.*, 1999).

### **Inmunidad Adquirida: El Rol de los Anticuerpos Neutralizantes**

La infección por el vPRRS estimula una respuesta de anticuerpos (Ac) contra el virus, la cual puede ser detectada tempranamente por las pruebas serológicas a los 5 dpi (IgM) o a partir de los 9 dpi (IgG) (Joo *et al.*, 1997); sin embargo, la mayoría de los Ac son

incapaces de neutralizar al virus y actúan directamente contra la proteína N. Aquellos que deberían ser capaces de neutralizar al virus son denominados anticuerpos neutralizantes (AcNs), quienes son inducidos por la GP3, GP4 y principalmente, por la GP5 (Ostrowski *et al.*, 2002). Los AcNs aparecen alrededor de las cuatro semanas pos-infección (spi); sin embargo, la escasa eficiencia y efectividad de estos Ac está demostrada por su co-existencia con la partícula viral en el suero de cerdos infectados (López y Osorio, 2004). En 2002, estos investigadores demostraron que los AcNs podrían conferir protección pasiva contra la cepa abortiva del vPRRS; sin embargo, el título circulante de AcNs debería ser superior a 1:32 para proteger al menos al 50% de los cerdos, de allí la importancia de la exposición previa y controlada de la madre al virus en una granja infectada (López *et al.*, 2007).

La respuesta inmune celular se caracteriza por una respuesta tardía de linfocitos T y la aparición de células productoras de IFN- $\alpha$  a la tercera semana de infección. Incluso se ha observado que la inmunidad ofrecida por células de memoria no es mayor de dos años. En general, la respuesta antígeno-específica linfocitaria se observa en sangre periférica a las cuatro spi, con un pico a las siete semanas, que luego pasa a niveles indetectables a las 11 spi (Bautista y Molitor, 1997; Charemtantanakul *et al.*, 2006; Charpin *et al.*, 2012).

### **Persistencia Asociada al vPRRS**

Para establecer una infección persistente, los virus deben reunir al menos dos condiciones: 1) La evasión de la respuesta antiviral del huésped y 2) la habilidad para mantener su genoma viral en al menos una pequeña proporción de células infectadas (Kane y Golovkina, 2010; Randall y Griffin, 2017). En una infección aguda por vPRRS, se produce inicialmente una replicación en macrófagos alveolares que deriva en una viremia. Tras varias semanas, el virus desaparece de la

sangre, no obstante, algunos estudios indican que el vPRRS puede persistir en tejidos linfoides por más de 250 días (Allende *et al.*, 2000; Wills *et al.*, 2003; López y Osorio, 2004). Entonces, el estado de persistencia de vPRRS es definido como la recuperación del virus de tejido linfoide en ausencia de viremia (Lopez y Osorio, 2004; Lunney *et al.*, 2016). La persistencia de vPRRS no es «estable», el virus decae con el tiempo hasta extinguirse en órganos linfoides como el último lugar de vestigio de replicación antes de la extinción viral (Wills *et al.*, 2003; Lunney *et al.*, 2016).

Un estudio *in vitro* realizado por Guo *et al.* (2018), sugiere que el dsRNA (*double strand RNA*) viral, obtenido durante la replicación del genoma del vPRRS, podría funcionar como un mediador para la persistencia viral y, aparentemente, esta sería la forma de preservar la estabilidad del genoma en ausencia de una activa replicación viral.

## **FISIOPATOLOGÍA**

La presentación de la enfermedad es multi-factorial y depende principalmente del estatus de la granja, de la cepa involucrada, y de la respuesta inmune del hospedero. Los brotes de PRRS involucran episodios de falla reproductiva en cerdas preñadas (10-60% de evidencia de abortos en todas las etapas gestacionales, principalmente en el tercer tercio, parición prematura, alto número de momificaciones y fetos mortinatos); así como trastornos respiratorios severos en animales neonatos y cerdos en crecimiento (Kvisgaard *et al.*, 2017). PRRS cursa con hipertermia (Morgan *et al.*, 2014) como en la mayoría de los procesos infecciosos.

Así mismo, estudios recientes respaldan la existencia de patrones clínicos diferentes entre especies virales del vPRRS e incluso signología diferente dentro de un mismo subtipo (Karniychuk *et al.*, 2010; Stadejek *et al.*, 2017).

## Problemas Reproductivos Asociados al vPRRS

El aborto se produce por la aparición de microseparaciones en la interface materno-fetal, producto del proceso inflamatorio desencadenado por el vPRRS. Las lesiones asociadas son vasculitis endometrial, miometritis, endometritis o placentitis (Mengeling *et al.*, 1994; Lager y Halbur, 1996).

La sialoadhesina (Sn) es el receptor más conocido de vPRRS en la superficie celular. Durante el tercer tercio de gestación existe una elevada presencia de células Sn(+) en la interface materno-fetal; por lo que la tasa de infección es bastante alta durante este periodo (Karniychuk y Nauwynck, 2009).

El aborto está regido por muchos otros factores intrínsecos entre los que se incluyen la regulación de genes asociados a la inflamación, inmunidad innata, señalización de muerte celular, la calidad linfocitaria, etc. (Rowland, 2010; Harding *et al.*, 2017).

## Problemas Respiratorios y Edad

Al parecer los macrófagos de animales jóvenes (4-8 semanas) son más susceptibles a una infección con vPRRS que los macrófagos de cerdos adultos (16-24 semanas) (Van der Linden *et al.*, 2003; Kvisgaard *et al.*, 2017). Además, diversos estudios han comprobado su rol activo como agente infeccioso primario o como cofactor en la enfermedad del complejo respiratorio porcino (PRDC). El vPRRS suprime la respuesta inmune y facilita el ingreso de los patógenos secundarios oportunistas; por ello suele ser el aislado viral más común en casos clínicos de PRDC (Thacker y Thanawongnuwech, 2002).

Ciertos agentes virales y bacterianos, que forman parte del PRDC, como Circovirus respiratorio (PCV-2), Coronavirus Respiratorio Porcino, Influenza Porcina, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*

y *Mycoplasma hyopneumoniae* promueven la duración y severidad de la neumonía y las lesiones pulmonares inducidas por el vPRRS (Van Reeth *et al.*, 1996; Solano *et al.*, 1997; Thacker *et al.*, 1999; Brockmeier *et al.*, 2000; Harms *et al.*, 2001), incluso la susceptibilidad de los cerdos a *Streptococcus suis* tipo 2 (Feng *et al.*, 2001), así como la severidad de una infección causada por *Salmonella choleraesuis* (Wills *et al.*, 1997; Cho y Dee, 2006) se incrementa si existe una infección previa con vPRRS. Estos resultados demuestran que la naturaleza complicada de la enfermedad respiratoria del cerdo es causada por la infección simultánea de una variedad de patógenos.

## DIAGNÓSTICO

### El Test Diagnóstico y el Comportamiento Biológico del Virus

El vPRRS causa una viremia estable y prolongada de 1-6 semanas o más, por lo que el aislamiento se perfila como la técnica *gold standard* para determinar presencia y viabilidad viral. El mayor inconveniente es que tarda entre 7 y 14 días para desarrollar y depende de la línea celular empleada (Spagnuolo *et al.*, 1998).

Entre las pruebas serológicas disponibles figuran la inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoperoxidasa en monocapa (IPMA), inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) (Yoon *et al.*, 1995), y neutralización viral (NV) (Nelson *et al.*, 1994). Todas ellas trabajan con muestras de suero y algunas adicionalmente con tejidos, entre ellos los pulmones, nódulos linfáticos, bazo y riñón.

Los Acs IgG específicos contra vPRRS que se pueden detectar por IFI, IPMA o ELISA se producen en cerdos infectados entre los 7 y 14 dpi hasta los 126 dpi (Kittawornrat *et al.*, 2012); mientras que los AcNs detectados por la VN se detectan a partir de la 2ª a 4ª spi (López y Osorio, 2004). Otras

pruebas diagnósticas como la retrotranscripción de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) detecta una porción del genoma del vPRRS, pero ¿Qué es lo que detecta la PCR?. Cuando el objetivo es el diagnóstico, ella se centra en el gen ORF7 (Le Gall *et al.*, 1998) y cuando el objetivo es evaluar la variabilidad genética la RT-PCR trabaja en base al gen de mayor variabilidad, el ORF5 (Key *et al.*, 2001).

El secuenciamiento y el análisis de secuencias ha permitido conocer y estudiar el origen de los distintos brotes y relacionarlos a variantes genotípicas registradas previamente, lo cual permite establecer un programa de control y erradicación más apropiado (Christopher-Hennings *et al.*, 2002).

### Nuevas Alternativas de Diagnóstico

Por años se ha considerado al suero como la muestra ideal para detectar una infección aguda con vPRRS, seguida de los hisopos sanguíneos y los fluidos orales (FO) (Rovira *et al.*, 2007; Rotolo *et al.*, 2018); sin embargo, recientemente, el uso de FO ha incrementado su demanda en comparación a las otras pruebas. La razón estaría ligada a su comprobada sensibilidad, rapidez y rentabilidad (Kittawornrat *et al.*, 2012).

Los FO han demostrado ser una opción práctica y segura para el monitoreo de poblaciones porcinas; sin embargo, la colección de este tipo de muestra sería impráctica para el monitoreo de lechones no destetados, por la dificultad en la toma de muestra y el escaso volumen obtenido. Ante esta dificultad, se ha demostrado que el uso del fluido de procesamiento (FP) es una alternativa rentable, rápida y sensible, para el monitoreo de PRRS por RT-PCR (López *et al.*, 2018). Los FP son los fluidos serosanguíneos recuperados durante la castración y el corte de cola. Estudios realizados en EEUU han concluido que el costo de evaluación de un grupo de lecho-

nes a partir de muestras de suero puede llegar a ser hasta 80 veces más que el costo de evaluación a partir de los FP (López *et al.*, 2018).

El uso del cordón umbilical de lechones recién nacidos también ha demostrado ser un método de diagnóstico rápido, sensible y eficaz para el monitoreo de la transmisión vertical del vPRRS en campo. Incluso ha llegado a presentar un rango de detección más alto en comparación a las muestras de hisopados sanguíneos de oreja y sangrado yugular (Martín-Valls *et al.*, 2018). El procesamiento del cordón umbilical incluye la colección, trituración, y clarificación por centrifugación de la muestra objetivo para luego ser conservada hasta la extracción del RNA viral (Yang *et al.*, 2008).

## ESTRATEGIAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN

Las estrategias utilizadas para la prevención y el control del vPRRS deben considerar la viremia prolongada del virus (mayor a tres semanas), alta infectividad, infecciones subclínicas y el corto periodo de protección calostrual en lechones (Wills *et al.*, 1997). Así mismo, la presencia del vPRRS en sangre y tejidos también es relevante. Molina *et al.* (2008) han descrito la presencia del vPRRS por hasta 56 dpi en sangre; sin embargo, Wills *et al.* (2003) señalan que ante un escenario de infección persistente, el vPRRS es capaz de ser detectado en tonsilas y suero hasta los 251 dpi.

### Medidas de Control: Aclimatización de Chanchillas

Una de las medidas de control más difundidas es la aclimatización de las hembras primerizas o chanchillas. El método consiste en la utilización de un suero de inoculación

de una cepa homóloga del vPRRS con el objetivo de alcanzar una inmunidad completa y uniforme de la granja. Entre los aspectos a considerar para lograr una correcta aclimatación, destacan el tiempo de exposición de cerdas de reemplazo, el monitoreo diagnóstico, virulencia de la cepa, y el título y caracterización del suero a inocular (Batista *et al.*, 2002).

### **Mecanismos de Prevención: ¿Debemos Vacunar?**

Hoy en día múltiples vacunas de vPRRS se encuentran comercialmente disponibles, entre ellas las de virus vivo modificadas (MLV, por sus siglas en inglés), virus muerto (KV, por sus siglas en inglés) y las de subunidad. De estas, la menos empleada es la de subunidad por no conferir niveles adecuados de protección, incluso contra cepas homólogas (Renukaradhya *et al.*, 2015). Algo similar sucede con las vacunas KV, cuya protección es limitada. En condiciones experimentales con cerdos jóvenes no se previno ni redujo el tiempo de viremia con una cepa de campo del vPRRS después de la vacunación con una KV (Scortti *et al.*, 2007).

Las vacunas MLV de vPRRS son consideradas las más efectivas porque han demostrado reducir las lesiones y signos clínicos en los animales vacunados. Dicha protección es tardía pero efectiva contra las cepas homólogas de vPRRS (Charentantanakul *et al.*, 2006; Vu *et al.*, 2016); sin embargo, confiere solo protección parcial contra cepas heterólogas (Vu *et al.*, 2016). La mayor desventaja de la vacuna MLV es la potencial reversión a la virulencia, producto de su recombinación con alguna otra cepa de campo (Scortti *et al.*, 2007; Lu *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2017).

Actualmente, en el Perú no está autorizada la comercialización de vacunas contra vPRRS, debido a la escasa información sobre la variabilidad de las cepas de vPRRS peruanas en diferentes departamentos del

país. El estudio realizado por Ramírez *et al.* (2019) evidenció, mediante análisis filogenético del ORF5 de 20 cepas del vPRRS procedentes de granjas porcinas de Lima y Arequipa, la presencia de la cepa 1-7-4, altamente virulenta, que emergió en USA en 2013-2014. Además, se encontró que la identidad de nucleótidos entre estas cepas peruanas de vPRRS estaba entre 97 y 99%, mostrando así la escasa variabilidad entre ellas.

## SITUACIÓN ACTUAL

### **Económicamente, ¿Qué tan Perjudicial es Tener PRRS?**

El impacto económico de la enfermedad ha sido evaluado múltiples veces; y si bien existe compatibilidad monetaria en las pérdidas, suelen diferir en el impacto en las marranas, que contrasta desde un 12% (Neumann *et al.*, 2005) hasta un 46% de las pérdidas totales (Holtkamp *et al.*, 2012). La incidencia de lechones nacidos muertos puede llegar hasta 35%, y la tasa de aborto al 10% (Kahn *et al.*, 2007).

En promedio, los brotes de PRRS reducen la producción anual en 7.4% (Valdes-Donoso *et al.*, 2018); el número productivo decae hasta en 1.7-1.9 cerdos destetados/cerda/año (Nieuwenhuis *et al.*, 2012). La reducción dependerá principalmente de la naturaleza de la cepa infectada y el estatus de la granja (Valdes-Donoso *et al.*, 2018); por ello, es importante conocer las ventajas sanitarias y económicas que involucra la exposición temprana al virus en granjas infectadas cuyo riesgo de re-infección es alto (Nathues *et al.*, 2018).

### **Situación en Sudamérica**

Un estudio retrospectivo demostró que la especie americana de vPRRS (vPRRS-2) ha estado infectando a los cerdos en Uruguay desde 2011 (OIE, 2018; Ramos *et al.*,

2018). Las cepas uruguayas comparten antecesoros comunes con las cepas norteamericanas, pero son distantes genéticamente de las vacunas comerciales así como de otras estirpes de origen sudamericano.

Ecuador era considerado un país libre de la enfermedad; sin embargo, en abril de 2017 se realizó el primer reporte de la presencia del virus, en una granja de 469 animales (OIE, 2018). En 1999 se reportó por primera vez en Chile la presencia de la especie americana del vPRRS, fue declarado libre de vPRRS en 2009, pero en octubre de 2013 fue reportado nuevamente. El análisis sugirió que los aislados chilenos de 2013 y 2015 tenían un antecesor común, la secuencia PRRSV2/Indiana/XW079/2013. Así mismo, los resultados sugieren que las estirpes virales chilenas de 2013 son diferentes a las aisladas en el plan de erradicación 2000-2007 (~85% de identidad nucleotídica), indicando una nueva introducción viral (Neira *et al.*, 2017).

La especie americana de vPRRS fue descrita por primera vez en Colombia en 1996. Se presume que la fuente del brote reportado entre 2012 y 2013 fue la importación de cerdos; además, el estudio filogenético reveló el origen vacunal de las secuencias colombianas. Los aislados están cercanamente relacionados al linaje 5, donde se encuentra el prototipo representativo VR2332; así mismo, revelan una similitud nucleotídica del ORF5 del 91.2 al 99.8% (ACP, 2013). La tasa de variabilidad del virus en Colombia se ha mantenido baja hasta el momento, debido, probablemente, a la prohibición oficial de la vacuna en 2014 (ACP, 2013).

Los primeros brotes de vPRRS en Venezuela fueron descritos en 1996; sin embargo, el primer reporte oficial se realizó en 1998 (Rolo *et al.*, 1998). Estudios serológicos han demostrado una seroprevalencia entre 44.8 y 90% (Díaz *et al.*, 1998; Mejía *et al.*, 2012). En Argentina, dado que no se ha reportado la presencia del vPRRS desde 2004, la vacuna-

ción está prohibida; sin embargo, ante la reciente aparición del vPRRS en Uruguay, SENASA ha instaurado una serie de medidas preventivas frente al posible ingreso de la enfermedad (OIE, 2018). La situación en Brasil es similar, la seroprevalencia obtenida en varias zonas del país ha sido menor al 1%, el virus no se ha logrado aislar, no se han reportado epidemias y no existe presentación clínica de PRRS (Zeman *et al.*, 1993; Ciacci-Zanella *et al.*, 2004; Mogollón *et al.*, 2006; OIE, 2018).

### Situación en Perú

El primer estudio serológico del vPRRS señala una prevalencia inicial del 13.6% en granjas tecnificadas (Alegria *et al.*, 1998). Años después Calcina *et al.* (2014) demostraron que la seroprevalencia en los cerdos de engorde y acabado en granjas seropositivas estaba cercana al 100%. Recientemente, un estudio realizado por SENASA entre 2015 y 2016, concluye que la seroprevalencia del vPRRS en el país es de 17.3%, siendo Lima el departamento con mayor prevalencia (62.2%) (Quevedo *et al.*, 2018).

El primer aislamiento y detección molecular del virus en el país se realizó en animales asintomáticos, en los que se llegó a identificar al genotipo europeo del vPRRS mediante RT-PCR convencional (Ramírez *et al.*, 2013). Un estudio más reciente, realizado por Ramírez *et al.* (2019), basado en el análisis filogenético del gen ORF5, evidencia la estrecha relación filogenética con la cepa IA/2014/NADC34 altamente virulenta y de origen norteamericano, que además señala un patrón RFLP 1-7-4, tal como ha sido reportado en otras cepas de origen sudamericano. El estudio señala, además, una identidad nucleotídica del 97 al 99%, mostrando una escasa variabilidad entre ellas.

Si bien es cierto, el análisis nucleotídico del ORF5 brinda información valiosa de las variaciones genéticas potenciales, solo el aná-

lisis del genoma completo de las estirpes aisladas permitirá consignar las mutaciones nucleotídicas y aminoacídicas, y su impacto global en el comportamiento del virus. A pesar de los grandes esfuerzos que hacen el SENASA (Servicio Nacional de Sanidad Agraria), la Asociación Peruana de Porcicultores (ASOPORCI) y la Academia, queda aún un largo camino por recorrer en la investigación de este agente viral de gran impacto económico para la industria porcina nacional.

#### LITERATURA CITADA

1. **[ACP] Asociación Colombiana de Porcicultores. 2013.** Programa de control y monitoreo para la enfermedad del síndrome reproductivo y respiratorio porcino-PRRS. Bogotá: ACP. Área Técnica. 41 p.
2. **Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, Kropinski AM, et al. 2017.** Changes to taxonomy and the international code of virus classification and nomenclature ratified by the international committee on taxonomy of viruses. *Arch Virol* 162: 2505-2538. doi: 10.1007/s00705-017-3358-5
3. **Alegria ME, Rivera H, Manchego A. 1998.** Evidencia del virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino de crianza tecnificada. *Rev Inv Pec* 9: 53-58.
4. **Allende R, Laegreid WW, Kutish GF, Galeota JA, Wills RW, Osorio FA. 2000.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: description of persistence in individual pigs upon experimental infection. *J Virol* 74: 10834-10837. doi: 10.1128/JVI.74.22.10834-10837.2000
5. **Allende R, Lewis TL, Lu Z, Rock DL, Kutish GF, Ali A, Doster AR, et al. 1999.** North American and European porcine reproductive and respiratory syndrome viruses differ in non-structural protein coding regions. *J Gen Virol* 80: 307-315. doi: 10.1099/0022-1317-80-2-307
6. **Batista L, Pijoan C, Torremorell M. 2002.** Experimental injection of gilts with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) during acclimatization. *J Swine Health Prod* 10: 147-150
7. **Bautista EM, Molitor TW. 1997.** Cell-mediated immunity to porcine reproductive and respiratory syndrome virus in swine. *Viral Immunol* 10: 83-94. doi: 10.1089/vim.1997.10.83
8. **Brinton MA, Gulyaeva A, Balasuriya UBR, Dunowska M, Faaberg KS, Goldberg T, et al. 2017.** ICTV taxonomic proposal 2017.012S. In: Expansion of the rank structure of the family Arteriviridae and renaming its taxa. [Internet]. Available in: [https://talk.ictvonline.org//taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode\\_id=201851833](https://talk.ictvonline.org//taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201851833)
9. **Brockmeier SL, Palmer MV, Bolin SR. 2000.** Effects of intranasal inoculation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, Bordetella bronchiseptica, or a combination of both organisms in pigs. *Am J Vet Res* 61: 892-899. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.892
10. **Calcina J, Rivera H, Ramírez M, More J, Arroyo G, Acosta F, Manchego A. 2014.** Cinética de anticuerpos contra el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino durante las etapas de recría, engorde y acabado en una granja de Lima. *Rev Inv Vet Perú* 25: 88-94. doi: 10.15381/rivep.v25i1.8472
11. **Chang CC, Yoon KJ, Zimmerman JJ, Harmon KM, Dixon PM, Dvorak CMT, Murtaugh MP. 2002.** Evolution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus during sequential passages in pigs. *J Virol* 76: 4750-4763. doi: 10.1128/JVI.76.10.4750-4763.2002
12. **Charerntantanakul W, Rattree P, Roth JA. 2006.** Effects of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-

- infected antigen-presenting cells on T cell activation and antiviral cytokine production. *Viral Immunol* 19: 646-661. doi: 10.1089/vim.2006.19.646
13. **Charpin C, Mahé S, Keranflec'h A, Belloc C, Cariolet R, Le Potier MF, Rose N. 2012.** Infectiousness of pigs infected by the Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus (PRRSV) is time-dependent. *Vet Res* 43: 69. doi: 10.1186/1297-9716-43-69
  14. **Chen Z, Zhou X, Lunney JK, Lawson S, Sun Z, Brown E, Christopher-Hennings J, et al. 2010.** Immunodominant epitopes in nsp2 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus are dispensable for replication but play an important role in modulation of the host immune response. *J Gen Virol* 91: 1047-1057. doi: 10.1099/vir.0.016212-0
  15. **Cho JG, Dee SA. 2006.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Theriogenology* 66: 655-662. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.04.024
  16. **Christopher-Hennings J, Faaberg KS, Murtaugh MP, Nelson EA, Roof MB, Vaughn EM, et al. 2002.** Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) diagnostics: interpretation and limitations. *J Swine Health Prod* 10: 213-218.
  17. **Ciacchi-Zanella JR, Trombetta C, Vargas I, Costa DEMD. 2004.** Lack of evidence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection in domestic swine in Brazil. *Cienc Rural* 34: 449-455. doi: 10.1590/S0103-84782004000200018
  18. **Conzelmann KK, Visser N, Van Woensel P, Thiel HJ. 1993.** Molecular characterization of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, a member of the arterivirus group. *Virology* 193: 329-339. doi: 10.1006/viro.-1993.1129
  19. **Dea S, Gagnon CA, Mardassi H, Pirzadeh B, Rogan D. 2000.** Current knowledge on the structural proteins of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus: comparison of the North American and European isolates. *Arch Virol* 145: 659-688. doi: 10.1007/s007050050662
  20. **Díaz CT, Sogbe E, Boulanger A, Rodríguez C. 1998.** Porcine reproductive and respiratory syndrome. Tissue antigen detection in Venezuela. Clinical, pathological and serological aspects. In: *Proc 15<sup>th</sup> IPVS Congress*. Birmingham: International Pig Veterinary Society Congress.
  21. **Dokland T. 2010.** The structural biology of PRRSV. *Virus Res* 154: 86-97. doi: 10.1016/j.virusres.2010.07.029
  22. **Feng WH, Laster SM, Tompkins M, Brown T, Xu JS, Altier C, Gómez W, et al. 2001.** *In utero* infection by porcine reproductive and respiratory syndrome virus is sufficient to increase susceptibility of piglets to challenge by *Streptococcus suis* type II. *J Virol* 75: 4889-4895. doi: 10.1128/JVI.75.10.4889-4895.2001
  23. **Guo Z, Chen X, Li, Rui, Qiao S, Zhang G. 2018.** The prevalent status and genetic diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in China: a molecular epidemiological perspective. *Virol J* 15: 2. doi: 10.1186/s12985-017-0910-6
  24. **Harding JC, Ladinig A, Novakovic P, Detmer SE, Wilkinson JM, Yang T, Lunney JK, et al. 2017.** Novel insights into host responses and reproductive pathophysiology of porcine reproductive and respiratory syndrome caused by VPRRS-2. *Vet Microbiol* 209: 114-123. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.02.019
  25. **Harms PA, Sorden SD, Halbur PG, Bolin SR, Lager KM, Morozov I, Paul PS. 2001.** Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Pathol* 38: 528-539. doi: 10.1354/vp.38-5-528
  26. **Holck JT, Polson DD. 2003.** The financial impact of PRRS virus. In: *Zimmerman JJ, Yoon KJ, Neuman E,*

- Benfield DA, National Pork Board (eds). The porcine reproductive and respiratory syndrome compendium. 2<sup>nd</sup> ed. Iowa: National Pork Board. p 47-54.
27. **Holtkamp DJ, Kliebenstein JB, Zimmerman JJ, Neumann E, Rotto H, Yoder T, Wang Ch, et al. 2012.** Economic analysis of PRRS virus elimination from a herd. *Animal Industry Report* 658: 10.
  28. **ICTV. 2018.** Washington: International Committee on Taxonomy of Viruses. [Internet]. Available in: [https://talk-ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/220/arteriviridae](https://talk-ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/220/arteriviridae)
  29. **Johnson CR, Griggs TF, Gnanandraajah J, Murtaugh MP. 2011.** Novel structural protein in porcine reproductive and respiratory syndrome virus encoded by an alternative ORF5 present in all arteriviruses. *J Gen Virol* 92: 1107-1116. doi: 10.1099/vir.0.030213-0
  30. **Joo HS, Park BK, Dee SA, Pijoan C. 1997.** Indirect fluorescent IgM antibody response of pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Microbiol* 55: 303-307. doi: 10.1016/s0378-1135(96)01332-6
  31. **Kahn CM, Line S, Allen DG. 2007.** Manual Merck de veterinaria. 6<sup>a</sup> ed. Barcelona: Oceano. 1362 p.
  32. **Kane M, Golovkina T. 2010.** Common threads in persistent viral infections. *J Virol* 84: 4116-4123. doi: 10.1128/JVI.01905-09
  33. **Karniychuk UU, Geldhof M, Vanhee M, Van Doorselaere J, Saveleva TA, Nauwynck HJ. 2010.** Pathogenesis and antigenic characterization of a new East European subtype 3 porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate. *BMC Vet Res* 6: 30. doi: 10.1186/1746-6148-6-30
  34. **Karniychuk UU, Nauwynck HJ. 2009.** Quantitative changes of sialoadhesin and CD163 positive macrophages in the implantation sites and organs of porcine embryos/fetuses during gestation. *Placenta* 30: 497-500. doi: 10.1016/j.placenta.2009.03.016
  35. **Key KF, Haqshenas G, Guenette DK, Swenson SL, Toth TE, Meng XJ. 2001.** Genetic variation and phylogenetic analyses of the ORF5 gene of acute porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolates. *Vet Microbiol* 83: 249-263. doi: 10.1016/S0378-1135(01)-00427-8
  36. **Kittawornrat A, Prickett J, Wang C, Olsen C, Irwin C, Panyasing Y, Ballagi A, et al. 2012.** Detection of Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) antibodies in oral fluid specimens using a commercial PRRSV serum antibody enzyme-linked immunosorbent assay. *J Vet Diagn Invest* 24: 262-269. doi: 10.1177/10406-38711435679
  37. **Knowles NJ, Siddell SG. 2016.** *ICTV taxonomic proposal 2016.020a-acS.-A.v2.Arteriviridae\_rev*. In: The family - Arteriviridae replace the single existing genus, Arterivirus, by 5 new genera: *Equarterivirus, Porarterivirus, Simarterivirus, Diparterivirus, Nesarterivirus*. [Internet]. Available in: [http://www.ictv.global/proposals-16/2016.020a-acS.A.v2.Arteriviridae\\_rev.pdf](http://www.ictv.global/proposals-16/2016.020a-acS.A.v2.Arteriviridae_rev.pdf)
  38. **Kuhn JH, Lauck M, Bailey AL, Shchetinin AM, Vishnevskaya TV, Bào Y, Tamoufe U, et al. 2016.** Reorganization and expansion of the nidoviral family Arteriviridae. *Arch Virol* 161: 755-768. doi: 10.1007/s00705-015-2672-z
  39. **Kvisgaard LK, Larsen LE, Hjulsager CK, Botner A, Rathkjen PH, Heegard PMH, Bisgaard JP, Nielsen J, Hansen MS. 2017.** Genetic and biological characterization of a Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus 2 (PRRSV-2) causing significant clinical disease in the field. *Vet Microbiol* 211: 74-83. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.10.001
  40. **Lager KM, Halbur PG. 1996.** Gross and microscopic lesions in porcine fetuses infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Vet Diagn Invest* 8: 275-282. doi: 10.1177/1040638-79600800301

41. **Le Gall A, Legeay O, Bourhy H, Arnauld C, Albina E, Jestin A. 1998.** Molecular variation in the nucleoprotein gene (ORF7) of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Virus Res* 54: 9-21. doi: 10.1016/S0168-1702(97)00146-9
42. **Liu J, Zhou X, Zhai J, Wei C, Dai A, Yang X, Luo M. 2017.** Recombination in JXA1-R vaccine and NADC30-like strain of porcine reproductive and respiratory syndrome viruses. *Vet Microbiol* 204: 110-120. doi:10.1016/j.vetmic.2017.04.017
43. **López WA, Angulo J, Zimmerman JJ, Linhares DC. 2018.** Porcine reproductive and respiratory syndrome monitoring in breeding herds using processing fluids. *J Swine Health Prod* 26: 146-150.
44. **López OJ, Oliveira MF, Garcia EA, Kwon BJ, Doster A, Osorio FA. 2007.** Protection against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection through passive transfer of PRRSV-neutralizing antibodies is dose dependent. *Clin Vaccine Immunol* 14: 269-275. doi: 10.1128/CVI.00304-06
45. **López OJ, Osorio FA. 2004.** Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. *Vet Immunol Immunop* 102: 155-163. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.09.005
46. **Lu WH, Tun HM, Sun BL, Mo J, Zhou QF, Deng YX, Xie QM; Bi YZ; Leung FC; Ma JY. 2015.** Re-emerging of porcine respiratory and reproductive syndrome virus (lineage 3) and increased pathogenicity after genomic recombination with vaccine variant. *Vet Microbiol* 175: 332-340. doi:10.1016/j.vetmic.-2014.11.016
47. **Lunney JK, Fang Y, Ladinig A, Chen N, Li Y, Rowland B, Renukaradhya GJ. 2016.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): pathogenesis and interaction with the immune system. *Annu Rev Anim Biosci* 4: 129-154. doi: 10.1146/annurev-animal-022114-111025
48. **Martín-Valls GE, Hidalgo M, Cano E, Mateu E. 2018.** Testing of umbilical cords by real time PCR is suitable for assessing vertical transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus under field conditions. *Vet J* 234: 27-29. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.01.008
49. **MEJÍA SILVA W, CALATAYUD D, ZAPATA D, QUINTERO MORENO A, TORRES P, CHANGO M. 2012.** Seroprevalencia de la enfermedad de Aujeszky y del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS) en granjas porcinas del Municipio Mauroa del Estado Falcón. *Rev Cient-Fac Cien V* 22: 139-144.
50. **Meng XJ. 2000.** Heterogeneity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: implications for current vaccine efficacy and future vaccine development. *Vet Microbiol* 74: 309-329. doi: 10.1016/S0378-1135(00)00196-6
51. **Mengeling WL, Lager KM, Vorwald AC. 1994.** Temporal characterization of transplacental infection of porcine fetuses with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Am J Vet Res* 55: 1391-1398.
52. **Mogollón JD, Rincón MA, Peña NB, Lora AM. 2006.** Prevalencia serológica del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) en cerdos de explotaciones extensivas de Colombia. *Rev Fac Med Vet Zootec* 53: 33-41.
53. **Molina RM, Cha SH, Chittick W, Lawson S, Murtaugh MP, Nelson EA, Yoon KJ, et al. 2008.** Immune response against porcine reproductive and respiratory syndrome virus during acute and chronic infection. *Vet Immunol Immunop* 126: 283-292. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.08.002
54. **Morgan SB, Frossard JP, Pallares FJ, Gough J, Stadejek T, Graham SP, Steinbach F, et al. 2014.** Pathology and virus distribution in the lung and lymphoid tissues of pigs experimentally inoculated with three distinct Type 1 PRRS virus isolates of varying pathogenicity *Transbound Emerg Dis* 63: 285-295. doi: 10.1111/tbed.12272

55. **Murtaugh MP, Elam MR, Kakach LT. 1995.** Comparison of the structural protein coding sequences of the VR-2332 and Lelystad virus strains of the PRRS virus. *Arch Virol* 140: 1451-1460. doi: 10.1007/BF01322671
56. **Murtaugh MP, Harding J. 2003.** PRRSV genomics: application to a field investigation. In: Proc of the Allen D. Leman Swine Conference. Minnesota, USA.
57. **Murtaugh MP, Xiao Z, Zuckermann F. 2002.** Immunological responses of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Viral Immunol* 15: 533-547. doi: 10.1089/088282402320914485
58. **Nathues H, Alarcon P, Rushton J, Jolie R, Fiebig K, Jimenez M, Geurts V, Nathues C. 2018.** Modelling the economic efficiency of using different strategies to control Porcine Reproductive & Respiratory Syndrome at herd level. *Prev Vet Med* 152: 89-102. doi: 10.1016/j.prevetmed.2018.02.005
59. **Neira V, Brito B, Mena J, Culhane M, Apel MI, Max V, Perez P, et al. 2017.** Epidemiological investigations of the introduction of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Chile, 2013-2015. *Plos One* 12: e0181569. doi: 10.1371/journal.pone.0181569
60. **Nelson EA, Christopher-Hennings J, Benfield DA. 1994.** Serum immune responses to the proteins of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. *J Vet Diagn Invest* 6: 410-415. doi: 10.1177/104063879400600402
61. **Neumann EJ, Kliebenstein JB, Johnson CD, Mabry JW, Bush EJ, Seitzinger AH, et al. 2005.** Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome on swine production in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 227: 385-392. doi: 10.2460/javma.2005.227.385
62. **Nguyen KB, Salazar-Mather TP, Dalod MY, Van Deusen JB, Wei XQ, Liew FY, Caligiuri MA, et al. 2002.** Coordinated and distinct roles for IFN- $\alpha\beta$ , IL-12, and IL-15 regulation of NK cell responses to viral infection. *J Immunol* 169: 4279-4287. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4279
63. **Nieuwenhuis N, Duinhof TF, Van Nes A. 2012.** Economic analysis of outbreaks of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in nine sow herds. *Vet Rec* 170: 225-225. doi: 10.1136/vr.100101
64. **[OIE] World Organisation of Animal Health. S.f.** World Animal Health Information Database (WAHIS) [Internet] Available in: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/statuslist](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/statuslist)
65. **Ostrowski M, Galeota JA, Jar AM, Platt KB, Osorio FA, López OJ. 2002.** Identification of neutralizing and nonneutralizing epitopes in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 ectodomain. *J Virol* 76: 4241-4250. doi: 10.1128/JVI.76.13.6863.2002
66. **Quevedo M, Mantilla J, Portilla K, Villacaqui R, Rivera H. 2018.** Seroprevalencia del virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino en cerdos de crianza no tecnificada del Perú. *Rev Inv Vet Perú* 29: 643-651. doi: 10.15381/rivep.v29i2.14497
67. **Ramírez M, Bauermann FV, Navarro D, Rojas M, Manchego A, Nelson EA, Diel DG, et al. 2019.** Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) 1 7 4 type strains in Peru. *Transbound Emerg Dis* 66: 1107-1113. doi: 10.1111/tbed.13134
68. **Ramírez M, Rivera H, Manchego A, More J, Chiok KL. 2013.** Aislamiento y genotipificación del virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (VPRRS) en granjas seropositivas de las provincias de Lima y Arequipa, Perú. *Rev Inv Vet Perú* 24: 222-232. doi: 10.15381/rivep.v24i2.2512
69. **Ramos N, Mirazo S, Castro G, Cabrera K, Osorio F, Arbiza J. 2018.** First-time detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSv) infection in Uruguay. *Transbound Emerg Dis* 65: 352-356. doi: 10.1111/tbed.12813.

70. **Randall RE, Griffin DE. 2017.** Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol* 23: 35-42. doi: 10.1016/j.coviro.2017.03.001
71. **Renukaradhya GJ, Alekseev K, Jung K, Fang Y, Saif LJ. 2010.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced immunosuppression exacerbates the inflammatory response to porcine respiratory coronavirus in pigs. *Viral Immunol* 23: 457-466. doi: 10.1089/vim.2010.0051
72. **Renukaradhya GJ, Meng, XJ, Calvert JG, Roof M, Lager KM. 2015.** Inactivated and subunit vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome: current status and future direction. *Vaccine* 33: 3065-3072. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.102
73. **Rolo M, López N, Palencia L, Sinfuentes S, Martínez J, Sandoval A. 1998.** The seroprevalence of porcine reproductive and respiratory syndrome in Venezuela. In: Proc 15<sup>th</sup> IPVS Congress. Birmingham: International Pig Veterinary Society Congress.
74. **Rotolo ML, Giménez-Lirola L, Ji J, Magtoto R, Henao-Díaz YA, Wang C, Baum DH, et al. 2018.** Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-specific IgM-IgA in oral fluid samples reveals PRRSV infection in the presence of maternal antibody. *Vet Microbiol* 214: 13-20. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.11.011
75. **Rovira Albert, Clement T, Christopher-Hennings J, Thompson B, Engle M, Reiks D, Muñoz-Zanzi C, et al. 2007.** Evaluation of the sensitivity of reverse-transcription polymerase chain reaction to detect porcine reproductive and respiratory syndrome virus on individual and pooled samples from boars. *J Vet Diagn Invest* 19: 502-509. doi: 10.1177/104063870701900507
76. **Rowland RR. 2010.** The interaction between VPRRS and the late gestation pig fetus. *Virus Res* 154: 114-222. doi: 10.1016/j.virusres.2010.09.001
77. **Scortti M, Prieto C, Alvarez E, Simarro I, Castro JM. 2007.** Failure of an inactivated vaccine against porcine reproductive and respiratory syndrome to protect gilts against a heterologous challenge with PRRSV. *Vet Rec* 161: 809-813. doi: 10.1136/vr.161.24.809
78. **Shi M, Lam TTY, Hon CC, Murtaugh MP, Davies PR, Hui RK, Li J, et al. 2010.** Phylogeny-based evolutionary, demographical, and geographical dissection of North American type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome viruses. *J Virol* 84: 8700-8711. doi: 10.1128/JVI.02551-09
79. **Snijder EJ, Kikkert M, Fang Y. 2013.** Arterivirus molecular biology and pathogenesis. *J Gen Virol* 94: 2141-2163. doi: 10.1099/vir.0.056341-0
80. **Snijder EJ, Meulenberg JJ. 1998.** The molecular biology of arteriviruses. *J Gen Virol* 79: 961-979. doi: 10.1099/0022-1317-79-5-961
81. **Solano GI, Segalés J, Collins JE, Molitor TW, Pijoan C. 1997.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (VPRRS) interaction with *Haemophilus parasuis*. *Vet Microbiol* 55: 247-257. doi: 10.1016/S0378-1135(96)-01325-9
82. **Spagnuolo-Weaver M, Walker IW, McNeilly F, Calvert V, Graham D, Burns K, Adair BM, et al. 1998.** The reverse transcription polymerase chain reaction for the diagnosis of porcine reproductive and respiratory syndrome: comparison with virus isolation and serology. *Vet Microbiol* 62: 207-215. doi: 10.1016/S0378-1135(98)00212-0
83. **Stadejek T, Larsen LE, Podgórska K, Botner A, Botti S, Dolka I, Fabisiak M, et al. 2017.** Pathogenicity of three genetically diverse strains of VPRRS Type 1 in specific pathogen free pigs. *Vet Microbiol* 209: 13-19. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.05.011

84. **Suárez P, Diaz-Guerra M, Prieto C, Esteban M, Castro JM, Nieto A, Ortín J. 1996.** Open reading frame 5 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus as a cause of virus-induced apoptosis. *J Virol* 70: 2876-2882.
85. **Sun Y, Xue F, Guo Y, Ma M, Hao N, Zhang XJ, Lou Z, Li X, Rao Z. 2009.** Crystal structure of porcine reproductive and respiratory syndrome virus leader protease NSP1alpha. *J Virol* 83: 10931-10940. doi: 10.1128/JVI.02579-08
86. **Thacker E, Thanawongnuwech R. 2002.** Porcine respiratory disease complex. *Thai J Vet Med* 32:125-134.
87. **Thacker EL, Halbur PG, Ross RF, Thanawongnuwech R, Thacker BJ. 1999.** *Mycoplasma hyopneumoniae* potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced pneumonia. *J Clin Microbiol* 37: 620-627.
88. **Valdes-Donoso P, Alvarez J, Jarvis LS, Morrison RB, Perez AM. 2018.** Production losses from an endemic animal disease: porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) in selected Midwest US sow farms. *Front Vet Sci* 5: 102. doi: 10.3389/fvets.2018.00102
89. **Van der Linden IFA, Voermans JJM, Van der Linde-Bril EM, Bianchi ATJ, Steverink PJGM. 2003.** Virological kinetics and immunological responses to a porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection of pigs at different ages. *Vaccine* 21: 1952-1957. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00822-8
90. **Van Reeth K, Labarque G, Nauwynck H, Pensaert M. 1999.** Differential production of proinflammatory cytokines in the pig lung during different respiratory virus infections: correlations with pathogenicity. *Res Vet Sci* 67: 47-52. doi: 10.1053/rvsc.1998.0277
91. **Van Reeth K, Nauwynck H, Pensaert M. 1996.** Dual infections of feeder pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: a clinical and virological study. *Vet Microbiol* 48: 325-335. doi: 10.1016/0378-1135(95)00145-X
92. **Vu HL, Pattnaik AK, Osorio F. 2017.** Strategies to broaden the cross-protective efficacy of vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Microbiol* 206: 29–34. doi:10.1016/j.vetmic.2016.09.014
93. **Wensvoort G, De Kluyver EP, Luijze EA, Den Besten A, Harris L, Collins JE, Christianson WT, et al. 1992.** Antigenic comparison of Lelystad virus and swine infertility and respiratory syndrome (SIRS) virus. *J Vet Diagn Invest* 4: 134-138. doi: 0.1177/104063879200400203
94. **Wills RW, Doster AR, Galeota JA, Sur JH, Osorio FA. 2003.** Duration of infection and proportion of pigs persistently infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Clin Microbiol* 41: 58-62. doi: 10.1128/JCM.41.1.58-62.2003
95. **Wills RW, Zimmerman JJ, Yoon KJ, Swenson SL, McGinley MJ, Hill HT, Platt KB, et al. 1997.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: a persistent infection. *Vet Microbiol* 55: 231-240. doi: 10.1016/S0378-1135(96)01337-5
96. **Wu WH, Fang Y, Farwell R, Steffen-Bien M, Rowland RR, Christopher-Hennings J, Nelson EA. 2001.** A 10-kDa structural protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus encoded by ORF2b. *Virology* 287: 183-191. doi: 10.1006/viro.2001.1034
97. **Yang JS, Moon HJ, Lee CS, Park SJ, Song DS, Kang BK, Choi JU, Bong KP. 2008.** Elimination of porcine reproductive and respiratory syndrome virus from a seedstock breeding farm and a supplying boar stud by a modified test and removal method. *Vet Rec* 162: 33-337. doi: 10.1136/vr.162.11.333

98. **Yoon KJ, Zimmerman JJ, Swenson SL, McGinley MJ, Eernisse KA, Brevik A, Rhinehart LL, et al. 1995.** Characterization of the humoral immune response to porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection. *J Vet Diagn Invest* 7: 305-312. doi: 10.1177/104063879500700302
99. **Yun SI, Lee YM. 2013.** Overview: replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Microbiol* 51: 711-72. doi: 10.1007/s12275-013-3431-z
100. **Zeman D, Neiger R, Yaeger M, Nelson D, Beniield D, Leslie-Steen P, Thomson J. 1993.** Laboratory investigation of PRRS virus infection in three swine herds. *J Vet Diagn Invest* 5: 522-528. doi: 10.1177/104063879300-50044