

Influenza en cerdos, una enfermedad difícil de lidiar pero que puede controlarse

Jorge Garrido Mantilla

Guayaquil, Septiembre 2018



UNIVERSITY OF MINNESOTA

Driven to DiscoverSM

OVERVIEW

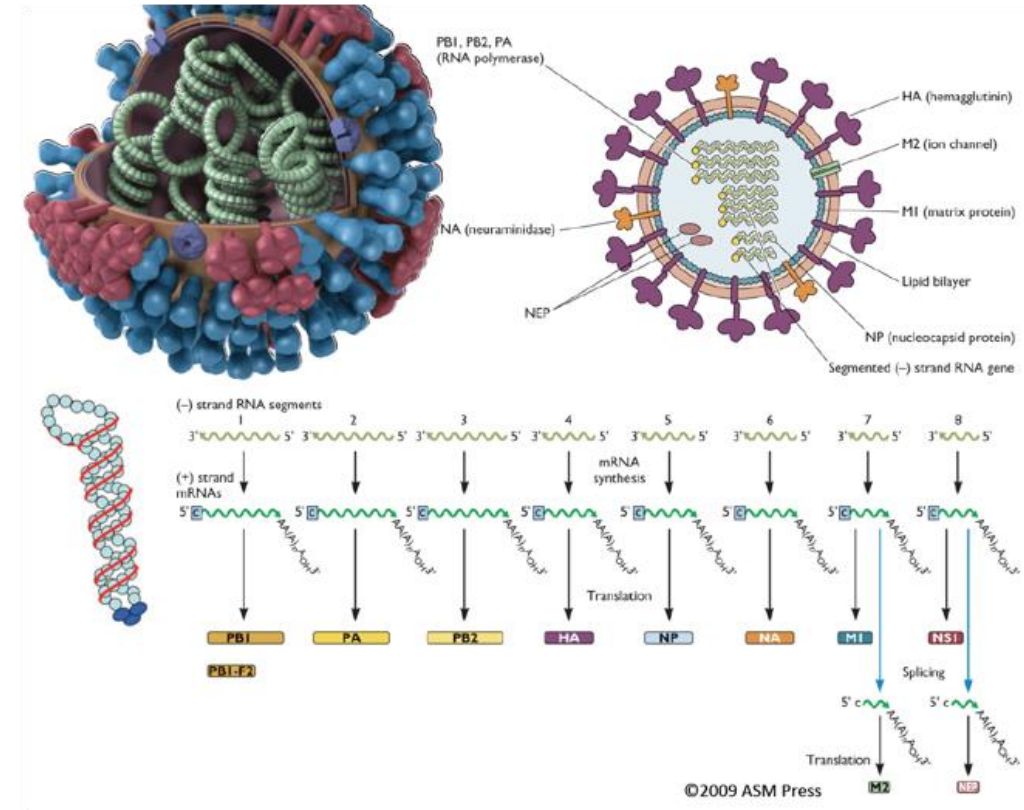
- Objetivos
- Introducción
- Importancia
- Transmisión
- Estudios
- Take home messages



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

El virus de influenza

- *Orthomyxoviridae*
 - RNA, genoma segmentado
 - Drift
 - Shift
 - 8 segmentos
 - HA – Hemagglutinin (fijarse a la célula)
 - NA – Neurominidase (salir de la célula)
- 4 tipos de Influenza
- Múltiples subtipos
 - H1N1, H1N2, H3N2 y variantes
- Causa enfermedad respiratoria en cerdos



Influenza genera impacto económico en producción

Table 1: Productivity and economic impact of SIV, PRRS, and *M hyopneumoniae*

Pathogen/combination	Difference from baseline in %MCT	Difference from baseline in ADG	Difference from baseline in loss per head placed
M hyo	2.15%	0.04	\$0.63
PRRS	1.68%	-0.11	\$5.57
SIV	1.87%	-0.04	\$3.23
PRRS and M hyo	5.43%**M**P	-0.14*M*P	\$9.69
PRRS and SIV	4.34%**S**P	-0.16**S	\$10.41
SIV and M hyo	3.46%**M*S	-0.18**S	\$10.12

** M,P,S = combinations vs. M/P/S; $P < 0.05$

* M,P,S = combinations vs. M/P/S; $P < 0.1$

Tara S. Donovan

Table 1: Performance comparison.

		Wt In	Wt Out	DOF	Mortality%	ADG	FC
System 1	Nursery	11.0	62.0	50.5	1.7	1.0	1.4
	Finisher	63.2	279.2	102.6	2.8	2.1	2.6
System 2	Nursery	12.6	55.5	48.8	2.7	0.9	1.6
	Finisher	56.3	284.9	114.9	4.7	2.0	2.7

Today, 0.1 FCR
wean to finish x 275
lbs gain x \$.10 / lb
feed = \$2.75 / pig
*Dr. Morrison

Dykhuys et al, Assessing production parameters and economic impact of swine influenza, PRRS and *Mycoplasma hyopneumoniae* on finishing pigs in a large production system

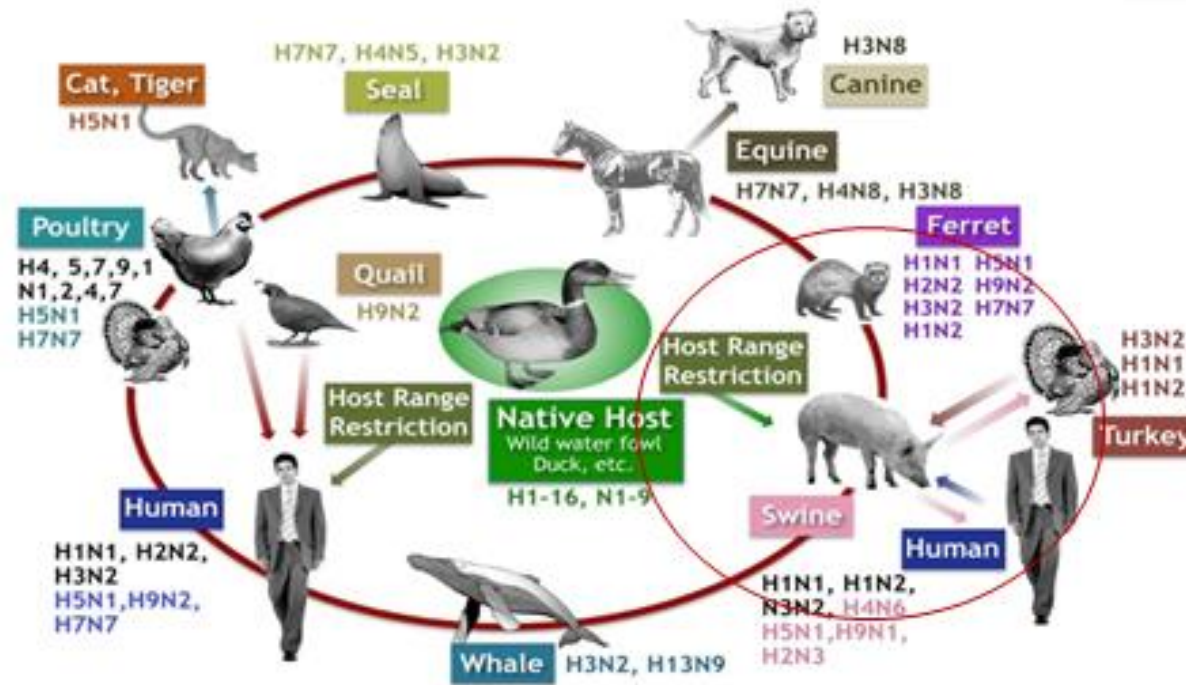
Donovan T. The role of influenza on growing pig performance



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

Influenza tiene implicaciones en salud pública

Influenza --- a shared disease



Adapted from : <http://www.medicalecology.org/diseases/influenza/influenza.htm#sec3>

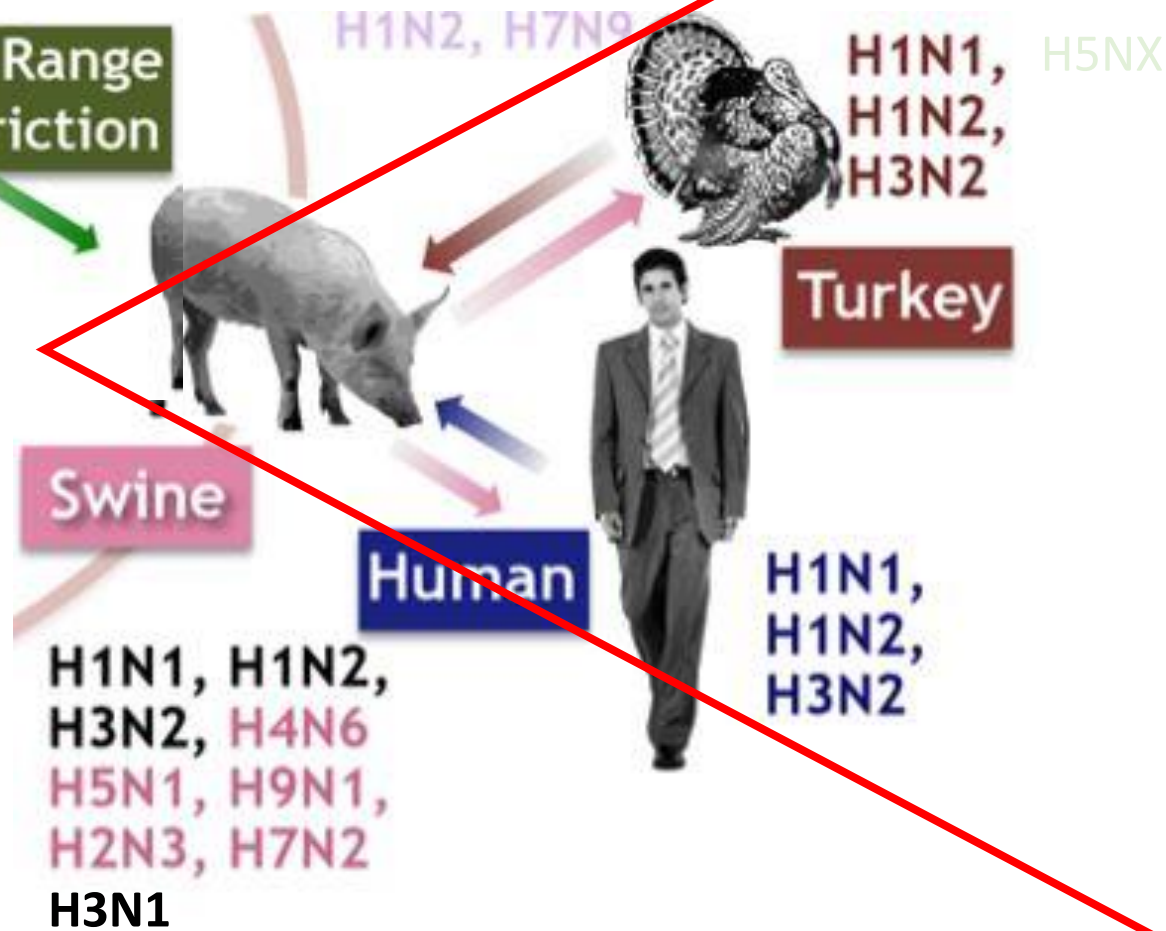
Common Flu Triad

R
E
S
E
R
V
O
I
R

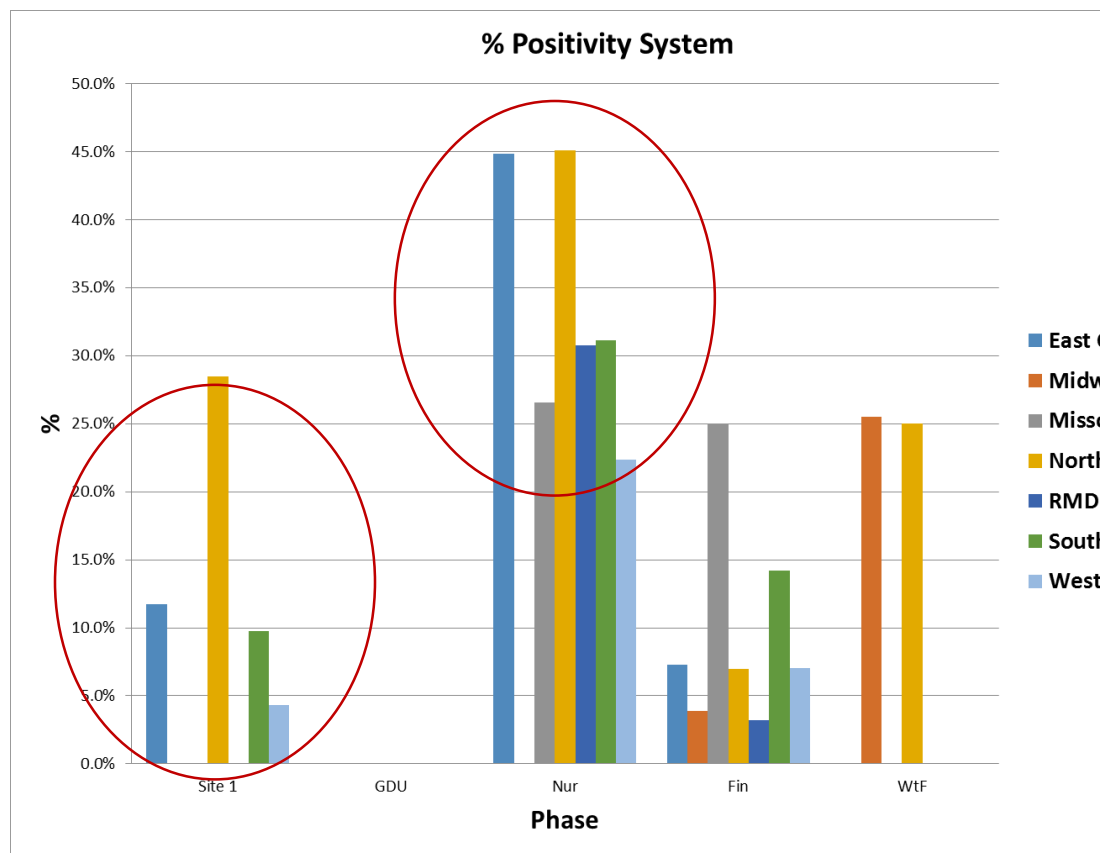


Host Range
Restriction

Native Host
Wild water fowl
Duck, etc.



Es común en granjas de cerdos?



70% de
los cerdos en
crecimiento
han sido
afectados por
influenza

A quién no le ha dado gripe alguna vez?

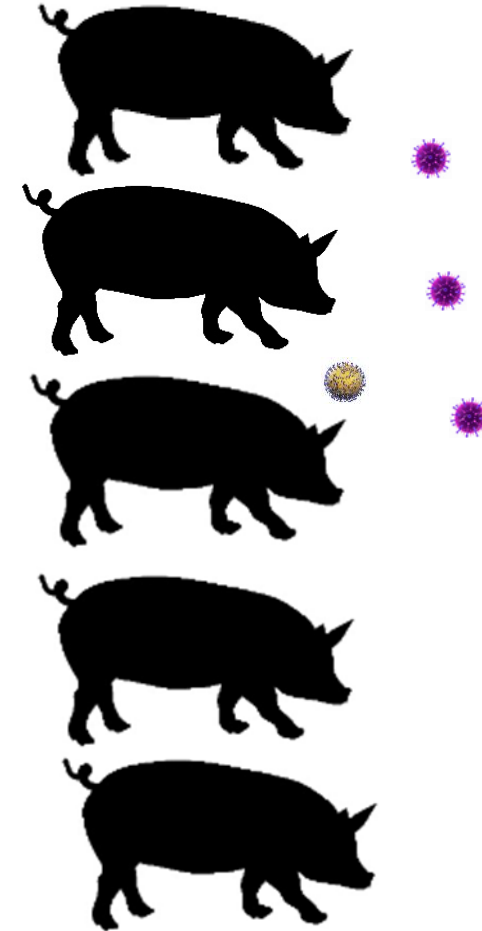
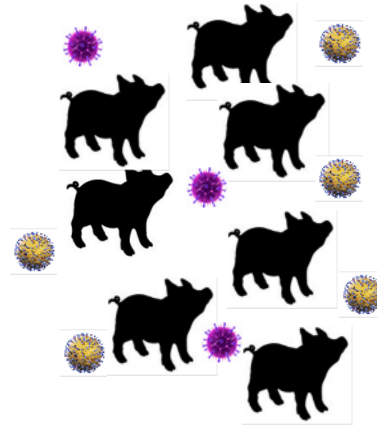
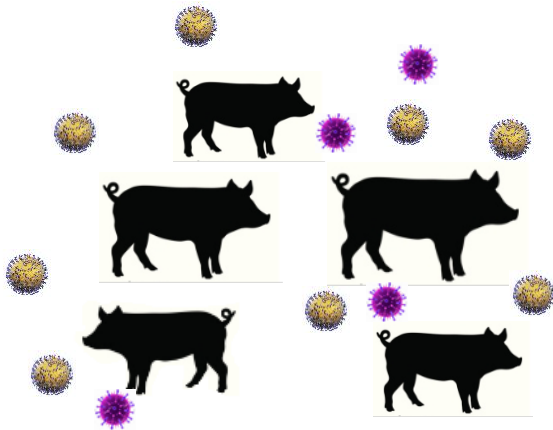


UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

Casi todas las granjas dieron positivo a influenza al menos una vez

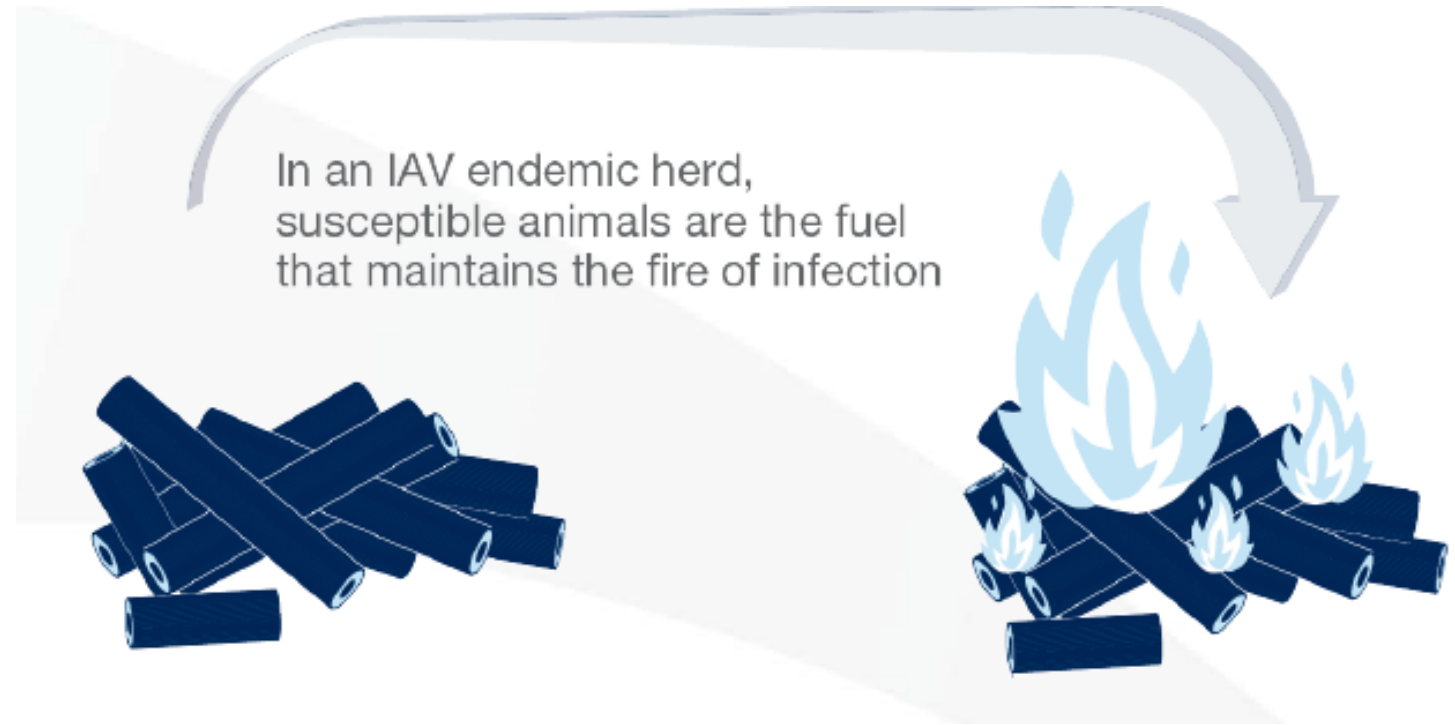
[illegible]

Poblaciones que mantienen y diseminan influenza



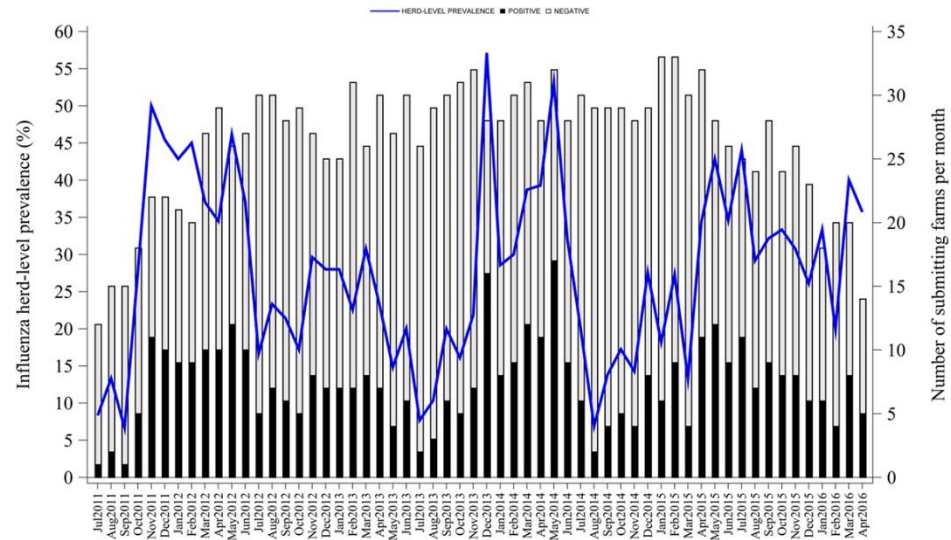
Influenza en granjas

- Lechones
- Reemplazos
- Mezcla de animales
- Flujos continuos



Influenza en granjas

Estacionalidad ?

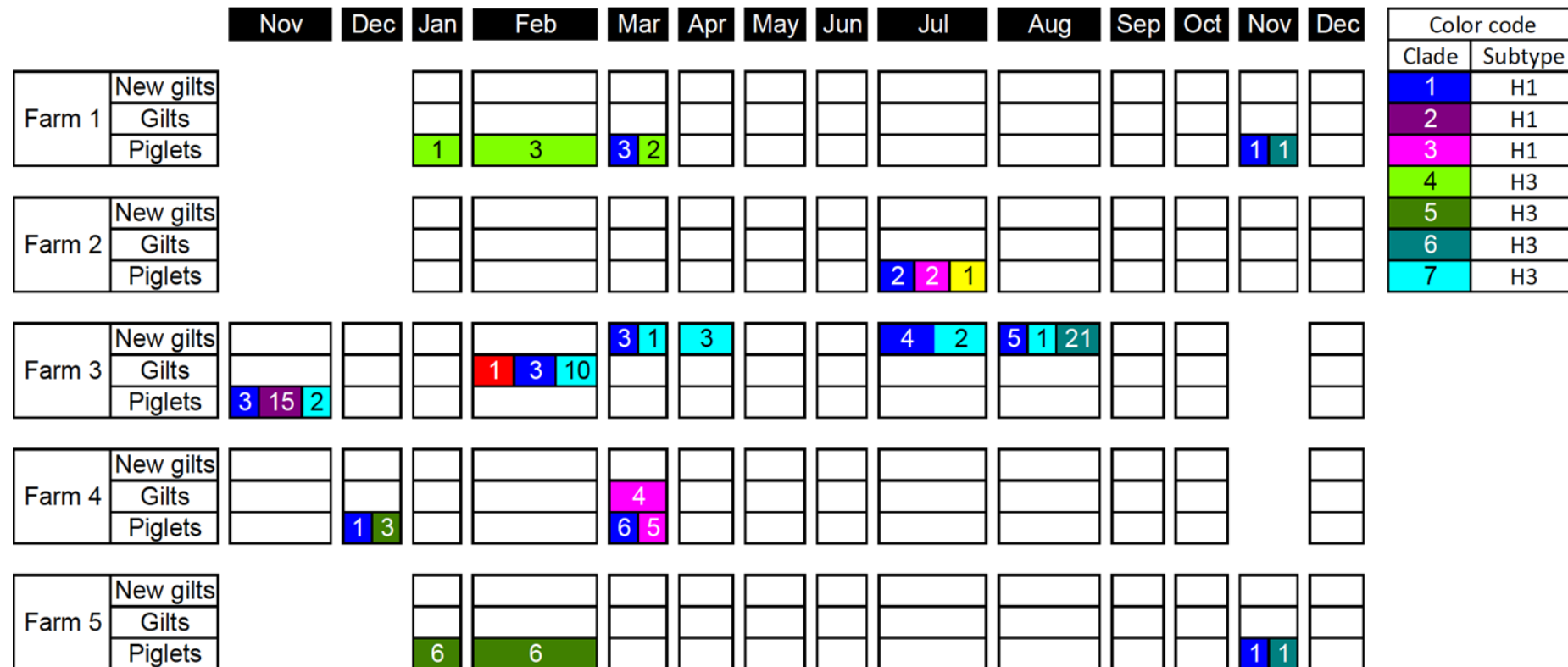


No!!

Es una
enfermedad
de tiempo
completo

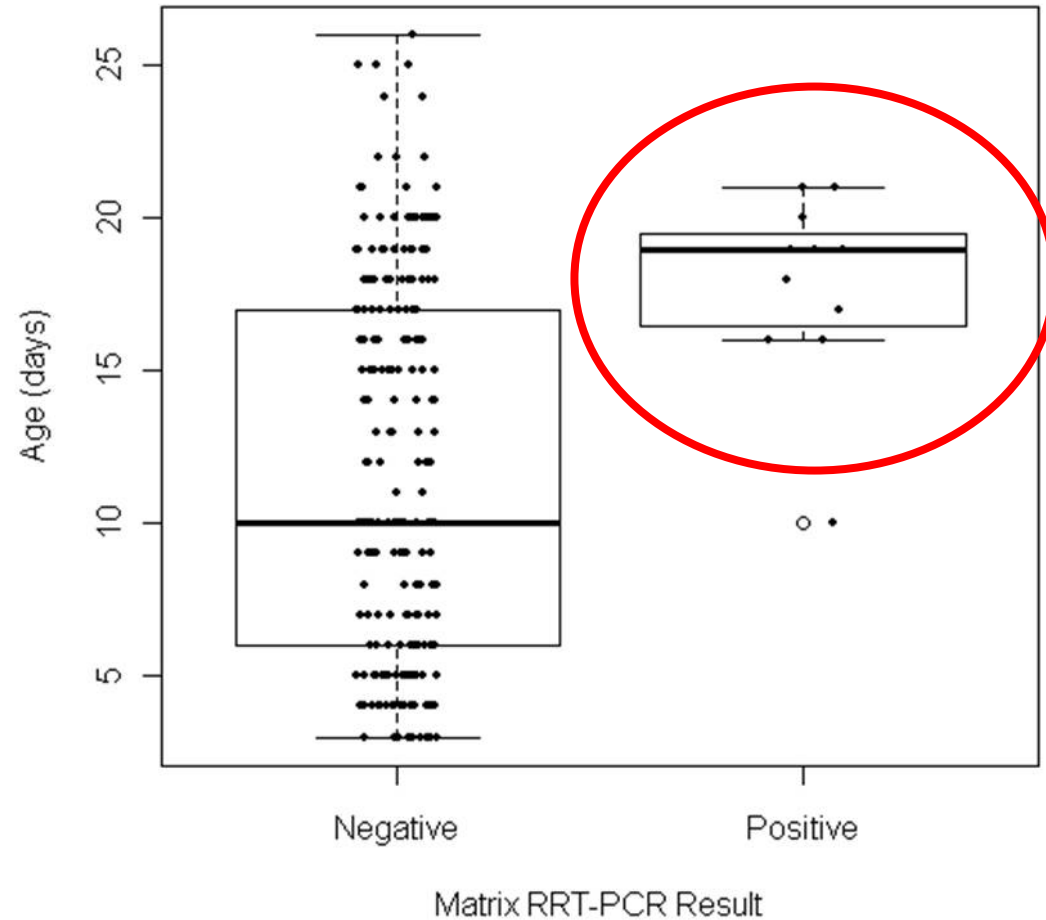
Influenza en granjas

Hay mas de un virus circulando



¿Cuándo se infectan los lechones?

~>2da semana de edad



La probabilidad de infección de influenza fue mas alta en aquellos lechones con signos clínicos

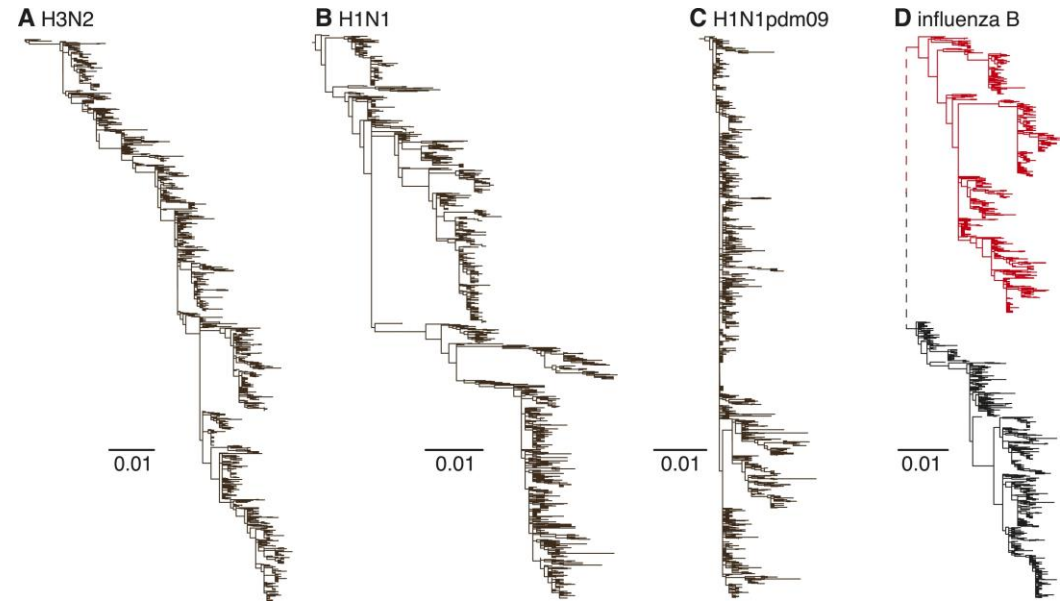
OR: 4.63

95% CI: 1.20–17.9

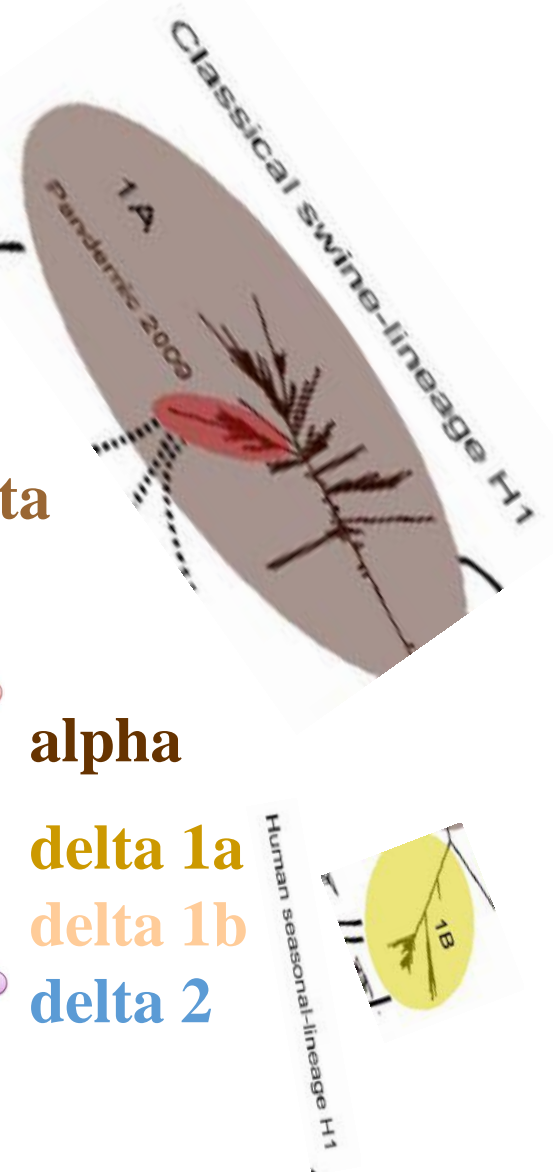
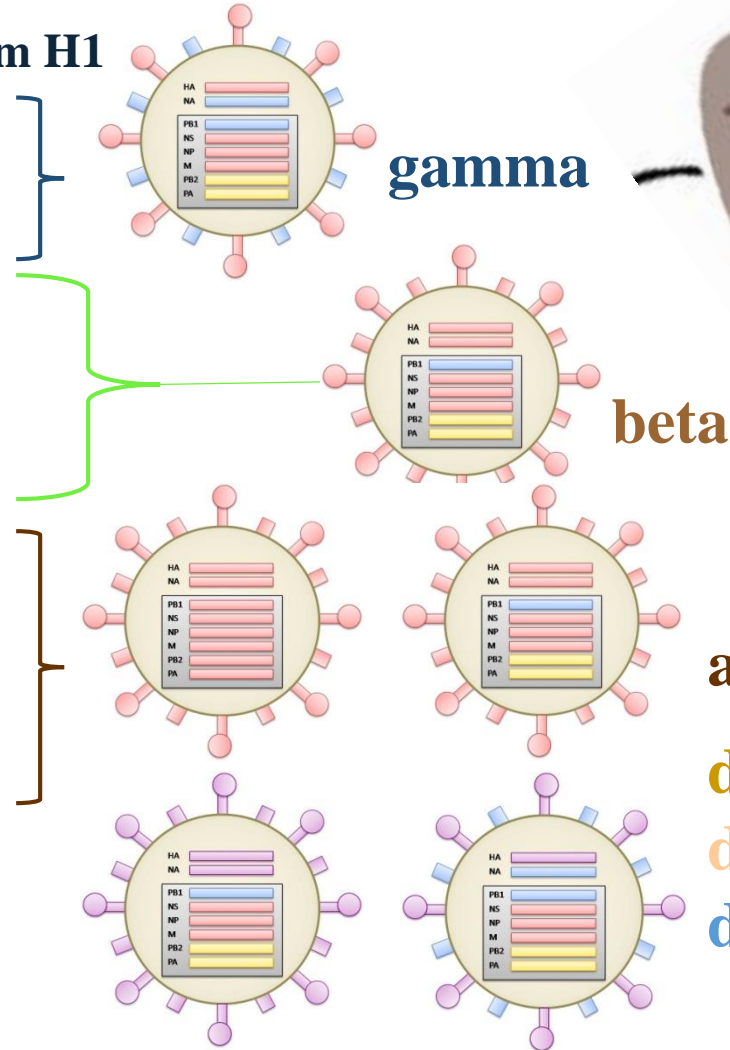
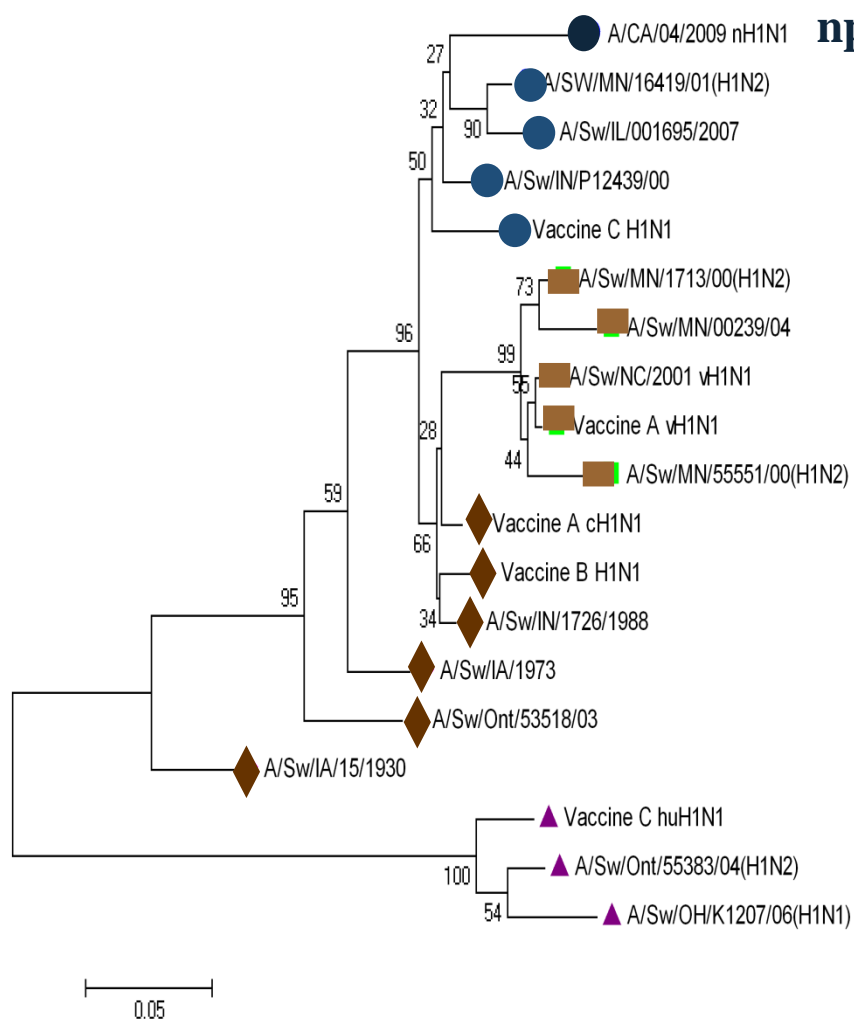


UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

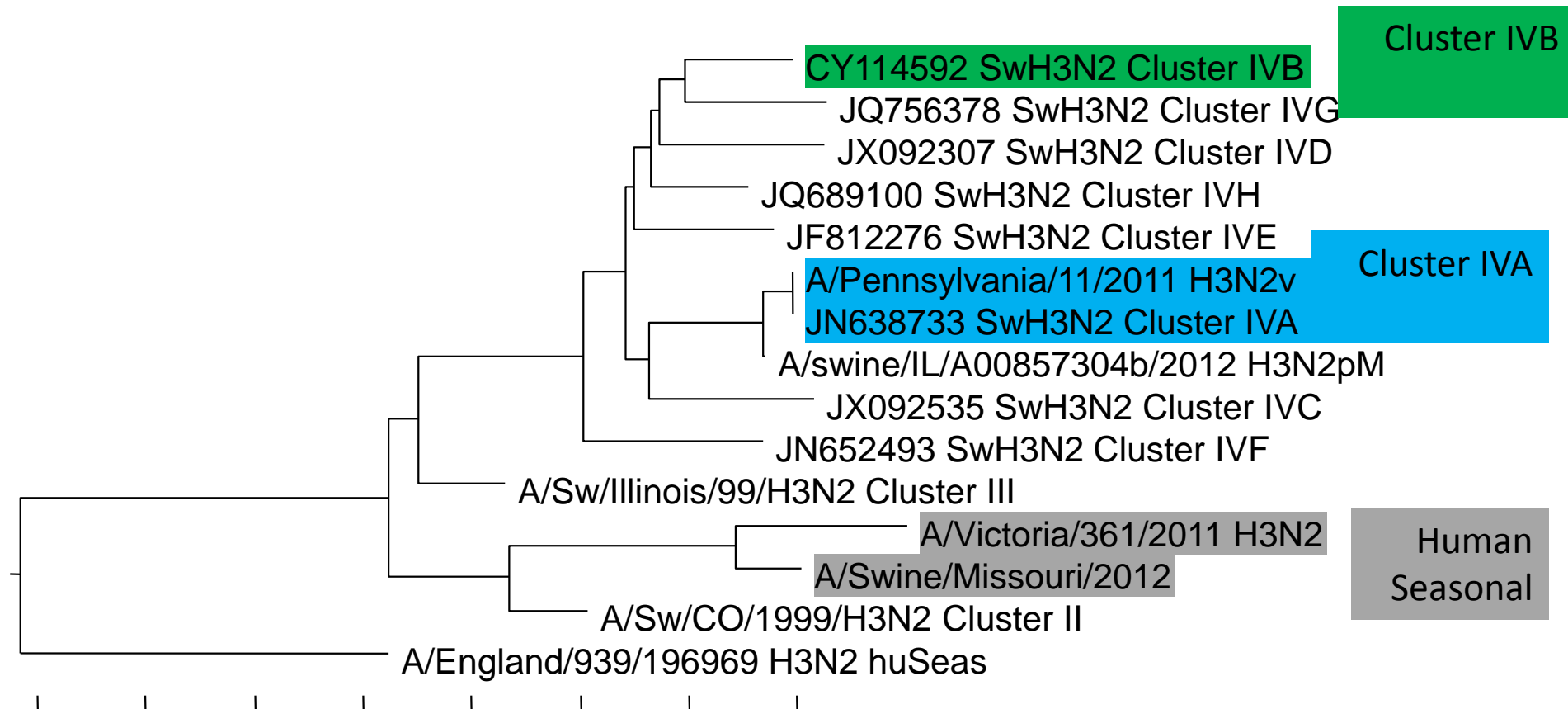
Influenza, existe clonalidad ?



Muchos tipos de virus H1N1 y H1N2



Algunos tipos de virus H3N2





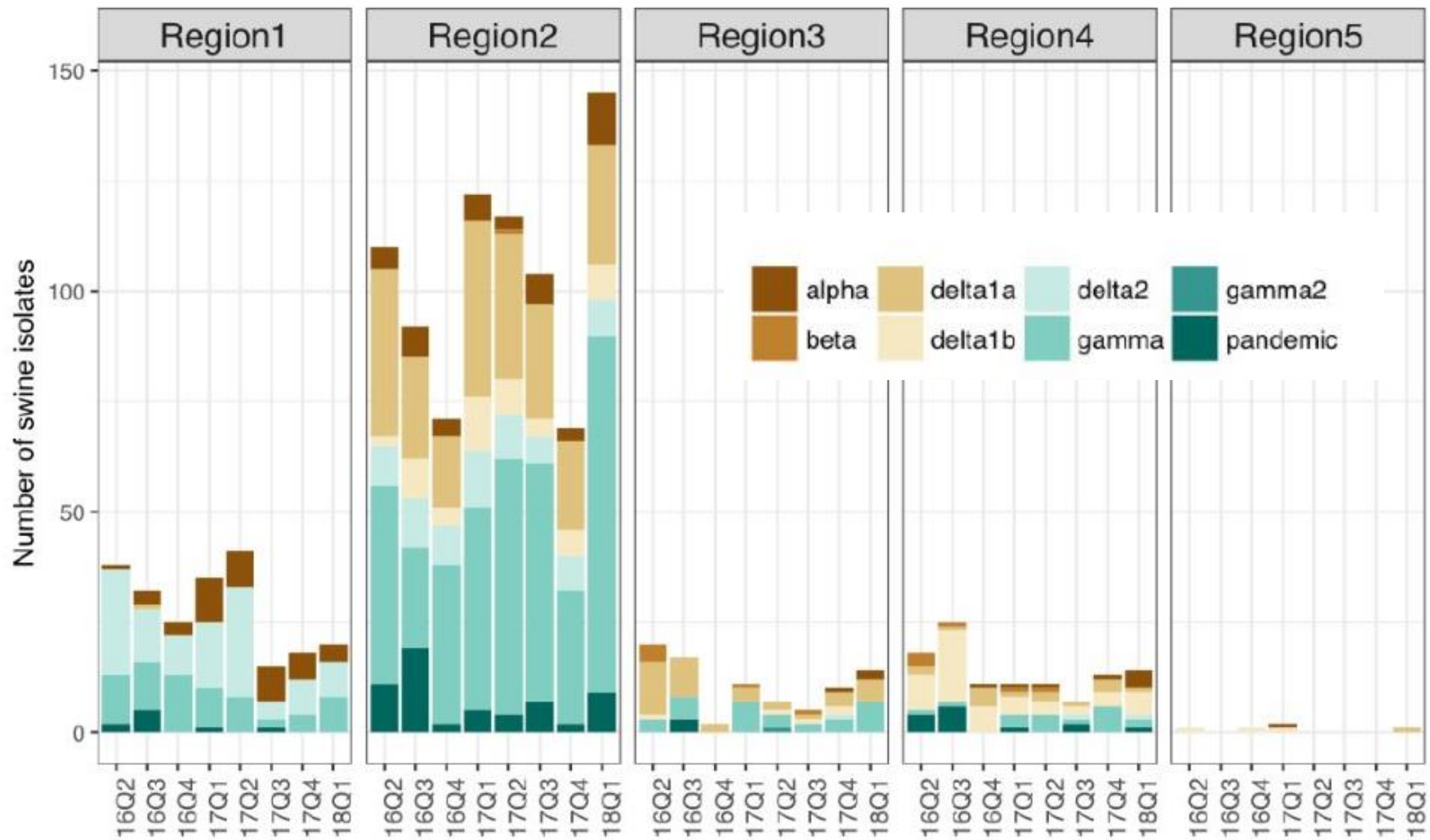
Most Predominant HA/NA phylo-types overall:

H1N1 (Gamma H1/Classical N1)

H1N2 (Delta1a H1/2002-N2)

H3N2 (hu-like_2010 H3/2002-N2)

H1 phylo-cluster by Region



Influenza no es una sola entidad



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

- Sensibilidad temas de salud pública
- Presentación
 - Ausencia de sintomatología
 - Edad
- Diversidad
- Persistencia en poblaciones (manejo)



Es difícil, pero puede controlarse y hasta eliminarse

- Observations regarding influenza A virus shedding in a swine breeding farm after mass vaccination, Corzo et al., 2012
- Swine influenza virus elimination from pig herds, Torremorell., 2010
- Elimination of two consecutive swine influenza subtypes in a large breed to wean herd, Thompson et al., 2009





EXPOSURE

Other pigs

Sows

People

Environment



Influenza negative piglets



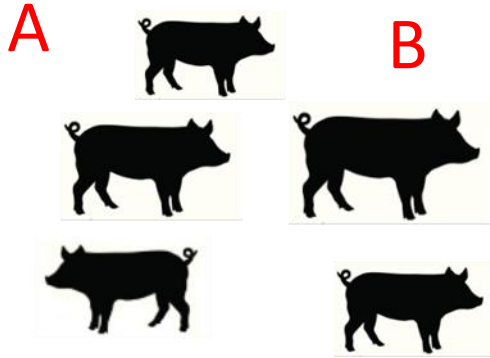
RESISTANCE / IMMUNITY



UNIVERSITY OF MINNESOTA

Driven to DiscoverSM

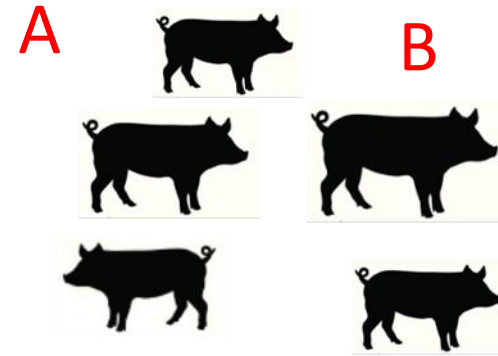
Vacunas homologas / heterologas



A H₁N₁ Delta1

B H₃N₂

C H₁N₁ Gamma



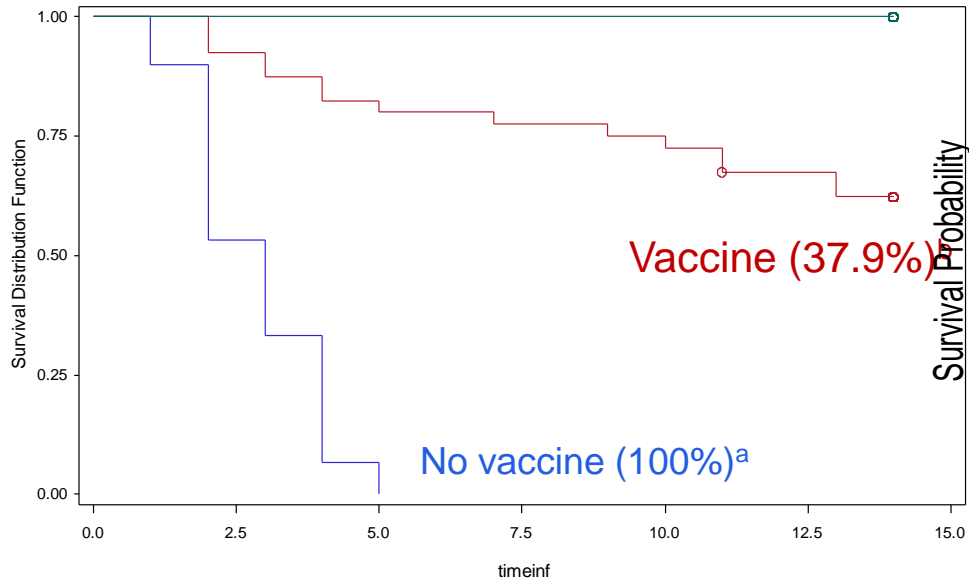
Homologas



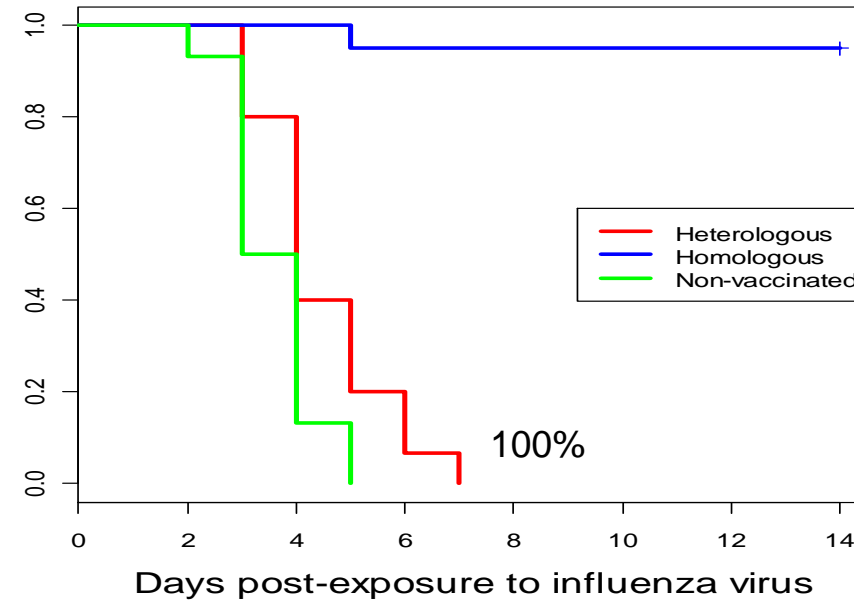
Heterologas

Las vacunas si controlan influenza

Active immunity



Passive immunity



R0 Non-vac	R Het vac
10.66 (6.57-16.46)^a	1 (0.39-2.09)^b

Romagosa et al., 2011

R0 Non-vac	R Het vac	R Hom vac
11.01 (6.89-16.80)^y	7.81 (4.57-12.56)^y	0.84 (0.05-3.68)^x

Allerson et al., 2013

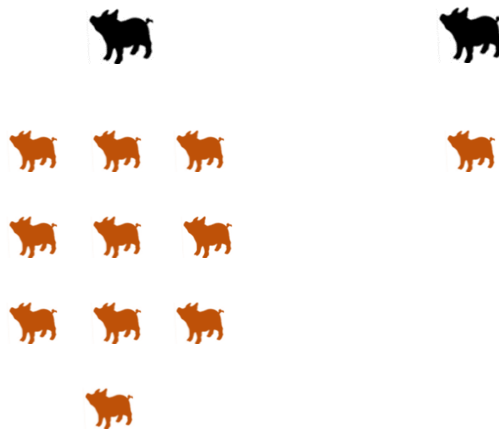
How quickly does it spread?

Basic reproduction value



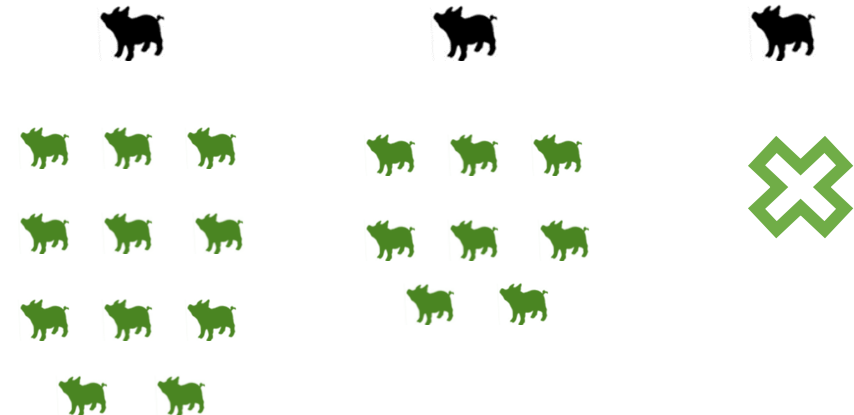
Source: ECDC, UMICH, Lancet

R0 Non-vac	R Het vac
10.66 (6.57-16.46) ^a	1 (0.39-2.09) ^b



Romagosa et al., 2011

R0 Non-vac	R Het vac	R Hom vac
11.01 (6.89-16.80) ^y	7.81 (4.57-12.56) ^y	0.84 (0.05-3.68) ^x



Allerson et al., 2013

Efecto del protocolo de vacunación de IAV al destete

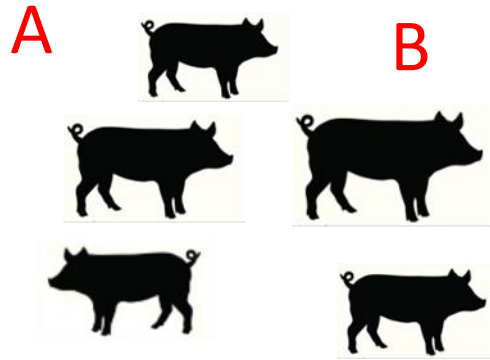
Protocolo	OR (%)	CI95%	p-value
Preparto (PP)	0.18 (82)	0.04-0.71	0.01
Masivo (M)	0.23 (77)	0.05-0.97	0.04
No vacunados		Referencia	
PP vs M	0.59 (41)	0.11-3.05	0.52

Ambos, preparto y vacunación en masa redujeron las probabilidades de detectar lechones positivos a influenza al destete



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

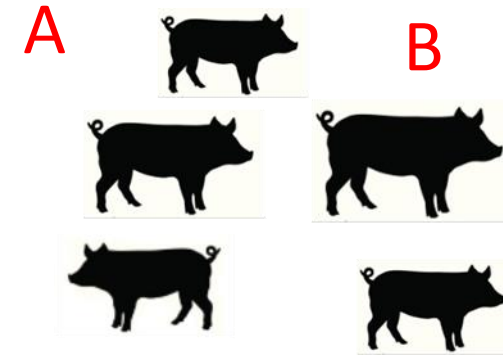
Vacunas homologas / heterologas



A H₁N₁ Delta1

B H₃N₂

C H₁N₁ Gamma

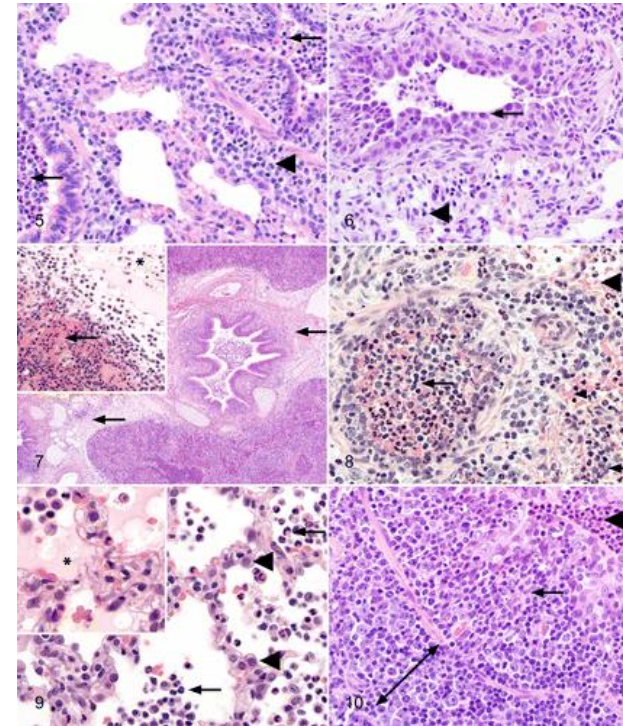
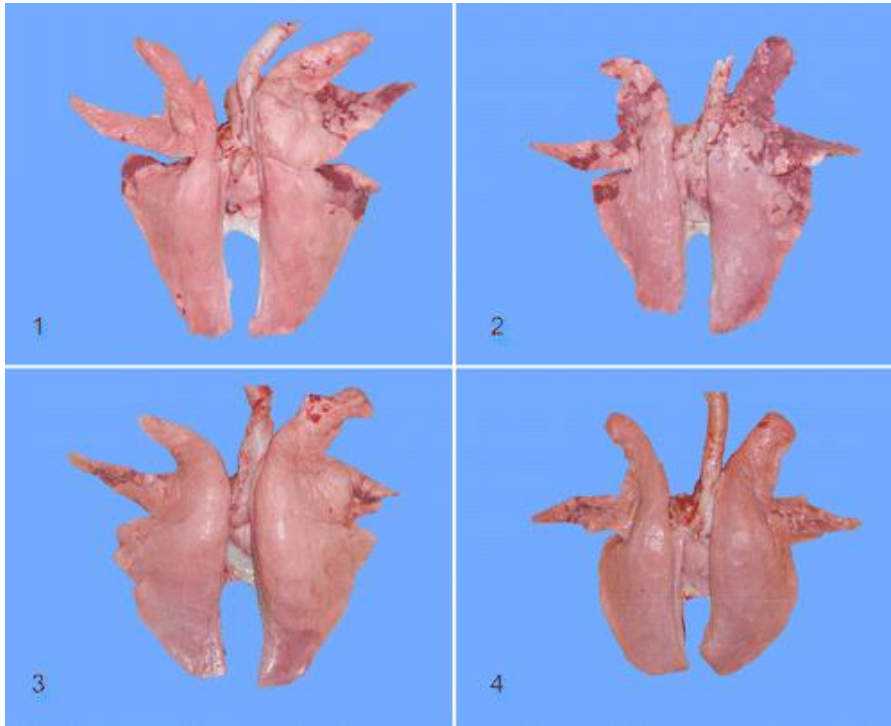


Homologas



Heterologas

Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)



Criterio de selección de la vacuna

	N2	JGM14_F0...	JGM63_G0...	JGM41_A0...	JGM49_A0...	JGM34_B0...	JGM74_B1...	JGM26_B0...	JGM13_E0...	JGM30_F0...	JGM62_F0...	JGM23_G0...
N2		89.931%	95.024%	92.890%	94.471%	92.067%	92.162%	98.658%	91.641%	95.690%	90.023%	89.903%
JGM14_F02_006	89.931%		90.142%	88.778%	89.362%	87.951%	89.786%	97.993%	88.402%	95.522%	95.367%	89.768%
JGM63_G08_052	95.024%	90.142%		95.524%	95.502%	94.964%	92.185%	99.497%	92.925%	95.066%	90.484%	89.555%
JGM41_A06_048	92.890%	88.778%	95.524%		96.074%	95.331%	92.259%	98.827%	90.895%	95.606%	89.311%	88.803%
JGM49_A07_063	94.471%	89.362%	95.502%	96.074%		95.516%	92.338%	98.827%	92.596%	95.066%	89.849%	88.610%
JGM34_B05_045	92.067%	87.951%	94.964%	95.331%	95.516%		92.019%	98.827%	90.439%	95.000%	88.476%	88.975%
JGM74_B10_078	92.162%	89.786%	92.185%	92.259%	92.338%	92.019%		99.497%	91.003%	94.547%	89.611%	89.189%
JGM26_B04_030	98.658%	97.993%	99.497%	98.827%	98.827%	98.827%	99.497%		97.993%	97.993%	98.328%	89.749%
JGM13_E02_008	91.641%	88.402%	92.925%	90.895%	92.596%	90.439%	91.003%	97.993%		96.300%	88.622%	89.382%
JGM30_F04_022	95.690%	95.522%	95.066%	95.606%	95.066%	95.000%	94.547%	97.993%	96.300%		95.687%	89.768%
JGM62_F08_054	90.023%	95.367%	90.484%	89.311%	89.849%	88.476%	89.611%	98.328%	88.622%	95.687%		89.382%
JGM23_G03_019	89.903%	89.768%	89.555%	88.803%	88.610%	88.975%	89.189%	89.749%	89.382%	89.768%	89.382%	
JGM8_H01_001	78.457%	79.048%	77.316%	78.025%	77.707%	78.275%	77.389%	77.636%	77.778%	78.413%	78.025%	77.215%

Homologia /
% de
similitud

1. N2	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTG-GAGGGGG--AGAACGATCA
2. JGM14_F02_006	TTTGTATGATG-AAAATGACGTTGTGGAAAGGGG--AGAACGATCA
3. JGM63_G08_052	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTG--GAGGGG--AGAA-CGATCA
4. JGM41_A06_048	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTGGGAGAGGG--AGAACGATCA
5. JGM49_A07_063	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTG--GAGGGG--AGAA-CGATCA
6. JGM34_B05_045	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTGGGAGAGGGGGAGAACGATCA
7. JGM74_B10_078	TTTGTATGATG--AATGACGTTGTGGAAAGGGG--GACGATCA
8. JGM26_B04_030	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTG-GAGGGG--GAAACGATCA
9. JGM13_E02_008	CT--ATGATGGAAATGACGTTGTG-GAGGGG--GAAACGATCA
10. JGM30_F04_022	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTG--GAGGGG--AGAA-CGATCA
11. JGM62_F08_054	TTTGTATGATGGAAATGACGTTGTG--GAGGGG--AGAA-CGATCA

- “Putative H1 key amino acids using Caton's , on a genius MUSCLE alignment: 88, 90, 91,159,173, and 179” Culhane 2017.

Vacunas muertas / vivas



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

Mis mensajes

- Influenza genera pérdidas económicas con implicaciones en salud pública
- Su prevalencia es alta y los sistemas de producción facilitan su perpetuidad
- Co-circulación de cepas diferentes dentro de una granja es común
- Influenza no es una sola entidad
- Vacunas pueden reducir la prevalencia al destete
 - Match



Que se necesita ?

- Saber que hay y donde esta.
 - Identificar tus poblaciones target
 - **Herramientas de muestreo**
- Establecer un plan de control
 - **Herramientas de muestreo**
- Medición y seguimiento
 - **Herramientas de muestreo**



Cual es la mejor y mas rentable estrategia de muestreo para detectar y aislar virus de influenza en granjas de cerdos?



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

Novedosas y efectivas estrategias de muestreo para Influenza en cerdos

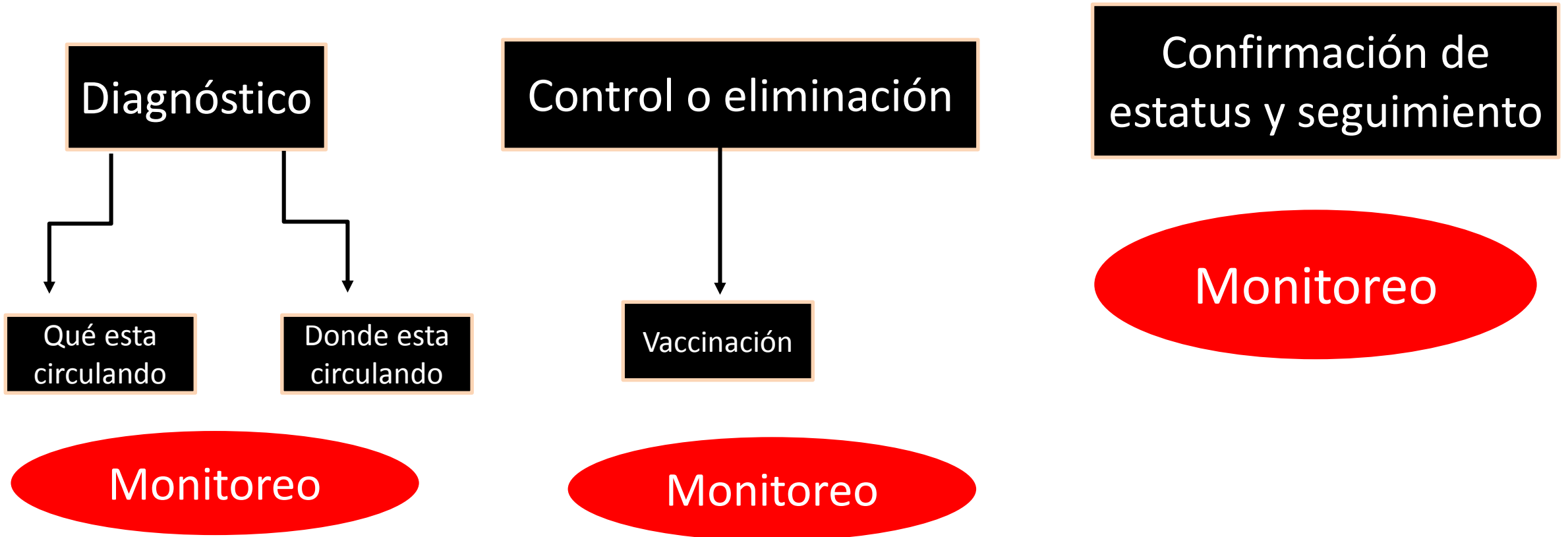
Jorge Garrido Mantilla, Julio Alvarez, Marie Culhane, Montserrat Torremorell



UNIVERSITY OF MINNESOTA

Driven to DiscoverSM

Buen monitoreo es fundamental para el control, eliminación y prevención de influenza



- Un buen monitoreo y diagnóstico debe tener un balance de costo, facil de obtener, con buena sensibilidad y otros.

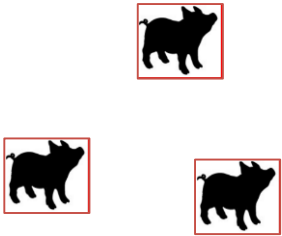
	Sample size	Easiness	Sensitivity	Sequence	Isolation
Individual sampling Nasal swabs					
Group sampling Oral fluids					



METODOS

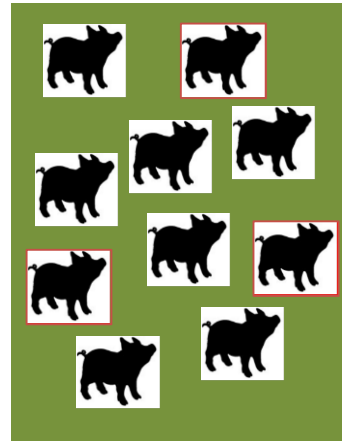
INDIVIDUALES

- Hisopos nasales
- Toallas nasales
- Hisopos orofaríngeos



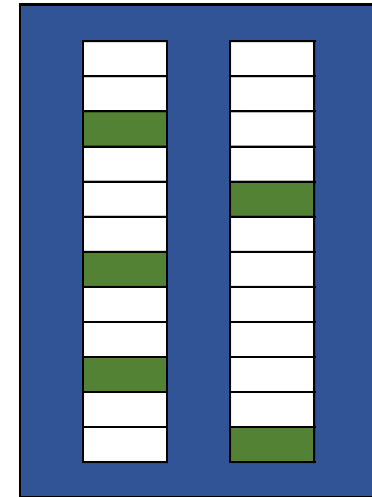
CORRAL / CAMADA

- Fluidos orales
- Hisopos de superficie
- Hisopos de la piel de la ubre



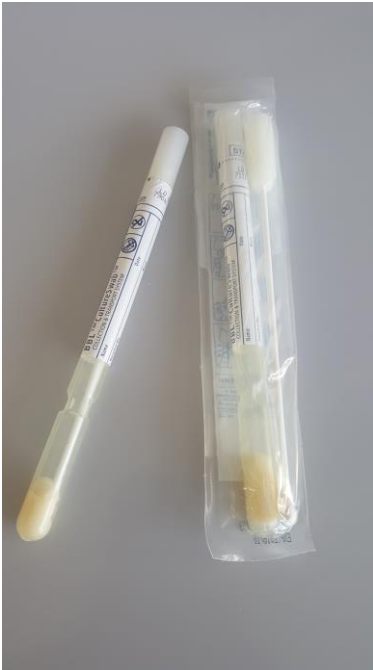
AMBIENTE

- Sedimentación de partículas
- Aire



- Materiales de muestreo

Hisopos nasales
Hisopos orofaríngeos



Toallas nasales
Sedimentación de partículas
Hisopos de superficie
Hisopos de ubre



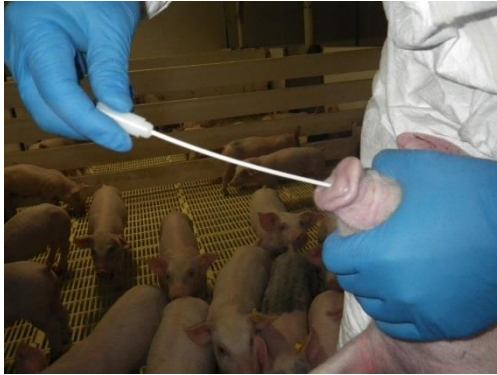
Fluidos orales



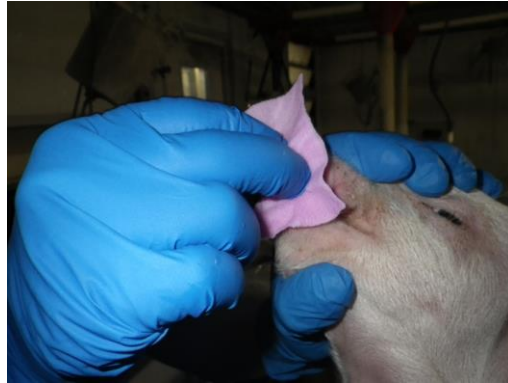
Aire



Sampling strategies



Nasal swabs



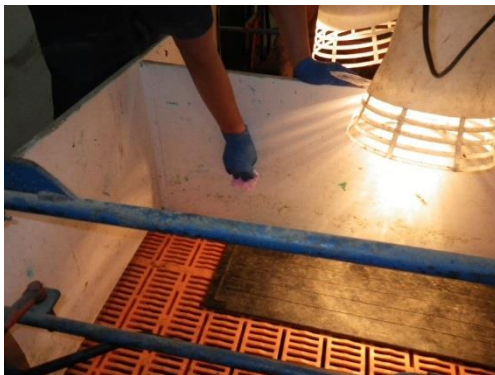
Nasal wipes



Oropharyngeal swabs



Oral fluids



Surface wipe



Udder skin wipes



Airborne particles deposition



Air



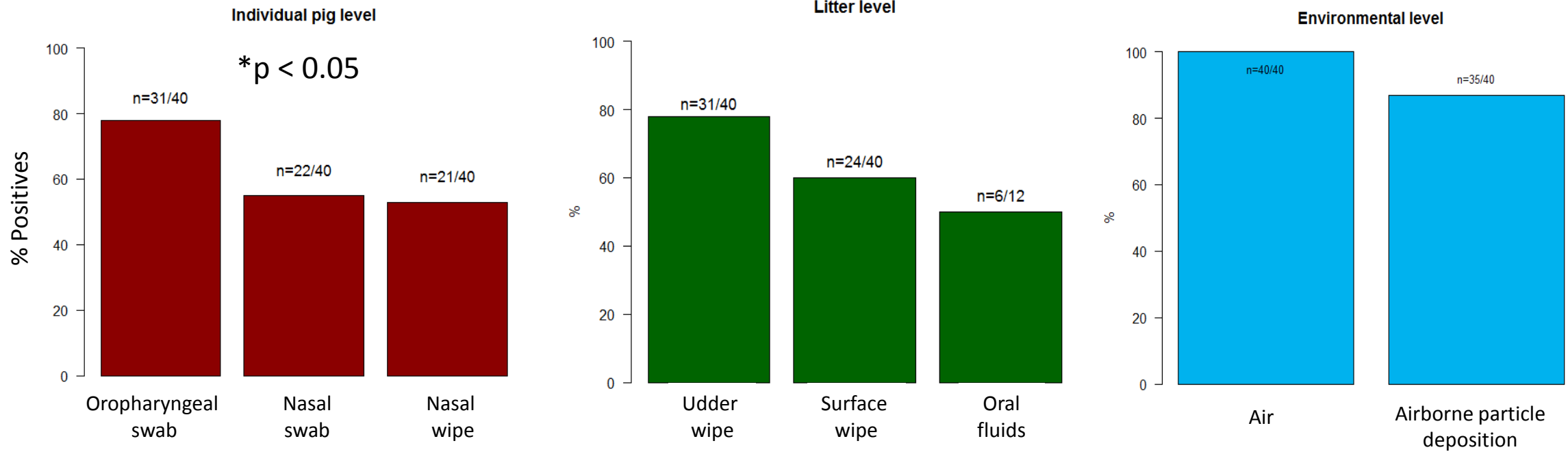
PCR results by sample type

FARM ID	STATUS POS / NEG	Nasal swab	Nasal wipe	Oropharyngeal swab	Oral fluids	Surface wipe	Udder wipe	Airborne particle deposition	Air
1	POS	8/10	7/10	10/10	3/3	9/10	10/10	10/10	10/10
2	POS	7/10	6/10	9/10	1/1	7/10	9/10	10/10	10/10
3	NEG	0/10	0/10	0/10	0/3	0/10	0/10	0/10	0/10
4	POS	2/10	3/10	4/10	1/2	3/10	5/10	5/10	10/10
5	POS	5/10	5/10	8/10	1/1	5/10	7/10	10/10	10/10
6	NEG	0/10	0/10	0/10	0/2	0/10	0/10	0/10	0/10
Total	-	55%	53%	78%	86%	60%	78%	88%	100%

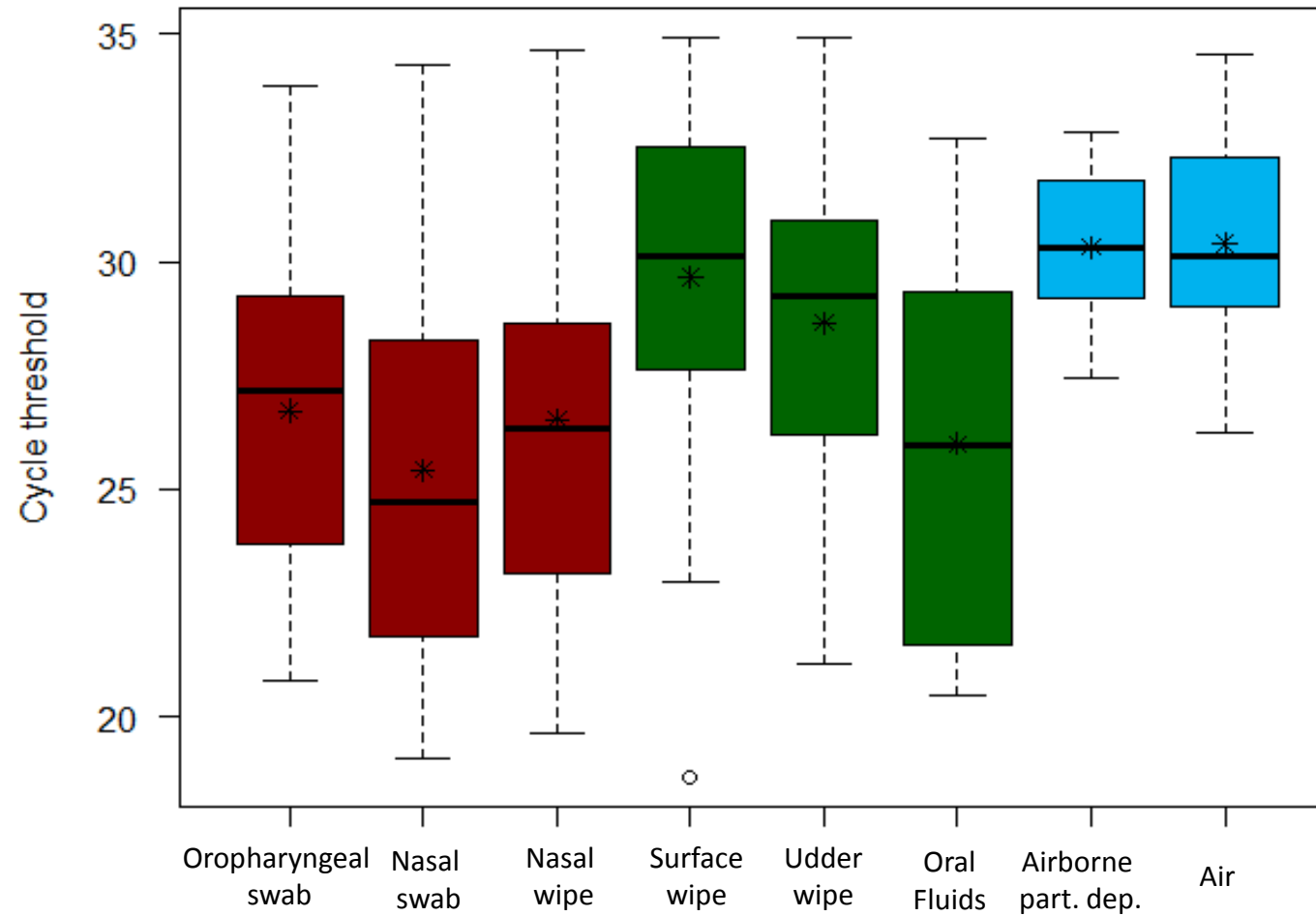


Tasas de detección por PCR

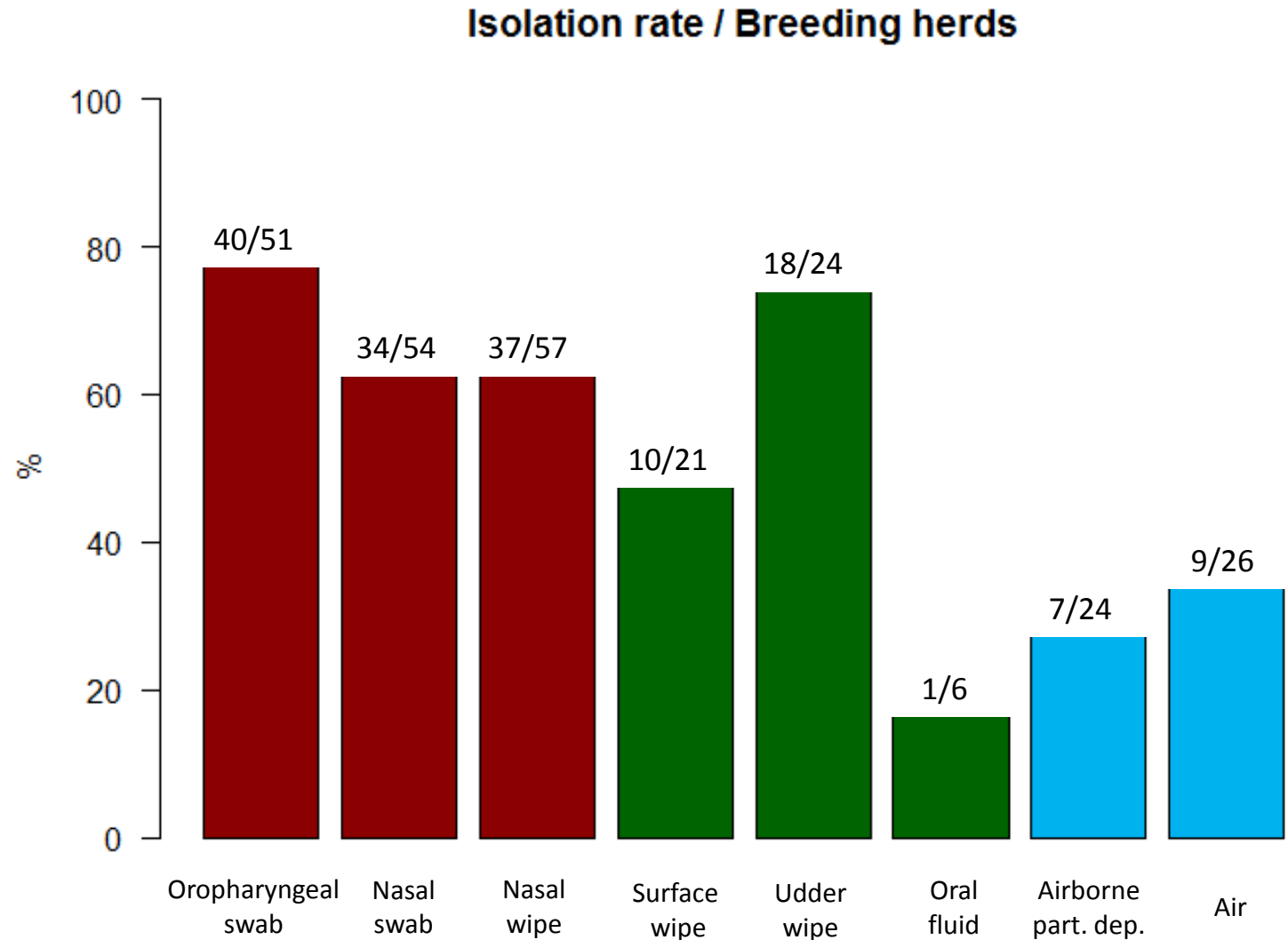
POS = ct < 35



ct Values for positive samples



- Hisopos de ubre ofrecen tasas de aislamiento tan buenas como las estrategias de muestreo individual



**Es la piel una fuente de transmission
indirecta de influenza entre
camadas?**



Transmisión de influenza tipo A en lechones durante la lactancia, el rol de las hembras nodrizas

Jorge Garrido Mantilla, Marie Culhane, Montse Torremorell



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

En granjas endémicas

Lechones nacen negativos

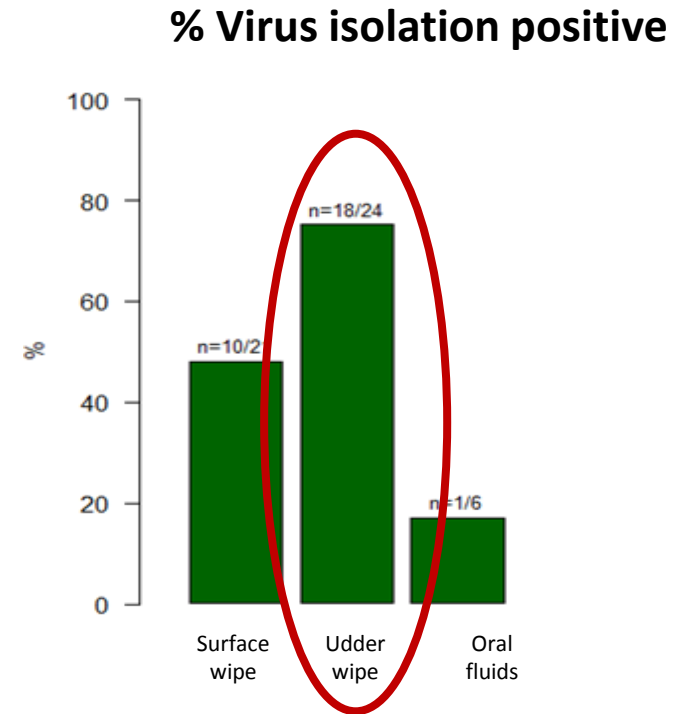
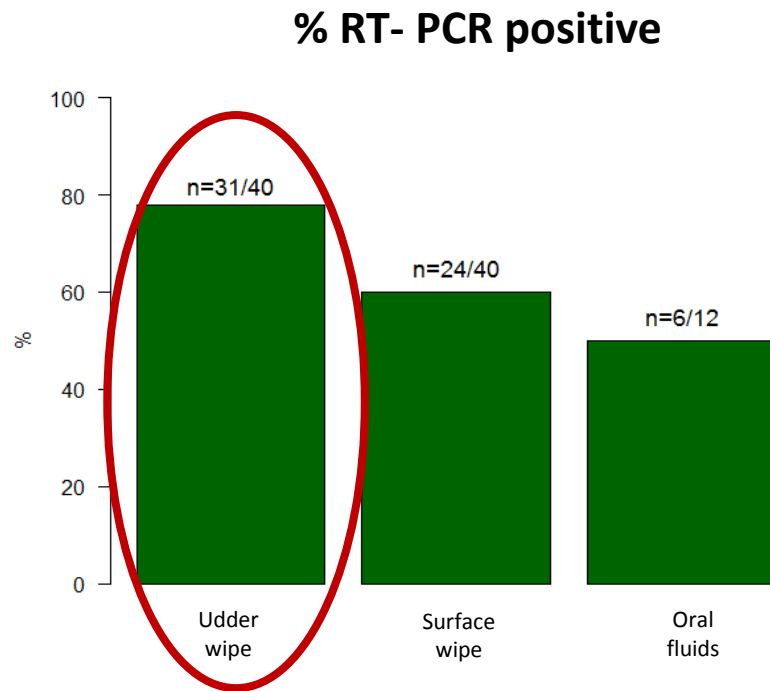


Positivos antes del destete



Cerdos se infectan por contacto directo (narz-nariz) o indirecto (fomites), aerosols

La piel de la ubre de hembras lactantes tiene virus de influenza viable



Hay manejos en producción que pueden facilitar la transmisión de influenza

- Uso de hembras nodrizas:
 - Adoptar cerdos retrazados
 - Estandarizar camadas
 - Reemplazar cerdas enfermas
- Cross-fostering - igualación
 - Práctica rutinaria



Salas de maternidad

1 – 3 days

5 – 7 days

10 - 12 days

~ Weaning



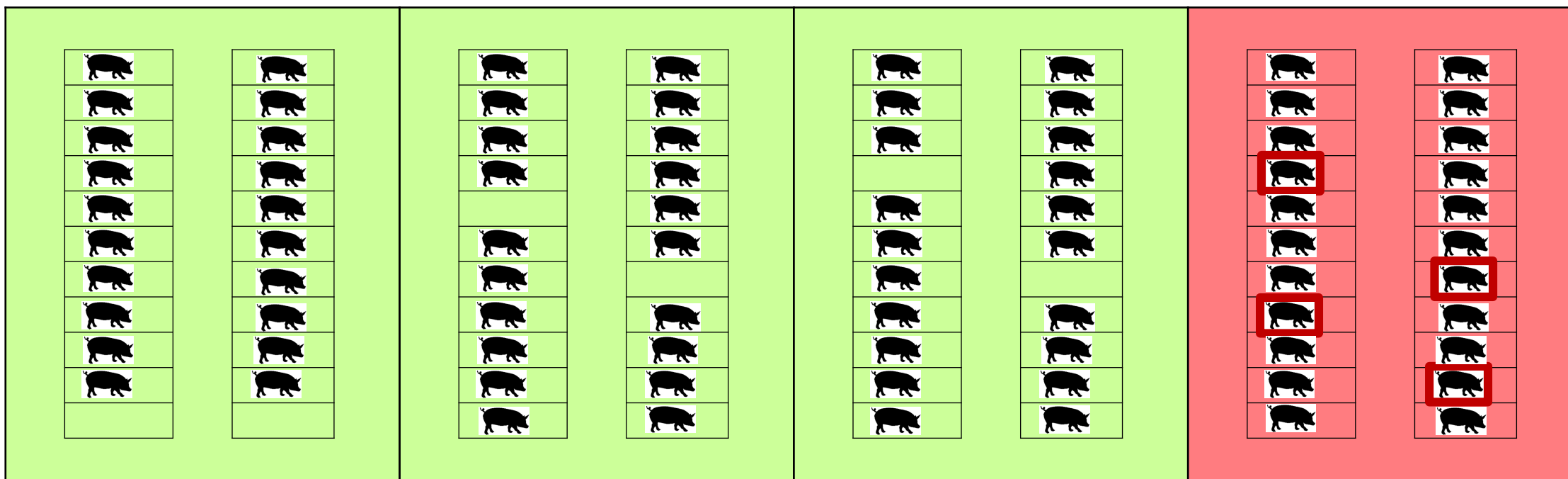
Salas de maternidad

1 – 3 days

5 – 7 days

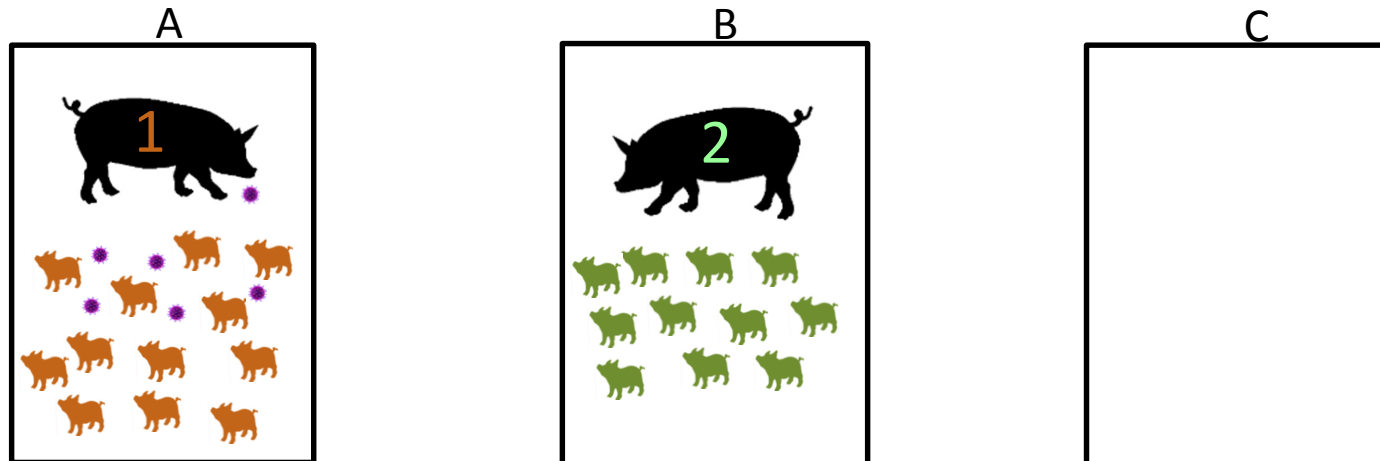
10 - 12 days

~ Weaning



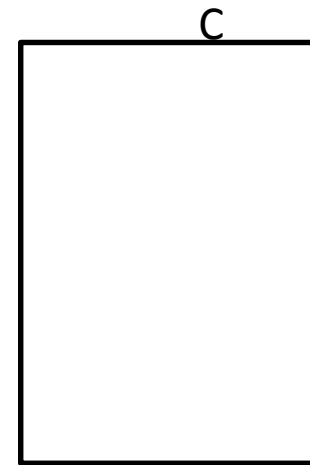
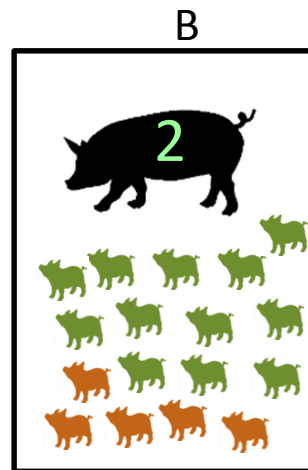
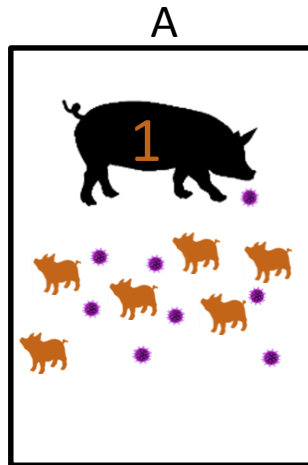
METODOS

- Dos cerdas gestantes
- 6 días de edad
 - Movimos ½ camada de Cerda 1 a cerda 2
 - Inoculación intranasal a Cerda 1 y sus lechones 10^5 TCID₅₀/ml of A/swine/Iowa/MT_12_07_1920/2012 H1N1 IAV
 - Goal: Crear una hembra immune que no difunda el virus (nariz)



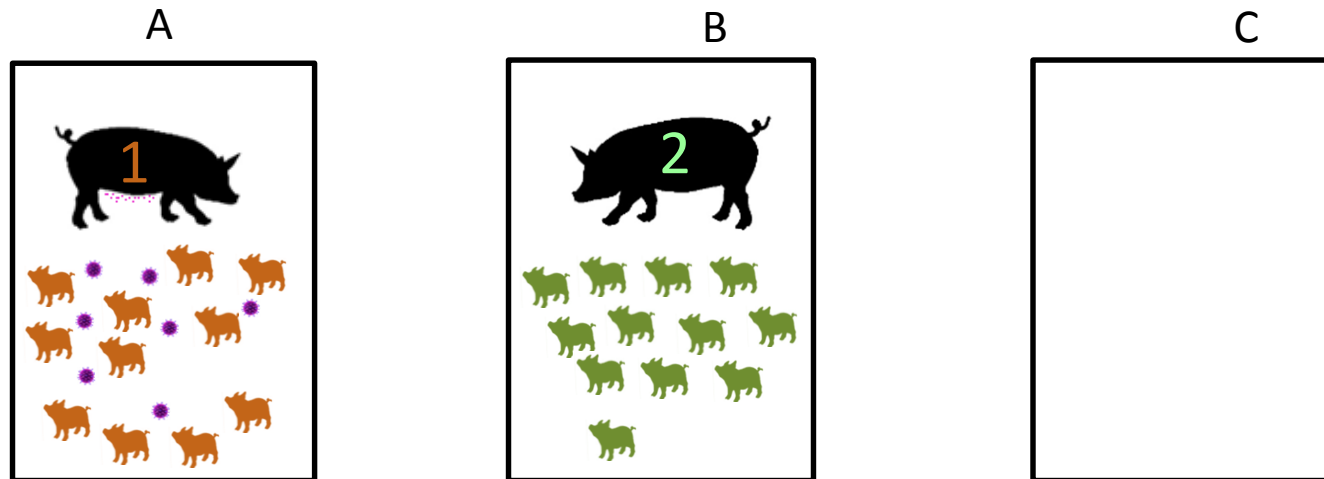
METODOS

- 4 días después del desafío
 - Regresamos 6 lechones de Cerda 2 a 1
 - Segunda inoculación intranasal 1: 10^5 TCID₅₀/ml of /swine/lowa/MT_12_07_1920/2012 H1N1 IAV
 - Estos lechones mantienen la infección a nivel de camada
 - Goal: Cerda 1 sin diffusion confirmada pos aislamiento

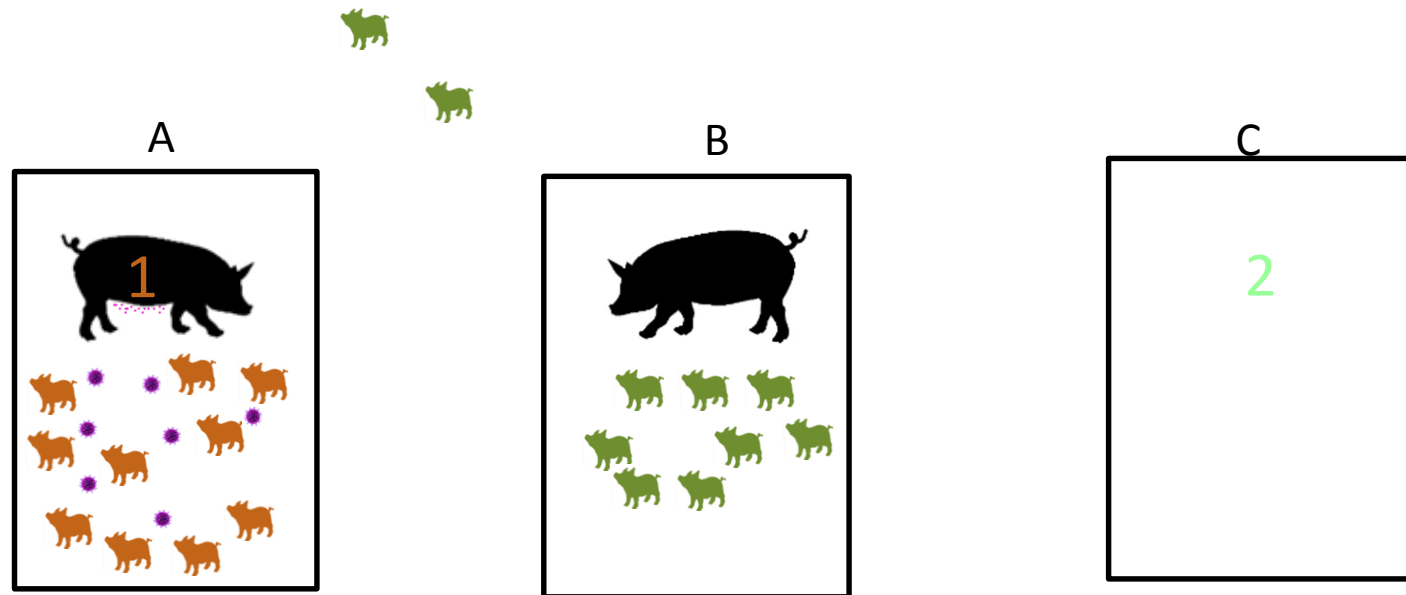


METODOS

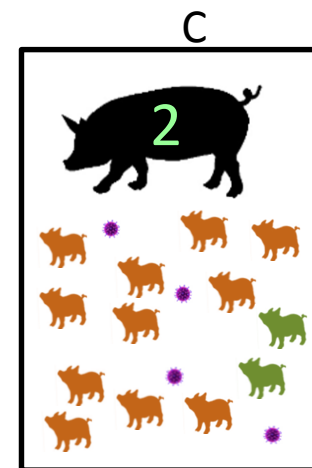
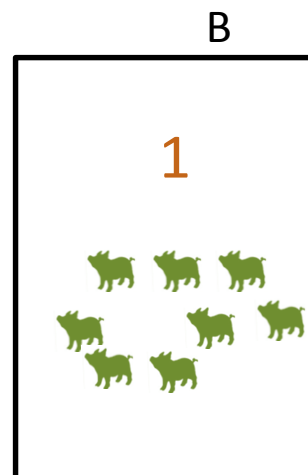
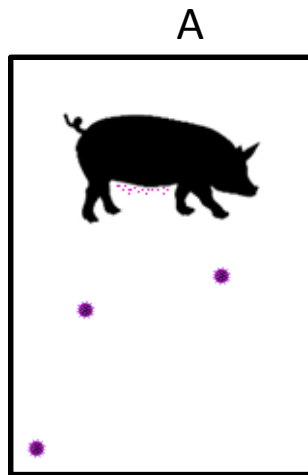
- 3 días después del segundo desafío (7 días 1st)
 - Movimos cerdas y lechones
 - Cerdas 1 con piel contaminada
 - Lechones de Cerdas negativas fueron adoptados por Cerdas 1



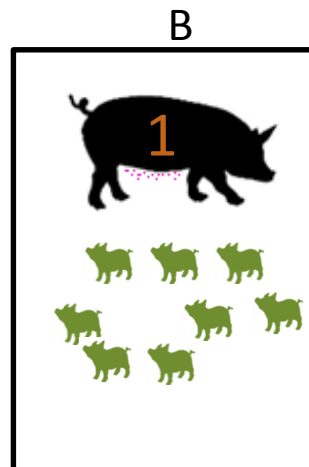
Cross-fostering



Hembra nodriza

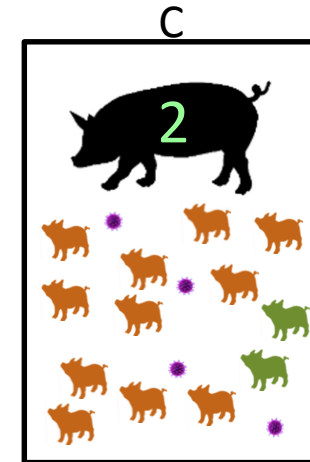


Hembra nodriza



-piglets / + sow

Cross-fostering



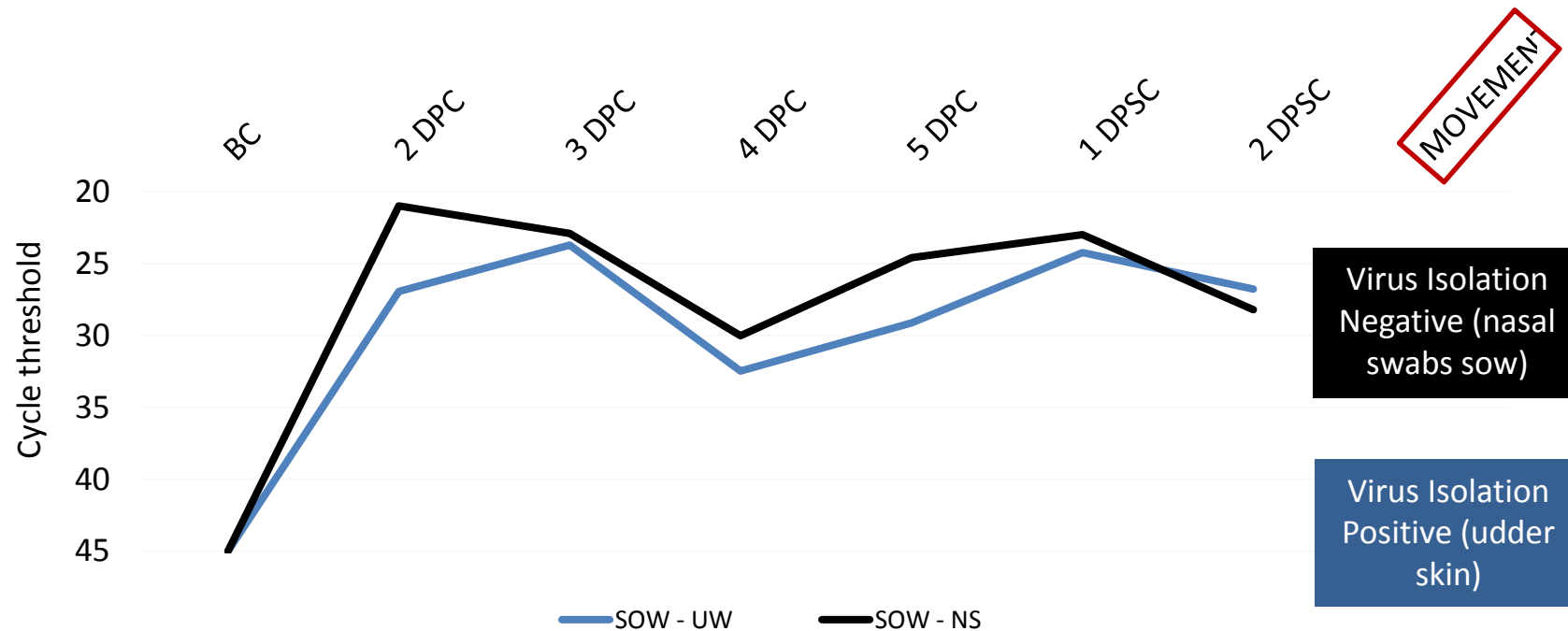
+ piglets / - piglets,
- sow



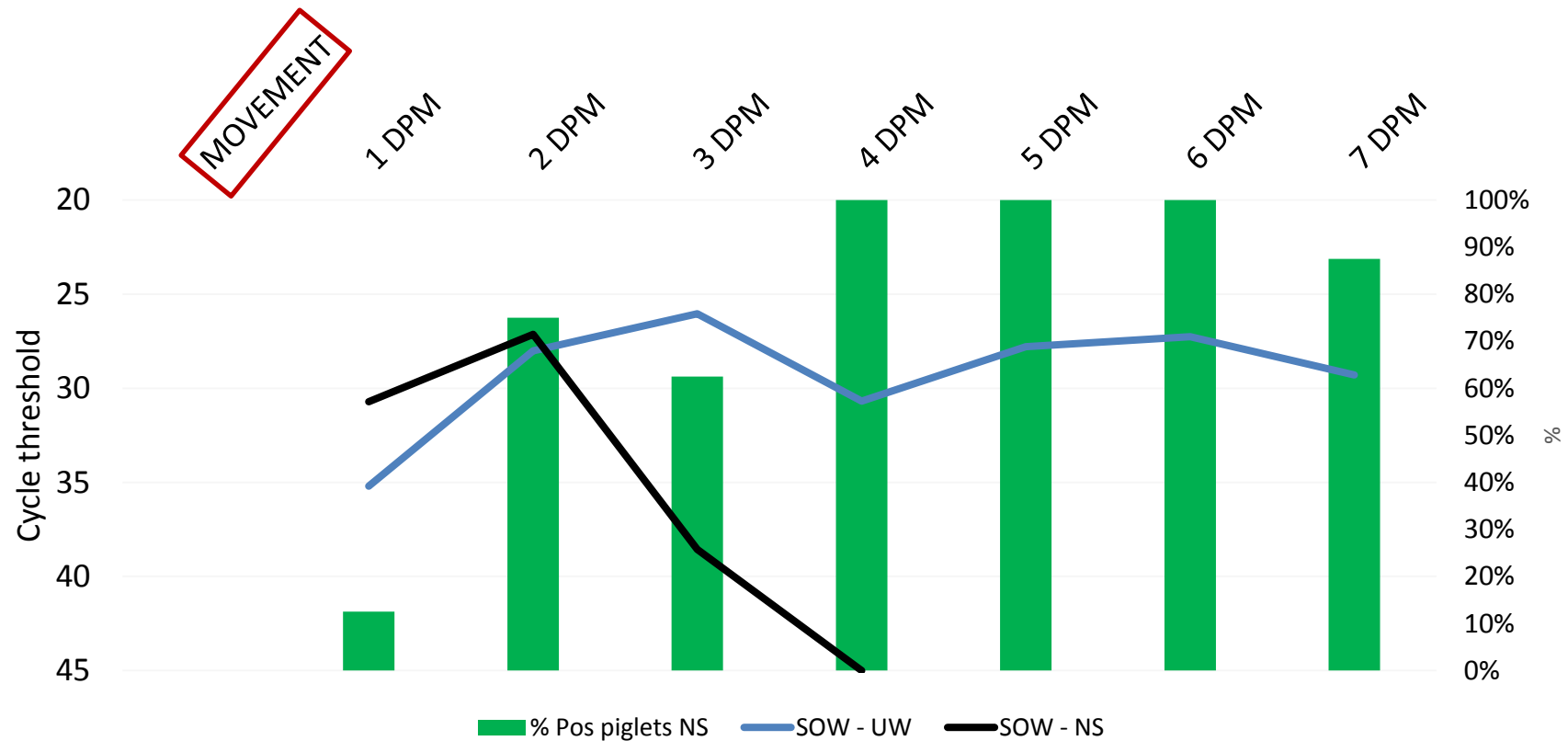
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

RESULTS

Nodriza fue influenza positive (PCR y aislamiento) en la piel pero no en muestras tomadas con hisopos nasales (aislamiento viral negativo) antes del movimiento

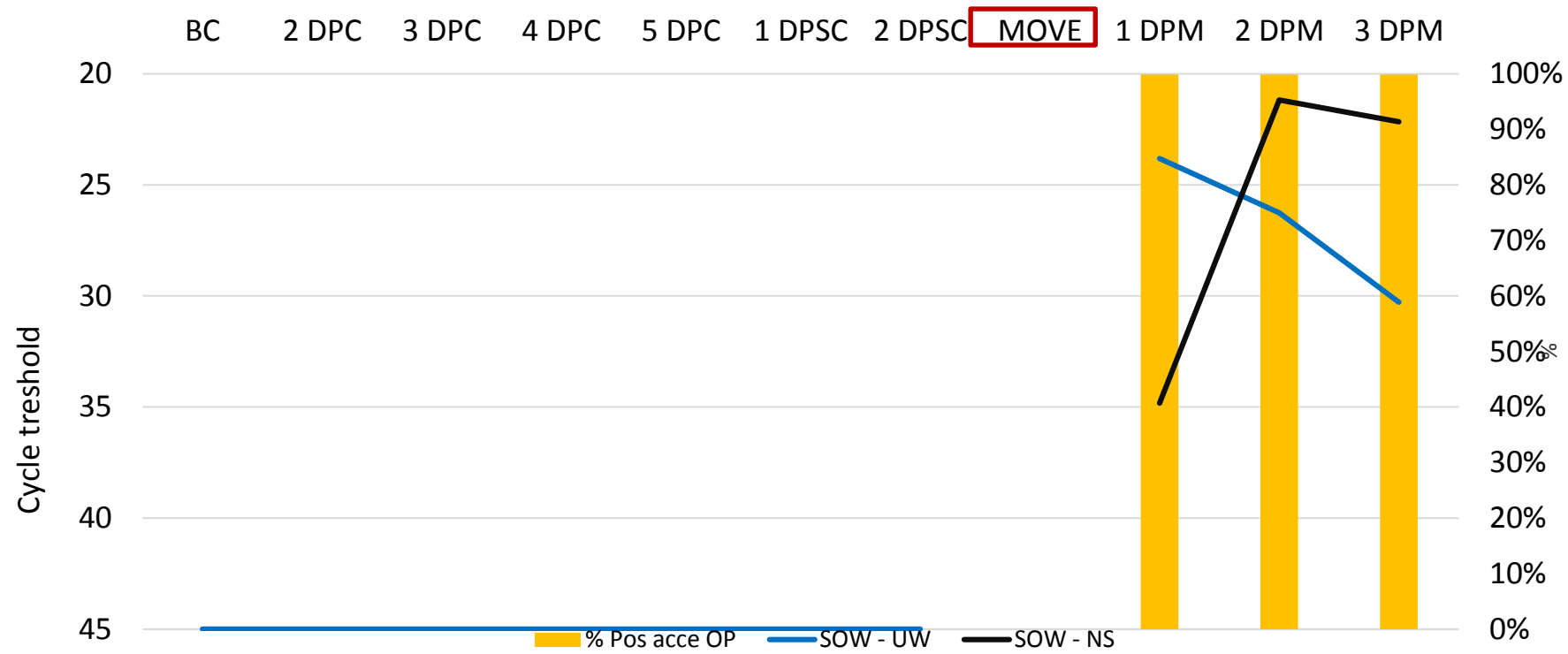


Lechones adoptados por la nodriza (influenza positivo en la piel) fueron positivos después del movimiento



RESULTS

Lechones (influenza negativos) que fueron “cross-fostered” con lechones influenza negativos fueron positivos casi enseguida



Take home messages

- Influenza es una enfermedad de alto impacto en producción con riesgo en salud pública
- Es posible controlarla e inclusive eliminarla
- Existen nuevas y efectivas estrategias de muestreo
 - Estrategias individuales, hisopo orofaríngeo tiene mejor detección y aislamiento
 - Los hisopos de ubre proveen tasas de detección y aislamiento equivalentes a hisopos orofaríngeos.



Take home messages

- La piel contaminada puede ser una fuente indirecta de influenza hacia lechones negativos
 - El impacto del rol de la hembra nodriza transmitiendo influenza en granjas debe ser mas investigada





Allen D. Leman Swine Conference

PRECONGRESO EN ESPAÑOL

Sábado 15 de Septiembre, 2018

St Paul, MN



@lemanenespanol



UNIVERSITY OF MINNESOTA
Driven to DiscoverSM

Acknowledgements



Boehringer
Ingelheim

Montserrat Torremorel

Marie Culhane

My Yang

Nirmala Jayaveeramuthu

Swine group UofM



Thanks

garri098@umn.edu