

Transmisión del virus de la influenza A en poblaciones porcinas

■ Montserrat Torremorell

Imagen cedida por la autora



► Resumen

La transmisión del virus de la influenza en granjas infectadas endémicamente parece ser muy dinámica. El virus de la influenza (IAV, por sus siglas en inglés) se puede encontrar en varias subpoblaciones de animales en la granja (lechones, cerdas y animales de reposición). Entre estas subpoblaciones los lechones desempeñan un papel importante en la diseminación del virus. Los animales recién nacidos son susceptibles al IAV y pueden convertirse en una fuente de IAV para otros cerdos en el destete. Los animales de reposición también pueden ser una fuente de nuevos virus y pueden convertirse en reservorios de virus endémicos en las granjas. Además, la dinámica de transmisión se ve afectada por la inmunidad, tanto activa como pasiva. En general, las poblaciones porcinas son posibles caldos de cultivo cuando existen infecciones mixtas que pueden dar pie a nuevos virus. Es necesario investigar con más detalle lo que pasa a nivel de granja para entender bien cuáles son los puntos críticos para el control de la transmisión de influenza y cómo prevenir la introducción de nuevas cepas en las granjas.

Palabras clave: influenza A, transmisión, poblaciones porcinas

► Summary

Transmission of influenza A virus in swine populations

In summary, influenza transmission in endemically infected herds appears to be very dynamic. IAV can be found in the various subpopulations found in breeding herds (piglets, gilts, and young gilts) with piglets representing a major source for virus dissemination. Newborn piglets are naïve at birth to IAV and they can become a source of IAV for other pigs at weaning. Replacement animals can also be a source of new viruses and can become reservoirs for endemic viruses in the breeding herd. In addition, transmission dynamics are affected by immunity, both active and passive. Overall, swine populations are potential mixing vessels for different viruses if a mixed infection takes place. Further research is needed in order to fully understand the critical control points of influenza transmission and how to prevent the introduction of new strains in herds.

Keywords: influenza A, transmission, swine populations

Contacto con la autora: College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St. Paul, MN 55108. Email: torr0033@umn.edu

El virus de la influenza A (IAV) sigue siendo uno de los patógenos infecciosos respiratorios más importantes en humanos y animales. En los cerdos, el IAV causa un cuadro respiratorio caracterizado por anorexia, fiebre, estornudos, tos, rino-rrea, letargia y un estado febril en hembras gestantes que puede desembocar en abortos (Karasin *et al.*, 2000, Olsen *et al.*, 2006). La enfermedad se caracteriza por una baja mortalidad, pero una elevada morbilidad y una disminución del rendimiento del crecimiento que se traduce en una mayor variación de peso por cerdo. Además de los efectos sobre la salud animal, el virus de la influenza A es un importante patógeno zoonótico y los cerdos pueden ser un reservorio y una fuente de nuevos virus (Ma *et al.*, 2009), incluidos los virus con potencial pandémico.

Por lo tanto, el virus de la influenza A tiene implicaciones tanto para la salud pública como para la animal, por lo que es crucial comprender su transmisión en las poblaciones animales con el fin de poder prevenir también las infecciones zoonóticas.

La transmisión del virus de la influenza A es bastante compleja. El virus de la influenza fue reconocido por primera vez en 1918 como un agente viral causante de enfermedades respiratorias en cerdos (Koen 1919, Shope 1931). Durante muchos años, los virus de la influenza porcina en los EE. UU. se mantuvieron relativamente estables hasta 1998. Posteriormente, nuevas cepas, nuevos subtipos y múltiples virus reordenados se identificaron en los cerdos en Norteamérica (Olsen *et al.*, 2002; Webby *et al.*, 2004). Los nuevos virus reordenados contenían componentes genéticos derivados tanto de la especie humana, la especie porcina como de la especie aviar, lo que dio lugar a nuevas cepas que son difíciles de controlar. Desafortunadamente, la detección de nuevas cepas continúa hoy en día, y con ella los retos para controlar la influenza.

LA TRANSMISIÓN DE LA INFLUENZA EN CERDOS

Las vías de transmisión del virus de la influenza incluyen aerosoles en suspensión, gotas más grandes y el contacto directo con las secreciones de personas o animales infectados y fómites contaminados (Tellier, 2006). En muchos estudios experimentales se ha observado la transmi-



SUIS

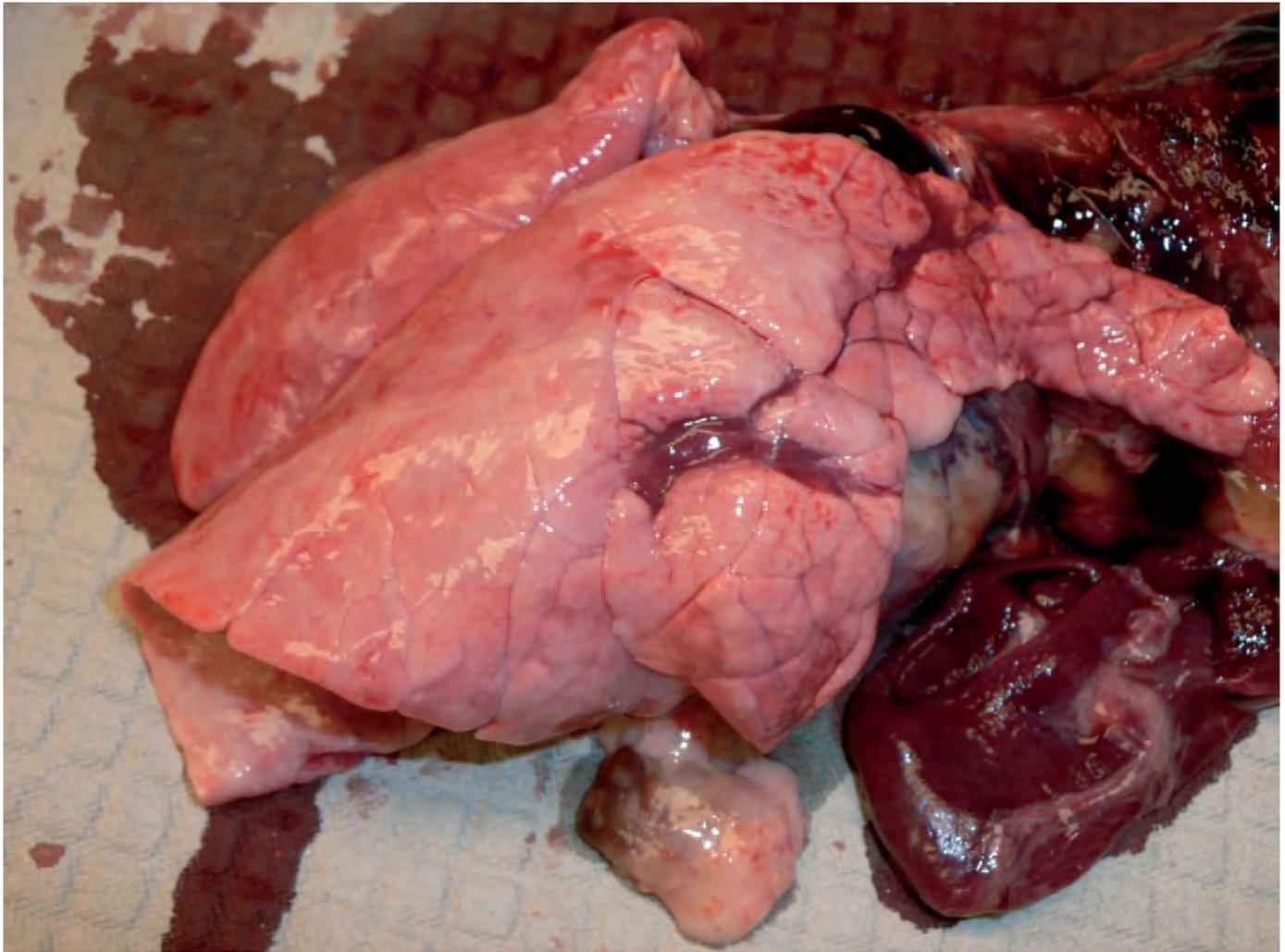
► Transmisión indirecta de la influenza

Se sospecha que la transmisión indirecta del virus de la influenza tiene lugar a nivel de campo. El agua contaminada con heces de aves ha estado implicada en la aparición de brotes con virus de influenza de origen aviar (Karasin *et al.*, 2000; Karasin *et al.*, 2004; Ma *et al.*, 2007). Las vías de infección en los cerdos salvajes no se conocen con claridad, pero la exposición está probablemente relacionada con el contacto con excrementos de aves silvestres, agua contaminada o acceso a cerdos comerciales.

El estudio de la transmisión del virus de la influenza a través de otras vías indirectas, como aerosoles y fómites, es limitado. El virus de la influenza ha sido detectado en muestras de aire de poblaciones porcinas infectadas experimentalmente (Loeffen *et al.*, 2011; Corzo *et al.*, 2012; Corzo *et al.*, 2013), en el aire de salida de granjas comerciales infectadas y en muestras de aire recogidas a una milla de la explotación infectada (Corzo *et al.*, 2013b) destacando el potencial de transmisión aerógena en los cerdos y entre granjas. El IAV también se ha detectado y aislado de muestras de aire recogidas en mercados de animales vivos y ferias agrícolas de Norteamérica (Torremorell, comunicación personal). La proximidad entre granjas porcinas y de pavos se ha asociado con la seropositividad del rebaño de pavos al virus de influenza de origen porcino (Corzo *et al.*, 2012b).

Además, el IAV también se ha detectado en los aerosoles procedentes de cerdos con inmunidad materna infectados experimentalmente, lo que sugiere la posibilidad de que se transmita por aerosoles dentro de salas de parto (Corzo *et al.*, 2012). En los seres humanos, los modelos matemáticos han sugerido que la vía aerógena puede ser la ruta dominante de transmisión de la influenza (Atkinson y Wein, 2008). La transmisión a través de fómites también desempeña un papel en la propagación del virus de la influenza. Recientemente, Allerson *et al.*, (2013c) demostró la transmisión del virus de influenza entre una población infectada y una población negativa cuando el personal del estudio se movió entre habitaciones, incluso después de seguir los procedimientos de bioseguridad que incluían saneamiento, cambio de batas y botas. En este estudio el IAV se pudo transmitir tanto en entornos de bioseguridad baja como media.

Hasta hace poco no se prestó mucha atención a la transmisión del virus a través del transporte. El transporte de cerdos está implicado en la difusión espacial de un virus de influenza de origen humano a zonas de producción porcina del medio oeste de Estados Unidos (Nelson *et al.*, 2011). Además, se ha demostrado que el transporte de cerdos es responsable de la transferencia de animales infectados de granjas sitio 1 a granjas de destete, lo cual contribuye a la circulación de los virus de la gripe entre las diferentes fases de producción (Allerson *et al.*, 2012).



En las partes afectadas de los pulmones aparece una coloración que varía del rojo oscuro al rojo púrpura.

sión del virus de la influenza a través del contacto directo con cerdos infectados y se piensa que esta es la vía de transmisión principal (Shope, 1931; Brookes *et al.*, 2009; Lange *et al.*, 2009.). Probablemente, tanto los cerdos enfermos como los que padecen una infección subclínica desempeñan un papel importante en la transmisión del virus dentro y entre granjas, por lo que es muy importante controlar el movimiento de animales y establecer prácticas de bioseguridad para minimizar la transmisión de agentes infecciosos. En los cerdos el virus de la influenza A no se transmite a través del semen.

Dinámica y diversidad de la población de virus de la influenza

En su mayor parte, el IAV se considera ampliamente difundido en las poblaciones de cerdos. Las estimaciones a nivel de rebaño indican que las infecciones por virus de influenza son comunes con una seropre-

valencia del 83 % en granjas de cerdas en Ontario, Canadá y más de 90 % en granjas de cerdas en Bélgica, Alemania y España (Poljak *et al.*, 2008; Van Reeth *et al.*, 2008). Los sistemas de producción porcina han cambiado significativamente durante los últimos 20 años y en la actualidad la mayoría de los cerdos son criados en poblaciones bien delimitadas. La dinámica de infección y transmisión en grandes poblaciones puede diferir significativamente de la dinámica observada a nivel individual o en pequeños grupos de animales. Individualmente, las infecciones de influenza son autolimitadas, con una duración media de infección de 5 a 7 días. Sin embargo, las infecciones de influenza a nivel poblacional se pueden mantener durante largos periodos que van de semanas a años (Brown, 2000; Allerson *et al.*, 2013). Hay muchos factores (conocidos o sospechosos) que contribuyen al mantenimiento de las infecciones de influenza en las poblaciones, entre los que se incluyen

la introducción de animales, distintos niveles de inmunidad y las distintas vías de transmisión del virus dentro de las poblaciones. No obstante, no se sabe bien cómo estos factores interactúan para afectar a la introducción y el mantenimiento del virus a nivel de granja.

Estudios y resultados

Las granjas infectadas endémicamente son comunes y está claro que hay más infecciones subclínicas de lo que se pensaba. En un estudio longitudinal de vigilancia activa, Corzo *et al.*, (2013c) informaron de que aproximadamente el 90 % de los rebaños encuestados resultaron positivos a influenza por lo menos una vez. Se detectó la circulación de la influenza durante todo el año, aunque presentaba una menor estacionalidad que la inferida previamente de acuerdo a datos del laboratorio de diagnóstico. Además, el IAV se detectó tanto en los rebaños vacunados como en los no vacunados y en los anima-

ARTÍCULOS



Es importante controlar el movimiento de animales y establecer prácticas de bioseguridad.

les sin signos clínicos. El perfil de las cepas en muchas granjas era dinámico, donde se detectaron cepas porcinas preexistentes “residentes”, cepas nuevas, así como cepas con nuevos genomas reordenados no identificados previamente. Además, la introducción en 2009 del virus pandémico H1N1 en las poblaciones de cerdos alteró la dinámica de los virus endémicos y resultó, una vez más, en la aparición de nuevas reorganizaciones de consecuencias desconocidas para los cerdos y las personas. Por lo tanto, los rebaños endémicamente infectados representan un reservorio de virus que pueden infectar a otros cerdos, a otras especies animales y, sobre todo, a los seres humanos. Las infecciones con virus de la influenza A también pueden ser frecuentes en reproductoras. Se han detectado múltiples subtipos y cepas coexistiendo en cinco explotaciones de cría monitorizadas durante un periodo de un año (Díaz *et al.*, 2014).

En otro estudio, Allerson *et al.*, (2013) documentaron el papel del cerdo neonato como un reservorio del virus de la influenza, tanto para el mantenimiento de las infecciones enzoóticas en granjas sitio 1 como para la introducción de virus en las poblaciones de animales destetados.

En una explotación danesa también se observó que con el tiempo los animales recién nacidos en ausencia de cerdas positivas pueden actuar potencialmente como portadores (Larsen *et al.*, 2010). Los neonatos obtienen la inmunidad pasiva de sus madres al nacer y se amamantan has-

ta el destete a los 21 días de edad aproximadamente. Durante este periodo la inmunidad materna disminuye lentamente mientras que los lechones se pueden exponer al virus eliminado por lechones más mayores o de otras fuentes de infección presentes en la explotación. A su vez en el destete, una pequeña pero importante proporción de cerdos está infectada y sirve como fuente de infección para el resto de los cerdos de crecimiento. Como la inmunidad materna disminuye, el virus se disemina dentro de la población a menudo con tasas de transmisión inferiores en comparación con las de las poblaciones susceptibles (Allerson *et al.*, 2013b). Como resultado se observó que los virus se pueden mantener más de lo esperado en las poblaciones de cerdos de cebo, lo que se ha visto reflejado en los datos obtenidos de las poblaciones monitorizadas mediante técnicas de muestreo como los fluidos orales. Allerson *et al.*, (2013) mostraron que el virus de la influenza puede ser detectado por un periodo de 70 días en cerdos después del destete alojados en explotaciones todo dentro todo fuera, lo que sugiere que los virus pueden mantenerse en las poblaciones más tiempo del que se había considerado previamente.

Prevalencia

Los estudios publicados de prevalencia con muestras recogidas en matadero también sugieren que el virus se puede mantener a nivel poblacional durante periodos prolongados. En varios estudios la preva-

lencia del virus de la influenza en el matadero varió de 2 a 4 % (Peiris *et al.*, 2009; Olsen *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2009; Vijaykrishna *et al.*, 2010). A pesar de que la influenza no se transmite a través del consumo de carne de cerdo (Vincent *et al.*, 2009), esta información sugiere que los cerdos en crecimiento pueden permanecer infectados durante periodos prolongados.

Inmunidad

La inmunidad también puede influir en la dinámica de transmisión en las poblaciones. Recientemente se cuantificó la transmisión del virus de la influenza en poblaciones de cerdos no vacunados y vacunados y se observó una tasa de transmisión estimada de 10,66 en los cerdos no vacunados y de 1 y 0 para los cerdos vacunados con vacunas inactivadas heterólogas y homólogas, respectivamente (Romagosa *et al.*, 2011). En cerdos con inmunidad pasiva se obtuvo un valor en la tasa de transmisión similar a los cerdos no vacunados y una reducción de los parámetros de transmisión en las poblaciones de cerdos con inmunidad materna homóloga (Allerson *et al.*, 2013b). En general, estos estudios indican que la inmunidad puede mitigar la transmisión y reducir la carga de virus de la influenza en las poblaciones de cerdos.

CONCLUSIONES

Los recientes estudios de vigilancia de influenza en granjas de reproductoras indican que las subpoblaciones, como es el caso de los animales de reemplazo y los lechones, pueden desempeñar un papel en la introducción, mantenimiento y diseminación de virus en las granjas sitio 1 (Díaz *et al.*, 2014). Es necesario estudiar con más detalle el papel que los animales de reemplazo desempeñan en la alteración del panorama de los virus existentes.

La introducción de virus de origen humano es un aspecto que también contribuye a la transmisión y la diversidad de los virus de influenza en los cerdos. Nelson *et al.* (2012) documentaron recientemente 49 episodios de transmisión humana a los cerdos de pH1N1 y 23 introducciones estacionales de H1 y H3 llegando a la conclusión de que los seres humanos contribuyen sustancialmente a la diversidad del virus de la influenza en cerdos. Por lo tanto, también deben tenerse en cuenta los esfuerzos para disminuir la introducción de virus de origen humano.

BIBLIOGRAFÍA

- Allerson M., Davies P.R., Gramer M., Torremorell M. (2013). Infection dynamics of pandemic 2009 H1N1 influenza virus in a two-site swine herd. *Transboundary and Emerging Diseases*. Doi:10.1111/tbed.12053.
- Allerson M., Deen J., Detmer S., Gramer M., Joo H.S., Romagosa A., Torremorell M. (2013b) The impact of maternally derived immunity on influenza A virus transmission in neonatal pig populations. *Vaccine*. doi:pji: S0264-410X(12)01616-7. 10.1016/j.vaccine.2012.11.023.
- Allerson M., Cardona C., Torremorell M. (2013c). Indirect transmission of influenza A virus between pig populations under two different biosecurity settings. *PLoS ONE* 8(6): e67293. doi:10.1371/journal.pone.0067293.
- Atkinson M.P., Wein L.M., 2008: Quantifying the routes of transmission for pandemic influenza. *Bull. Math. Biol.* 70, 820-867.
- Brookes S.M., Irvine R.M., Nunez A., Clifford D., Essen S., Brown I.H., Van Reeth K., Kuntz-Simon G., Loeffen W., Foni E., Larsen L., Matrosovich M., Bublot M., Maldonado J., Beer M., Cattoli G., 2009: Influenza A (H1N1) infection in pigs. *Vet. Rec.* 164, 760-761.
- Brown I.H. (2000). The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet. Microbiol.* 74:29-46.
- Corzo C.A., Allerson M., Gramer M., Morrison R.B., Torremorell M. (2012). Detection of airborne influenza A virus in experimentally infected pigs with maternally derived antibodies. *Transboundary and Emerging Diseases*. Doi:10.1111/j.1865-1682.2012.01367.x
- Corzo C.A., Gramer M., Lauer D., Davies P.R. (2012b) Prevalence and risk factors for H1N1 and H3N2 influenza A virus infections in minnesota turkey premises. *Avian Dis.* 56(3):488-93.
- Corzo C., Romagosa A., Gramer M., Dee S., Morrison R., Torremorell M. (2013). Relationship between airborne detection of influenza A virus and the number of infected pigs. *The Veterinary Journal*.196(2):171-175.
- Corzo C., Gramer M., Dee S., Morrison R., Torremorell M. (2013b). Airborne detection and quantification of swine influenza A virus in air samples collected inside, outside and downwind from swine barns. *PLoS One*. 2013 Aug 8;8(8):e71444. doi: 10.1371/journal.pone.0071444. eCollection 2013.
- Corzo C., Culhane M., Juleen K., Stigger-Rosser E., Ducatez M.F., Webby R.J., Lowe J.F. (2013c). Active surveillance for influenza A virus among swine, midwestern United States, 2009-2011. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jun;19(6):954-60. doi: 10.3201/eid1906.121637.
- Diaz C.A., Diaz A., Enomoto S., Corzo C., Culhane M., Sreevatsan S., Torremorell M. (2014). Influenza A virus infection and diversity in commercial pig herds. *Proc Am Assoc Swine Vet*, Dallas, USA, p:40.
- Karasin A.I., Brown I.H., Carman S., Olsen C.W., 2000: Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J. Virol.* 74, 9322-9327.
- Karasin A.I., Carman S., Olsen C.W., 2006: Identification of human H1N2 and human-swine reassortant H1N2 and H1N1 influenza A viruses among pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J. Clin. Microbiol.* 44, 1123-1126.
- Karasin A.I., Olsen C.W., Anderson G.A. (2000) Genetic characterization of an H1N2 influenza virus isolated from a pig in Indiana. *J Clin Microbiol* 38(6): 2453-2456.
- Koen, J.S. (1919). A practical method for field diagnosis of swine diseases. *American Journal of Veterinary Medicine.* 14:468-470.
- Lange E., Kalthoff D., Blohm U., Teifke J.P., Breithaupt A., Maresch C., Starick E., Fereidouni S., Hoffmann B., Mettenleiter T.C., Beer M., Vahlenkamp T.W., 2009: Pathogenesis and transmission of the novel swine origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J. Gen. Virol.* 90, 2119-2123.
- Larsen L.E., Christian N.K., Aakerblom S., Hjulsager C.K., Nielsen J.P., Stege H.H., Kristensen C.S., Elvstrom A., Lau L., 2010: Dynamics of swine influenza infections in the farrowing unit of a Danish sow herd. *Proceedings of the 21st IPVS Congress.* pg. 80.
- Loeffen W.L., Stockhofe N., Weesendorp E., van Zoelen-Bos D., Heutink R., Quak S., Goovaerts D., Helden J.G., Maas R., Moormann R.J., Koch G., 2011: Efficacy of a pandemic (H1N1) 2009 virus vaccine in pigs against the pandemic influenza virus is superior to commercially available swine influenza vaccines. *Vet. Microbiol.* 152, 304-314.
- Ma W., Vincent A.L., Gramer M.R., Brockwell C.B., Lager K.M., Janke B.H., Gauger P.C., Patnayak D.P., Webby R.J., Richt J.A., 2007: Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 20949-20954.
- Ma W., Lager K.M., Vincent A.L., Janke B.H., Gramer M.R., *et al.* (2009) The role of swine in the generation of novel influenza viruses. *Zoonoses Public Health.* 56(6-7): 326-337.
- Nelson M.I., Gramer M.R., Vincent A.L., Holmes E.C. (2012). Global transmission of influenza viruses from humans to swine. *J Gen Virol* 2012: 2195-203. doi: 10.1099/vir.0.044974-0. Epub 2012 Jul 12.
- Nelson M.I., Lemey P., Tan Y., Vincent A., Lam T.T.-Y., *et al.* (2011). Spatial dynamics of human-origin H1 influenza A virus in North American Swine. *PLoS Pathog* 7(6):e1002077. doi:10.1371/journal.ppat.1002077.
- Olsen C., *et al.* (2002). The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 85:199-211.
- Olsen C.W., Carey S., Hinshaw L., Karasin A.I., 2000: Virologic and serologic surveillance for human, swine and avian influenza virus infections among pigs in the north-central United States. *Arch. Virol.* 145, 1399-1419.
- Olsen C.W., Brown I.H., Easterday B.C., Van Reeth K. (2006) Swine influenza. In: Straw B.E., Zimmerman J.J., D'Allaire S., Taylor D.J., editors. *Ames, Iowa: Blackwell Publishing.* pp. 469-482.
- Peiris J.S.M., Guan Y., *et al.* (2001) Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "human" H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: Potential for genetic reassortment? *J Virol* 75:9679-9686.
- Poljak Z., Dewey C.E., Martin S.W., Christensen J., Carman S., Friendship R.M., 2008a: Prevalence of and risk factors for influenza in southern Ontario swine herds in 2001 and 2003. *Can. J. Vet. Res.* 72, 7-17.
- Romagosa A., Allerson M., Gramer M., Joo H.S., Deen J., Detmer, Torremorell M. (2011). Vaccination of influenza A virus decreases transmission rates in pigs. *Vet Res.* 2011 Dec 20;42(1):120.
- Shope R.E. (1931). Swine Influenza : Iii. Filtration Experiments and Etiology. *J. Exp. Med.* 54:373-385.
- Smith G.J.D., Vijaykrishna D., *et al.* (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459:1122-1125.
- Tellier R. 2006: Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 1657-1662.
- Van Reeth K., Brown I.H., Durrwald R., Foni E., Labarque G., Lenihan P., Maldonado J., Markowska-Daniel I., Pensaert M., Pospisil Z., Koch G., 2008: Seroprevalence of H1N1, H3N2 and H1N2 influenza viruses in pigs in seven European countries in 2002-2003. *Influenza Other Respi Viruses.* 2, 99-105.
- Vijaykrishna D., Poon L.L.M., Zhu H.C. *et al.* (2010) Reassortment of pandemic H1N1/2009 influenza A virus in swine. *Science* 328:1529).
- Webby R.J., Rossow K., Erickson G., *et al.* Multiple lineages of antigenically and genetically diverse influenza A virus co-circulate in the United States swine population. *Virus Res* 2004;103(1-2):67-73.