TEXAS TECH UNIVERSITY

Guy H. Loneragan

E. coli O157:H7.

Estrategias de Intervención para la Mitigación de Riesgos en el Campo.

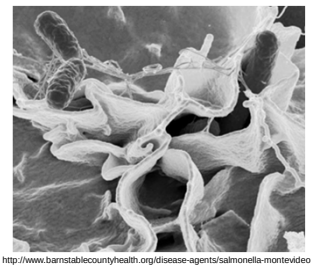
CVP y IICA Simposio
Estrategias para la Mitigación de Riesgo de *E. coli (STEC)*
Montevideo, Uruguay, 11 & 12 Nov, 2015

Una conexión entre Lubbock (ciudad de Texas Tech University) y Montevideo, Uruguay

https://en.wikipedia.org/wiki/Daniel_Elmer_Salmon

- Daniel Elmer Salmon – Ayudo a establecer la Facultad de Veterinaria en la Universidad de la República (Uruguay)
- Primer Decano
- Dio su nombre (Salmon) a *Salmonella*

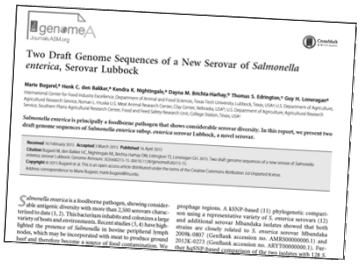
Una conexión entre Lubbock (ciudad de Texas Tech University) y Montevideo, Uruguay



http://www.barnstablecountyhealth.org/disease-agents/salmonella-montevideo

- *Salmonella* Montevideo llamada así luego de recuperar una cepa de un producto lácteo en Uruguay
- *Salmonella* Montevideo es el serotipo más comúnmente recuperado del ganado en la región alrededor de Lubbock (Texas Tech University)

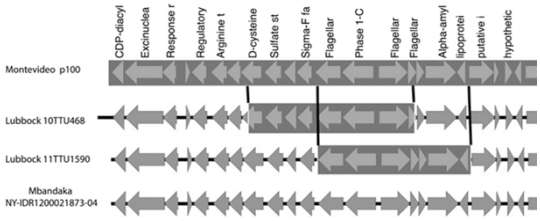
Una conexión entre Lubbock (ciudad de Texas Tech University) y Montevideo, Uruguay


genomeA

Two Draft Genome Sequences of a New Serovar of *Salmonella enterica*, Serovar Lubbock

- Un investigador en Texas Tech University descubrió que ~1/3 de *Salmonella* Montevideo estaba mal clasificado
- Resultando en un nuevo serotipo – *Salmonella* Lubbock

Una conexión entre Lubbock (ciudad de Texas Tech University) y Montevideo, Uruguay



- *Salmonella* Lubbock resultó de la recombinación de *Salmonella* Montevideo y otra cepa
- Montevideo y Lubbock están *conectadas* por seguridad alimentaria

TEXAS TECH UNIVERSITY

Guy H. Loneragan

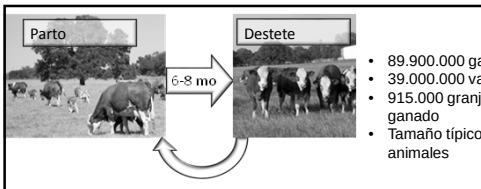
E. coli O157:H7.

Estrategias de intervención para la Mitigación de Riesgos en el Campo.

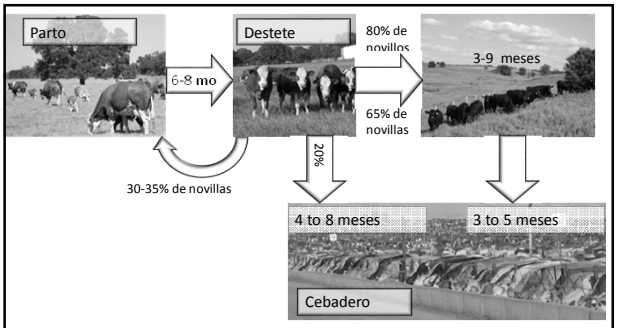
CVP y IICA Simposio
Estrategias para la mitigación de Riesgo de *E. coli (STEC)*
Montevideo, Uruguay, 11 & 12 Nov, 2015

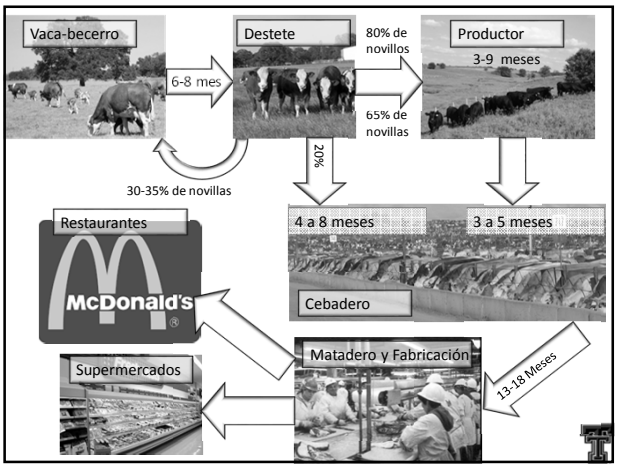
Esquema de Presentación

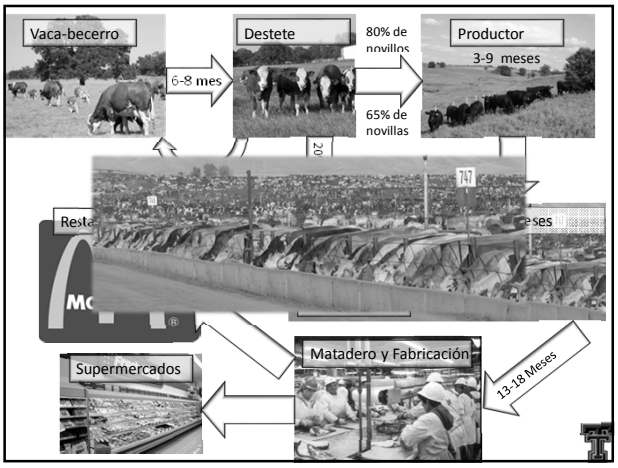
- Estructura de la industria ganadera de los Estados Unidos
  - Donde se ha realizado la investigación
  - La generalización de los resultados
- Principio de la charla
  - Impacto = adopción * eficacia
- La discusión de las intervenciones previas a la cosecha
  - Y un cuento con moraleja



- 89.900.000 ganado
- 39.000.000 vacas
- 915.000 granjas que crían ganado
- Tamaño típico de rebaño es 40 animales







Premisa básica de la Presentación

- ***Impacto = Eficacia * Adopción***
  - ***Impacto*** >>> Definido en varios niveles
    - Ejemplo, salud publica, matadero, etc.
  - ***Eficacia*** >>> Funciona la intervención?
    - La intervención puede ser practica o tecnológica
  - ***Adopción*** >>> La medida en que la intervención se implementa en toda la industria

Premisa básica de la Presentación

- ***Impacto = Eficacia * Adopción***

Eficacia

- Mayoría de datos de eficacia sobre STEC O157
  - Incrementando los datos de *Salmonella* y non-O157 STEC

Pre-Sacrificio → **Matadero** →

En-planta PR/HACCP asistencia en plantas de procesamiento e intervenciones

Eficacia

- Mayoría de datos de eficacia sobre STEC O157
  - Incrementando los datos de *Salmonella* y non-O157 STEC

Pre-Sacrificio → **Matadero** →

Vacunas

Microbios alimentados Directamente (conocidos como probioticos)

Químicos

Bacteriófago

En-planta PR/HACCP asistencia en plantas de procesamiento e intervenciones

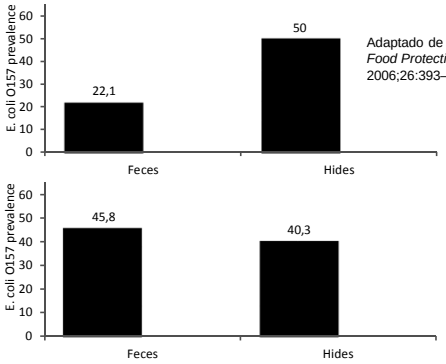
Mejores Practicas – prerrequisitos

- Las mejores practicas tienen su lugar
  1. Alimentos limpios
  2. Limpieza del agua
  3. Ambiente apropiado
  4. Libertad relativa de plagas
- Ejemplo de practicas especificas basado en planes HACCP
- La carga de *E. coli* O157:H7 en el ganado no es una función de limpieza (o su ausencia)

Neomicina

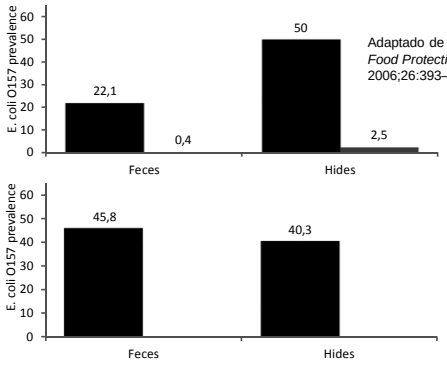
- Aminoglucósidos fármaco antimicrobiano
- Varios están etiquetados como aprobados por el FDA
  - El tratamiento de la colibacilosis
  - Probable efecto de amplio espectro
- Suministrados durante el aspecto final del periodo de alimentación
  - De 2 a 3 días, 1 día de espera
- Extremadamente efectivo!

Neomicina en Cebaderos Comerciales



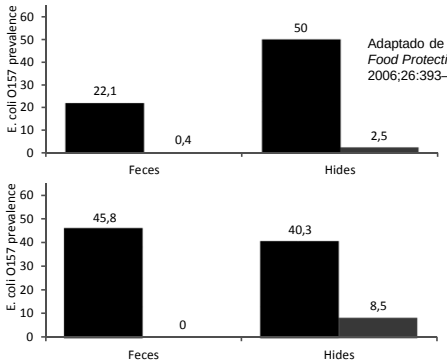
Adaptado de Woerner *et al.* *Food Protection Trends*. 2006;26:393–400

Neomicina en Cebaderos Comerciales



Adaptado de Woerner *et al.* *Food Protection Trends*. 2006;26:393–400

Neomicina en Cebaderos Comerciales

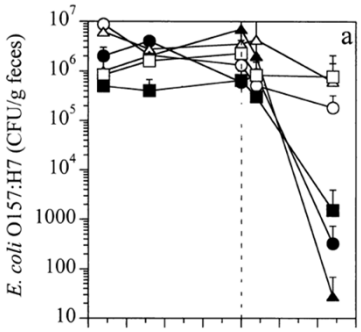


Adaptado de Woerner *et al.* *Food Protection Trends*. 2006;26:393–400

Clorato de Sodio

- Las Enterobacterias son nitrato reductoras
  - Reducen nitrato a nitrito
- Las nitrato reductoras también reducen clorato a clorito el cual es toxico para las bacterias
  - Conducen las bacterias a la muerte
- Pocos estudios de campo son del clorato de sodio
- Modelos retadores son muy alentadores

Clorato de Sodio



Callaway et al., *JAS* 2002

- Aplicación terminal
  - Efecto temporal
- Aplicado de manera similar a la neomicina

Tecnologías de Vacunas

- Varias vacunas probadas o propuestas
  - El mas avanzado desarrollo son 2 productos

1. Vacuna de Subunidad basada en el Sistema de Secreciones Tipo III (T3SS)
   - Incluye varias proteínas necesarias para la fijación enterocito y borramiento
   - Bioniche (?) Vacuna de Seguridad Alimentaria
2. Vacuna de Subunidades de los receptores de sideróforos y proteínas porin(SPR)
   - Mecanismo por el cual las bacterias adquieren hierro
   - Epitopix/Zoetis

Tecnologías de Vacunas

vacuna T3SS

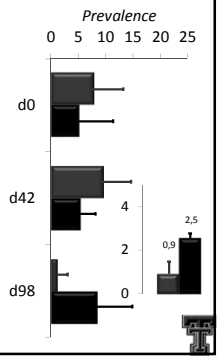
Reference	Regimen	Vaccination	Study Design Sampling	Outcome	OR	*P*-value
Potter et al 2004	3 dose	Day 0, 21 and 42	Daily for 14 days post challenge	Feces	**0.35**	0.04
			6 samples: wks 0, 3, 6, 9, 12, 15	Feces	**0.36**	0.04
Peterson et al 2007	0 dose	n/a	7 samples: wks 0, 3, 6, 9, 12, 15 and 18	Feces	**0.36**	<0.01
	1 dose	Day 42			**0.25**	<0.01
	2 dose	Day 0 and 42			**0.27**	<0.01
	3 dose	Day 0, 21 and 42			**0.21**	<0.01
Peterson et al 2007	3 dose	Day 0, 21 and 42	5 samples: wks 0, 8, 10, 13, 14	Feces	**0.81**	0.57
				TRM	**0.01**	<0.01
Smith et al 2008	2 dose	14 – 104 days apart	4 samples: 3 wks apart	ROPES	**0.59**	<0.01
Smith et al 2009	2 dose	Day 0 and 32	3 samples: wks 11, 13, 16	Feces	**0.35**	<0.01
			4 samples: wks 11, 13, pre and post shipping	Hides	**0.43**	0.01
			Regional vaccination	TRM	**0.69**	0.63
	2 dose	Day 0 and 32	Comingling	Feces	**0.48**	0.01
				Hides	**0.67**	0.33
Smith et al 2009	3 dose	Day 0, 21 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	Feces	**0.5**	<0.01
Smith et al 2009	2 dose	Day 0 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	TRM	**0.07**	<0.01
Moxley et al 2009	2 dose	Day 0 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	Feces	**0.66**	0.20
	3 dose	Day 0, 21 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	Feces	**0.34**	<0.01
Allen et al 2011	3 dose	Day 0, 21 and 42	Daily for 14 days post challenge	Feces	**0.18**	<0.05

Source of slide: David Smith, UNL

Tecnologías de Vacunas

vacuna SRP (*Epitopix/Pfizer Animal Health*)

- Thomson et al. *FPD* 2009;6:871-7
  - 85% reducción en la prevalencia
  - 98% reducción en concentración
- Estudios Comerciales
  - 40% reducción en las heces (2 dosis)
    - Reducción del número de combos de recortes de carne asoc. con prueba positiva
- Estudios Comerciales
  - 50 a 60% de reducción en heces en estudio completo (Renter et al.)
  - 75% reducción en 'altos excretores'

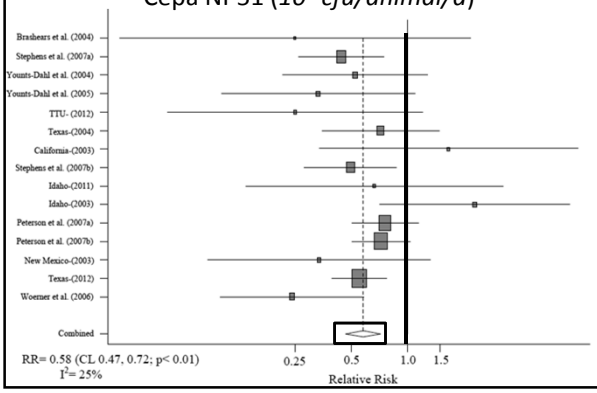


Microbios Alimentados Directamente

- Referidos frecuentemente como probióticos
- GRAS (aprobación) para uso en ganado
  - Ninguna declaración de etiqueta contra los patógenos transmitidos por los alimentos
- Minuciosamente evaluado contra *E. coli* O157
  - La cepa especifica
  - Respuesta a la dosis
- Producto ampliamente elegido
  - Nutrition Physiology Company
  - Aparece en otras empresas de probióticos

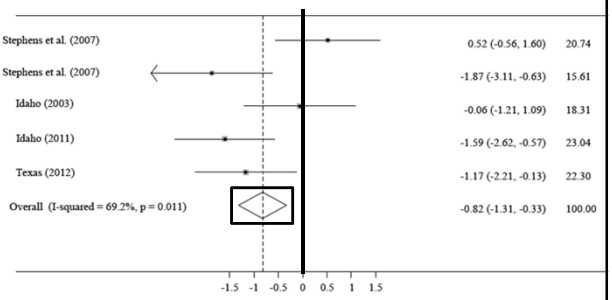
Microbios Alimentados Directamente

Cepa NP51 (10^9 *cfu/animal/d*)



Microbios Alimentados Directamente

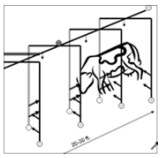
Cepa NP51 (*10^9 cfu/animal/d*)



Pooled SMD= -0.823 (CL= -1.32, -0.33)
I^2= 69%

Bacteriófagos

- Control biológico usando bacteriófagos líticos seleccionados
  - Producto disponible de Elanco Food Solutions (*Finalyse*)
- Datos de campo preliminares alentadores en STEC O157
  - Estudio alternando semanas de aplicación / no aplicación
  - Dispone una reducción positiva de 56% (*P*=0.06)
- El coctel existente se esta actualizando para cubrir non-O157 STEC
  - La eficacia se evaluó usando un ensayo de muerte relativa in vitro



Finalyse®
Elanco

Source of Data: Patrick Mies

Eficacia de las intervenciones precosecha

- El ingenio se ha traducido en una variedad de intervenciones pre cosecha que son eficaces
  - Como era de esperar
    - Aunque predeciblemente menor que 100%

BOVAMINE®

Finalyse®
Elanco

Premisa Básica de la Presentación

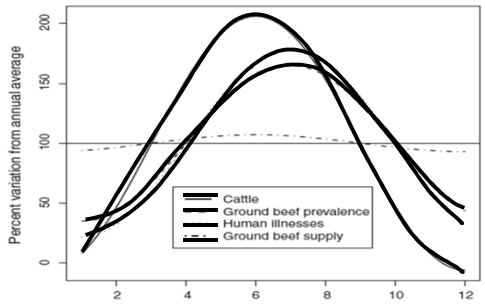
- ***Impacto = Eficacia * Adopción***

Impacto en la Salud Pública

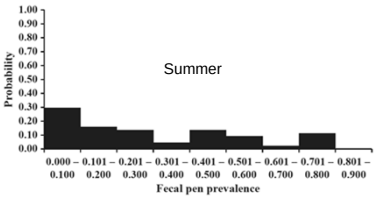
Pre-Matadero → **Matadero** → **Consumidores**

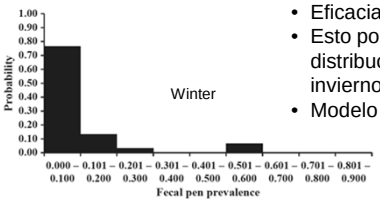
- Relación Cualitativa y Lógica
  - Apoyada por evidencia empírica
- Más evaluación cuantitativa del riesgo:
  - Ebel et al. *JFP* 2004 – FSIS risk assessment
  - Withee et al. *FPD* 2009 – streamlined model
  - Dodd et al. *JFP* 2011 – pre-harvest to harvest *E. coli* O157 (interventions efficacy)
  - Hurd and Malladi. FPD. DOI: 10.1089/fpd.2012.1150
  - Smith et al. *Can J Public Health* 2013;104:e9-e11
  - Matthews et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:16265-70

Objetivo: Hacer la prevalencia verano más como la de invierno



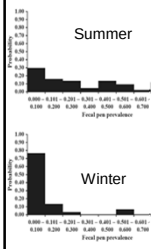
- Williams et al. *FPD* 2010

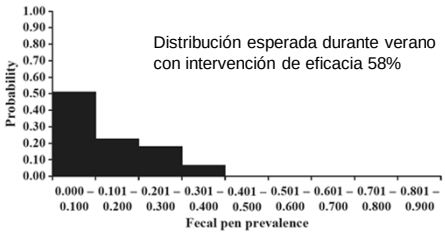




- Eficacia observada de 58%
- Esto podría resultar en una distribución como la de invierno
- Modelo de simulación

Vogstad *et al*. ZPH 2013 doi: 10.1111/zph.12069





Distribución esperada durante verano con intervención de eficacia 58%

Vogstad *et al*. ZPH 2013 doi: 10.1111/zph.12069

Premisa Básica de la Presentación

- ***Impacto = Eficacia * Adopción***

Premisa Básica de la Presentación

- ***Impacto = Eficacia * Adopción***

Premisa Básica de la Presentación

- ***Impacto = Eficacia * Adopción***

Evaluación Cuantitativa del Riesgo

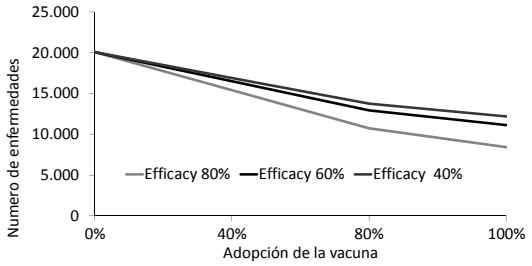
- De la Granja a la Mesa con varias medidas de ***impacto***

Escenario	Reducción (prevalencia)	Reducción (log_{10} cfu/g)
A	40	0.3
B	60	0.3
C	80	1.0

Hurd et al. FPD DOI: 10.1089/fpd.2012.1150

Evaluación Cuantitativa del Riesgo

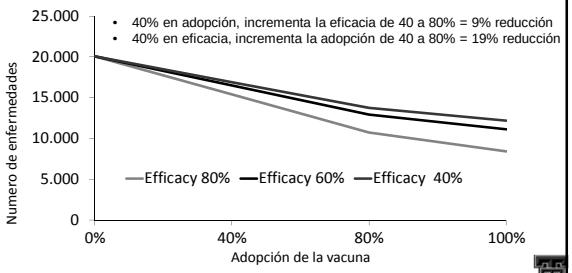
Número de enfermedades STEC O157: H7 debido al consumo de carne de res molida



DOI: 10.1089/fpd.2012.1150

Evaluación Cuantitativa del Riesgo

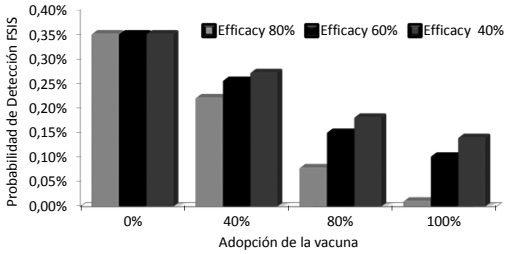
Número de enfermedades STEC O157: H7 debido al consumo de carne de res molida



DOI: 10.1089/fpd.2012.1150

Evaluación Cuantitativa del Riesgo

Probabilidad de USDA/FSIS Detectando STEC O157:H7

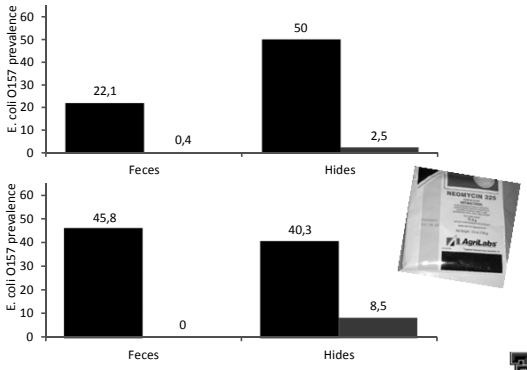


DOI: 10.1089/fpd.2012.1150

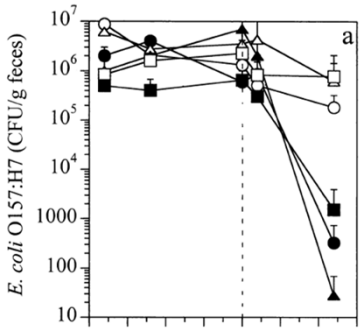
Premisa Básica de la Presentación

- ***Impacto = Eficacia * Adopción***

Neomicina en Cebaderos Comerciales



Clorato de Sodio

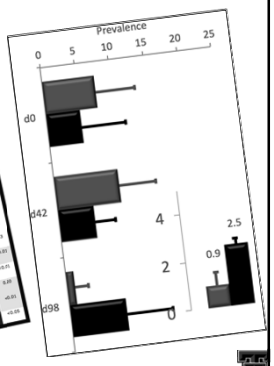


Callaway et al., *JAS* 2002

- Aplicación terminal
  - Efecto temporal
- Aplicado de manera similar a la neomicina

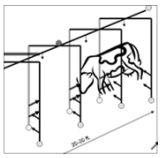
Tecnologías de Vacunas

Reference	Regimen	Vaccination	Study Design	Sampling	Outcome	OR	P-value
Peter et al 2004	3 dose	Day 0, 21 and 42	Daily for 14 days post challenge	Feces		0.35	0.04
			6 samples: wks 0, 3, 6, 9, 12, 15	Feces		0.36	0.04
Peterson et al 2007	0 dose	n/a	7 samples: wks 0, 3, 6, 9, 12, 15 and 18	Feces		0.36	<0.01
	1 dose	Day 42				0.25	<0.01
	2 dose	Day 0 and 42				0.27	<0.01
	3 dose	Day 0, 21 and 42				0.21	<0.01
Peterson et al 2007	3 dose	Day 0, 21 and 42	5 samples: wks 0, 9, 10, 13, 14	Feces		0.81	0.57
				TBM		0.01	<0.01
Smith et al 2008	2 dose	14 – 104 days apart	4 samples: 3 wks apart	ROPES		0.59	<0.01
Smith et al 2009	2 dose	Day 0 and 32	3 samples: wks 11, 13, 14	Feces		0.35	<0.01
			4 samples: wks 11, 13, pre and post shipping	Hides		0.43	0.01
			Regional vaccination	TBM		0.69	0.63
			Commingling	Feces		0.48	0.01
				Hides		0.67	0.33
	2 dose	Day 0 and 32				0.5	<0.01
Smith et al 2009	3 dose	Day 0, 21 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	Feces		0.07	<0.01
Smith et al 2009	2 dose	Day 0 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	TBM		0.66	0.01
Stanley et al 2009	2 dose	Day 0 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	Feces		0.34	<0.01
	3 dose	Day 0, 21 and 42	5 samples: wks 0, 9, 11, 13, 15	Feces		0.18	<0.01
Alex et al 2011	3 dose	Day 0, 21 and 42	Daily for 14 days post challenge	Feces			



Bacteriófagos

- Control biológico usando bacteriófagos líticos seleccionados
  - Producto disponible de Elanco Food Solutions (*Finalyse*)
- Datos de campo preliminares alentadores en STEC O157
  - Estudio alternando semanas de aplicación / no aplicación
  - Dispone una reducción positiva de 56% (*P*=0.06)
- El coctel existente se esta actualizando para cubrir non-O157 STEC
  - La eficacia se evaluó usando un ensayo de muerte relativa in vitro



Finalyse
Elanco

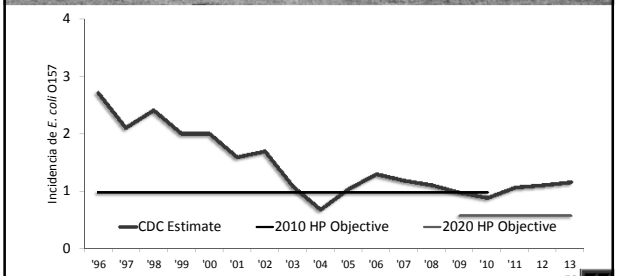
Source of Data: Patrick Mies

- **2003**
- Neomicina
  - Efectiva pero no factible
- Clorato de Sodio
  - 'en espera de la determinación de la FDA'
- Probióticos
  - Evidencia razonable pero no hay declarado en la etiqueta
- Vacuna
  - Experimental, ninguna licencia

- **2003**
- Neomicina
  - Efectiva pero no factible
- Clorato de Sodio
  - 'en espera de la determinación de la FDA'
- Probióticos
  - Evidencia razonable pero no hay declarado en la etiqueta
- Vacuna
  - Experimental, ninguna licencia

- **2014**
- Neomicina
  - Efectiva pero no factible
- Clorato de Sodio
  - 'en espera de la determinación de la FDA'
- Probióticos
  - Evidencia fuerte pero no hay declarado en la etiqueta
- Vacuna
  - Una licencia condicional, Una ???

¿Más motivación?



Casos Humanos Reportados / 100,000

50

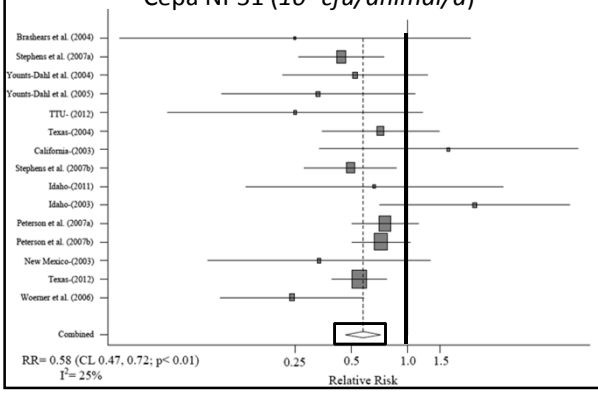
¿Más motivación?

- Algunos mataderos ahora tienen éxito en el control de procesos microbianos
  - Implantación y mejora de los planes HACCP
  - Están encontrando el control alcanzable?

51

Microbios Alimentados Directamente

Cepa NP51 (10^9 *cfu/animal/d*)



Resumen

- Han sido desarrolladas herramientas Efectivas que controlan predeciblemente*E. coli* O157:H7
  - Ningún control es 100% efectivo
- Impacto = Eficacia * Adopción
- Adopción de probióticos, un éxito
  - El registro de productos con etiqueta que declaren control ha fallado
- Un modelo diferente de productos registrados es necesario
  - *E. coli* O157:H7
  - Non-O157 STEC & *Salmonella*

- Permanent Veterinary Committee of the Southern Cone (CVP) & Inter-American Institute for Cooperation on Agriculture (IICA)
- Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (Uruguay)
- Colegas que compartieron ideas o diapositivas
  - Colegas de Texas Tech
  - H. Scott Hurd, Iowa State Univ.
  - Dave Renter and Morgan Scott
  - Todd Callaway, Robin Anderson,
  - Dave Smith, UNL
  - Epitopix & Zoetis, Bioniche One Health, Nutrition Physiology Co., Elanco Food Solutions
- Información de contacto:

Guy.Loneragan@TTU.edu
Texas Tech University
+1 (806) 742-2805 x 268