

## IMPACTO EPIDEMIOLOGICO DEL VIRUS DE INFLUENZA EN PORCINOS

Trujano, M<sup>1\*</sup>, Palacios, JM<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Consultor privado, <sup>2</sup>Schering Plough  
[mtrujano@yahoo.com](mailto:mtrujano@yahoo.com)

### Introducción

La industria porcina actual permite la fácil transmisión viral de cerdo a cerdo. El contacto con otras especies principalmente el hombre ofrece una oportunidad ideal para la co-circulación de virus y de recombinación genética. La recombinación y cambios antigénicos son frecuentes en cerdos.

Influenza porcina es una zoonosis en la cual los cerdos actúan como hospederos intermediarios y sirven como el lugar donde se llevan a cabo mezclas diversas de recombinación genética entre virus humanos y aviares (Hinshaw et al 1981; Schultz et al 1991). Los cerdos están en contacto con humanos y pollos. Los mismos virus afectan y se diseminan en humanos y cerdos. Por ejemplo las cepas de las pandemias humanas de 1918 H1N1 y 1968 H3N2, continúan circulando en cerdos. La recombinación genética de los virus de influenza ocurre frecuentemente en cerdos (Scholtissek et al 1985). Los cerdos tienen receptores en la superficie celular para virus humanos y aviares, además poseen un rango amplio de genes NP en los virus recombinados a diferencia de aves o humanos. Se ha reportado que un virus aviar-humano recombinado en cerdos causó enfermedad en dos niños en Europa. La participación de "recombinación" en las pandemias de 1957 y 1968 muestra un gran riesgo en humanos; un ejemplo es la presencia en cerdos de un subtipo del virus de influenza H9N2 semejantes a los transmitidos de aves a humanos.

Los cerdos pueden transferir de forma directa los virus aviares. Los análisis genéticos indican que el virus de influenza causante de la "Gripe española" de 1918 no era un virus recombinado sino un virus aviar completo. En estudios de secuencia de segmentos genéticos de un virus de Influenza aislados de un soldado que falleció en 1918 mostraron que este virus era genéticamente semejante al virus de Influenza porcina. Es difícil saber si estos virus aparecieron primero en humanos y después se diseminaron a cerdos o viceversa.

Los cerdos pueden estar involucrados en el resurgimiento de un virus que hace muchos años causó epidemia. Los cerdos pueden ser reservorios de antiguas cepas de Influenza

humana y ser posteriormente re-introducidas a la población humana una vez que la inmunidad haya desaparecido. Después de la pandemia humana en EUA en 1918, los virus de influenza H1N1 continuaron infectando cerdos en 1930 (Influenza porcina clásica H1N1). Infecciones humanas con virus de influenza porcina se han reportado en EUA, Europa y Nueva Zelanda. En 1976 varios militares americanos se infectaron con un virus de Influenza relacionado con un virus de Influenza porcina (Brown et al 1995). Según información zoonosis con infecciones por virus de influenza porcina ocurren más frecuentemente en humanos que están regularmente en contacto con cerdos.

Los virus de influenza del subtipo de H3N2 han persistido en cerdos por muchos años después de que su equivalente antigénico causó la gripe de Hong Kong. Sin embargo los cerdos son reservorios de los virus de influenza y segmentos de genes virales que en el futuro pueden ser transmitidos a humanos susceptibles.

Los cerdos sirven como receptores de H1N1 y de H3N2 de los virus de influenza y comúnmente están relacionados con la transmisión de este virus a otras especies. La presencia de estos virus en cerdos y la introducción frecuente de nuevos virus provenientes de otras especies juega un papel muy importante en la generación de nuevas cepas de influenza humana capaces de ocasionar pandemias.

### Influenza Porcina Implicaciones de salud Pública

La influenza porcina se observó por primera vez en 1918 al mismo tiempo que ocurrió la pandemia humana. El virus se aisló y se identificó en 1930 por Shope. Este virus H1N1 fue la cepa prototipo de un grupo de virus que se conocen ahora como virus de influenza clásica porcina. Estudios serológicos han demostrado que prevalece el H1N1 en la mayoría de explotaciones porcinas en el mundo (25% de animales). En EUA los virus han permanecido antigénicamente semejantes, sin embargo en Europa desaparecieron y reaparecieron en 1976 y fueron reemplazados en 1979 por un virus porcino H1N1 semejante a los aviares que son antigénicamente diferenciables de los virus H1N1 de influenza clásica porcina. En 1970 después de la pandemia de Hong Kong el virus humano H3N2 se transmitió a los

cerdos. Este virus humano-porcino H3N2 continuó circulando principalmente en Europa y Asia pero solo esporádicamente ocasiona signos clínicos. Los primeros signos clínicos se observaron en 1984 quizá debido a la recombinación con el virus aviar, porcino H1N1. El nuevo virus era un recombinado humano-porcino H3N2 con HA y NA del virus humano y todas las proteínas internas del virus aviar. Este virus desde entonces reemplazo al virus original H3N2 en Europa. Recientemente este virus H3N2 se encuentra también en EUA, donde ha ocasionado enfermedad severa y problemas reproductivos en cerdas. Los virus son una recombinación del clásico H1N1 y el humano H3N2 y son antigénica y genéticamente distintos del virus Europeo y del humano H3N2. En los últimos años un virus humano-porcino H1N2 tiene gran importancia en Europa. Fue descrito por primera vez en el Reino Unido y posteriormente en Bélgica. El virus es el resultado de la recombinación del virus humano H1N1 de los años ochentas y un virus recombinado como-humano H3N2. Solo HA del virus humano H3N2 fue reemplazado. En EUA después de que apareció el virus recombinado H3N2, se aisló un virus H1N2 que fue el resultado de la recombinación del virus clásico porcino H1N1 y un virus H3N2 recombinado.

#### **Transmisión entre humanos y cerdos**

Algunas teorías tempranas indicaban que la transmisión del virus de Influenza de cerdos a humanos que dio como resultado la pandemia de 1918. Esto se pudo comprobar hasta 1976. Los cerdos fueron la fuente de infección cuando un virus H1N1 se aisló de un soldado que murió de influenza en Nueva Jersey, EUA. El virus resultó semejante a los virus aislados de cerdos en EUA (Hodder et al 1977, Top et al, 1977). Existe evidencia de que la transmisión de cerdos a humanos se lleva a cabo, ya que se detectaron anticuerpos contra virus porcinos H1 en personas que tenían contacto con cerdos (Kluska et al 1961; Schnurrenberger et al 1970). En 1976 después de una influenza epizootica en cerdos, los virus aislados de humanos y cerdos resultaron ser antigénica y genéticamente virus porcinos H1N1 de Influenza (Hinshaw et al 1978, Easterday, 1980b). Posteriormente existen datos en EUA de aislamientos de virus porcinos de Influenza en humanos con problemas respiratorios (Easterday, 1978; Dasco et al 1984), en ocasiones con resultados fatales (Rota et al 1989; Wentworth et al 1994). En Holanda en 1993 dos casos de infección en niños fueron debidos a virus H3N2 cuyos genes contenían proteínas internas de origen aviar (Claas et al 1994). Virus semejantes se han detectado en

cerdos Europeos (Castrucci et al 1993). Esto indica la posibilidad de transmisión de genes de virus de influenza aviar a humanos después de una recombinación en cerdos.

Los subtipos H3N2 del virus de Influenza están presentes en animales, son endémicos en cerdos donde persisten por años en ocasiones aun cuando sus partes antigénicas equivalentes han desaparecido de los humanos (Shortridge et al 1977; Haesebrouck et al 1985; Wibberley et al 1988; Brown et al 1995).

No existe evidencia de cerdos infectados con este subtipo antes de la pandemia de 1968. Esta variante de subtipo H3N2 apareció por primera vez en cerdos después de 1968 (Brown et al 1995). Evidencias de la diseminación de virus de Influenza de humanos a cerdos fue la detección de virus o anticuerpos de H1N1 en cerdos, semejantes a los que circulan en humanos desde 1977 (Aymard et al 1980; Nerome et al 1982; Goto et al 1992; Brown et al 1995b). Además virus recombinados con algunas características de virus humanos H1 se han aislado de cerdos en Inglaterra (Brown et al 1995a; Brown et al 1998).

#### **Transmisión entre cerdos y aves.**

La introducción de virus de influenza clásica porcina en pavos ha sido reportada en EUA (Mohan et al 1981; Pomeroy 1982; Halvorson et al 1992). Estudios serológicos han demostrado anticuerpos contra Influenza porcina en pavos y cerdos. Análisis genéticos del virus H1N1 de pavos en EUA mostraron en análisis en cerdos un alto grado de intercambio y recombinación entre virus de Influenza A en pavos y cerdos (Wright et al 1992).

Hinshaw et al (1983) reportaron el aislamiento del virus porcino H1N1 de pavos y la transmisión de este a un técnico laboratorista con signología de fiebre, enfermedad respiratoria, secreción viral y seroconversión. En Europa virus aviares H1N1 fueron transmitidos a cerdos, posteriormente fueron retransmitidos a pavos vía cerdos ocasionando pérdidas económicas severas (Ludwig et al 1994; Wood et al 1997).

#### **Hospederos, transmisión interespecies**

Los patos y otras aves acuáticas son los hospederos naturales de los virus de Influenza A, con todos los 15 HA y 9 NA subtipos virales circulando entre ellos. A diferencia de en otras especies, los virus de influenza afectan el tracto gastrointestinal de las aves y no el tracto respiratorio, la infección en estas aves es subclínica. Algunos patos excretan el virus hasta

por 30 días. Esto junto con comportamiento migratorio de las aves acuáticas y la habilidad de los virus de influenza de sobrevivir en los lagos fríos, hace a las aves acuáticas reservorios de los virus de influenza. De estos reservorios naturales, algunas veces los virus se transmiten a otras especies hospedadoras, en donde rara vez continúan diseminando y esporádicamente causan alta mortalidad. Existen reportes de transmisión directa de aves acuáticas a cerdos, caballos, aves domésticas y mamíferos acuáticos, con infecciones de severidad variada.

Ocasionalmente los virus Influenza A provenientes de aves se transmiten directamente a humanos. El mismo virus H5N1 causó un brote de Influenza en granjas avícolas ocasionando gran mortalidad. En un intento de erradicar la enfermedad a todas las aves (1.5 millones aprox.) se les aplicó la eutanasia. Quizá esto detuvo la adaptación de este virus al humano y evito una nueva Pandemia. Otro ejemplo de transmisión directa interespecies fue reportada cuando un virus H9N2 de origen aviar infecto a dos niños en Hong Kong y dos personas en China. Esto puede dar como resultado una recombinación viral con hemaglutinina H5 o H9 combinada con todos o algunos de los genes del virus humano, permitiendo la transmisión entre humanos.

El riesgo de que exista transmisión de Virus de Influenza de cerdos a humanos es mínimo. Se cree que los humanos tienen inmunidad contra las cepas H3N2 que circulan en cerdos.

### Recombinación, pandemias y epidemias

Las dos superficies de glicoproteínas del virus, HA y NA son los antígenos mas importantes que inducen inmunidad protectora en el hospedero y muestra la gran variedad. Las pandemias de Influenza surgen por la introducción de un virus capaz de replicarse y diseminarse y para el cual la población no cuenta con experiencia inmunológica.

El surgimiento de nuevos subtipos del virus de Influenza que producen pandemias son inconfundibles, las epidemias que ocurren entre pandemias pueden ser severas. Son el resultado de cambios graduales de antigenicidad del virus circulante después de varias mutaciones en la molécula HA, hasta que el virus es lo suficientemente diferente de las cepas anteriores, así una gran proporción de la población es susceptible y los casos alcanzan el

grado de epidemia.

History of swine influenza	
1918	Swine influenza H1N1 described in north central USA, Hungary, and China. May have been cause of human pandemic [19], which resulted in 20-40 million human deaths.
1930	Shope isolated influenza virus from pigs [33]. The prototype classic swine influenza H1N1 strain (A/Swine/Iowa/30) transmitted experimentally to pigs.
1941	Recognised in Europe and disappeared.
1970	Transmission of human H3N2 virus to pigs. Avian-like H3N2 in pigs in Asia.
1976	Classical H1N1 reappears in European pigs.
1979	Introduction of whole H1N1 virus from birds to pigs. Antigenically distinguishable from classical strains. Still circulating today (2002).
1984	Reassortment between human H3N2 and avian H1N1 in swine resulting in reassortant H3N2 virus with avian internal gene segments [5]. H3N2 strains first associated with respiratory epizootics. Still circulating today (2002).
1986	Classical H1N1 reappears in UK, similar to classical H1N1 in continental Europe.
1987	Reassortant H3N2 associated with respiratory epizootics in UK. Related to A/Port Chalmers/73(H3N2).
1989	Avian-like swine H1N1 is dominant and widespread in Europe.
1992-1993	Avian-like H1N1 strains widespread in UK.
1993	Infection of children with reassortant H3N2 virus from pigs and isolation of avian-like swine H1N1 virus from a pneumonia patient in the Netherlands.
1994	H1N2 first isolated in pigs in UK, and later also in Belgium. Human-avian reassortant virus [3, 37].
1992-1998	H3N1 (H3 human, N1 swine) and H1N7 (H1 human, N7 equine) also occurred in swine in the UK but failed to spread.
1998	H9N2 in pigs and humans in Asia [17]. Apparently an avian virus that has adapted to pigs.
1998	For the first time, H3N2 viruses cause severe disease in N. America. Viruses are triple (avian-human-classical swine) reassortants, distinct from earlier strains and European strains. H1N2 identical to H3N2, but with H1HA from classical swine H1N1, also isolated.
1999	Single case of isolation of avian H4N6 from pigs with pneumonia in Canada.
2002	Current situation in Europe: avian-like H1N1, and reassortant human-like H3N2 and H1N2. In North America: classical swine H1N1, triple reassortant H3N2.

Fig. Historia de Influenza Porcina (Adaptado de Done y Brown, 1999)

### Conclusiones

Los cerdos son reservorios importantes de los virus de Influenza H1N1 y H3N2. Son endémicos en las poblaciones porcinas y son responsables de la enfermedad respiratoria en cerdos. La permanencia de estos virus en cerdos y el intercambio de virus entre cerdos y otras especies es favorecida por las prácticas de producción porcina donde existen cerdos susceptibles que tienen contacto con otras especies particularmente el hombre. El cerdo actua como hospedero intermediario para recombinación de virus de influenza A de origen aviar y humano, ya que son la única especie mamífera domesticada con grandes poblaciones de animales. Son susceptibles y permiten la replicación de virus de influenza aviar y humano. Esto da como resultado la generación de nuevas cepas de virus de influenza, algunas de las cuales tienen la capacidad de transmitirse a otras especies incluyendo humanos. Se ha detectado recombinación viral de virus humano-aviar en cerdos europeos, con subsecuente transmisión a la población humana.

Debido a la transmisión interespecies algunos virus de influenza son genéticamente inestables dando como resultado severas variantes virales. Finalmente la adaptación de un nuevo virus de influenza transmitido a cerdos puede requerir varios años. Los virus H3N2 humano y H1N1 aviar fueron detectados en cerdos varios años antes de adquirir la capacidad de diseminarse rápidamente y ser asociados con epidemias con cerdos