

# Epidemiología de la influenza porcina.

Asociación de Médicos Veterinarios  
Especialistas en Cerdos. AMVEC  
Congreso Nacional Julio, 2008  
Juan Manuel Palacios

Durante los últimos años las infecciones de tipo viral en cerdos han cobrado gran importancia, a pesar del amplio conocimiento que se tiene en la inmunología y patogenia de estos la efectividad de las vacunas disponibles aún puede ser cuestionada. La influenza porcina es un claro ejemplo de variación genética, la estabilidad viral desde su identificación en los años 30s colocaba a esta enfermedad como un padecimiento frecuente, de corta duración y autocontrolable. Sin embargo debido a la gran diversidad genética el día de hoy se le considera un objetivo en constante movimiento.

Los virus de influenza se caracterizan por su tipo y subtipo, existen 3 tipos; A,B y C todos los virus de animales pertenecen al tipo A. Se clasifican como Orthomixovirus: (virus RNA) con 8 segmentos que codifican para 10 proteínas virales, los tres tipos (A,B y C) determinado por los genes de la nucleoproteína (NP) y la matriz (M). Estos virus están clasificados por sus glicoproteínas de superficie denominadas hemaglutininas (HA) y neuroaminidasas (NA), existen 16 HAs y 9 NAs, los más comunes detectados en cerdos son los H1N1, H1N2 y H3N2, dentro de cada uno de estos subtipos existen numerosas variantes determinadas por el origen de su genes virales.(Gramer M. et al)

Los virus del tipo H1 poseen 4 hemaglutininas descritas como:

- 1.- Clásica H1N1
- 2.- Tipo H1N2
- 3.- Tipo recombinante H1N1
- 4.- Recombinación humano-cerdo H1N2 y H1N1

Las características de supervivencia viral en el medio ambiente han tenido impacto en la epidemiología de la enfermedad: El virus de influenza es envuelto y puede ser inactivado por calor, cambios extremos de pH y desecación, sin embargo puede mantenerse viable por varias semanas a 4°C se ha estudiado la supervivencia de virus de influenza en el medio ambiente durante; 9 semanas a 5 °C, 7 a 20 °C, 24 hs. a 35-40 °C y 150 minutos a 55 °C

El primer virus de cerdos fue aislado en Iowa en 1930 y fue un H1N1, este virus fue muy estable de 1930 a 1998 hasta que en este último año se aisló un subtipo H3N2 el cual mostraba genes de doble origen ( humano y cerdo) y otros con triple origen (ave, cerdo y humano), este último se adaptó rápidamente al cerdo y se diseminó en norteamérica.

Los análisis del H3N2 lo dividieron en tres grupos, el I representado por la cepa A/Swine/Texas/1998 que contiene una HA similar a la de humanos, la II representada por la A/Swine/Colorado/1999 que contiene una HA similar a la infección de humanos durante 1997-1998 y el grupo III representada por las cepas A/swine/Illinois/1999 y la A/Swine/Oklahoma/1999 que contiene los genes de HA de infecciones en humanos durante 1996. Rápidamente después aparece la recombinante H1N2 representada por la cepa A/Swine/Indiana/2000 que contiene la H1 clásica y la N2 proveniente de una

recombinación triple. Sin embargo algunas de las cepas triples de H3N2 del grupo III han mostrado variación por lo que se formó un nuevo grupo IV .

La presencia de la polimerasa interna de origen aviar incrementó la variación de los genes de HA y la presencia de errores genéticos durante la replicación. Esto ha generado desde el año 2000 la presencia de diversas variaciones (Gramer M. et al) :

- 1.- **H1N1 recombinantes.** Con H1N1 del virus clásico del cerdo pero con genes internos para PA y PB2 de genes aviarios.
- 2.- **Recombinantes de H1N2.** Con H1 del virus clásico y N2 de H3N2 con PA y PB2 de origen aviar.
- 3.- **H1N2 tipo-variante.** Con HA similares a H1N2 que emerge en el 2000 y H3N2 detectados en 1998
- 4.- **H1N1 clásico tipo-variante.** Con HA clásica previa a 1998
- 5.- **H1N1 variantes tipo humano.** Con H1N1 de humano pero con genes internos proveniente de recombinaciones triples de H3N2
- 6.- **H1N2 variantes tipo humano.** Con H1 provenientes de humano y N2 provenientes de la triple recombinación.
- 7.- **H3N1 con H3 de recombinación triple y N1 del virus clásico.**
- 8.- **Variantes de H3N2 del grupo III** con genes de al recombinación triple pero con mutaciones a la HA.

De esta forma parece ser que los virus actuales mantienen un genoma compuesto de genes aviarios, humanos y de cerdo pero con expresiones de HA y NA de origen humano ó cerdo. Las recombinaciones humano-cerdo H1N2 y H1N1 circulan en Norteamérica y se difunden rápidamente de una región a otra llegando a ser enzooticas y ocasionando problemas respiratorios. En contraste los virus ave-cerdo H2N3 no se han expandido más allá de su hato infectante. Las recombinaciones triples H3N2, variantes H1N1 y los virus H1N2 no solo son predominantes en Norteamérica sino que son capaces de generar rangos de “antigenic drift” a través de acumulación de mutaciones que nos da un subsecuente cambio en la HA. Esta HA modificada no es reconocida por el sistema inmune y se ocasionan brotes de influenza en hatos previamente infectados ó vacunados. Entre 1998 y 2005, 3 virus de influenza predominan en la población porcina H1N1, H1N2 y H3N2, desde el 2005 los virus H1N1 y H1N2 con la hemaglutinina HA derivada del virus humano H1N1 se ha diseminado en la población. En el 2006 se aislaron en Missouri un H2N3 con la HA y NA de origen aviar. Los virus denominado hu-H1N1 mostraron lesiones pulmonares en infecciones experimentales en cerdos del 14% en el día 3 pi, 11% en el día 5pi y 10% en el día 7p, Los virus del grupo H2N3 mostraron lesiones pulmonares en el 28% al día 3pi, 22% al día 5pi y 22% al día 7pi, estos dos aislados emergentes no están totalmente adaptados al huésped si se compara a su recombinante contemporaneo H1N1 sin embargo los hu-H1 se han establecido en la población porcina y los H2N3 aún no son reconocidos desde su aparición en el 2006, la emergencia de los hu-H1 y H2N3 pueden tener implicaciones para cerdos y humanos posteriormente.(Vincent A. et al)

Lo anterior ha llevado al CVB (Centro para Biológicos Veterinarios) de la APHIS-USDA a un nuevo lineamiento para el registro de vacunas de influenza en cerdos y

caballos (Septiembre 19, 2007 Ref. 800.111) esta nueva regulación no compromete la eficacia y seguridad de las vacunas registradas actuales pero permite actualizar sus vacunas con las nuevas cepas de campo. En general menciona que cualquier producto registrado no deberá contener más de tres antígenos., las nuevas cepas incluidas deberán mostrar la concentración mínima establecida para las cepas anteriores con registro y deberá generar una respuesta inmune igual al de los virus anteriores. (Rapp-Gabrielson V. et al)

Como se mencionó anteriormente los virus de influenza tienen unidades genómicas distintas, la inclusión de genes internos de tipo aviar a generado nuevas expresiones externas de Ha y NA , el sistema inmune del cerdo no siempre es exitoso en controlar esos cambios antigénicos y entonces se genera una protección parcial, las vacunas son exitosas en reducir la excreción viral sin embargo en lechones en desarrollo están limitadas debido a que no sobrepasan la inmunidad pasiva. La introducción de la HA de humano H1 en las poblaciones porcinas en los últimos 5 años han incrementado la severidad de los casos clínicos en tanto que los genes aviares H2 ha provocado signos clínicos leves. Se ha demostrado que la infección con virus activos naturales provee de una inmunidad de mayor espectro a las infecciones cruzadas que los virus inactivos vacunales, las hembras de reemplazo que ingresan con diferentes niveles de infección son la que introducen virus a la población, vacunarlas solo genera un estrecho grado de protección.(Allerson M. Schaefer N. et al) En algunos casos se sugiere que un flujo continuo en la producción de los reemplazos asegurará un grado mayor de infección natural y protección, una recomendación es monitorear a los reemplazos que ingresan al hato y que presenten una adecuada exposición a los tipos H1 y H3. La variación en la inmunidad pasiva genera un problema en la línea ya que en algunos casos sería necesario administrar hasta 3 vacunas para lograr un buen nivel de protección y algunos datos sugieren que los cerdos son susceptibles a infectarse antes de que una vacuna inactiva produzca una respuesta protectora.(Lowe J.)

Esto ha llevado a definir diversas estrategias de vacunación en donde los virus autógenos empiezan a jugar un papel importante ya que los títulos más altos aparecen en combinaciones de vacunas comerciales + autógenas llegando a sugerir la mezcla de 4 virus diferentes dentro de una vacuna de este tipo.(Schaefer N. et al)

A pesar de que el pie de cría juega un papel muy importante en la epidemiología de la enfermedad es muy difícil encontrar virus en cerdas a menos de que exista signología clínica evidente, los anticuerpos calostrales generados declinan entre 3 a 6 semanas de edad, la presencia de signos clínicos se incrementa a los 15 días de edad o mayores aun en presencia de inmunidad pasiva, de esta forma la serología tiene valor limitado en el destete desde el punto de vista infeccioso la mortalidad no se afecta pero si el desempeño productivo. La severidad tiene a disminuir con programas adecuados de control para PCV2 y Mh ya que una combinación de estos agentes puede generar una mortalidad hasta de un 20 % en un periodo corto, la infección de influenza en cerdos adultos es el prelude a mas casos en el destete.

Los brotes que ocurren como resultados de la evolución viral y aparición de variantes antigénicas se dan por una combinación entre mutaciones virales y cambios en la inmunidad de la población. En animales adultos la proporción de animales inmunes es

mayor que la de los no inmunes, sin embargo siempre se agregan animales susceptibles al sistema, la poblaciones de animales jóvenes se encuentran en una situación de mayoría como susceptibles y sirven como fuente de replicación viral. De esta forma la vacunación a Influenza se centra en las hembras de reemplazo con vacunación en dos ocasiones durante su desarrollo y al hato reproductivo con una tercera vacuna 6 semanas antes del parto, actualmente se discute la importancia de generar pruebas de IHA específica para la granja y considerar la producción una vacuna autógena.(Wagner M.)

Vacunar en sávana al hato reproductivo en 2 ocasiones con un intervalo de 3 semanas continua siendo un recurso que le genera estabilidad al sistema.

En un intento por medir el impacto económico de la influenza estimó \$ 10.31 UsDlIs por cerdo con el 64% de este monto atribuido a pérdidas productivas ( gdp, CA) y el 36% adicional al costo de los servicios veterinarios.

Si la respuesta inmune fuera igual de potente dentro de un grupo el virus tendería a la extinción sin existir selección viral sin embargo la diseminación viral se explica por 2 mecanismos:

1.- Circulan virus diferentes que se reproducen en alto grado sobre diferentes individuos, los virus inician la circulación hasta que son removidos excepto que algunos escapan del sistema y se diseminan.

2.- El drift viral es un proceso gradual en los virus residentes circulan hasta que algún virus escapa y se establece como nueva población. Se requieren 3 a 4 substituciones de aminoácidos en la hemaglutinina antes de que exista una oportunidad para tener una reinfección en el mismo huésped.

Los estudios de influenza humana postulan que los brotes ocurren como resultado de una dinámica de inmunidad debido a la respuesta parcial generada por la diversidad genética. Se proponen 2 mecanismos:

1.- Por protección cruzada incompleta a exposiciones previas.

2.- Selección de un incremento de respuesta solo a exposiciones previas en lugar de respuesta a las cepas vacunales actuales ( denominado “ pecado original”)