

LA INFLUENZA PANDEMICA Y EL VIRUS DE INFLUENZA PORCINA¹

Dres. Michael A. W. Hattwick,² Richard J. O'Brien,³ Charles H. Hoke(h)³ y Walter R. Dowdle⁴

Los estudios efectuados señalan que los desplazamientos anti-génicos en el virus A de influenza aparecen según un ciclo que se repite y que se va renovando. En 1973 se pronosticó la reaparición de la cepa de influenza porcina aislada en Fort Dix, Nueva Jersey, similar a la que desató la pandemia de 1918.

El virus de la influenza

Este virus se aisló por primera vez en porcinos en 1930 (1) y en el hombre en 1933 (2). El virus consiste en un centro nucleoproteínico compuesto de ARN de una sola hebra con un genoma segmentado que contiene la clave de siete proteínas víricas identificadas (3). La nucleoproteína está encapsulada por una membrana doble que contiene una capa proteínica interior que figura en la clave de virus y una capa de lípidos exterior de origen de células del huésped. De la superficie del virus se proyectan dos proteínas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Los virus de influenza aislados en el hombre contenían cuatro hemaglutininas distintas y dos neuraminidasas también distintas. En los virus aislados de huéspedes aviares, equinos y otros animales se han hallado por lo menos otros 11 tipos de hemaglutininas y otras siete neuraminidasas (4).

La nomenclatura del virus de la influenza está estandarizada (4). Cada virus se identifica por una signatura precisa que consta de: 1) el tipo de centro nucleoproteínico (A, B o C); 2) el animal huésped del que se aisló el virus; 3) la localidad del laboratorio en el cual se efectuó el aislamiento; 4) el número de laboratorio que se asignó a ese aislamiento en particular, y 5) el año en que se obtuvo el aislamiento. La designación del virus de influenza A también incluye: 6) el tipo de hemaglutinina y 7) el tipo de neuraminidasa presente. Así por ejemplo, un virus de influenza aislado de un porcino en Michigan en 1965 se designa A/porcino/Michigan/2/65 (Hsw1N1). Cuando se trata de virus aislados del hombre, no se incluye la designación del huésped; por ejemplo, A/Victoria/3/75 (H3N2), se refiere a la cepa que causó la epidemia de 1975-1976. La signatura del virus causante de la reciente "influenza de tipo porcino" en el hombre se identifica como A/New Jersey/8/76(Hsw1N1).

Una de las características singulares del virus de la influenza es que la hemaglutinina y la neuraminidasa experimentan cambios antigénicos frecuentes. A menudo ocurren alteraciones de menor importancia que se denominan *alteraciones antigénicas*. El desplazamiento antigénico se considera como el resultado de la selección de mutantes a través de la creciente presión de anticuerpos en la población humana. A intervalos más prolongados se producen cambios mayores en

¹ Versión resumida de un extenso artículo, "La influenza pandémica, el virus de influenza porcina y el programa nacional de inmunización contra la enfermedad", preparado bajo los auspicios del Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, E.U.A.; se publica también en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. X, No. 4, 1976.

² Jefe, Departamento de Patógenos de las Vías Respiratorias y Especiales, División de Enfermedades Víricas, Oficina de Epidemiología, Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, Atlanta, Georgia, E.U.A.

³ Departamento de Patógenos de las Vías Respiratorias y Especiales, División de Enfermedades Víricas, Oficina de Epidemiología, Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, Atlanta, Georgia, E.U.A.

⁴ Director, División de Virología, Oficina de Laboratorios, Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, Atlanta, Georgia, E.U.A.

la hemaglutinina o la neuraminidasa, los cuales se denominan *desviaciones antigénicas*. El origen de estas alteraciones sigue siendo incierto: tal vez se deban a la transmisión directa de variantes antigénicas de reservorios en huéspedes humanos o no humanos; podrían ser el resultado de una recombinación genética de cepas humanas y animales de influenza, o simplemente podrían ser el producto final de una serie de mutaciones (5, 6).

Epidemiología de la influenza

La manifestación de epidemias de influenza depende de una poco conocida interacción del virus, de la susceptibilidad de la población y de las condiciones del medio. Cuando las condiciones son propicias, se pueden producir rápidamente epidemias que afectan a un gran número de personas y causan muchas defunciones.

Tanto el virus de influenza A como el B han sido relacionados con importantes epidemias en poblaciones humanas, pero solo el primero ha estado firmemente asociado con pandemias. Estas consisten en epidemias importantes debidas a un solo tipo de virus que se extienden por el mundo en un breve plazo y originan un pronunciado aumento de la mortalidad. Las pandemias guardan relación con cambios antigénicos de importancia. Las poblaciones humanas que no han estado expuestas a antígenos recién aparecidos no poseen inmunidad y, por lo tanto, no están protegidas contra esta cepa nueva.

A continuación de una desviación antigénica y la pandemia que la acompaña, viene un período de influenza interpandémica. Durante estos años tiene lugar una serie de epidemias menores debidas a virus relacionados con la cepa de la pandemia anterior, pero que tiene ligeras diferencias en los antígenos de superficie (desplazamientos antigénicos). La morbilidad y mortalidad que se registran en estas epidemias son menores que las correspondientes a la pandemia que las precedió.

La rapidez con que puede propagarse la influenza pandémica es un fenómeno único en la historia de las enfermedades infecciosas. En las pandemias de 1957 y 1968 detenidamente estudiadas, no llegó a seis meses el período transcurrido desde la primera notificación del aislamiento de una cepa nueva de influenza hasta la diseminación de la enfermedad en todas las regiones del mundo. El primer brote en 1957 se registró en China a fines de febrero (7, 8). A principios de junio en Estados Unidos de América ocurrieron casos de enfermedad, posteriormente denominada "influenza asiática", causados por esta nueva cepa, y a fines de octubre se informaron brotes en todo el país. De manera análoga, 11 años después se observó el mismo comportamiento con la cepa Hong Kong: se aisló por primera vez en Asia el 17 de julio de 1968 (9); en septiembre comenzaron los brotes en Estados Unidos y en diciembre la enfermedad se había extendido al país entero (10).

Las razones de la rápida propagación de la influenza solo se conocen parcialmente. Sin embargo, están fuera de toda duda la importancia que revisten: el breve período de incubación (24-48 horas), el gran tamaño de la población susceptible a la infección, y la facilidad de transmisión del virus. El hecho de que las epidemias ocurran en el invierno sugiere que el tiempo frío juegue también un papel. Puesto que se ha observado que después de un período de casos esporádicos aparecen brotes simultáneos muy extendidos, se ha sugerido que individuos levemente enfermos diseminan el virus en la población susceptible.

Morbilidad y mortalidad

Las epidemias de influenza se caracterizan por su alto poder de propagación ya que atacan hasta el 20 ó 30% de la población. La tasa de mortalidad es en realidad bastante baja—inferior al 1%—pero son tantos los casos que se producen, que el número real de defunciones es considerable. Los casos de in-

fluencia clínica pueden ser leves, especialmente cuando se trata de individuos sanos, pero aún así, el gran número de pacientes constituye una pesada carga para los servicios médicos y las salas de urgencia disponibles. Es más, el ausentismo que se produce a causa de la enfermedad se extiende a todo el país. Finalmente, las complicaciones, tales como las superinfecciones bacterianas, requieren con frecuencia hospitalización.

A partir de los primeros años del siglo XIX se han medido los efectos de las pandemias de influenza según el número de defunciones que ocurrían durante la epidemia, que excedían de la cifra prevista normalmente por todas las causas en el período en cuestión (figura 1). Las defunciones excesivas incluidas en la categoría "Neumonía e influenza" son particularmente manifiestas. En Estados Unidos el exceso de defunciones en esta categoría casi siempre se debe a la influenza. La mortalidad suele ser mayor entre los ancianos y entre personas afectadas por enfermedades crónicas, tales como trastornos pulmonares y cardiovasculares crónicos. La mortalidad ha sido más marcada en los comienzos de las pandemias, como sucedió en 1918, 1957 y 1968. También se ha registrado un exceso de mortalidad en los años interepidémicos (cuadro 1).

La peor pandemia de influenza registrada fue la de 1918 que causó la muerte a cerca de medio millón de personas en Estados Unidos de América y un número estimativo de 20 millones en el mundo (11). Las estimaciones de las tasas de mortalidad en Estados Unidos oscilaron entre 400 y 598 por 100,000 habitantes (11-13), y en algunos países y grupos de personal militar las tasas llegaron hasta 6,000 por 100,000 (11, 14). Una característica poco común de esta pandemia fue la mortalidad excesiva más pronunciada en el grupo de edad de 20 a 40 años. Las experiencias recientes ofrecen datos más específicos al respecto. En Estados Unidos la mortalidad excesiva durante el invierno de 1957-1958 se calculó en 69,800 defunciones y en 1968 la cifra era de 33,800.

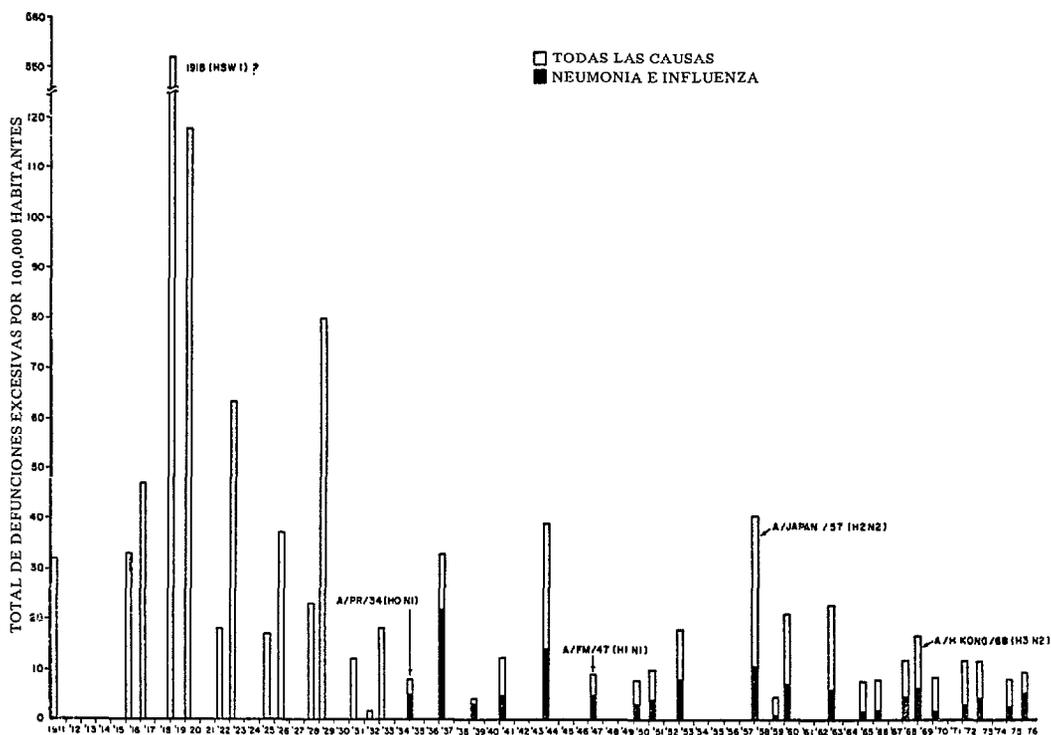
Caracterización virológica

Con el mejoramiento de las técnicas de laboratorio se han ampliado los conocimientos sobre la virología y la epidemiología de la influenza. La caracterización virológica precisa de los virus de influenza A según el tipo de antígeno de superficie solo puede hacerse respecto a aquellos virus que se hallaron presentes desde el decenio de 1930, cuando se pudo lograr el primer aislamiento vírico. Sin embargo, sobre la base de estudios serológicos de individuos nacidos a mediados del siglo pasado, se ha llegado a ciertas conclusiones acerca del carácter antigénico de las primeras cepas víricas. Estos estudios pudieron realizarse gracias a que las personas infectadas por virus de influenza mantienen durante toda la vida anticuerpos contra los antígenos de superficie de las cepas por las que fueron infectados por primera vez, fenómeno inmunológico llamado "la doctrina del pecado original antigénico" (16).

En la actualidad hay indicaciones que sugieren que los antígenos prevaletentes en un momento determinado pueden volver a prevalecer cuando se desvanezca la inmunidad de la población. Algunos investigadores han interpretado los datos serológicos en el sentido de que indican que los virus relacionados con las cepas asiáticas de 1957-1958 (H2) prevaletían a fines del siglo XIX (17). Al parecer siguieron a estas cepas (18-20) otras cuyo tipo de hemaglutinina (H3) era similar a la de A/Hong Kong 1/68 (H3N2); aunque la neuraminidasa era bastante diferente (21), tenía empero más similitud con la neuraminidasa equina Neq2. Estudios serológicos similares indican que la pandemia de 1918 se debió a un virus Hsw1N1 que había sido aislado en porcinos hasta que, hace dos años, se aisló por primera vez en el hombre (22).

A partir del decenio de 1930 se han aislado cuatro cepas principales de virus de influenza humana (cuadro 2): A/Puerto Rico/8/34 (HON1), A/Fort Monmouth/1/47(H1N1), A/Japón/305/57(H2N2), y A/Hong Kong/1/68

FIGURA 1—Mortalidad excesiva durante períodos epidémicos, Estados Unidos de América, 1911–1976.



Fuente: Datos procedentes del Servicio de Salud Pública, E.U.A., Centro para el Control de Enfermedades, Oficina de Epidemiología.

(H3N2). La caracterización virológica durante la pandemia de 1957–1958 (cepa de Japón) indicó que la hemaglutinina y la neuraminidasa eran totalmente distintas de las observadas en los primeros virus. Durante los 10 años sucesivos se manifestaron epidemias menores causadas por virus relacionados con la cepa de referencia H2N2. La pandemia más reciente es la de 1968 y se debió a un virus cuya referencia se designó A/Hong Kong/1/68(H3N2). En esta cepa se había experimentado una alteración antigénica en la hemaglutinina pero no en la neuraminidasa. Desde 1968 han ocurrido seis epidemias originadas por virus relacionados con H3N2, siendo las más recientes las debidas a cepas designadas A/Port Chalmers/1/73(H2N2) y A/Victoria/3/75(H3N2).

El hecho de que H2 y H3 hayan ocurrido en orden de sucesión durante los últimos 20 años ha dado lugar a la hipótesis de que H2, H3 y Hsw1 pueden también haber circulado sucesivamente a fines del siglo XIX y principios del XX. Se ha sugerido que existe un número limitado de antígenos hemaglutinínicos y que su ciclo se va renovando (17, 23, 24). En realidad, en 1973 Masurel y Marine pronosticaron que el virus de influenza A de tipo porcino podría reaparecer en el hombre durante la última parte del presente siglo (25).

El virus de influenza porcina

El virus de influenza porcina (v.g. A/porcino/Tennessee/75 (Hsw1N1) se distingue por sus antígenos de superficie (4). Se reco-

CUADRO 1—Mortalidad excesiva causada por neumonía e influenza (1957–1976).

Período de mortalidad excesiva ^a	Población (en miles de habitantes)	Número estimado de defunciones excesivas debidas a neumonía e influenza	Tasa de defunciones excesivas debidas a neumonía e influenza por 100,000 habitantes	Estimado del total de defunciones excesivas	Tasa de defunciones excesivas totales por 100,000 habitantes	Tipo de influenza
Oct 1957–Mar 1958	173,232	18,500	10.7	69,800	40.3	A/(H2N2)
Mar–Abr 1959	176,420	1,400	0.8	7,900	4.5	A/(H2N2)
Ene–Mar 1960	179,323	12,700	7.1	38,000	21.2	A/(H2N2)
Ene–Mar 1962	185,890	3,500	1.9	17,100	9.2	B
Feb–Mar 1963	188,658	11,500	6.1	43,200	22.9	A/(H2N2)
Feb–Mar 1965	193,818	2,900	1.5	14,900	7.7	A/(H2N2)
Feb–Abr 1966	195,875	3,700	1.9	15,900	8.1	A/(H2N2)
Ene–Feb 1968	199,846	9,000	4.5	23,800	11.9	A/(H2N2)
Dic 1968–Ene 1969	201,921	12,700	6.3	33,800	16.7	A/(H3N2)
Ene–Feb 1970	203,736	3,500	1.7	17,200	8.5	A/(H3N2)
Ene–Feb 1972	208,232	5,600	2.7	24,600	11.8	A/(H3N2)
Ene–Feb 1973 ^b	209,851	6,700	3.2	24,800	11.8	A/(H3N2)
Ene–Feb 1975 ^c	211,390	5,300	2.5	17,400	8.2	A/(H3N2)
Feb–Abr 1976 ^c	213,000	11,400	5.4	20,000	9.4	A/(H3N2)

^a No se registró ningún exceso de mortalidad en 1961, 1964, 1967, 1971 y 1974.

^b Basado en una muestra del 10% de los datos de mortalidad procedentes del Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Los datos de mortalidad para períodos anteriores se basan en los datos finales del Centro Nacional de Estadísticas de Salud.

^c Cálculos basados en la extrapolación de datos de mortalidad reunidos por el Centro para el Control de Enfermedades en 121 ciudades de Estados Unidos.

CUADRO 2—Historia de la influenza A en el hombre.

1880–1910?	Es posible que hayan circulado hemaglutininas H2 y H3 en orden de sucesión, según lo han determinado estudios serológicos de la prevalencia de anticuerpos en personas que en esos años estaban en la edad de la niñez.
1918	Pandemia probablemente causada por un virus de tipo (Hsw1N1), como indican los estudios serológicos efectuados con posterioridad.
1933	A/Walter Smith/33(H0N1). Es el primer virus de influenza aislado en el hombre.
1934	Aislamiento del virus A/Puerto Rico/8/34 (H0N1).
1946	A/Fort Monmouth/1/47(H1N1). No fue una verdadera alteración de la cepa H0N1. No está relacionado con ninguna pandemia.
1957	A/Japón/305/57(H2N2). Desviación antigénica en ambos antígenos. Causó una pandemia importante.
1958–1967	Varias epidemias debidas a virus (H2N2) relacionadas con alteraciones antigénicas.
1968–1969	A/Hong Kong/1/68(H3N2). Desviación antigénica únicamente en las hemaglutininas. Causó una pandemia moderada.
1969–1976	Varias epidemias debidas a virus (H3N2) relacionadas con alteraciones antigénicas.
Feb 1976	Se aisló el virus A/New Jersey/8/76(Hsw1N1).

noce cierta variación antigénica entre las cepas (26). Por lo común el virus se aísla en huevos. La enfermedad clínica de porcinos se identificó por primera vez en 1918, y el primer aislamiento de virus se hizo en 1930 en un porcino (1). La información disponible sugiere que el virus se propagó del hombre a los cerdos durante la pandemia de 1918 (1). Los amplios estudios realizados desde 1930 han confirmado que este virus causa comúnmente la enfermedad en porcinos todos los años y que puede estar presente hoy día en casi la mitad de este ganado en Estados Unidos (27, 28). La enfermedad porcina consiste en fiebre y síntomas de las vías respiratorias superiores; en animales jóvenes puede sobrevenir la muerte, y las hembras grávidas están expuestas al aborto.

Estudios serológicos en el hombre

Aunque el virus es común en los porcinos, han sido pocas las indicaciones en el sentido de que volviera a introducirse en la población humana (29). Los estudios serológicos de

la población humana general revelan una prevalencia elevada de anticuerpos contra el virus A/porcino en personas que, por su edad, pueden haber estado expuestas a la influenza antes de los últimos años de 1920 (cuadro 3). Los estudios demuestran también una mayor prevalencia de anticuerpos en personas jóvenes que, por su ocupación, han estado expuestas al ganado porcino. Este último fenómeno puede deberse a una infección humana esporádica ocasional con síntomas leves, o bien asintomática, y sin propagación secundaria. Es posible también que la exposición ocupacional al virus haya conferido inmunidad sin infección. Al interpretar estos datos de encuestas serológicas se debe tener en cuenta que durante el decenio de 1950 y en los primeros años del de 1960 se inmunizó al personal militar con una vacuna que contenía antígeno porcino y que la infección o la vacunación con virus H3N2 pueden

causar respuestas de anticuerpos heterólogos en ciertos casos (G. R. Noble, comunicación personal).

La infección humana

Hasta fechas recientes no existía una confirmación directa de que los anticuerpos contra el virus A/porcino en individuos jóvenes se originaran de infecciones clínicamente aparentes. No obstante, a partir de 1974, se ha ido acumulando información que advierte la posibilidad de que se produzca influenza humana debida a infecciones por virus de tipo A/porcino (cuadro 4). En ese mismo año, en el examen posmortem practicado en los pulmones de un muchacho de 16 años, se aisló un virus parecido al de la influenza porcina A/Mayo Clinic/103/74 (Hsw1N1). El joven había muerto de una neumonía complicada por la insuficiencia

CUADRO 3—Resumen de los resultados de las investigaciones serológicas para determinar la prevalencia de anticuerpos contra el virus de influenza A/porcino en poblaciones de E.U.A.

Año	Lugar	Población	Edad en el momento de obtener la muestra sanguínea				
			No. de individuos con títulos/No. estudiado (% de la población)				
			≤15	16-29	30-45	>45	
1966 ^a	Illinois	Población general	1/200(.5) ^d	1/247(.4)	39/242(16)	116/151(77)	
		Personas que, por su ocupación, están expuestas a los porcinos	-	17/182(9.3)	81/413(20)	251/345(72)	
1971 ^b	Atlanta, Georgia	Miembros de la comunidad	≤16	17-31	32-46	>52	
			1/161(.6)	14/163(8.6)	43/112(38)	217/250(87)	
1976 ^c	Atlanta, Georgia	Miembros de la comunidad	≤20	21-30	31-40	41-50	>50
			1/37(3)	2/25(8)	9/33(27)	9/25(36)	27/27(100)
1976	Sheboygan, Wisconsin	Miembros de la comunidad	≤15	16-29	30-49	>50	
			4/156(3)	2/25(8)	2/19(11)	33/88(87)	
1976	Fayetteville, Pensilvania	Miembros de la comunidad	≤15	16-29	30-49	>50	
			0/60(0)	5/38(13)	9/52(17)	46/52(88)	

^a Schnurrenberger et al. (29)

^b Cortesía del Dr. William Marine.

^c Cortesía del Dr. Gary Noble.

^d No. de individuos con títulos/No. estudiado (% de la población).

respiratoria debida a la enfermedad de Hodgkin. Antes de su enfermedad mortal, el paciente vivía en una granja donde se criaban cerdos en los que, posteriormente, se demostró la presencia de anticuerpos contra el virus de la influenza porcina (22).

En octubre de 1975, un niño de 8 años de un sector rural de Wisconsin, que hasta entonces gozaba de buena salud, contrajo una enfermedad febril de etiología desconocida. El examen de pares de suero reveló seroconversión al virus A/porcino. Este niño también vivía en una granja donde se detectaron cerdos que habían desarrollado anticuerpos de influenza porcina. Una investigación de los siete miembros de la familia reveló que cinco de ellos (de tres, cuatro, siete, nueve y 33 años de edad) poseían títulos contra el virus A/porcino, lo que sugirió una infección

pasada. Ninguna de estas personas mostró indicaciones de infección H3N2 reciente. Ninguno de los 24 condiscípulos del paciente reveló infección, y la prevalencia de anticuerpos contra el virus A/porcino en la comunidad en general era similar a la observada en otras encuestas serológicas (30).

En enero y febrero de 1976, durante un brote de influenza humana ocurrido en Fort Dix, Nueva Jersey, causado por virus A/Victoria (H3N2), se aislaron virus de tipo de influenza porcina—incluida la que actualmente es la cepa de referencia, A/New Jersey/8/76(Hsw1N1)—en cinco reclutas, uno de los cuales falleció de neumonía vírica aguda. Otros seis casos fueron confirmados por un aumento cuádruple del título, y una encuesta serológica basada en muestras únicas de suero indicó la posibili-

CUADRO 4—Resumen de los casos de influenza causada por virus de tipo A(Hsw1N1) y de las investigaciones sobre la transmisión de persona a persona.

Lugar	Edad	Sexo	Comienzo	Investigación de la propagación				
				Comprobación diagnóstica	Contactos domésticos	Contactos locales	Otros sectores de la comunidad	
Clínica Mayo, Rochester, Minnesota	16 ^a	M	Julio-sept 1974	Aislamiento del virus en el examen posmortem	2 cerdas de cría poseían anticuerpos. Los padres del paciente mostraron resultados negativos	—	—	
Sheboygan, Wisconsin	8 ^a	M	Oct 1975	Seroconversión y enfermedad de tipo gripal	5 de 7 miembros de la familia poseían títulos IH de ≥ 20 ; ninguno poseía títulos A/Vic.	0/24 condiscípulos poseía títulos	<i>Estudiados</i>	
							<i>Edad</i>	
							<i>después</i>	
							≤ 50 33/38 87	
							16-49 4/44 9	
							≤ 15 4/156 3	
Fort Dix, Nueva Jersey	19	M	Feb 1976	Aislamiento del virus en el examen posmortem	En pelotones con casos confirmados, el 34% mostraba títulos positivos	273/1321(21%) muestras únicas de suero, positivas	En pelotones sin casos confirmados, el 6% poseía títulos positivos	
				4 casos	Aislamientos	—	—	—
				6 casos	seroconversión	—	—	—
Charlottesville, Virginia	40 ^a	F	5 dic 1975	Neumonía y seroconversión	0/5 niños resultaron positivos	0/4 casos en la comunidad cercana	—	
	55	M	27 dic 1975	Neumonía y seroconversión	0/4 casos en la familia	0/2 casos positivos	4/12 cultivos resultaron positivos al virus A/Victoria	

^a Tuvieron contactos con porcinos antes de la enfermedad.

dad de que hubieran ocurrido varios centenares de casos de infección debida a virus de tipo A/NJ/8/76. En el 34% de 110 contactos íntimos de casos confirmados se halló anticuerpos contra virus A/porcino; en cambio, solo el 6% de los que no tuvieron contacto directo con casos conocidos tuvo anticuerpos. Una comparación entre 10 casos hospitalizados de influenza A/New Jersey y otros 10 de influenza A/Victoria en Fort Dix durante el mismo período, indicó que las afecciones eran semejantes pero que la influenza A/New Jersey puede haber sido un poco más leve (P. Russell, comunicación personal). A principios de marzo comenzó a ceder el brote de Fort Dix, y la mayoría de los casos que habían ocurrido desde los primeros días de febrero se debían al virus A/Victoria (H3N2).

Después del brote de Fort Dix, el Centro para el Control de Enfermedades de E.U.A. procedió a una investigación de los familiares y contactos íntimos de 22 reclutas que: habían ingresado en Fort Dix durante las dos primeras semanas de enero, habían informado que estuvieron en contacto con porcinos, y que habían revelado poseer anticuerpos contra el virus A/porcino (30). De los 171 individuos que habían estado en contacto con esos reclutas en 22 comunidades, 19 presentaron títulos de anticuerpos contra la influenza A/porcina (cuadro 5). Cuatro individuos (de 11, 12, 20 y 25 años) de una familia de Fayetteville, Pensilvania, poseían títulos que sugerían una infección pasada de influenza A/porcina. Ninguno de ellos tenía antecedentes de contacto porcino, lo que indica que hubo transmisión de persona a persona. Sin embargo, la investigación no indicó ninguna propagación en la comunidad.

Otras encuestas realizadas en 1976 han revelado una serie de personas que han estado en contacto con porcinos y que tienen títulos elevados de anticuerpos contra la influenza A/porcina. Además, en Charlottesville, Virginia, se encontraron dos pacientes con neumonía y seroconversión contra el

CUADRO 5—Investigación de los contactos íntimos de 22 reclutas de Fort Dix con antecedentes de exposición a porcinos y con anticuerpos contra la influenza porcina.

Comunidad de origen	No. estudiado	No. con IH \geq 20 (edades)
Arley, Alabama	4	1 (42)
Headland, Alabama	4	1 (61)
Thornton, Colorado	9	1 (50)
Lyons, Colorado	3	0
Laurel, Delaware	4	0
Kellogg, Iowa	5	0
Franklin, Massachusetts	4	0
Belding, Michigan	13	0
Munnsville, Nueva York	9	0
Everington, Ohio	1	0
Columbus, Ohio	2	0
Valencia, Pensilvania	4	0
Erie, Pensilvania	7	0
Fayetteville, Pensilvania	11	4 ^a (11, 12, 20, 25)
Newville, Pensilvania	4	1 (50)
Hemingway, Carolina del Sur	4	2 (60, 18 ^b)
Bristol, Tennessee	2	0
Woodstock, Virginia	10	3 (47, 49, 75)
Toppenish, Washington (Estado)	20	2 (56, 32)
Tacoma, Washington (Estado)	3	3 (60, 53, 59)
Mannington, Virginia del Oeste	11	1 (59)
Wheatland, Wyoming	5	0
Total	171	19

^a 3 hermanos y un amigo que vivía en la casa.

^b Amiga del recluta.

virus A/porcino. Uno de estos pacientes no tenía antecedentes de haber estado expuesto a porcinos ni tampoco mostró indicación alguna de infección por A/Victoria. Según la investigación efectuada en relación con este caso no hubo propagación a los contactos inmediatos ni a la comunidad (31).

Resumen

La hemaglutinina y la neuraminidasa que se proyectan en la superficie del virus de influenza A experimentan frecuentes cambios antigénicos. Los cambios menores, que ocurren con relativa frecuencia, se denominan *alteraciones antigénicas*, y están asociados con epidemias no muy extendidas. Los cambios mayores, *desviaciones antigénicas*, involucran una modificación total en la naturaleza de la hemaglutinina o de la

neuraminidasa, o bien de ambas. Dado que gran parte de la población mundial no tiene inmunidad previa contra el virus recientemente compuesto, las alteraciones provocan una pandemia que se propaga con rapidez inigualable.

Los virus de influenza A aislados en el hombre desde el decenio de 1930, contenían cuatro hemaglutininas distintas y dos neuraminidasas también distintas. La observación hecha en el sentido de que las personas mantienen durante toda la vida títulos elevados de anticuerpos contra el virus de influenza que por primera vez los infecta, condujo a que se realizaran estudios serológicos de la población de más edad en Estados Unidos de América. Los resultados revelaron que la hemaglutinina prevalente en 1957-1967, conocida como H2, y la que apareció en 1968, designada como H3, pueden haber circulado en el mismo orden de sucesión durante el período 1880-1910. A su vez, estas conclusiones dieron lugar a la hipótesis de que existe un número limitado de antígenos hemaglutinínicos y que estos se dan según un ciclo que se va renovando. Así, en 1973 se pronosticó que un virus de influenza A similar al que desató la trágica pandemia de 1918 (Hswl—designado con las letras "sw" porque el porcino (swine) está implicado en el ciclo de transmisión) podría aparecer dentro

de un período no muy lejano del siglo presente.

En realidad, los aislamientos de esos virus se efectuaron en 1974 y 1975, pero en cada caso el paciente había estado en contacto con cerdos; además una investigación cuidadosa reveló que no se produjo una propagación a la comunidad. El brote que tuvo lugar en 1976 en Fort Dix, Nueva Jersey, constituyó el primer indicio desde 1918 de que se había producido una transmisión de Hswl de persona a persona. El hecho de que se aislara el virus que contenía antígenos Hswl en cinco reclutas, que se confirmaran otros seis casos por un aumento cuádruple del título y que se llevaran a cabo encuestas serológicas indican la posibilidad de que hubieran ocurrido varios centenares de casos de infección de este tipo.

La influenza ha alcanzado tanta importancia por la gran mortalidad que produce. La muerte puede sobrevenir especialmente cuando la enfermedad se complica con una neumonía; aun cuando la tasa de mortalidad como tal no es elevada, el gran número de casos significa que en realidad se producen defunciones excesivas. Más aún, una pandemia causa un elevado ausentismo que incide en la economía nacional, y constituye una pesada carga para los servicios médicos, hospitales y otros servicios de salud. □

REFERENCIAS

- (1) Shope, R. E. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology. *J Exp Med* 54:373-380, 1931.
- (2) Smith, W., C. H. Andrewes y P. O. Landlaw. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 2:66, 1933.
- (3) Choppin, P. W. y R. W. Compans. The structure of influenza virus. En E. Kilbourne (ed.), *The Influenza Viruses and Influenza*. Nueva York: Academic Press, 1975, Págs, 15-52.
- (4) A revised system of nomenclature for influenza viruses. *Bull WHO* 45:119-124, 1971.
- (5) Dowdle, W. R., M. T. Coleman y M. B. Gregg. Natural history of influenza type A in the United States, 1957-1972. *Prog Med Virol* 17:91-135, 1974.
- (6) Webster, R. G. y W. G. Laver. Antigenic variation of influenza viruses. En Kilbourne E. (ed.), *The Influenza Viruses and Influenza*. Nueva York: Academic Press, 1975, Págs 270-314.
- (7) U.S. Public Health Service, Communicable Disease Center. *Asian Influenza, 1957-1960*. Atlanta, Georgia, 1960.
- (8) Dunn, F. L. Pandemic influenza in 1957: Review of international spread of new Asian strain. *JAMA* 166:1140-1144, 1958.
- (9) Chang, W. K. National influenza experience in

- Hong Kong, 1968. *Bull WHO* 41:349-351, 1969.
- (10) Sharrar, R. G. National influenza experience in the USA, 1968-1969. *Bull WHO* 41:361-366, 1969.
- (11) Jordan, E. O. Epidemic influenza of 1918. *JAMA* 89:599, 1603, 1689, 1927.
- (12) Frost, W. H. The epidemiology of influenza. *Public Health Rep* 34:1823-1836, 1919.
- (13) Collins, S. D. y J. Lehmann. Excess deaths from influenza and pneumonia and from important chronic diseases during epidemic periods, 1918-1951. U.S. Public Health Service Publication 213. Public Health Monograph. Washington, D.C. Federal Security Agency, Public Health Service, 1953. p. 21.
- (14) Hoehling, A. A. *The Great Epidemic*. Boston: Little Brown and Company, 1961, Pág. 217.
- (15) Kavet, J. *Influenza and Public Policy*. Doctoral Thesis, Harvard University, School of Public Health. Cambridge 1972, Pág. 369.
- (16) Francis, T. On the doctrine of original antigenic sin. *Proc Am Philos Soc* 104:572-578, 1960.
- (17) Mulder, J. y N. Masurel. Pre-epidemic antibody against 1957 strain of Asiatic influenza in serum of older people living in the Netherlands. *Lancet* 1:810-814, 1958.
- (18) Masurel, N. Serological characteristics of a "new" serotype of influenza A virus: The Hong Kong strain. *Bull WHO* 41:461-468, 1969.
- (19) Fukumi, H. Interpretation of influenza antibody patterns in man; existence and significance of Hong Kong antibody in old people prior to the Hong Kong influenza epidemic. *Bull WHO* 41:469-473, 1969.
- (20) Davenport, F. M., E. Minuse y A. V. Hennessy. Interpretation of influenza antibody patterns in man. *Bull WHO* 41:453-460, 1969.
- (21) Feson, D. S., M. A. Hubber, J. A. Kasel et al: Presence of A/Equi-2 hemagglutinin and neuraminidase antibodies in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 139:825-826, 1972.
- (22) Smith, T. F., E. O. Burgert, W. R. Dowdle, G. N. Noble y R. E. Van Scoy. Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man. *New Eng J Med* 294:708, 1976.
- (23) Davenport, F. M., A. V. Hennessy y T. Francis. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. *J Exp Med* 98:641-656, 1953.
- (24) Schoenbaum, S. C., M. T. Coleman, W. R. Dowdle y S. R. Mostow. Epidemiology of influenza in the elderly: Evidence of virus recycling. *Am J Epidemiol* 103:166-173, 1976.
- (25) Masurel, N. y W. M. Marine. Recycling of Asian and Hong Kong influenza virus hemagglutinins in Man. *Am J Epidemiol* 97:44-49, 1973.
- (26) Meier-Ewert, H., A. J. Gibbs y N. J. Dimmoch. Studies on antigenic variation of the hemagglutinin and neuraminidase of swine influenza virus isolates. *J Gen Virol* 6:409-419, 1970.
- (27) Easterday, B. C. Immunological consideration in swine influenza. *JAMA* 160:645-648, 1972.
- (28) Young, G. A. y N. R. Underdahl. An evaluation of influenza in midwestern swine. *Am J Vet Res* 16:545-552, 1955.
- (29) Schnurrenberger, P. R., G. T. Woods y R. J. Martin. Serologic evidence of human infection with swine virus. *Am Rev Respir Dis* 102:356-361, 1970.
- (30) U.S. Public Health Service, Center for Disease Control: Influenza Morbidity and Mortality weekly report: En: *Morbidity and Mortality Weekly Rep* 25(6-15), 1976.
- (31) Thompson, R. L., M. A. Sande, R. P. Wenzel et al. Swine influenza infection in civilians: Report of two cases. Submitted for publication. *N Engl J Med* 295(714-715), 1976.

Pandemic influenza and the swine influenza virus (Summary)

The hemagglutinin and the neuraminidase that project from the surface of the influenza A virus undergo frequent antigenic changes. The minor changes, which occur relatively often, are referred to as antigenic *drifts*. They are associated with small epidemics. The major changes, antigenic *shifts*, involve a total modification in the nature of the hemagglutinin and/or the neuraminidase. Since much of the world's population has no previous immunity against the newly composed virus, the shift brings with it a pandemic that spreads with unique rapidity.

The influenza A viruses isolated from man since the 1930's have contained four distinct hemagglutinins and two distinct neuraminidases. The observation that people maintain high antibody

throughout life to the influenza virus that first infects them led to serologic surveys of the older population in the United States of America. The results indicated that the hemagglutinin prevalent in 1957-1967, known as H2, and that appearing in 1968, designated H3, may well have circulated in the same sequence over the period 1880-1910. These conclusions gave rise in turn to the hypothesis that a limited number of hemagglutinin antigens exist—perhaps four that are pathogenic for man—and that they occur in a recycling pattern. Thus it was predicted in 1973 that an influenza A virus similar to the one that sparked the tragic 1918 pandemic (Hswl-designated with the "sw" because swine are involved in the transmission cycle) might soon appear.

Isolations of such a virus were in fact made in 1974 and 1975, but in each case the patient had had contact with pigs and careful investigation revealed no further spread in the community. The outbreak at Fort Dix, New Jersey, in 1976 was the first indication since 1918 that man-to-man transmission of Hswl had occurred. A virus containing the Hswl antigen was isolated from five recruits, six additional cases were confirmed by fourfold rises in titer, and a serologic survey indicated that there may have been several hundred such infections.

A influenza pandêmica e o vírus de influenza suína (Resumo)

A hemaglutinina e a neuraminidase que se projetam da superfície do vírus do tipo A da influenza passam por freqüentes alterações antigênicas. As mudanças menores, que ocorrem com relativa freqüência, denominam-se *alterações antigênicas* e estão associadas a pequenas epidemias. As mudanças maiores, denominadas *desvios* antigênicos, envolvem a modificação total da natureza da hemaglutinina e/ou da neuraminidase. Dado que grande parte da população mundial não tem imunidade prévia contra o vírus recentemente composto, as alterações ocasionam uma pandemia que se alastra com invulgar rapidez.

Os vírus do tipo A da influenza isolados pelo homem desde a década de 1930 têm contido quatro hemaglutininas diferentes e duas neuraminidasas diferentes. A observação de que as pessoas mantêm durante toda a vida altos títulos de anticorpos contra o vírus da influenza que as infecta pela primeira vez levou à realização de estudos serológicos da população mais idosa dos Estados Unidos da América. Revelaram os resultados que a hemaglutinina prevalente no período 1957-1967, conhecida como H2, e a que apareceu em 1968, denominada H3, talvez tenham circulado em idêntica seqüência durante o período 1880-1910. Por seu turno, essas conclusões deram lugar à hipótese de que existe um número limitado de antígenos hemaglutinínicos—talvez quatro que sejam patogênicos para o homem—e que estes mani-

festam por ciclos que se renovam. Assim, previu-se em 1973 que talvez não tardará a aparecer um vírus semelhante ao que desencadeou a trágica pandemia de 1918 (Hswl—designado com as letras "sw" porque o porco (*swine*) participa do ciclo de transmissão.

Embora se tenham efetuado, em verdade, isolamentos desse vírus em 1974 e 1975, em cada caso o paciente havia estado em contato com porcos; além disso, uma cuidadosa investigação revelou não ter ocorrido propagação na comunidade. O surto ocorrido em 1976 em Fort Dix, Nova Jérsei, foi o primeiro indício, desde 1918, de ocorrência da transmissão do Hswl entre humanos. O fato de ter sido isolado um vírus com o antígeno Hswl em cinco recrutas, de terem sido confirmados outros seis casos pela quadruplicação do título e de se ter realizado uma pesquisa serológica é indicador da possibilidade de haverem ocorrido centenas de casos de infecção desse tipo.

Grande é a importância da influenza, devido à sua morbidade extremamente elevada. Quando a doença é complicada por pneumonia pode sobrevir a morte e, mesmo que o coeficiente de letalidade não seja alto, o grande número de casos implica, de fato, a ocorrência de excessivo número de óbitos. Ademais, uma pandemia resulta em elevado absentismo, que incide sobre a economia nacional, e onera pesadamente, entre outros, os serviços médicos e hospitalares.

La grippe pandémique et le virus de la grippe porcine (Résumé)

L'hémagglutinine et la neuraminidase qui se projettent à la surface du virus de la grippe A connaissent des changements antigéniques fréquents. Les changements mineurs qui se produisent assez souvent sont appelés *altérations antigéniques* et sont associés à de petites épidémies. Les changements majeurs, appelés *déviations antigéniques*,

font intervenir une modification totale de la nature de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase. Etant donné que la plus grande partie de la population du monde n'a pas d'immunité préalable contre le virus récemment composé, les altérations provoquent une pandémie qui se propage à une vitesse sans parallèle.

Les virus de la grippe A isolés sur l'homme depuis les années trente contiennent quatre hémagglutinines et deux neuraminidases différentes. Ayant constaté que l'homme conserve toute sa vie des titres élevés d'anticorps contre le virus de la grippe qui l'infecte pour la première fois, on décida de procéder à une étude sérologique des groupes d'âge le plus avancés de la population aux Etats-Unis. Les résultats révélèrent que l'hémagglutinine prévalente en 1957-1967 et connue sous le nom de H2 et que celle qui était apparue en 1968 et connue sous le nom de H3 pourraient avoir circulé dans le même ordre pendant la période 1880-1910. A leur tour, ces conclusions donnèrent lieu à l'hypothèse qu'il existe un nombre limité d'antigènes hémagglutiniques—dont quatre sont peut-être pathogéniques pour l'homme—et qu'ils suivent un cycle continu. C'est ainsi qu'en 1973 il fut annoncé qu'un virus de la grippe A similaire à celui qui avait déclenché la tragique pandémie de 1918 (Hswl—dénommé "sw" car le porc (swine) est impliqué dans le cycle de transmission) pourrait bientôt apparaître.

En réalité, ce virus avait été isolé en 1974 et

1975 mais, dans chaque cas, le patient avait été en contact avec des porcs et une enquête approfondie n'avait révélé aucune propagation de la maladie dans la collectivité. La poussée qui eut lieu en 1976 à Fort Dix, New Jersey, fut le premier indice depuis 1918 d'une transmission de Hswl d'homme à homme. Un virus contenant l'antigène Hswl fut isolé sur cinq recrues, six autres cas furent confirmés par une augmentation quadruple du titre et une enquête sérologique montra que plusieurs centaines d'autres personnes avaient peut-être été infectées.

La grippe est une maladie très sérieuse de par son taux très élevé de morbidité. Elle peut entraîner la mort du patient, spécialement lorsqu'elle est suivie d'une pneumonie. Bien que le taux de mortalité en tant que tel ne soit pas très élevé, le grand nombre de cas témoigne du nombre excessif de décès. De plus, une pandémie cause un absentéisme élevé au détriment de l'économie nationale et constitue un fardeau très lourd pour les services médicaux, les hôpitaux et autres services de santé.