

## ESTUDIO SEROLOGICO EN UNA POBLACION INFANTIL CON ANTIGENOS DE GRIPE HUMANA Y ANIMAL

INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE, EPIDEMIOLOGIA Y MICROBIOLOGIA

Lic. Clara Savón\*, Dr. Angel Goyenechea\*\*, Dta. Estilita López\*\*\*, Dra Suset I. Oropesa\*\*\*\* y  
Téc. Aida Morales\*\*\*\*\*

Savón, C. et al.: *Estudio serológico en una población infantil con antígenos de gripe humana y animal.*

Se realizó un estudio serológico con 600 monoseros de niños entre 0 y 14 años por la técnica de inhibición de la hemaglutinación con sueros procedentes del Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. Este estudio abarcó desde octubre de 1982 hasta marzo de 1983. Se utilizaron 20 antígenos de virus de gripe tipo A de variadas fórmulas antigénicas de origen humano y animal. Los tantos por cientos más altos de sueros positivos se correspondieron con los de fórmula antigénica H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> y los más bajos con los de fórmula antigénica H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. No se encontró positividad al resto de los subtipos de origen humano ni animal.

### INTRODUCCION

La gripe es una infección aguda del aparato respiratorio que generalmente produce epidemias.

En nuestro país la gripe es una enfermedad endémica, donde cursa con movimientos cíclicos de brotes epidémicos que afectan tanto a la población adulta como a la infantil.<sup>1</sup>

La población infantil es más sensible a las infecciones respiratorias, por ello se dice que durante los primeros 5 años de vida el niño padece de 20 a 40 episodios agudos de carácter respiratorio.<sup>2</sup>

La serologia brinda datos útiles para el conocimiento de la circulación e inmunidad de distintas cepas de gripe en una población investigada.

Se realizó un estudio de sueros obtenidos en niños con antígenos de gripe humana y animal, con el objetivo de conocer el nivel de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en la población estudiada con respecto a los virus de la gripe A de diferentes fórmulas antigénicas.

\* Candidata a Doctora en Ciencias. Licenciada en Ciencias Biológicas. Investigadora Agregada. Laboratorio de Influenza.

\*\* Especialista de II Grado en Microbiología. Responsable del Laboratorio de Virus Respiratorios. Investigador Titular.

\*\*\* Doctora en Farmacia, Investigadora Agregada. Laboratorio de Influenza.

\*\*\*\* Especialista de I Grado en Microbiología. Aspirante a Investigadora. Laboratorio de Influenza.

\*\*\*\*\* Técnica del Laboratorio de Influenza.

## MATERIAL Y METODO

Se investigaron 600 monosueros de niños menores de 15 años con enfermedades respiratorias no respiratorias, procedentes del Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. Con una frecuencia de 100 sueros mensuales desde octubre de 1982 a marzo de 1983.

### TRATAMIENTO DE LOS SUEROS

Para eliminar los inhibidores inespecíficos de la hemaglutinación los sueros fueron tratados con valor y peryodato de potasio.<sup>3</sup>

### REACCION DE INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION

Se realizó la reacción de inhibición de la hemaglutinación por micrométodo, recomendada por el Centro Regional de la Gripe de las Américas, OMS.<sup>4</sup> La dosis de trabajo de los antígenos fue de 8 unidades hemaglutinantes. Como sistema indicador, se utilizó una suspensión de glóbulos de gallo al 0,5 % en PBS.

### ANTIGENOS

Se utilizaron 20 antígenos liofilizados e inactivados, 7 de origen humano y 13 de origen animal, preparados en el Centro Nacional de Influenza, MINSAP y en el Instituto de Virología D. I. Ivanosky de ACM de la URSS;<sup>5,6</sup> se emplean los siguientes antígenos: A/PR/8/34 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>); A/Swine/Iowa/15/30 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>); A/Habana/1292/78 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>); A/Singapur/1/57 (H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>); A/Hong Kong/1/68 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>); A/Texas/1/77 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>); A/Bangkok/1/79 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>); A/Habana/1649/82 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>); A/pollo/Kamchatka/12/71 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>); A/pato/Ukrania/1/63 (H<sub>3</sub>N<sub>8</sub>); A/equina/Miami/1/63 (H<sub>3</sub>N<sub>8</sub>); A/pato/República Checa/56 (H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>); A/golondrina/Sur Africa/61 (H<sub>5</sub>); A/shearwater/Australia/1/72 (H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>); A/pavo/Canadá/63 (H<sub>5</sub>N<sub>a</sub>); A/pato/Massachusetts/3740/65 (H<sub>5</sub>N<sub>8</sub>); A/equina/Praga/1/56 (H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>); A/pavo/Ontario/6118/68 (H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>); A/pollo/Alemania/49 (H<sub>10</sub>N<sub>7</sub>); A/pato/Inglaterra/56 (H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>).

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla se muestran los resultados de los 6 meses en conjunto, como se observa, para el análisis los niños fueron divididos en 4 grupos etarios: 0 a 1 años; 5 a 9 años y 10 a 14 años.

Al analizar los resultados obtenidos con los antígenos de fórmula A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vemos que sólo hubo respuesta positiva al antígeno A/Habana/1292/78 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) cepa autóctona aislada de un episodio epidémico.<sup>7</sup>

En las edades menores de 1 año, donde la presencia de anticuerpos se asocia con el paso de éstos a través de la barrera placentaria los tantos por cientos de positividad son bajos, al igual que el título promedio geométrico (TPG) que fue 5,08. Esta misma situación se mantuvo para el grupo de 1 a 4 años, donde se perdieron los anticuerpos maternos se comienza a incorporar los propios, el TPG es aún bajo 5,15; lo que demuestra que la circulación es pobre para esta cepa en estos 2 grupos etarios.

En los grupos de 5 a 9 años donde el TPG fue de 5,22 y en los de 10 a 14 años donde fue de 5,30 se mantuvo poca circulación de esta cepa y los TPG fueron ligeramente más altos, aunque siguieron considerándose bajos.

Al analizar los niveles de anticuerpos para el subtipo  $H_3N_2$  observamos que la respuesta fue más amplia, es decir se encontraron niveles considerables de anticuerpos para la mayoría de los anticuerpos de este subtipo en todos los grupos etarios.

En los menores de 1 d o los niveles de anticuerpos observados pudieron haber sido por el paso de anticuerpos maternos; en este grupo se observa el mayor tanto por ciento de positividad en A/Bangkok/1/79 ( $H_3N_2$ ) Y A/Hong Kong/1/68 ( $H_3N_2$ ), para ambos fue de (37,30 %), seguido por la cepa nacional A/Habana/1649/82 ( $H_3N_2$ ) (25,58 %) Al analizar los TPG vemos que la cepa autóctoma presentó el TPG más alto (12,78) lo que significa mayor circulación de esta cepa con respecto al resto de ( $H_3N_2$ ) entre las madres que transmitieron los anticuerpos por vía pasiva.

Los niños a partir del primer año de vida comienzan a tener contacto con las cepas que están circulando, así vemos que en los grupos 1 a 4 años y 5 a 9 años, los resultados encontrados con las 4 cepas de A ( $H_3N_2$ ) de origen humano no presentan diferencias significativas entre ellos. Al analizar los TPG para el grupo de 1 a 4 años vemos que el TPG para la marcadora A/Hong Kong/1/68 ( $H_3N_2$ ) fue 7,14 y para la A/Bangkok/1/79 ( $H_3N_2$ ) fue 7,17; este mismo análisis puede hacerse para A/Texas/1/77 ( $H_3N_2$ ) a A/Habana/1649/82 ( $H_3N_2$ ) cuyos TPG fueron 6,89 y 6,55 respectivamente, lo mismo se observó para los tantos por cientos de positividad en los cuales no ocurrieron grandes fluctuaciones; en las edades de 5 a 9 años se observó una situación similar. Para poder dar una explicación a los resultados obtenidos con la A/Texas/1/77 ( $H_3N_2$ ), A/Bangkok/1/79 ( $H_3N_2$ ) y A/Habana/1649/82 ( $H_3N_2$ ) se puede suponer que haya circulado una cepa de estructura antigénica similar a las mismas en esta población.

Los resultados con la A/Hong Kong/1/68 ( $H_3N_2$ ) marcador genético con el cual aparentemente estos niños no han tenido contacto son de difícil interpretación, se puede basar nuestro análisis en la "Teoría Antropogénica para surgimiento de cepas pandémicas",<sup>7,8</sup> En ella se plantea que cuando una variante deja de circular pasa a los niños y se mantiene en forma subclínica en la población infantil por tiempo indefinido; al tener en cuenta estos hechos planteamos que parte de la población investigada haya estado en contacto previo con una cepa muy parecida a la cepa pandémica A/Hong Kong/1/68 ( $H_3N_2$ ) o algunas de sus primeras variantes, y que de forma anabólica respondan con la cepa que está circulando en el momento de realizar el estudio.

Para el cuarto grupo etario (10 a 14 años) compuesto de 248 niños, los resultados obtenidos demuestran que no hay diferencias significativas con los 4 antígenos, de origen humano del subtipo A ( $H_3N_2$ ), se pueden explicar estos resultados por la circulación de una variante de estructura antigénica parecida a A/Bangkok/1/79 ( $H_3N_2$ ). Los niveles de anticuerpos observados con A/Hong Kong/1/68 ( $H_3N_2$ ) pueden explicarse por respuesta anabólica, ya que estos niños pudieron haber estado en contacto con la cepa A/Hong Kong/1/68 ( $H_3N_2$ ) o alguna de sus primeras serovariantes cuando circuló en nuestro país.

Tabla. Sueros de niños investigados por inhibición de la hemaglutinación con diferentes antígenos de gripe de fórmula H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> y H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ciudad de La Habana. Octubre de 1982-marzo de 1983

| Grupos étnicos   | 1 año |    |       |       | 1 a 4 años |    |       |      | 5 a 9 años |    |       |      | 10 a 14 años |    |       |      |
|--|-------|----|-------|-------|------------|----|-------|------|------------|----|-------|------|--------------|----|-------|------|
|  | SI    | P  | %     | TPG   | SI         | P  | %     | TPG  | SI         | P  | %     | TPG  | SI           | P  | %     | TPG  |
| A/Habana/1292/78<br>(H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )       | 43    | 1  | 2,32  | 5,08  | 138        | 4  | 2,89  | 5,15 | 171        | 10 | 5,84  | 5,22 | 242          | 18 | 7,25  | 5,30 |
| A/Hong Kong/1/68<br>(H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )       | 43    | 16 | 37,20 | 7,97  | 138        | 48 | 34,78 | 7,14 | 171        | 66 | 38,59 | 7,77 | 248          | 96 | 38,70 | 7,64 |
| A/Texas/1/77<br>(H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )           | 43    | 12 | 21,90 | 6,79  | 138        | 39 | 28,26 | 6,89 | 171        | 39 | 22,82 | 6,89 | 248          | 64 | 25,81 | 7,80 |
| A/Bangkok/1/79<br>(H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )         | 43    | 16 | 37,20 | 9,37  | 138        | 41 | 29,71 | 7,17 | 171        | 65 | 38,01 | 8,40 | 248          | 78 | 31,45 | 7,62 |
| A/Habana/1649/82<br>(H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )       | 43    | 11 | 25,58 | 12,78 | 138        | 30 | 21,73 | 6,55 | 171        | 58 | 33,91 | 7,43 | 248          | 75 | 30,24 | 6,89 |
| A/pollo/Kamchatka<br>12/71(H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ) | 43    | 3  | 6,97  | 5,24  | 138        | 2  | 1,44  | 5,05 | 171        | 5  | 2,92  | 5,10 | 248          | 21 | 8,46  | 5,40 |

Leyenda: SI: sueros investigados. P: sueros positivos. %: tanto por ciento de positivos. TPG: Título promedio geométrico.

En las figuras 1 a 4 se presenta la circulación en los diferentes grupos etarios de las cepas del subtipo A ( $H_3N_2$ ) de origen humano, vemos que en octubre de 1982 y febrero de 1983 aparecen 2 picos en los 6 meses estudiados, lo que puede interpretarse que con fecha posterior y reciente a dichos picos, hubo circulación de una cepa con estructura antigénica a las cepas investigadas.

En este estudio hubo positividad con un antígeno de fórmula A( $H_3N_2$ ) de origen animal, A/pollo/Kamchatka/12/71. Durante los meses que duró este estudio sólo se encontraron 10 casos positivos (tabla y figuras 1 a la 4). Esta seropositividad aunque baja es sólo explicable por la relación antigénica de esta cepa con alguna cepa de origen humano que haya circulado. De hecho esta cepa A/pollo/Kamchatka/12/71 fue comparada y resultó ser muy similar a A/England/42/72 ( $H_3N_2$ ). La cepa A/England/42/72 constituye la primera serovariante del marcador genético.

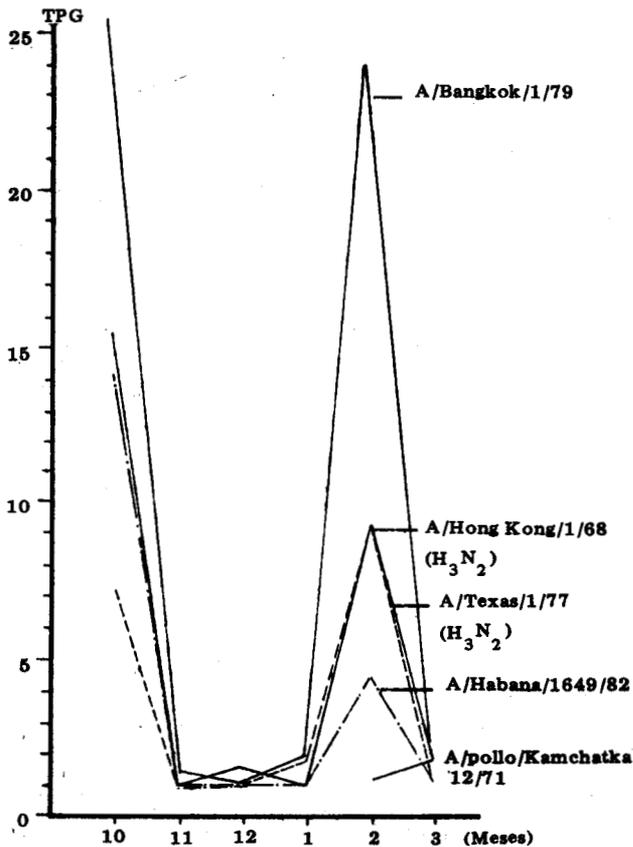


Figura 1. Dinámica de la circulación de los virus de la gripe tipo A ( $H_3N_2$ ) en niños menores de 1 año, Ciudad de La Habana, Octubre de 1982 a marzo de 1983, Cuba,

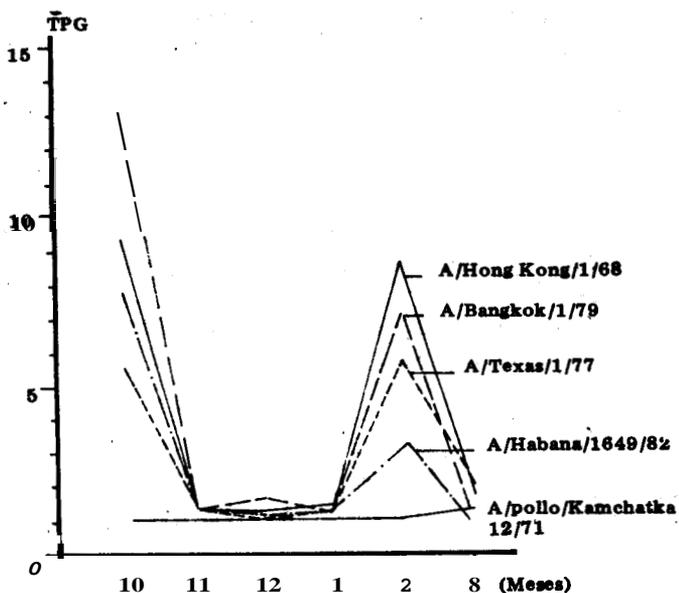


Figura 2. Dinámica de circulación de los virus de la gripe tipo A ( $H_3N_2$ ) en niños de a 4 años. Ciudad de La Habana. Octubre de 1982 a marzo de 1983, Cuba.

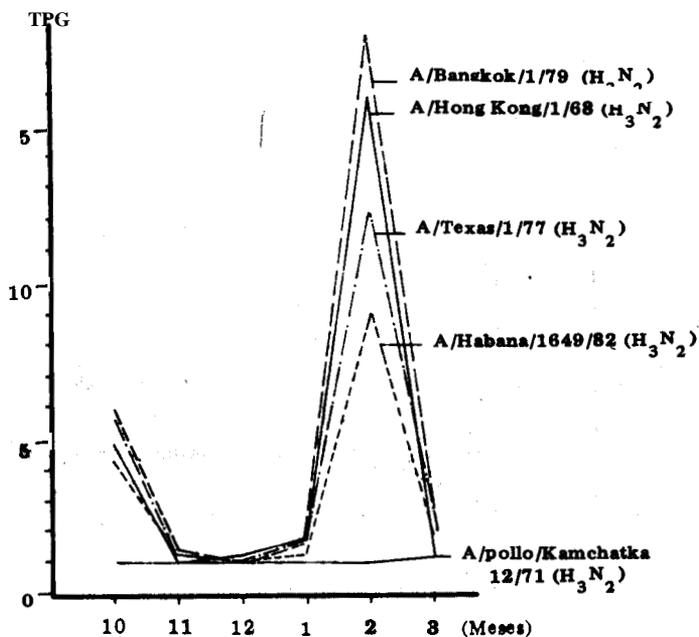


Figura 3. Dinámica de la circulación de los virus de la gripe tipo A ( $H_3N_2$ ) en niños de 5 a 9 años. Ciudad de La Habana. Octubre de 1982 a marzo de 1983, Cuba.

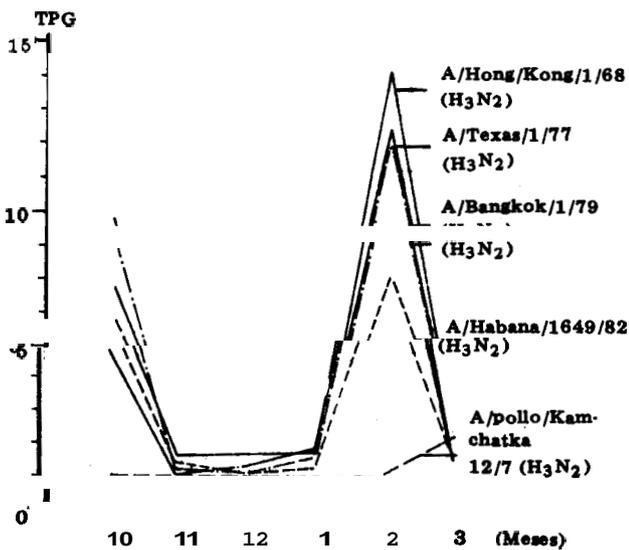


Figura 4. Dinámica de la circulación de los virus de la gripe tipo A ( $H_3N_2$ ) en niños de 10 y 14 años. Ciudad de La Habana, Octubre de 1982 a marzo de 1983, Cuba.

Al tratar de establecer una comparación con lo ocurrido en otras Areas vemos que en los centros de Referencia de Atlanta y Londres informaron una incidencia del 29 % a gripe  $H_3N_2$  y del 12 % a gripe  $H_1N_1$ ; las cepas que se aislaron no fueron diferentes a las de años anteriores.<sup>10</sup>

El análisis de la inmunidad de la población de la ciudad de Moscú y sus alrededores en el cuatro trimestre del año 1982, puso de manifiesto que tanto la población infantil que habia padecido gripe como la sana presentaron titulos promedios geométricos y tanto por ciento de positividad más alto al subtipo  $H_3N_2$  y dentro de ella a la Bangkok/1/79, seguido por el subtipo  $H_1N_1$ .<sup>11</sup>

En enero de 1983 en el continente americano y específicamente en Estados Unidos se registraron aislamientos en casas cunas y escuelas, de gripe  $H_3N_2$  similares a A/Bangkok/1/79.<sup>12, 13</sup>

En febrero de 1983 se informó circulación del subtipo  $H_3N_2$  en Estados Unidos y aislamientos en Japón y Noruega; en este último el grupo etario más afectado fueron los niños menores de 5 años.<sup>14</sup>

De los resultados obtenidos en este periodo de estudio por el Programa Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las ERA del MINSAP, se plantea la cocirculación gripe A ( $H_3N_2$ ) en tantos por cientos más elevados y de gripe A( $H_1N_1$ ) en tantos por cientos más bajos, lo cual es concordante de forma general con nuestros resultados.

## CONCLUSIONES

1. Se encontró circulación considerable al subtipo  $H_3N_2$ ; no se encontró predominio de ninguna cepa en particular. Los anticuerpos encontrados para A/pollo/Kamchatka/12/71 pueden ser debido a relaciones antigénicas con el subtipo  $H_3N_2$  humano.
2. La circulación del subtipo  $H_1N_1$  fue muy pobre y estuvo representada por la A/Habana/1292/78 ( $H_1N_1$ ).

## SUMMARY

Savón, C. et al.: *Serologic study in an infantile population with antigens of human and animal influenza*

A serologic study was performed with 600 monosera of children aged 0-14 years, by hemagglutination-inhibition technique with sera from Centro Habana Teaching Pediatric Hospital. The study was carried out from October 1982 to March 1983. Twenty antigens of influenza A virus of several antigenic formulae from human and animal origin were used. The highest percentages of positive sera corresponded to H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> antigenic formula and the lowest to H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> antigenic formula. Positiveness was not found in the rest of human or animal originate subtypes.

## RESUME

Savón, C. et al.: *Etude sérologique chez une population infantile avec des antigènes de grippe humaine et animale.*

Il s'agit d'une étude sérologique réalisée sur 600 monosérums d'enfants âgés entre 0 et 14 ans, par la technique d'inhibition de l'hémagglutination avec des sérums provenant de l'Hôpital Pédiatrique Universitaire de Centro Habana. Cette étude a compris la période allant d'octobre 1982 à mars. On a utilisé 20 antigènes de virus de la grippe type A sous diverses formules antigéniques d'origine humaine et animale. Les pourcentages les plus élevés de sérums positifs s'accordaient à ceux de formule antigénique H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, et les plus faibles à ceux de formule antigénique H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. On n'a pas trouvé de positivité au reste des sous types d'origine humaine ni animale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goyenechea, A.; P. Más: Anticuerpos fijadores del complemento en la población infantil menor de 5 años. Boletín de Higiene y Epidemiología 3: 26, 1965.
2. Rojo, M.: Infecciones agudas del aparato respiratorio. Temas de actualización en Pediatría 6: 393, 1975.
3. Manev, D. et al.: Investigaciones comparativas de los tres métodos de tratamiento de inhibidores inespecíficos con sueros humanos. Boletín de Higiene y Epidemiología 1: 33-36, 1968.
4. Advanced Laboratory Techniques for Influenza Diagnosis. Center Diseases Control. Atlanta, January, 1975.
5. WHO: A revision of the System of Nomenclature for Influenza Viruses. A WHO Memorandum. Bull WHO 58 (4): 585-591. 1980.
6. WHO: The Ecology of Influenza Viruses. A WHO Memorandum, Bull WHO 59 (6): 869-873, 1981.
7. Golubiev, D. B.; G. I. Karpuyin: Concepción antropogénica sobre el surgimiento de cepas pandémicas de los virus de la gripe A. Etiología y Patogenia de la gripe y las ERA L: 5-10, 1981.
8. Golubiev, D. B.: Sobre el surgimiento de cepas pandémicas del virus de la gripe. Vop Virusol (6): 762-766, 1984.
9. Vladimertseva, E. A. et al.: (D. I. Ivanosky Mst. Virology. Academy of Medical Sciences, Moscow). Comparative studies of R.N.A. and proteins of antigenically similar humans and animal influenza viruses. Vop Virusol (1): 26-35, 1981.
10. WHO: Weekly Epidemiological Record. No. 48. World Health Organization. December, 1982.
11. WHO: Weekly Epidemiological Record, No. 50. World Health Organization. December, 1982.
12. Zatielskaya, L. Y.: Reporte del Centro Regional de Referencia de Gripe de Europa Oriental. IV trimestre. 1983.
13. Antonova, I. V.: Distribución de las enfermedades respiratorias agudas. Reporte del Centro Regional de Gripe de Europa Oriental. I trimestre. Moscú, 1983.
14. WHO: Weekly Epidemiological Record. No. 6. World Health Organization. February, 1983.

Recibido: 20 de septiembre de 1986. Aprobado: 2 de diciembre de 1986.

Dr. Clara Savón, Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Infanta No. 1158 entre Línea 5 y Línea del Ferrocarril, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.