

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA PRESENTE EPIDEMIA POR EL VIRUS A (H1N1) DE ORIGEN PORCINO

Josep Vaqué Rafart

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología

Hospital U. Vall d'Hebron. UAB. Barcelona

4 Mayo 2009

Virus Influenza A H1N1 (A/California/04/2009)

EL NUEVO SUBTIPO ES EL RESULTADO DE LA REORDENACIÓN DE DOS VIRUS INFLUENZA PORCINOS:

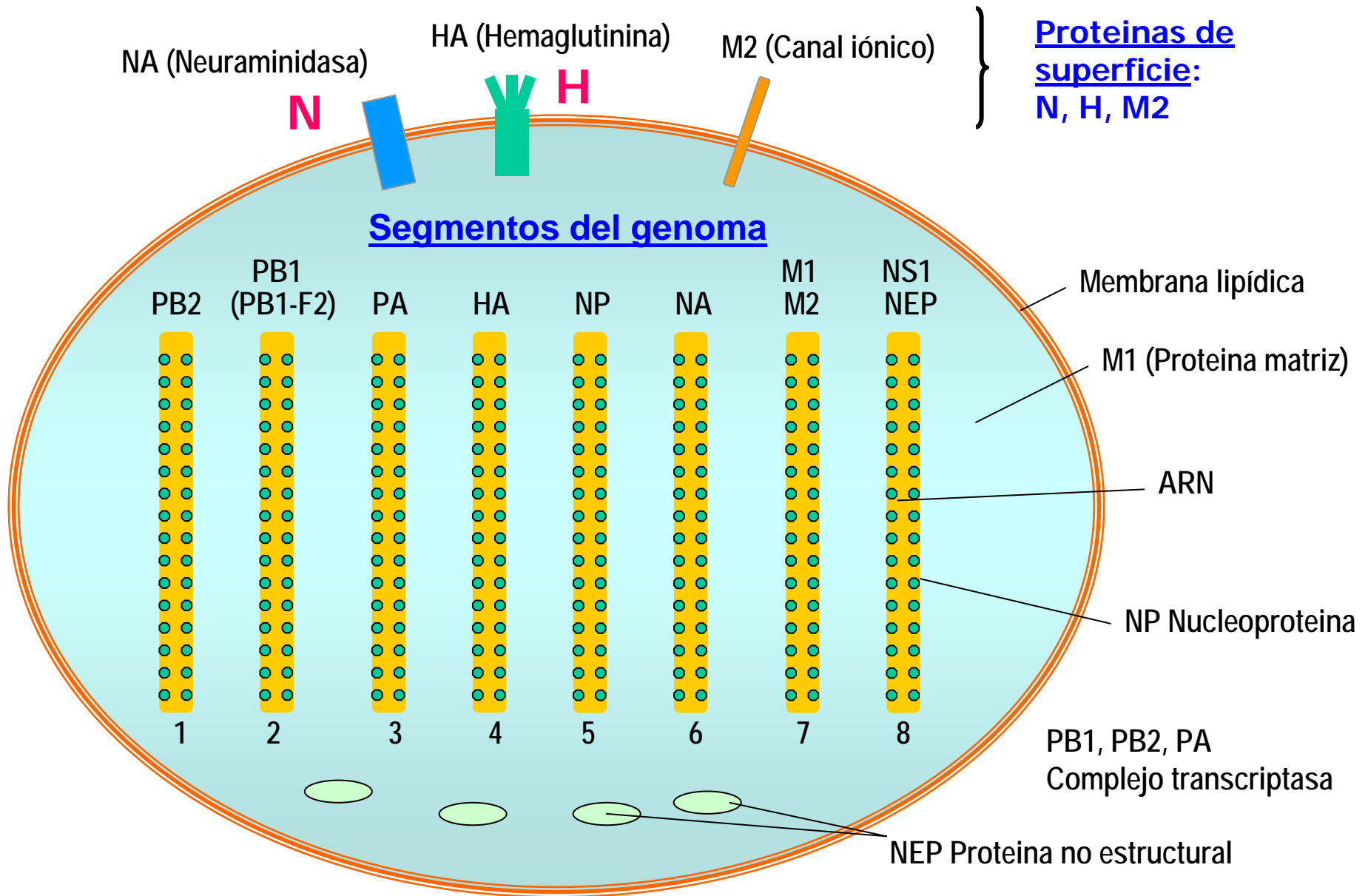
- Uno procedente del virus H1N1 «*clásico de 1918*», endémico de los Estados Unidos, y
- Otro de Euroasia H1N1 «*avian-like*», que en los cerdos europeos reemplazó a la cepa clásica en 1979
- A su vez, la cepa norteamericana es el producto de reordenaciones previas; así, desde hace al menos 10 años acarrea el gen aviar PB2, y desde 1993 el gen humano PB1 (procedente del virus H3N2 humano)
- Todos estos genes han pasado al nuevo virus, el cual, a su vez, a través de un salto de especie ha pasado al ser humano (constituye un cambio antigénico mayor o *antigenic shift*)

Virus Influenza A H1N1 (A/California/04/2009)

ESTE NUEVO VIRUS ES UN MOSAICO COMPLEJO NO VISTO HASTA AHORA, PUES SE COMPONE DE:

- **2 genes de la cepa clásica norteamericana del virus influenza porcino (NP y NS)**
- **2 segmentos genéticos de la cepa euroasiática del virus influenza porcino (NA y M)**
- **El gen de la hemaglutinina de la cepa clásica (HA)**
- **2 genes de origen aviar norteamericano (PB2 y PA)**
- **Un gen del virus influenza humano (PB1)**

Virus Influenza A



Virus Influenza A H1N1 (A/California/04/2009)

Segmento genético

Origen: procedencia y área

PB2 Polimerasa Básica Subunit 2	Aviar	Norteamérica
PB1 Polimerasa Básica 1 (PB1-F2)	Humana	Subtipo H3N2, 1993
PA Polimerasa Ácida	Aviar	Norteamérica
HA Hemaglutinina	Porcina (H1)	Norteamérica
NA Neuraminidasa	Porcina (N1)	Euroasia
NP Nucleoproteína	Porcina	Norteamérica
M Proteína de la matriz M1, M2	Porcina	Euroasia
NS Proteínas no estructurales	Porcina	Norteamérica

Fuente: CDC; Eurosurveillance; Le Monde

MATERIAL GENÉTICO TRANSMITIDO EN LAS DIFERENTES PANDEMIAS

1. 1918 "Gripe española". Transmisión completa *in toto* de un virus aviar A (H1N1) al ser humano. Los 8 segmentos genéticos del virus procedían por completo de un virus aviar.
2. 1957 "Gripe asiática". Reordenación entre el virus circulante A (H1N1) y un virus aviar A (H2N2), posiblemente en el cerdo, con salto de especie al hombre. El nuevo virus humano A (H2N2) incorporó 3 segmentos de ARN del virus aviar: HA, NA y PB1, y mantuvo 5 segmentos del virus H1N1 de 1918.
3. 1968 "Gripe de Hong Kong". Reordenación entre el virus circulante A (H2N2) y un virus aviar H3, posiblemente en el cerdo, con salto al hombre. El nuevo virus humano A (H3N2) incorporó 2 segmentos del virus aviar: HA y PB1, y mantuvo 5 segmentos del virus H1N1 de 1918.
4. 2009 "Nueva Gripe". Reordenación en el cerdo de dos virus porcinos A (H1N1): cepa Norteamericana y cepa Euroasiática, con salto al ser humano. El nuevo virus humano A (H1N1) de origen porcino mantiene la HA de 1918. La PB1 es humana pero procede de la incorporación aviar de 1968 citada.

ANTECEDENTES DE AFECTACIÓN HUMANA POR VIRUS INFLUENZA DE ORIGEN PORCINO

1. Desde 1950 se han publicado más de 50 casos esporádicos de afectación humana por virus de origen porcino, uno de ellos, recientemente en España (1). En general, el cuadro clínico ha sido más leve o similar al de la gripe estacional, aunque a veces ha habido complicaciones y muerte en sujetos sin enfermedades de base.
2. La transmisión de estos virus de persona a persona ha sido muy limitada, produciendo una sola generación de casos y sin cadenas de propagación.
3. Solamente se ha descrito una epidemia humana por virus porcino: el brote ocurrido en el campamento militar de Fort Dix, New Jersey, EEUU, del 19 de enero al 9 de febrero de 1976. Hubo 230 infecciones, con 12 hospitalizaciones y una muerte. No se extendió fuera del campamento. El virus era porcino A(H1N1), pero no se pudo determinar su lugar de origen. Tras el brote, la autoridad sanitaria tomó la decisión de proceder a la vacunación masiva de la población A (H1N1), y así se vacunó a 40 millones de personas. Este programa fue detenido abruptamente al aparecer muchos casos de síndrome de Guillain-Barré asociados a la vacunación.

(1) Adiego Sancho B, et al. Human case of swine influenza A(H1N1), Aragon, Spain, November 2008. Eurosurveillance. 2009;14(7).

Myers KP et al. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. CID 2007;44:1084-88. Gaydis JC. Swine influenza A outbreak, Fort Dix. New Jersey, 1976. Emerg Infect Dis 2002;12:23-8.

Virus Influenza A H1N1 (A/California/04/2009)

Novedad: A los 3 virus influenza A humanos actualmente circulantes (H1N1, H3N2, H1N2), ahora se les ha añadido un virus H1N1 de origen porcino (sólo contiene un segmento genético humano, PB1). **Este virus no presenta elementos de especial patogenicidad o virulencia, pues:**

- **No** ha sido introducida ninguna Hemaglutinina nueva, como sucedió en la pandemias de 1918, 1957 y 1968 (H1, H2 y H3, respectivamente), en las que se estableció un virus ante el cual todos los humanos se hallaban en situación de susceptibilidad
- **No** se ha introducido ninguna PB1 aviar (gen esencial de la polimerasa viral), como sucedió en las tres pandemias referidas
- La HA **no** presenta secuencias múltiples en los aminoácidos de los péptidos conectores, que en el virus A (H5N1) inducen multitropismo y afectación multiorgánica
- Se observa Lisina en la posición 627 del segmento PB2, en vez de la mutación 627K propia de virus influenza patogénicos o que permiten a la polimerasa funcionar a bajas temperaturas
- **No** presenta resistencia a Oseltamivir (el segmento NA no muestra las mutaciones que permiten al virus adquirir resistencia) y a Zanamivir
- En la presente epidemia, los aislados virales han mostrado gran estabilidad

BROTE DE GRIPE PORCINA A H1N1 EN UNA ESCUELA DE NUEVA YORK, 20-24 DE ABRIL 2009; 44 CASOS (MMWR 2009;58)

- **Fueron positivas 44 muestras sobre 51 (86%)**
- **Edad mediana: 15 años (12-21 años)**
- **El 70% eran mujeres (31 pacientes)**
- **Síntomas más frecuentes:**
 - ✓ **Tos (43 pacientes, 98%)**
 - ✓ **Fiebre subjetiva (42 pacientes, 96%)**
 - ✓ **Fatiga (39 p., 89%)**
 - ✓ Cefalea (36 p., 82%)
 - ✓ Dolor faringeo (36 p., 82%)
 - ✓ Mucosidades nasales (36 p., 82%)
 - ✓ Escalofríos (35 p., 80%)
 - ✓ Dolores musculares (35 p., 80%)
 - ✓ Náuseas (25 p., 55%)
 - ✓ **Diarrea (21 p., 48%)**
 - ✓ Disnea (21 p., 48%)
 - ✓ Dolores articulares (20 pacientes, 46%)
- **Sólo un paciente fue hospitalizado por síncope, siendo dado de alta a las pocas horas.**

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS PRINCIPALES DE LA PRESENTE EPIDEMIA

- [La transmisibilidad es la habitual de la gripe](#). Periodo de incubación: 1-5 días, semejante al de la gripe estacional. El periodo de transmisibilidad parece ser más largo (≥ 7 días). $R_0 = 1,4$ en EEUU, según Longini
- [La letalidad ha sido baja debido a la limitada gravedad de los casos](#)
- En Méjico debe haber existido una notable transmisión asintomática o subclínica, tan habitual en la gripe, que explicaría la elevada infección de turistas que, previsiblemente, no contactaron con entornos asistenciales u hogares con afectados
- En España la transmisión secundaria se halla estrechamente asociada a los casos, y no parece haber transmisión debida a pacientes asintomáticos
- [La frecuente tos es un factor que puede facilitar la transmisión](#); ha sido el síntoma más frecuente (98%) en el brote de 44 casos ocurrido en una escuela de Nueva York. [La diarrea podría facilitar la transmisión fecal-mucosas](#)

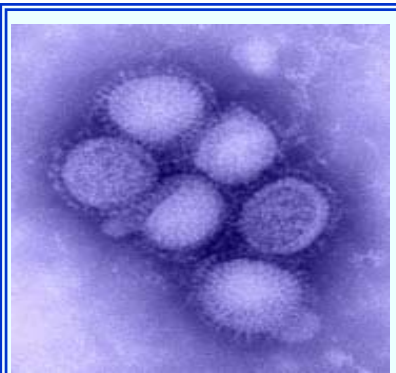
Diapositivas sobre la epidemiología de la gripe

Transmisión de la Gripe humana

AGENTE:
Virus gripal

MECANISMOS DE
TRANSMISIÓN

HUÉSPED SUSCEPTIBLE



Efecto

Transmisibilidad ++

Infectividad ++

Patogenicidad +

Virulencia +

Reservorio

Ser humano

Contato directo
(mucosas,
secreciones), e
indirecto (superficies)

Gotas grandes
($>15 \mu\text{m}$) y
medianas ($>5 \mu\text{m}$)

Gotas pequeñas
inhalables ($<5 \mu\text{m}$): en
procedimientos de riesgo

Susceptibilidad

Edad avanzada

Exposición laboral

Exposición familiar

Exposición en
escuelas

Ksiazed TG. NEJM. 2003;348:1953

El cuadro clínico de la gripe es diferente según el grupo de edad

Signo/Síntoma	Niños	Adultos	Personas mayores
Tos (no productiva)	++	++++	+++
Fiebre	+++	+++	+
Mialgia	+	+	+
Cefalea	++	++	+
Postración (trancazo)	+	+	+++
Dolor faringeo	+	++	+
Rinitis/congestión nasal	++	++	+
Dolor abdominal/diarrea	+	-	+
Náuseas/vómitos	++	-	+

+++++ Muy frecuente
 + Menos frecuente
 - Ausente

Cambios en los antígenos de los virus influenza



Antigen drift
(cambios menores)

Antigen shift
(cambios mayores)

- Reordenación genética
- Mutaciones adaptativas

**Emergencia de una
cepa pandémica**

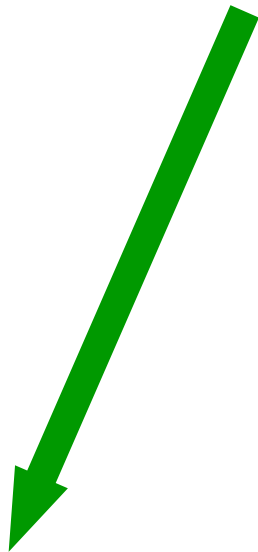
¡ Peligro !

Pandemia de gripe

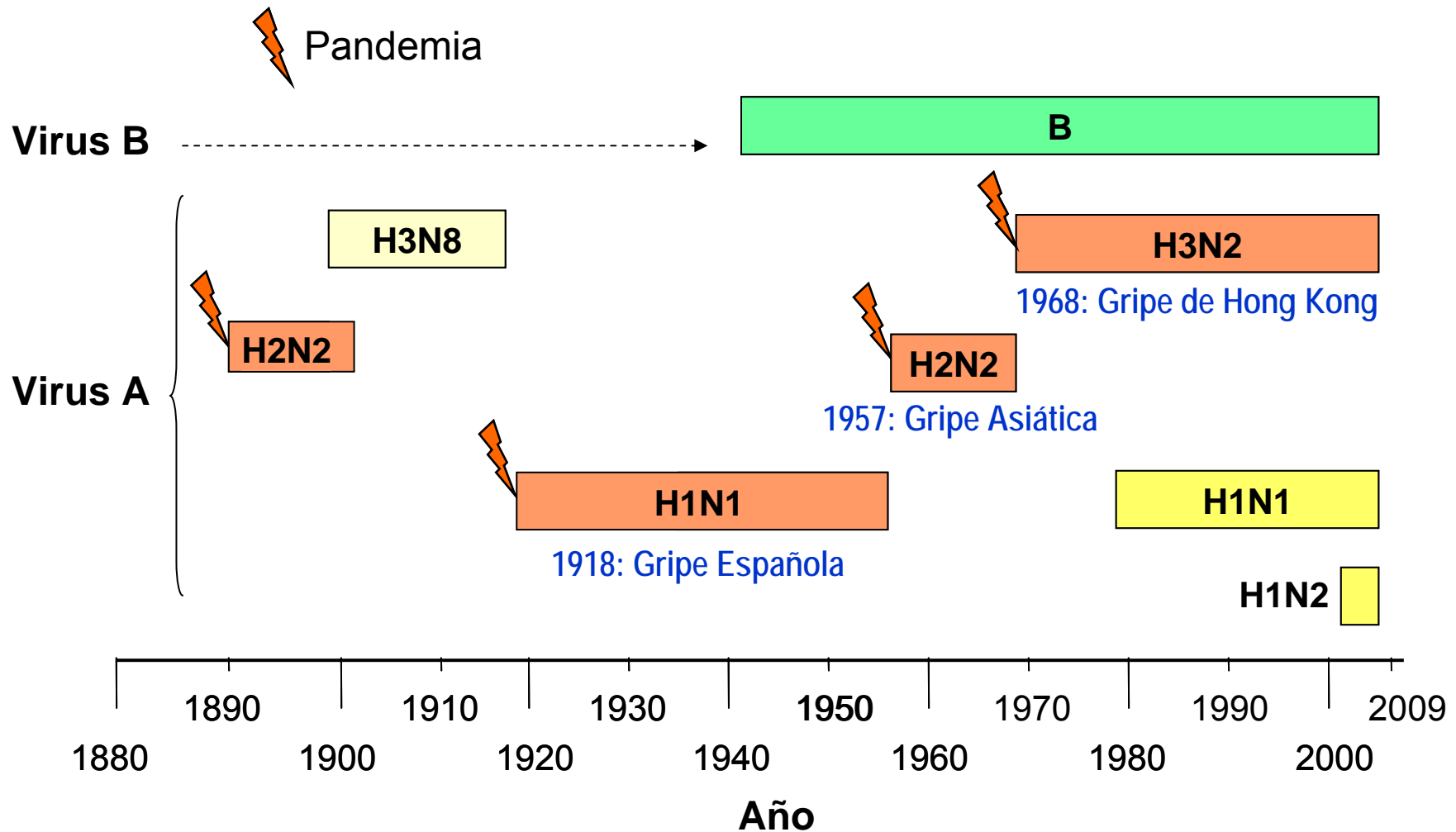
Gripe estacional

Vacuna anual

Nueva vacuna



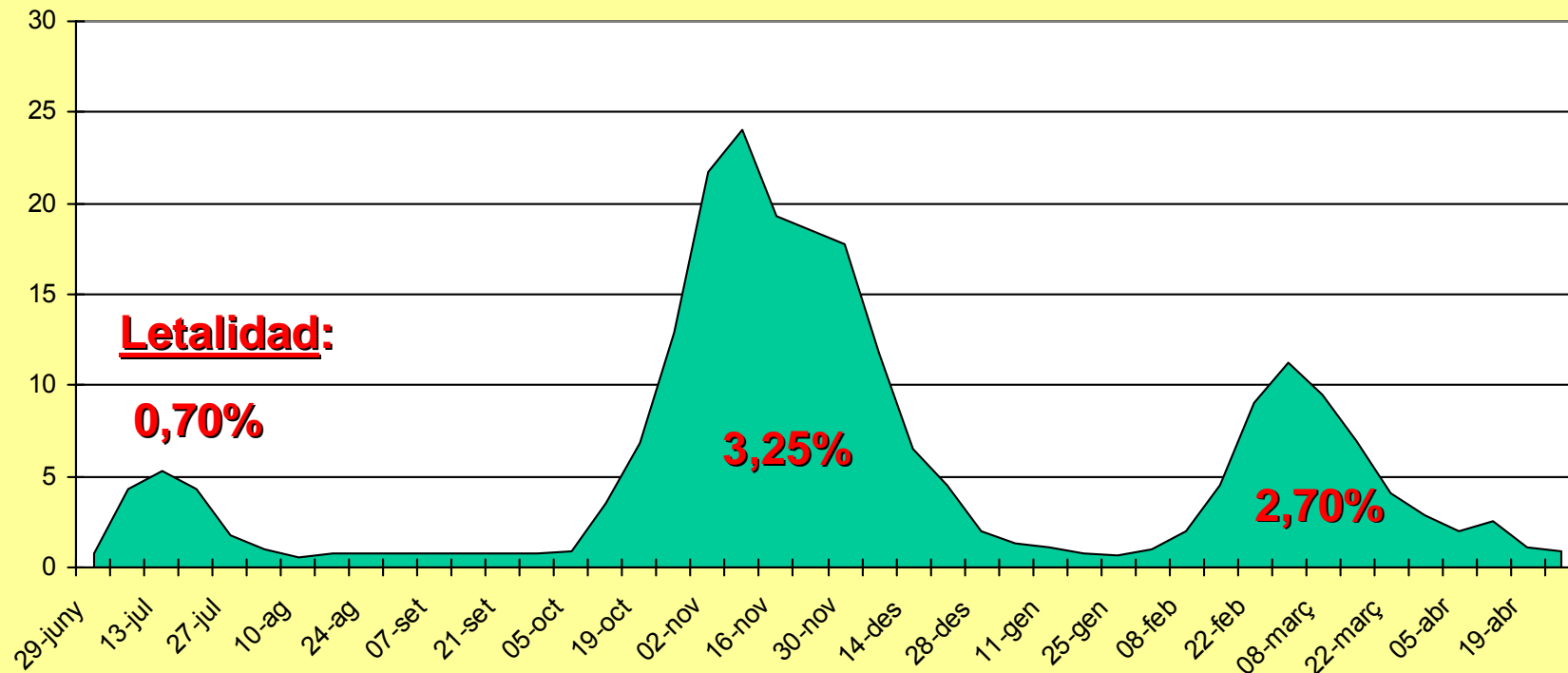
Evolución de los virus influenza humanos



Nota. Obsérvese que cuando aparece un virus pandémico (H1, H2, H3) deja de circular el virus prevalente (p.e., el H2 eliminó la circulación de H1 y el H3 la de H2). Tras 19 años sin circular, el H1N1 reapareció en 1997 probablemente debido a un incidente (escape) en un laboratorio de la extinta Unión Soviética

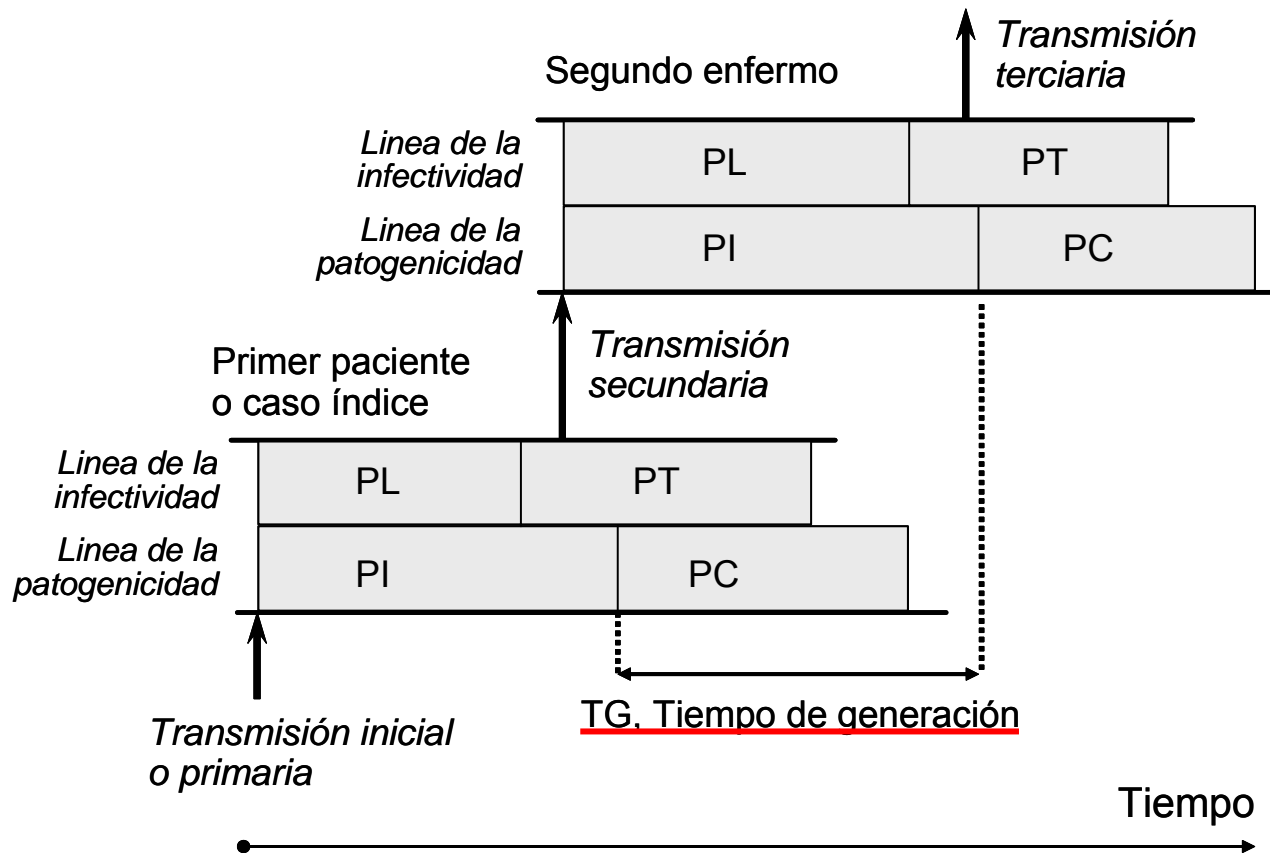
Pandemia de "Gripe española" 1918-1919. Tres olas epidémicas rápidas y sucesivas. Inglaterra y Gales

Mortalidad semanal/1000: Inglaterra y Gales



Reid AH. Armed Forces Institute of Pathology. EEUU, 2002. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential Impact of antiviral drug use during influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2005;11:1355-62

Periodos de tiempo en las enfermedades transmisibles. Linea de la patogenicidad: PI (periodo de incubación) y PC (periodo de manifestaciones clínicas). Linea de la infectividad: PL (periodo de latencia) y, PT (periodo de transmisibilidad). TG, es el tiempo de generación



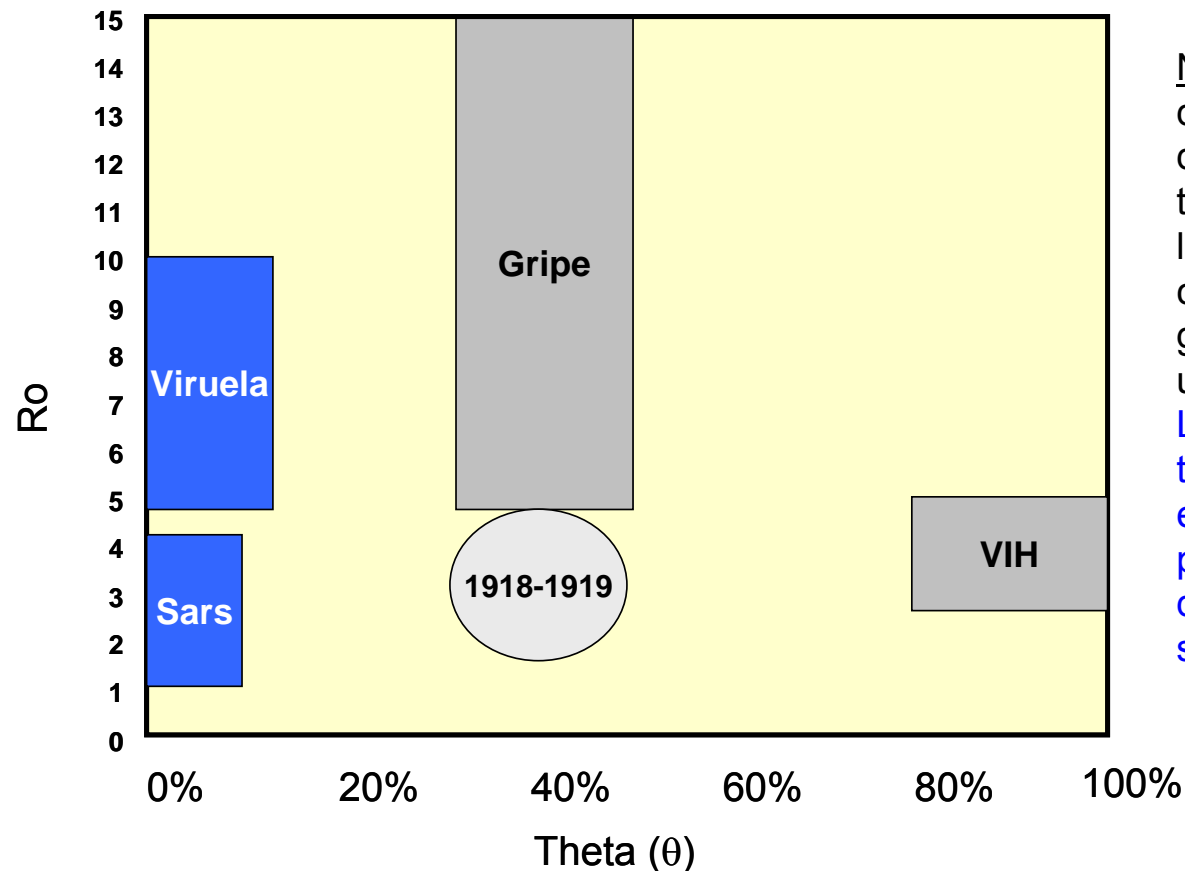
Nota: El tiempo de generación (TG) es un concepto diferente del periodo de incubación (PI). Es el periodo de tiempo que transcurre entre la aparición de signos o síntomas similares de la enfermedad (p. ej., fiebre, tos) entre un caso y el siguiente, infectado por el anterior caso, o sea, entre un caso primario y uno secundario. Es característico de las infecciones transmitidas de persona a persona. Su apreciación es totalmente clínica: el médico observa TG, no PI. Siempre que el TG es menor que el PI, la infección se propaga muy rápidamente, de forma casi precipitada; ejemplo típico: la GRIPE.

Parámetros de transmisibilidad del virus influenza A en diferentes escenarios: situación basal interepidémica (gripe estacional), y pandemias de 1918-1919, 1957 y 1968. Estimaciones para Inglaterra y Gales, extrapolables a Europa occidental. Para cada pandemia se indica el subtipo viral causal. En la pandemia de 1918-1919 se produjeron tres olas epidémicas rápidas y sucesivas

Parámetro	Situación basal	1918-1919, A(H1N1), primera ola	1918-1919, A(H1N1), segunda ola	1918-1919, A(H1N1), tercera ola	1957, A(H2N2)	1968, A(H3N2)
Tasa de ataque clínica, %	25	5	9	4	31	21
Tasa de ataque serológica, %	50	79	61	69	67	65
R ₀	1,39	2,00	1,55	1,70	1,65	2,2
Letalidad, %	-	0,70	3,25	2,70	0,2	0,2

Nota: En las epidemias de gripe la tasa de ataque serológica siempre suele ser mucho más elevada que la tasa clínica. La R₀ de la gripe suele ser baja, excepto en lugares cerrados como escuelas o cuarteles, en que puede ser superior a 5 (diapo siguiente)

Valores de R_0 y del parámetro theta (θ) para algunas enfermedades relevantes: viruela, Sars, gripe, pandemia gripal de 1918-1919, e infección por el VIH



Nota: **Theta** es el porcentaje de casos que aparecen antes del período de transmisibilidad (25-40% en la gripe). **R_0** es el número de casos secundarios que genera un caso primario en una población susceptible. Las infecciones con elevados theta y/o R_0 , como la gripe y el VIH, son de difícil control, pues generan mucha diseminación antes de que se inicie la clínica.