



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**INFLUENZA PORCINA: ESTUDIO DE REVISIÓN
1985-2009**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

MARÍA DE JESÚS ORTEGA LEÓN

Asesores:

MVZ Jorge Raúl López Morales

MC Rosalba Carreón Nápoles



MÉXICO D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la paciencia y la fuerza para seguir adelante

A mi hijo, por toda una vida de felicidad...

A mi Mamá, por ser siempre mí mejor amiga, por apoyarme en todo, por creer firmemente en mí, a mi padre y hermano.

A mis amigas (os), por todos los brebajes de alegría, por hacer de mi vida algo sencillo e inmortal (Priscilla Solís, Irais Gziz, Beto, Miros te luciste!)

A Sergio (mi Guapo), por revelarme el secreto de la felicidad eterna, el camino a una sola vida y el brillo de cada mañana

A Eduardo y a los doctores Tapia, por su apoyo y cariño incondicional

A Chelito, por reafirmar mis sueños

A Rogelio, por ser amigo, hermano, guía y ángel eterno

A mis asesores, por todas las risas y consejos, por creer y confiar en mí

A todos los doctores del DPAC, por apoyarme en todo momento, las pláticas de optimismo y tantas buenas lecciones

A los miembros de mi jurado, por su paciencia y dedicación

Al Cerdo, por darle inspiración a mi paladar

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:	
A. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.....	7
B. ETIOLOGÍA.....	13
Composición.....	14
Estructura del virus de influenza.....	15
Ciclo vital.....	17
Mecanismos de mutación y recombinación antigénica.....	20
Segmentación genómica y reordenamiento génico con virus de influenza.....	20
Mutación.....	22
Recombinación o variación genética.....	23
C. EPIDEMIOLOGÍA.....	26
Adaptación del virus.....	32
Transmisión inter-especies.....	33
Inmunología.....	36

Patogenia.....	46
Signos clínicos.....	50
D. DIAGNÓSTICO.....	53
Transporte y mantenimiento de las muestras.....	57
Generalidades de los métodos de diagnóstico del virus de la influenza.....	58
Métodos de diagnóstico.....	59
E. VACUNACIÓN.....	66
F. CONTROL Y PREVENCIÓN.....	76
BROTE DE INFLUENZA A/H1N1.....	81
Cronología.....	85
Evolución de los casos de diagnóstico por serología.....	101
CONCLUSIONES.....	105
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

RESUMEN

ORTEGA LEÓN MARÍA DE JESÚS. **INFLUENZA PORCINA: ESTUDIO DE REVISIÓN 1985-2009** (bajo la dirección de MVZ Jorge Raúl López Morales y MC Rosalba Carreón Nápoles).

Debido a que durante los últimos años las infecciones de tipo viral en cerdos han cobrado gran importancia, surgen mayores interrogativas acerca de éstas. La influenza porcina es un claro ejemplo de variación genética, la estabilidad viral desde su identificación en los años 30's colocaba a esta enfermedad como un padecimiento frecuente, de corta duración y autocontrolable, sin embargo, debido a su gran diversidad genética, el día de hoy se le considera un objetivo en constante movimiento.

Las características de supervivencia viral en el medio ambiente han tenido impacto en la epidemiología de la enfermedad, representando un riesgo para la Salud Pública y con repercusiones económicas a nivel mundial. Tal es el caso del reciente brote de Influenza A/H1N1 causante de una pandemia que al principio erróneamente se le atribuyó al cerdo, la cual tuvo secuelas catastróficas para la porcicultura nacional.

Debido a lo anterior y a que desde hace ya varios años no se cuenta con una recopilación abundante acerca del tema, se decidió retomar y proporcionar de manera clara y ordenada una revisión bibliográfica publicada en el periodo que va del año 1985 a 2009, accediéndose a ella por medio de revistas científicas, libros de texto; información obtenida de memorias de congresos como: IPVS,

AMVEC; información electrónica de medios como el internet, noticias, libros digitales, audios, videos y prensa.

INTRODUCCIÓN

La primera gripe porcina fue acarreada por algunas cerdas adquiridas por Colón en su segundo viaje a América. ¹

La primera gran pandemia de influenza de los tiempos modernos, fue la temible y mal llamada Gripe Española, que dio la vuelta al mundo en algunos meses y causó la muerte de más de 20 millones de seres humanos. ²

Koen, fue el primero en notificar la enfermedad en cerdos reconociendo similitudes entre el virus humano y el porcino. ² Se menciona que en Beijing algunos virus aislados de cerdos asintomáticos eran de origen porcino, no aviario ni humano. ^{3,4}

La Influenza es provocada por el Ortomixovirus tipo A, B o C, el tipo A es el que afecta a los animales ⁴; los subtipos más comunes detectados en cerdos son H1N1, H1N2, H3N2. ⁵

Desde 1989 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la siguiente nomenclatura: Tipo de antígeno, hospedador, lugar y año de descubrimiento, fórmula antigénica; por ejemplo: influenza/A/Swine/Bélgica/79(H1N1). ⁶

Los virus de influenza son patógenos importantes que infectan a una gran variedad de especies domésticas y silvestres. La infección Inter-especies puede ser un mecanismo de introducción de nuevas cepas de influenza a la población porcina. ³

El virus clásico de influenza porcina H1N1 es un patógeno zoonótico. Esta característica se comprobó cuando se aisló virus de influenza porcina de cerdos y de su cuidador en una granja. El potencial zoonótico de los virus de influenza juega un papel importante en la transmisión de nuevas cepas pandémicas a los seres humanos. ³

Por otro lado, el cerdo puede ser susceptible a la infección por virus de influenza de aves y mamíferos, por lo que puede ser un huésped intermediario para la adaptación de virus, o, como el hospedador donde se mezclan ambos virus.³

La Influenza Porcina (IP) se caracteriza por presentarse como un brote explosivo de una enfermedad respiratoria aguda de alta morbilidad y baja mortalidad; con fiebre, anorexia y pérdida de peso, letargia, descarga nasal y ocular, tos y disnea. La severidad de los signos depende de la cepa de influenza involucrada, edad del cerdo, su estado inmunitario, condiciones ambientales, presencia o ausencia de factores estresantes y patógenos adicionales al tracto respiratorio.⁶

La transmisión se realiza de cerdo a cerdo, ave a cerdo, perro a cerdo y hombre a cerdo, a través de las secreciones nasales durante la etapa febril, aunque las manifestaciones clínicas se presentan en forma estacional.^{4,6}

El virus puede pasar a cerdos jóvenes susceptibles que no están protegidos por anticuerpos maternos; sin embargo, ocurre con más frecuencia en las etapas de crecimiento y finalización, favoreciendo el complejo respiratorio porcino.⁴

El diagnóstico se hace por medio de los signos clínicos aunque en enfermedades subclínicas es muy importante la realización de pruebas de laboratorio mediante Inmunofluorescencia directa a partir del tejido pulmonar, o de animales enfermos que presenten cuadro febril a partir de hisopos con secreciones nasales o saliva.⁷

Actualmente también puede realizarse la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que es un método muy sensible, específico y además nos permite diferenciar los subtipos virales.^{4,6}

Para la detección de anticuerpos contamos con la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IHA) la cual tiene la ventaja que es una prueba cuantitativa, lo que permite obtener los títulos presentes en los sueros.⁶

La prueba de ELISA (ensayo inmunoenzimático) es un método cualitativo, rápido y altamente sensible; permite analizar un gran número de muestras.⁸

Debido a que la vacunación es el principal método de prevención de la enfermedad, es importante evaluarla junto con los calendarios de inmunización utilizados.⁹ Actualmente existen vacunas monovalentes, bivalentes, y vacunas combinadas con otros gérmenes; la mejor vacuna es la preparada con el subtipo de virus que esta circulando dentro de la pira.¹⁰

El objetivo de la vacunación es que los cerdos estén protegidos durante los primeros seis meses de edad y en caso de infección se reduzca la severidad de la enfermedad, así como la pérdida de peso correspondiente.¹¹

Una vez que se haya alcanzado el diagnóstico de IP está justificado mantenerse a la espera y contar con un pronóstico de curación espontánea. El control dentro del hato consiste en el tratamiento sintomático y antibacteriano de infecciones secundarias.⁶

Brote de Influenza A/H1N1

En abril de 2009 se declaró alerta en México por la presencia de un “nuevo virus” de influenza, al presentarse un número inusual de casos de gripe en la población fuera de temporada, en ese momento se le denominó erróneamente

“Influenza porcina” dando mala reputación a los cerdos; debido a la gravedad de la situación la noticia fue difundida por todos los medios de comunicación (T.V, prensa, internet y radio).⁸

Se creó una situación de pánico ante la población mexicana principalmente en la capital donde la gente salía con cubre bocas y posteriormente guantes, se realizaron compras adelantadas en los supermercados y filas enormes en los centros de salud esperando una consulta ante el menor síntoma de gripe.⁸

Debido a la mala difusión de la enfermedad denominada “Influenza porcina” la actividad porcícola del país fue afectada gravemente, la venta de los productos porcícolas cayó un 60 y 80%, lesionando fuertemente la economía de los porcicultores quienes no pudieron comercializar su mercancía.^{12, 13, 14}

Fue una noticia erróneamente clasificada hasta que la OMS determinó que el nuevo virus era un A/H1N1, y que el padecimiento debería llamarse “Influenza humana” ya que tenía la peculiaridad de transmitirse de humano a humano, con esto, los medios de comunicación cambiaron la nomenclatura, pero el daño a la economía de la porcicultura del país ya estaba hecho.¹⁵

La IP es una enfermedad que representa riesgos a la salud y pérdidas económicas a nivel mundial.¹⁶

Debido a lo anterior y a que desde hace años no se cuenta con una recopilación de la abundante información que cada día se genera acerca de la influenza, se decidió retomar el tema y proporcionar de manera clara y ordenada una revisión bibliográfica.

A. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

En la historia de la humanidad al hablar de enfermedades, se liga y va a la par con la enfermedad en animales y lo que afecta a uno al parecer va de la mano con el otro. Márquez Ruíz nos dice que: “el nombre de Influenza fue puesto y utilizado para llamar a esta enfermedad en Florencia, Italia, durante una terrible peste ocurrida en 1357, ya que los astrólogos atribuyeron el mal a una perniciosa influencia astral o *Influentia coeli*”.²

Las epidemias italianas procedentes de Asia que arribaron a la Península Ibérica, fueron reportadas y descritas en numerosas ciudades españolas a lo largo de la Edad Media, como epidemias de catarro. Una de ellas fue la citada por Jean d’Avignon en Sevilla en 1405.²

El parasitólogo veterinario e historiador español, Miguel Cordero del Campillo, en su Obra, *Crónica de Indias*¹, cita que la primera epidemia de origen europeo que llegó a América en noviembre de 1493, fue la gripe o influenza que, además, parece haber sido de carácter zoonótico. Los caballos y los cerdos que embarcó Colón en la isla Canaria de La Gomera, en su segundo viaje a América, enfermaron de un proceso respiratorio identificable aparentemente con la influenza, que afectó también a algunos tripulantes, entre ellos el propio Cristóbal Colón, según la referencia que dio el Dr. Diego Álvarez Chanca, médico de la expedición que lo trató, y quien comenta que: “*la gente ha adolecido en cuatro o cinco días el tercio della, creo que la mayor causa dello ha sido el trabajo e mala pasada del camino, allende la diversidad de la tierra*”.¹

El Almirante, a su vez, menciona su enfermedad en el Memorial que dirigió a los Reyes Católicos (30 de enero de 1494), atribuyéndola a factores ambientales (aguas, aires, etc.) y sobre todo, a la falta de *“mantenimientos que en España se acostumbra”*³.

Lo sucedido en La Gomera durante la segunda expedición de Colón a América está recogido en las investigaciones de los doctores Agustín Muñoz-Sanz –del Hospital Universitario Infanta Cristina de Extremadura– y Francisco Guerra –que fuera catedrático de Medicina de las universidades de Alcalá de Henares, México, California, Yale y Londres–. “Todo comenzó, según Guerra, el 5 de octubre de 1493 en La Isla Colombina, que ya había sido punto de ataque previo al descubrimiento un año antes”. “Cristóbal Colón, que ha iniciado su segundo viaje a América provisto con 17 barcos y 2.000 hombres, hace escala en esta isla canaria. Además de proveerse de agua y víveres, compra en La Gomera ocho cerdas que irán a aumentar el ya alto número de animales domésticos que lleva a las Indias”, según un reportaje de El País publicado en septiembre de 1985. El 10 de diciembre de 1493, dos días después de llegar a La Isabela y de ser desembarcados los caballos, cabras, vacas y cerdas, comienza la epidemia. El mismo Colón llega a enfermar y son muchos los españoles que perecen. Los indios muertos se cuentan por cientos; son tantos que llega un momento en que ya no son enterrados. Según las estimaciones de Francisco Guerra, los cadáveres llegan al millón y medio. “La epidemia es comparable a la mal llamada gripe española de 1918 a 1919, que produjo también millones de muertos en Europa”, afirmó el doctor.³

Los historiadores habían responsabilizado hasta estas revelaciones a la viruela, junto a la crueldad de algunos conquistadores, de la gran mortalidad entre las poblaciones indígenas tras el descubrimiento, pero no fue así. Además, esta gripe porcina pionera fue tan arrasadora por las peculiares características del propio virus de la gripe, que sufrió mutaciones o variaciones erráticas en su material genético y son estos mutantes los que provocaron epidemias tan graves como ésta. La variedad de la gripe transmitida por el cerdo resultó particularmente maligna para una población americana que no tenía defensas contra esa enfermedad. “Los españoles llevaron a América males que los indios desconocían”, declaró a El País en el mencionado reportaje Francisco Guerra.³

La Influenza Porcina ha recibido considerable atención desde que se describiera por primera vez a fines de verano de 1918 apareciendo en los cerdos del centro norte de los Estados Unidos de América (EUA) una enfermedad epizootica, que tenía muchas similitudes clínicas y anatomopatológicas con la influenza en el hombre.²

La aparición de la enfermedad en los cerdos coincidió con la primera gran pandemia de influenza o Gripe Española que causó la muerte de más de 20 millones de seres humanos.¹

Según Dorset y col. (1922) el Dr. J. S. Koen, inspector de la división de control de peste porcina clásica del Departamento de Agricultura de los EUA, Agencia de Industria Animal, fue el primero en reconocer la enfermedad como diferente a cualquiera encontrada previamente. Estaba convencido de que las

enfermedades eran una sola y fue el primero en llamar “gripe” a la nueva enfermedad en cerdos.¹⁷

Los diversos aspectos de la enfermedad como signos, lesiones y curso, fueron descritos por Dorset y col. y MC Bryde, durante la década siguiente al primer trabajo.^{17, 18, 19} En 1930 el virus de influenza porcina se aisló y fue identificado por Shope.²⁰

Antes de 1975 había pocos datos de IP en lugares que no fueran los Estados Unidos; en Europa, se observaron virus de influenza porcina (VIP) del subtipo H1N1 de vez en cuando en Checoslovaquia, el Reino Unido y Alemania Occidental entre 1940 y 1950. Posteriormente, el virus/enfermedad no se describió hasta 1976, cuando la IP clínica surgió nuevamente en las granjas del norte de Italia. Los virus responsables de estos primeros brotes estaban muy relacionados a los virus H1N1 tradicionales, probablemente habían ingresado a Italia con un embarque de cerdos de Estados Unidos.^{21, 22, 23, 24}

Desde 1979, aparecieron epizootias de virus de influenza H1N1 en Francia, Bélgica, Holanda, Alemania y otros países de Europa continental.^{25, 26, 27, 28, 29, 30, 31}

Desde finales de la década de los 70's ha habido muchos reportes de IP en varios lugares de Asia. La mayoría de esos brotes se debió al virus del cerdo H1N1 o H3N2. Los brotes producidos por los virus H1N1 similares al H1N1 tradicional se describieron en Taiwán en 1975.³²

Los virus aislados en Europa después de 1979 estaban relacionados con los virus H1N1 clásicos pero eran claramente distinguibles. Sus hemaglutininas

estaban relacionadas más estrechamente al H1 aviario y es probable que hayan sido transmitidos al cerdo por los patos.³³

En Gran Bretaña, sin embargo, la situación no fue la misma que en el continente Europeo. En 1986, un virus de influenza porcina clásico similar al virus de IP norteamericano circuló con una prevalencia moderadamente alta, pero fue de importancia clínica menor.³⁴

El virus de influenza porcina subtipo H3N2, fue descrito en los Estados Unidos en 1998 causando severos problemas respiratorios, principalmente en cerdos en la etapa de finalización y en hembras gestantes. La presentación clínica del VIP ha cambiado en los últimos 10 años, no sólo considerando la evolución de cepas nuevas, sino también en el patrón de la enfermedad. Históricamente se caracteriza por tener una alta morbilidad y baja mortalidad. Desde hace algunos años, se ha comenzado a monitorear el virus de influenza porcina, y se ha reportado que está presente en sueros porcinos desde el año de 1979.³⁵

En la actualidad los virus H1N1 clásico y aviario se encuentran cocirculando en la población de cerdos de Gran Bretaña, junto con virus H3N3.³⁶ Este último representa virus humanos que surgieron en Asia en 1968 y que se establecieron en cerdos a lo largo de Europa durante los años 70.^{26, 37}

En China se describió el aislamiento de virus H3N2 a partir de cerdos en los que la H3 es similar al antígeno H3 humano temprano y otros virus H3N2 de los cerdos son similares a los virus H3 humanos más recientes.³⁸

Entre octubre de 1991 y enero de 1992, se demostró que 20 virus H1N1 aislados de cerdos asintomáticos en un matadero de Beijing eran de origen porcino, no aviario ni humano.⁴

Recientemente, patólogos y biólogos moleculares estadounidenses del Armed Forces Institute of Pathology de Washington, D. C., estudiando muestras de órganos conservadas en parafina, de soldados norteamericanos muertos durante la Primera Guerra Mundial en Europa, extrajeron el ARN y lograron identificar al virus de influenza de la Gripe Española, como un virus H1N1 de origen porcino.³⁹

En Estados Unidos el subtipo que prevalecía exclusivamente era el H1N1. Sin embargo, el subtipo H3N2 que tiene genes que derivan del virus de influenza humana, porcina y aviar, ha sido evidenciado desde 1999 y poco tiempo después de aparecer éste, apareció el H1N2. En México, desde hace algunos años se ha comenzado a monitorear el VIP, con lo que se ha demostrado la presencia de los subtipos H1N1 y H3N2 en algunos estados de la República Mexicana.⁴⁰

B. ETIOLOGÍA

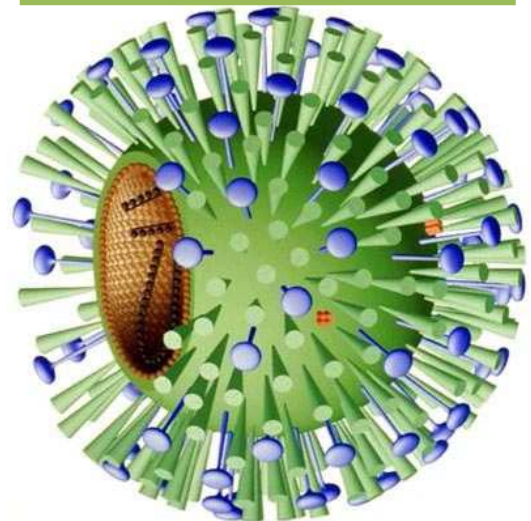
La enfermedad es provocada por un Ortomixovirus tipo A, B o C. Los virus Tipo A y B son capaces de causar brotes epidémicos estacionales en todo el mundo durante los períodos invernales, tanto en el Hemisferio Norte, como en el Hemisferio Sur. Los del Tipo C, provocan infecciones respiratorias suaves y benignas, sin adquirir proporciones epidémicas.^{41, 42}

Los virus de Influenza Tipo A (**Figura 1**) se dividen en subtipos basándose en las glicoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N), existiendo 16 hemaglutininas y 9 neuraminidasas diferentes. Además, se pueden clasificar de acuerdo a su origen en cepas.^{41, 42, 44}

Los ortomixovirus más comúnmente aislados de los seres humanos en la actualidad son los subtipos A/ (H1N1) y A/ (H3N2) debido a su distribución global desde 1977, así como, el A/ (H5N1) de origen aviar. Este último por causa de la panzootia de Influenza Aviar en Asia a partir del 2003.^{2, 41, 42}

La mayoría de los cuadros gripales, especialmente aquellos que ocurren durante las epidemias y pandemias, son causados por agentes del Tipo A, los cuales pueden infectar igualmente a un gran número de especies animales domésticas y silvestres como son las aves, cerdos, patos, caballos, ballenas, focas, etc.⁴³

(Figura 1) Virus de la Influenza tipo A²



Los virus Tipo B no se dividen en subtipos, aunque si se pueden clasificar en cepas, las cuales se pueden aislar de seres humanos.²

Composición

Los agentes de la Influenza son virus envueltos de talla relativamente pequeña, pues miden aproximadamente 80-120nm de diámetro, contienen un genoma compuesto por ácido ribonucleico (ARN), de filamento sencillo, pero que poseen la característica única de estar divididos en ocho fragmentos. Los lípidos de envoltura hacen al virus altamente susceptible a los detergentes mas comúnmente utilizados como desinfectantes antivirales, cambios de temperatura (56°C por 30 min.), cambios extremos de pH (3) y desecación. Sin embargo, puede mantenerse viable por varias semanas a 4°C. Los virus de influenza codifican 11 proteínas virales en 7 u 8 segmentos separados de secuencia negativa de RNA^{42, 43}.

Quienes ponen el nombre a una enfermedad infecto-contagiosa en el ámbito mundial son: la OMS, la FAO, la UNESCO, dependencias de la ONU, o en su caso la Oficina Sanitaria Panamericana o la Secretaría de Salud, en el caso de las zoonosis.⁴⁴

En nuestro país son: la Secretaría de Salud, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), a través de su Dirección General de Sanidad Fitopecuaria, debidamente asesoradas por expertos o académicos de las instituciones científicas.⁸

El sistema actual de nomenclatura del virus de influenza introducido en 1980 por la OMS designa el tipo, huésped, lugar, número de cepa (si existe), año de aislamiento y subtipo antigénico.⁴²

Por ejemplo, el virus precursor del actual agente causal de la epidemia de Influenza en México es el A/California/04/2009/ (H1N1). El virus que ha provocado la presente emergencia y contingencia sanitaria en territorio mexicano a lo largo de abril y mayo del año 2009, es el subtipo A/México/4482/2009/ (H1N1).²

Estructura del virus de influenza

Mediante microscopía electrónica se observan viriones redondeados con formas variadas, recubiertos de espículas (**Figura 2**). El virión posee una envoltura lipídica (derivada de la membrana celular -epitelios respiratorios e intestinales- del hospedador) dotada de dos tipos de espículas glicoproteínas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA).^{42, 43}

La HA es la lecitina responsable de adherir al virus sobre la membrana de la célula que va a ser invadida y asegura la penetración del genoma viral dentro de ella. Mientras que la NA esta involucrada en la liberación de millones de partículas virales a partir de la célula colonizada, por medio de azúcares siálicos que llevan a cabo la labor de clivaje, uniéndose a los viriones ya maduros.^{42, 43, 44}

La parte central del agente contiene el genoma ARN viral (ARNv) y otras proteínas que forman parte del mismo. La inmensa mayoría de los virus humanos y animales poseen una sola pieza de ácido nucleico, pero los virus de

influenza son *per se* diferentes y *sui generis*, ya que como hemos mencionado previamente están compuestos por ocho piezas o segmentos de ARN de sentido negativo (2.341, 2.341, 2.233, 1.778, 1.565, 1.413, 1.027 y 890 nucleótidos, respectivamente) recubiertos cada uno de ellos de nucleoproteína (NP), y en sus extremos con el complejo polimerasa integrado por las proteínas PB2 (Polimerasa 2) , PB1 (Polimerasa 1) y PA (Polimerasa).^{42, 43, 44}

Dichos segmentos codifican el ARN viral de la manera siguiente:

Gen HA.- Codifica a la hemaglutinina. En el caso de los virus humanos, existen tres diferentes hemaglutininas: H1, H2 y H3, las cuales se encuentran en las infecciones humanas. En los animales, por ejemplo en las aves, se hallan 16 hemaglutininas, siendo las más importantes son la H5, la H7 y la H9. Entre los cerdos, las más comunes son H1, H2 y H3.^{43, 44, 45, 46}

Gen NA.- Codifica a la neuraminidasa. Entre los animales existen un total de 9 neuraminidasas (N1, N2, N3, N4, N5, N6, N7, N8 y N9) estas se conocen gracias a las diferencias antigénicas entre ellas.^{43, 44, 45, 46}

Gen NP.- Codifica a la nucleoproteína. Esta condiciona la existencia de tipos de virus de Influenza denominados A, B y C.^{43, 44, 45, 46}

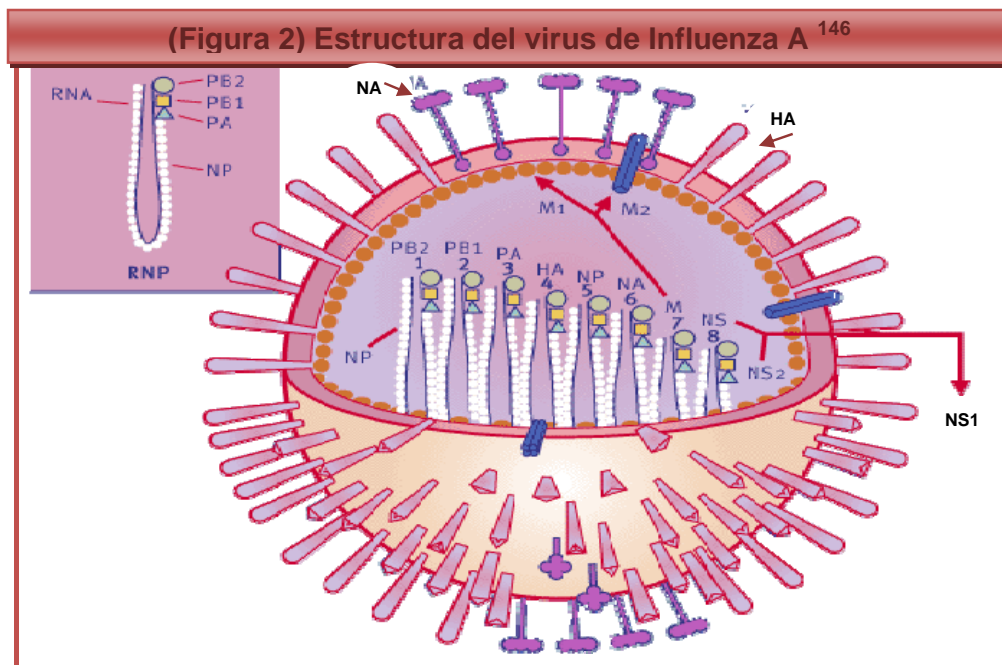
Gen M.- Codifica a dos proteínas de la proteína Matrix, la M2 que atraviesa la envoltura lipídica del virión y la M1 que esta por dentro de la envoltura.^{43, 44, 45}

Gen NS.- Codifica a dos diferentes proteínas no estructurales (NS1 y NS2). Estas se encuentran en el citoplasma de las células infectadas, pero no dentro del virión mismo.^{43, 44, 45, 46}

Una molécula de ARN (PA, PB1 y PB2), para cada una de las tres subunidades de la polimerasa ARN.^{43, 44, 45, 46}

Debido a que el ARN vírico es segmentado, se presentan intercambios genéticos, o recombinación, entre diferentes virus de influenza en el curso de las infecciones mixtas.^{43, 44, 45, 46}

Algunos cambios genéticos y antigénicos entre la circulación de subtipos de VIP observados durante los últimos años parece coincidir con el incremento de virulencia y la decreciente protección por medio de las vacunas comerciales.⁴⁷



Ciclo vital

En una infección causada por un virus de influenza la replicación viral (**Figura 3**) consiste en un proceso compuesto por varias etapas:

Primeramente la partícula vírica debe de adosarse a la pared de la célula a parasitar y entrar a ella por *adhesión*, fusión y *penetración* (endocitosis), para entonces permitir que su genoma pueda ensamblarse en el citoplasma o intranuclearmente, y producir cientos de miles o millones de nuevas copias del ARN y de las proteínas virales, para finalmente salir de la célula hospedadora.

Los ortomixovirus de la influenza, se adhieren a la pared de la célula hospedadora por medio de la HA, gracias a los azúcares del ácido siálico, en la superficie de las células epiteliales de la mucosa nasal, ocular y faríngea y pulmonar.

El medio ácido en el endosoma causado por el canal del ión M2, permite a los protones atravesar la envoltura viral y acidificar la parte central del virión. Esto hace que la partícula vírica se desarme y que libere el ARN viral y las proteínas de la parte central del virus. Después el RNA liberado (RNA_v) de signo negativo (complementario de RNA_m) irá al núcleo de la célula, donde dará lugar a un RNA_c (RNA complementario de sentido positivo), que servirá de molde para que a través de una *replicación* semiconservativa se generen nuevas moléculas de RNA_v que formarán parte de la nueva progenie de viriones. Por otra parte, el RNA_v debe servir de molde para generar RNA_m (RNA mensajero) que saldrá del núcleo, irá a los ribosomas y en ellos dirigirá la síntesis de las proteínas víricas. Algunas de las proteínas víricas serán glucosiladas en el citoplasma celular y se dirigirán a la membrana citoplásmica de la célula hospedadora donde se insertarán y serán recubiertas por las proteínas de matriz (M1 y M2). Las proteínas virales recientemente sintetizadas son secretadas a través de aparato de Golgi a la superficie de la célula

infectada y liberadas por acción de la neuraminidasa o transportada nuevamente al núcleo para unirse al ARNv con el objeto de formar nuevas genomas y partículas víricas. Las proteínas estructurales y no estructurales, se *ensamblarán* con los correspondientes segmentos de RNA replicados en el núcleo, y darán lugar a las nucleocápsides del virión. Estas nucleocápsides se unirán a los sitios internos de la membrana donde se habían ubicado previamente las glucoproteínas y la proteína de matriz. Los virus ya maduros brotan de las células infectadas por gemación, logran atravesar y desprenderse de la pared celular de la célula afectada, una vez que sus neuraminidasas han desdoblado los residuos de ácido siálico. Después de la *liberación* de los nuevos viriones, la célula infectada muere.^{44, 45}

(Figura 3)Ciclo vital del virus de Influenza A.^{44, 78}



1) adsorción (2) Descubrimiento (3) Replicación y (4) Ensamblaje y liberación viral.

Mecanismos de mutación y recombinación antigénica

Los virus en infectología humana, animal y vegetal, poseen mecanismos de mutación y de recombinación que les permiten cambiar constantemente adquiriendo mayor o menor virulencia, capacidad de transmisión horizontal, hospedador a hospedador de la misma especie y más aún, atravesar las barreras de susceptibilidad inter-especies, como son las de animal a animal o animal a hombre, (zoonosis). Por ejemplo: murciélago-hombre, primate-hombre, perro-hombre, cerdo- hombre, etc. o bien, el caso contrario, en el que el hombre es capaz de infectar a una especie animal determinada (antropozoonosis), por ejemplo hombre-cerdo, hombre-bovino, hombre chimpancé. ^{4, 6, 42, 43, 44, 45, 47}

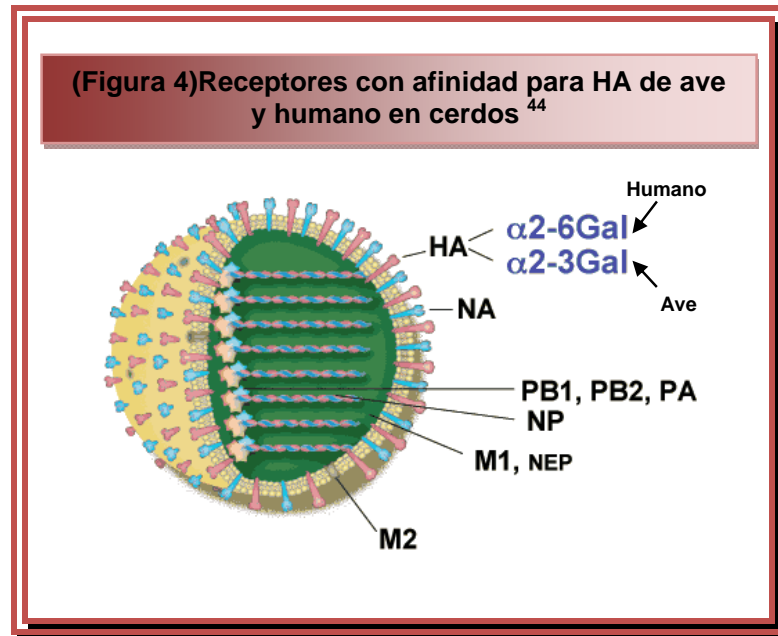
Segmentación genómica y reordenamiento génico con virus de Influenza

La existencia de varios segmentos genómicos del virus facilita su reordenamiento dentro de las células en las que puedan penetrar dos partículas víricas de distintos subtipos de Influenza. Ello es debido a que al ensamblarse los diferentes segmentos para generar un virión o partícula vírica pueden hacerlo con otros segmentos procedentes de distintos subtipos, generándose una nueva partícula vírica con características propias de cada uno de los dos que pudieran haber infectado simultáneamente a la célula. ^{44, 45}

Se admite que éste reordenamiento habitualmente ocurre en los cerdos debido a que la temperatura normal en los cerdos se encuentra entre la temperatura más baja de la aves y las más alta entre los humanos, el cerdo ha sido descrito

por varios artículos como el mayor hospedador en el que la recombinación puede ocurrir como un mezclador, en algunas ocasiones, resultando en nuevas cadenas que pueden plantear una amenaza para el cerdo y otras especies; éstos animales poseen en su epitelio respiratorio celular receptores por los que tienen afinidad las hemaglutininas de los virus aviares (receptores α 2-3 galactosa o α 2-3 gal) y receptores por los que tienen afinidad los virus humanos (receptores α 2-6 galactosa o α 2-6 gal).^{42, 43, 44, 45} **(Figura 4)**

De ahí que si ocurriese una coinfección simultánea entre un virus aviario y uno humano en el cerdo se pudiese producir un reordenamiento y la liberación de un virión con un subtipo distinto. Este reordenamiento teóricamente también podría ocurrir en humanos si un virus procedente de aves pudiese coincidir en una persona con un virus humano. A veces se puede producir una adaptación de virus aviario a humano por mutaciones que permitan que cambie la afinidad por el receptor sin necesidad de que se produzca un reordenamiento génico. Esta adaptación puede darse con paso a través de cerdos o directamente a humanos.^{43, 44, 45, 47}



Mutación

Los anticuerpos contra la glicoproteína de superficie HA, son de gran importancia para montar la respuesta inmune, así como también, pero en menor grado, la glicoproteína de superficie NA. Ambas estructuras pueden pasar por cambios antigénicos o “drift”, que consisten en un proceso durante el cual se van acumulando “mutaciones” puntuales e individuales en la sustitución de aminoácidos de las proteínas.⁹ Éstas originan cambios en la secuencia nucleotídica de la neuraminidasa y/o de la hemaglutinina, modificando su composición aminoácida e identidad antigénica⁴⁸, de tal manera que el agente inicial al principio de una temporada invernal termine siendo diferente al final de la misma. Debido a esto, un individuo puede sufrir más de un cuadro gripal en un mismo invierno pues ya era inmune la cepa original. Tradicionalmente, la variación antigénica del subtipo H1N1 en cerdos, se ha pensado que ocurre a un ritmo muy lento por la gran población de animales sin contacto y una pobre presión inmune.⁴⁹ 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” (cambios antigénicos). Ésta modificación no es reconocida por el sistema inmune y se ocasionan brotes de influenza en hatos previamente infectados ó vacunados.^{42, 43, 45}

Por esto, la Organización Mundial de la Salud con sede en Ginebra, Suiza, actualiza y recomienda a los laboratorios manufacturadores de vacunas, al menos incluir cada año tres subtipos de virus para la elaboración de la vacuna de gripe, para los respectivos hemisferios Septentrional y Austral, con el objeto de hacer frente a los cambios antigénicos de los virus de gripe estacional circulantes en el mundo. Las personas que desean estar adecuadamente protegidas e inmunizadas, deben recibir una vacunación cada año.^{42, 43, 46, 50}

Recombinación o variación genética

Como se menciona anteriormente el VIP puede generar reasociaciones del genoma o “*shift*” y producir diferentes variantes virales. Ésta ocurre cuando un animal sufre una doble infección por mas de un subtipo diferente en una sola célula epitelial de aparato respiratorio o digestivo y los segmentos genómicos virales se reasocian y desarrollan una nueva combinación en las proteínas de la envoltura (HA y NA) en una sola partícula viral.⁴⁹

En el caso del virus de influenza A/H1N1 2009, éste se originó por una múltiple reasociación viral, la cual consistió en una recombinación de virus de influenza porcina norteamericanos, virus de influenza aviar norteamericanos, virus de influenza humana y virus de influenza porcina hallados tanto en Asia como en

Europa, remarcando y enfatizando que el presente virus A/H1N1 2009, es un nuevo virus humano, que no es un virus animal y que dicho patógeno no surgió del cerdo.²

Los subtipos más comunes de influenza que circulan en los cerdos mundialmente son el “clásico” H1N1, el símil aviario H1N1, H1N2 y el símil humano H3N2. Otros subtipos que han sido identificados en cerdos se incluyen el H1N7, H3N1, H4N6 y H9N2^{50, 52, 53}

No todos los subtipos H1N1 son similares. En 1988, brotes severos de enfermedades respiratorias fueron descritos en Canadá como “influenza atípica” debido a su inusual proliferación y lesiones histopatológicas necróticas en pulmones infectados y aunque el virus seguía siendo H1N1 exhibía un grado mucho mayor de antigenicidad y variación genética a la de subtipos previamente descritos.⁵⁰

Los virus H3N2 son un poco menos estables que los H1N1 y los aislamientos recientes pueden mostrar variaciones antigénicas menores cuando se les compara con los virus prototipos más antiguos.⁵⁴

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:

1.- *H1N1 recombinantes*. Con H1N1 del virus clásico del cerdo pero con genes internos para PA y PB2 de genes aviares.

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 recombinación triple pero con mutaciones a la HA.⁵⁵

De esta forma parece ser que los virus actuales mantienen un genoma compuesto de genes aviares, 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 enzoóticas y ocasionando problemas respiratorios. En contraste los virus ave-cerdo H2N3 no se han expandido más allá de su hato infectante.

C. EPIDEMIOLOGÍA

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 éstos, 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.^{51, 55}

Las características de supervivencia viral en el medio ambiente ha tenido impacto en la epidemiología de la enfermedad: es un virus envuelto y puede ser inactivado por calor, cambios extremos de pH y desecación, sin embargo puede mantenerse viable por varias semanas a 4 C. Referente a esto, se ha estudiado la conservación de virus de influenza en el medio ambiente durante 9 semanas entre 5-20 C, 24 hrs entre 35-40 C y 150 minutos a 55 C.^{43, 44, 45, 46}

Los virus de influenza porcina aislados durante los brotes de una enfermedad similar a la influenza en cerdos en Japón, o reconocidos indirectamente por estudios serológicos, incluyeron virus H1N1 porcino, H1N1 humano, H3N2 humano y un H1N2 que es un recombinante con el H1 porcino de un H1N1 de origen reciente y la N2 de un H3N2 clásico.⁵⁸ Se han demostrado anticuerpos contra virus H3N2 en el 10% de 140 cerdos probados en Andaman y las Islas Nicobar. Yamaoka y colaboradores describieron que el 19% de 240 sueros de cerdo probados contenían anticuerpos contra el virus de la influenza Tipo C.

Hay zonas geográficas en donde no se presenta la IP, pero en el 80% de las piaras se encuentran animales seropositivos. En encuestas serológicas realizadas en México se ha encontrado en 80% de las piaras y principalmente el serotipo H1N1 ^{59, 60}

En Eslovenia la IP es una de las enfermedades de mayor importancia que forman el Complejo Respiratorio del Cerdo. ⁵⁷

En Ohio en el 2007 en una feria, más de dos terceras partes de un grupo de cerdos presentaron signos sugestivos de IP, algunas personas presentaron signos de la enfermedad necesitando atención médica junto con sus familias. Se tomaron muestras serológicas y los resultados dieron positivo al virus presentado en Carolina del Norte en el 2001 y negativo al de Ohio. Esto sugiere que los cerdos tuvieron exposición al virus previa a la exhibición o que fueron vacunados después de esta y no tuvieron tiempo de seroconvertir el virus circulante en la misma. ⁵⁸

Antiguamente se creía que para el contagio de las enfermedades respiratorias era necesaria la ingestión oral directa de las secreciones nasales, que se producía al olisquearse los animales entre sí, con la consecuente invasión de las tonsilas, y el espacio nasofaríngeo; esta opinión se tuvo que revisar ya que actualmente se sabe que también existe la transmisión aerógena (entrada de gotitas de agua con gérmenes = aerosol) la cual tiene gran importancia epidemiológica. ^{6, 11}

Diferentes pruebas experimentales han podido demostrar que existen distintos factores de riesgo y cada uno tiene un papel importante en el contagio de

enfermedades respiratorias, y además el transporte en aerosol de patógenos, especialmente durante las tormentas frías y húmedas, puede cubrir grandes distancias (kilómetros). El riesgo de una reinfección de cualquier enfermedad se puede definir cuantitativamente con ayuda de la siguiente fórmula:

$$\text{Factor de riesgo} = \frac{\text{N explotación} \times \text{N en la explotación vecina infectada} \times \text{Densidad de población porcina} \times 10}{\text{Distancia a la explotación más próxima}}$$

N= Número de cerdos

Densidad de población porcina = Número de cerdos / Km²

Distancia en metros

La densidad de población porcina de la región se mide en el número de animales por kilómetro cuadrado. Cuando el factor de riesgo de una explotación es superior a 50 el peligro de re-infección se considera grande. Asimismo, la situación topográfica de la explotación tiene importancia como factor de riesgo. Mientras las explotaciones que se encuentran sobre un cerro tienen un riesgo menor, las que se encuentran en los llanos con mucha niebla están sometidas a un riesgo especialmente elevado. Por lo tanto, sería muy deseable conseguir eliminar la fuente de los aerosoles infecciosos. Pero ello solo es posible mediante el saneamiento de grandes áreas.⁶

Dentro de una misma explotación porcina son un riesgo de infección y el curso de la enfermedad, la presencia de otros cerdos sensibles (aire a respirar compartido), los que ya están infectados, y la densidad de ocupación con respecto al intercambio de aire. La predisposición a la enfermedad aumenta sensiblemente con el frío y la carga de gases nocivos (amoníaco).⁶

El virus de la influenza porcina se difunde de cerdo a cerdo, por contacto de hocico a hocico, por aerosoles o por gotas, y no persiste por mucho tiempo en el ambiente. La enfermedad puede permanecer en las unidades grandes por largos periodos y ocurre en particular en los reproductores susceptibles, de reciente introducción o en cerdos para el abasto. ^{6, 11, 42}

Se sabe que el hombre puede introducir la enfermedad clínica que provoca el padecimiento en los cerdos. ¹¹

En Europa y en EUA se han demostrado casos de influenza en los trabajadores de las granjas, pero en algunos se ha probado que la infección se debe a serotipos humanos. En Francia y Gran Bretaña la enfermedad es más común en climas fríos y puede ocurrir en invierno y por la transmisión por aire en cerdos bajo explotaciones exteriores. Parece ser que los cerdos portadores han introducido la enfermedad clásica en Dinamarca, Japón, Italia y posiblemente el Reino Unido. ⁴

La primera aparición de un brote IP en una población de cerdos suele asociarse con el movimiento de animales de piaras infectadas a susceptibles. ⁴⁶

Se ha dicho que la influenza porcina es una infección corta que aparece una vez al año, generalmente en otoño o inicio de invierno, y desaparece, aunque se sabe que el virus puede estar circulando todo el año. Los brotes coinciden con el comienzo de marcadas fluctuaciones en la temperatura al aire libre. A medida que más cerdos se mantienen en encierro sin estar sujetos a estas oscilaciones medioambientales la enfermedad puede hacerse de naturaleza menos estacional. En algunas piaras, esta aparición anual es predecible

mediante el diagnóstico de laboratorio, esta etapa es una “etapa de gripe” cuando el número de diagnósticos de IP incrementan.^{42, 47}

La transmisión de la enfermedad se realiza de dos maneras que son la directa e indirecta.

- Directa: se disemina rápidamente en la granja por aerosoles y por contacto directo.
- Indirecta: aerosoles entre granjas, sobre todo en regiones de alta densidad porcina.⁶¹ La distancia para evitar ésta es de 5-7 km entre explotaciones.

La vía más común es la directa cerdo a cerdo por vía nasofaríngea. Las secreciones nasales están cargadas de virus durante las fases febriles agudas de la infección proporcionando una abundante fuente de materiales infecciosos para infectar los animales susceptibles.⁴⁶

Los más susceptibles son los cerdos en crecimiento y en finalización debido a la caída de los anticuerpos maternos. La principal fuente de transmisión del virus son los cerdos más viejos.^{43, 46}

En las cerdas los estadios febriles pueden cursar con abortos y no suele haber mortalidad si no se presenta otra enfermedad. La recuperación se produce después de 5-7 días postinfección, pero el impacto en la condición corporal es muy importante.⁶¹

En regiones densamente pobladas de cerdos, la diseminación por el aire puede contribuir a las epidemias explosivas en grandes áreas geográficas, en particular en una población inmunológicamente susceptible.

El contacto estrecho entre cerdos, situaciones de estrés, meteorológicas y factores medioambientales conducen a la diseminación del virus de influenza.

Una vez que la infección ha aparecido en una granja de cría de cerdos o en cualquier situación en la que no hay despoblación total, existe la posibilidad de circulación continua del virus.⁶² Bajo estas condiciones, los cerdos pueden infectarse a una edad muy temprana, cuando la inmunidad materna decae. En la mayoría de los casos el virus de influenza desaparece de una piara después de un brote. Dependiendo de su prevalencia en una región en particular, el virus puede introducirse en algún momento posterior (meses o años), causando infecciones del grupo seronegativo de cría y engorde. La prevalencia, distribución del virus y los subtipos predominantes son diferentes en distintas partes del mundo y puede haber diferencias regionales dentro de un país o continente.^{42, 43, 46}

En las regiones enzoóticas, es poco probable que muchas granjas escapen de la repetida exposición al virus. Por consiguiente, la mayoría de las camadas en una granja nacen de cerdas inmunes y adquieren anticuerpos séricos a través del calostro. El anticuerpo del calostro puede proporcionar protección contra la enfermedad pero no contra la infección. En piaras con circulación continua de virus, pueden infectarse cerdos jóvenes en presencia de anticuerpos maternos.

En conjunto con PRRS, el virus de la influenza porcina, en ocasiones induce severa neumonía intersticial con bronquiolitis necrosante y formación de membrana hialina.^{42, 43}

La infección con el virus H1N1 de influenza, es frecuentemente subclínico y los signos típicos generalmente se presentan solo en el 25 a 30% de la piara. Blaskovic demostró que el virus H1N1 de influenza porcina fue excretado por un cerdo infectado por cuatro meses, aunque lo típico son de 7 a 10 días.⁴⁶

En el curso de los años se ha especulado acerca de un estado de portador que explicaría la supervivencia interepizootica del VIP. La amplia incidencia de la enfermedad en EU y otras partes del mundo en todo momento del año apoya la probabilidad de que el virus esté circulando constantemente. No hay ningún dato claro para apoyar o rechazar la existencia de un verdadero estado de portador a largo plazo del virus de influenza en el cerdo.

El virus H1N1 de influenza ha sido recuperado de cerdos sin signos de enfermedad.⁴²

Adaptación del virus

Los cerdos infectados con VI H1N1 o H3N2 humano rápidamente desarrollan anticuerpos contra este virus.⁴⁶

La evolución y adaptación del virus H3N2 humano en cerdos siguió a principios de los 70's apareciendo de manera similar al virus H1N1 aviar. En Europa, la presencia del virus H3N2 humano en la población porcina fue por al menos 10 años basada en la detección de anticuerpos y hasta 1984 el virus fue asociado directamente con brotes de enfermedad respiratoria en cerdos^{42, 46, 54}

Los análisis del H3N2 lo dividieron en tres grupos:

- I) Representado por la cepa A/Swine/Texas/1998 que contiene una HA similar a la de humanos
- II) Representado por la cepa A/Swine/Colorado/1999 que contiene una HA similar a la infección de humanos durante 1997-1998
- III) Representado 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. Después rápidamente 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.⁶³

Todos los genes del virus humano y el clásico de IP forman un grupo hermano desde que comparten un ancestro en común y su velocidad de cambio en algunos genes como el NP es muy similar.⁶⁴

Sin embargo, análisis de genes del virus aviar como consecuencia de la transmisión de cerdos en Europa revelan el alto ritmo de evolución de los genes de influenza, en un periodo aproximado de 10 años, y puede deberse a que el virus posee un gen de mutación en el complejo de polimerasa.⁶⁵

Transmisión inter-especies

Se ha especulado acerca de que el sur de China puede servir como el laboratorio en el cual varias cadenas del virus de la influenza se pueden originar, debido a que es el área mas concentrada de humanos, cerdos y patos

domésticos en el mundo y las prácticas de agricultura traen un contacto estrecho entre estos animales.⁶⁶

Algunos virus de influenza pueden ser extremadamente inestables genéticamente, dando lugar a las variantes que podrían afectar especies que no habían sido afectadas.⁴⁶

Las infecciones de cerdos con subtipos humanos ocurren bajo situaciones naturales. Shope (1938) presentó evidencia serológica, pero no fue hasta el aislamiento en Hong Kong del virus H3N2 de cerdos en Taiwán en 1970, que las investigaciones comenzaron a examinar el potencial de transmisión de subtipos humanos a cerdos.^{20, 37}

Los virus H1N1 humanos también pueden afectar cerdos, pero la transmisión cerdo a cerdo ha sido demostrada bajo condiciones experimentales.^{46, 67}

Estudios de vigilancia serológica alrededor del mundo sugieren que el subtipo H1N1 humano se transmite fácilmente a los cerdos y ocasionalmente se aísla éste de cerdos alejados de poblaciones humanas.^{36, 68}

La transmisión del VIP de cerdos a humanos puede ocurrir; ya que se han encontrado anticuerpos del virus H1N1 en personas que estuvieron en contacto cercano con cerdos^{37, 69, 70}

Estudios filogenéticos de los virus de influenza aviar han revelado linajes de genes virales específicos de especie y han demostrado que la prevalencia de la transmisión interespecies depende de la especie animal.⁷¹

Se sabe que las aves acuáticas son la fuente de todos los virus de influenza para otras especies, éstas son portadoras del virus en su tracto intestinal liberándolo por medio de su excremento contaminando fácilmente su medio ambiente, exponiendo a otras especies con las que tienen contacto.^{72, 73, 74}

Los cerdos son importantes hospedadores en la ecología del virus de influenza debido a que son susceptibles a la infección con influenza humana y aviar. Solo un limitado número de subtipos parecen infectar otras especies.^{42, 43, 46}

Los virus que afectan a los humanos parecen estar limitados a los H1, H2 y H3 y mas recientemente el subtipo H5 en conjunto con subtipos N1 y N2.⁷²

El éxito de la transmisión interespecies de los virus de influenza depende de su cadena genética. La transmisión efectiva entre especies puede seguir de reacomodos genéticos, cuando la progenie del virus contiene una cadena genética que tiene la capacidad de replicarse en el nuevo hospedador⁴⁶

La posibilidad de introducción de genes del virus de influenza aviar a los humanos vía cerdos puede ocurrir debido a que el cerdo parece tener un amplio rango como hospedador en la compatibilidad del gen NP en virus recombinantes para humanos y aves. Estudios recientes inquirieron experimentalmente el potencial de crecimiento en un amplia diversidad de viriones de influenza aviar en cerdos, indicando que éstos (incluyendo representantes de los subtipos H1 al H3), con o sin los tipos HA que se sabe infectan a humanos, pueden ser transmitidos a los cerdos.^{38, 75}

Castrucci ha demostrado que los cerdos funcionan como una mezcladora de virus de influenza de diferente origen.⁷⁶

Inmunología

La inmunidad innata o inespecífica es la primera barrera inmunológica no específica del cerdo frente a las infecciones a las que no estaba inmunizado previamente. Esta respuesta, se desencadena a los pocos minutos u horas de sufrir la agresión y está mediada fundamentalmente por barreras físicas (mucosas), mecanismos celulares (células fagocíticas y asesinas naturales o NK) y mecanismos moleculares (interferón).⁷⁷

En la superficie de la mucosa y en las capas limitantes del tracto respiratorio actúan una serie de factores defensores provocando la muerte y/o eliminación de microorganismos y otras partículas. En el proceso se distingue entre partículas solubles e insolubles así como en la localización del depósito de la partícula.^{6, 11, 43, 78}

En las zonas de laringe y bronquios pueden producirse constricciones reflejas como la reacción a cualquier sustancia tóxica inhalada. El recubrimiento mucoso del epitelio ciliado, que forra todas las vías respiratorias presenta una fase superficial de gel, y una fase debajo de ella en forma de sol. En la fase sol trabajan los cilios con una frecuencia de agitación de hasta 1,300 veces por minuto y con ello provocan un flujo de secreción en dirección contraria a la inspiración. Las partículas sólidas que entran en contacto con el depósito seromucoso de las mucosas, acostumbran a ser captadas gracias a las características físicas de éste, como por ejemplo la cohesión, viscosidad y la capacidad tampón, y pueden provocar el estímulo de la tos.^{6, 11, 43}

Las partículas se desplazan en dirección craneal gracias a la actividad del epitelio ciliado, o bien alcanzan el interior células móviles libres (como macrófagos) a través del sistema vascular linfático y sanguíneo llegando a los linfonodos vecinos y a otros sistemas orgánicos.^{6, 11, 43}

Las partículas que tienen un tamaño menor a 1-2mm que pueden llegar a depositarse en la zona alveolar, ya no pueden expulsarse directamente por la corriente mucociliar, y por lo tanto pasan a ser presa de la llamada “eliminación biocida”, incluso en el caso de que se trate de estructuras inorgánicas. Si las partículas son aún menores (del orden de 0.5mm) entre el tercio y la mitad de ellas se vuelven a exhalar. Hoy día todavía se discute si la parte principal de la eliminación de la zona alveolar se produce por la fagocitosis a cargo de los macrófagos alveolares, o por un flujo constante al exterior de surfactante producido por los alveolos.^{6, 11, 43}

Los macrófagos realizan funciones de fagocitosis y de lisis de microorganismos, ya sea de forma directa (inmunidad innata) a través de sus receptores para el complemento (C3b) o bien en la respuesta adquirida mediante sus receptores para la fracción Fc (fracción cristalizante) de las inmunoglobulinas. La activación de los macrófagos puede verse favorecida con la liberación de varias citocinas como por ejemplo: el interferón y a su vez, su propia activación, producirá más citocinas que inducirán inflamación, pasando a la segunda fase de la respuesta innata.^{6, 77, 78}

Los macrófagos y las células NK estimuladas liberan diversas citocinas que inducen inflamación local, y otras acciones de carácter general, como la elevación de la temperatura corporal. Estas acciones juegan un papel

defensivo muy importante en la respuesta innata, ya que estimulan la atracción de las células inmunes a la zona afectada.⁷⁷

Las células NK se activan de manera natural frente a células infectadas por virus. El mecanismo de activación parece estar ligado a las alteraciones en la expresión del SLA (siglas que provienen de las palabras inglesas "Swine Leucocyte Antigens) en las células infectadas. La reacción de las NK con las células infectadas, no está basada en una reacción antigénica (las NK no tiene TCR). Este mecanismo citotóxico es muy eficaz en las infecciones víricas.^{77, 78}

El interferón es una citocina de la que se conocen tres tipos, denominados: α , β y γ . Los dos primeros, están producido fundamentalmente por los monocitos-macrófagos y en menor proporción por los fibroblastos, mientras que el interferón γ lo producen los linfocitos CD4+, CD 8+ y las células NK. El interferón, presenta gran capacidad antiviral, induciendo diferentes mecanismos, tales como: resistencia transitoria de las células al activar genes que expresan proteínas antivirales e incrementar la expresión de las moléculas de histocompatibilidad SLA I y SLA II.^{77, 78}

La habilidad de la proteína viral NS1 de inhibir la actividad antiviral del interferón, atenta contra el papel esencial de esta citocina, la cual incrementa la presentación de péptidos, en el contexto de las moléculas SLA, por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA).⁷⁸

Si a pesar de la activación de todos estos mecanismos de la respuesta inespecífica la infección sigue progresando, el sistema inmune pondrá en marcha los mecanismos de la respuesta adquirida.^{77, 78}

La inmunidad adquirida se induce como respuesta a un antígeno específico, tras la colaboración de células presentadoras de antígeno, los linfocitos T, B y la producción de inmunoglobulinas (Ac) y citocinas.^{77, 78}

Desde el punto de vista inmunológico, las infecciones víricas pueden combatirse (una vez que atraviesen las barreras físico químicas) luchando contra la partícula viral (virión), contra las células infectadas o contra ambas, mediante los diferentes mecanismos de la respuesta innata y adquirida.⁷⁸

La inmunidad adquirida reacciona frente a las infecciones víricas, tanto a nivel de la partícula viral, como frente a la célula infectada.

Frente a la partícula viral.- La cápside de la partícula viral está formada por proteínas, por lo que es muy antigénica, e induce gran cantidad de anticuerpos que pueden ejercer diferentes acciones frente a los virus:

- Neutralizar la infección (IgG, IgM e IgA), evitando que el virus pueda entrar en las células
- Activar el complemento favoreciendo la destrucción del virus, la fagocitosis y la inflamación.
- Activación de la fagocitosis al formar el complejo antígeno anticuerpo y estimular el receptor Fc de los macrófagos.^{77, 78}

Frente a la célula infectada.- Las células infectadas por virus pueden expresar en su membrana antígenos virales, mucho antes de que se produzca el ensamblaje viral, por lo que su destrucción, es un excelente mecanismo para evitar la formación de más virus. La respuesta adquirida hace frente a las células infectadas tanto por anticuerpos como por la citotoxicidad celular mediada por linfocitos CD8+ que es uno de los mecanismos más efectivos frente a las infecciones virales (**Figura 5**)^{77, 78}



(Figura 5) Mecanismo citotóxico inducido por los linfocitos CD 8⁷⁷

Las células T CD8+ o citotóxicas (que reconocen péptidos asociados a las moléculas SLA I) detectan y lisan las células hospederas infectadas por el virus y su especificidad pudiera estar dirigida contra epítopes de la HA, NP, M y PB2, que son altamente conservados con respecto a aquellos relacionados con la inmunidad humoral. Las células T CD4+ (que reconocen péptidos asociados a las moléculas SLA II) son de importancia para facilitar ambas respuestas, la humoral y la celular y, además, pueden ejercer los efectos citolíticos, aunque menos efectivos que las células CD8+ citotóxicas.^{77, 78}

El marcador principal para la resistencia y la recuperación de la enfermedad por virus Influenza son los anticuerpos, los cuales son de especificidad

complementaria a los antígenos hemaglutinina y neuraminidasa del virus. La pérdida de anticuerpos complementarios, por la acumulación de pequeños cambios antigénicos, puede disminuir la inmunidad humoral.⁷⁸

Los anticuerpos contra HA son de suma importancia en la prevención de la infección con la misma HA, mientras que los anticuerpos contra la NA limitan la diseminación del virus a partir de las células infectadas. La inmunidad contra un subtipo de virus de influenza no proporciona protección contra un subtipo diferente.⁴³

El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) forma parte del sistema inmune. Es el encargado de proteger las mucosas del cerdo del ataque de los agentes patógenos, tanto en una respuesta primaria como secundaria. Está formado por nódulos de tejido linfoide que, según su localización, se denominan: GALT y BALT.^{11, 77, 78}

La denominación BALT tienen su origen en las palabras inglesas "Bronchus Associated Lymphoid Tissues" en español: tejido linfoide asociado a los bronquios. Está formado por todo el tejido linfoide (tonsilas, ganglios, folículos linfoides) localizado en las mucosas respiratorias, desde las fosas nasales hasta los pulmones.^{77, 78}

Una particularidad del BALT en la especie porcina, a diferencia de los roedores o de la especie humana, es la presencia, en los pulmones, de macrófagos intravasculares con gran actividad.⁷⁸

La defensa frente a las infecciones puede reducirse por la presencia de amoníaco, larvas parasitarias en fase de emigración, pero sobre todo por

factores inmunosupresores como: estrés por frío, septicemia o infecciones entéricas, probablemente también por peleas jerárquicas y estrés por transporte.⁸³

Las enfermedades infecciosas siguen siendo la principal causa de pérdidas económicas en la porcicultura nacional. El virus de la Influenza Porcina y PCV2 (Circovirus porcino tipo 2) son agentes muy relacionados al Complejo respiratorio porcino, síndrome que se presenta a cualquier edad del cerdo, siendo crecimiento y engorda las etapas más afectadas.^{81, 82} La asociación entre estos agentes virales permite el desarrollo de infecciones secundarias, debido a que impide la respuesta del sistema inmune y permite el ingreso de otras enfermedades con un impacto clínico-productivo aún de mayor importancia, como lo es salmonelosis, PRRS y micoplasmosis entre otras.⁸¹

En adultos la proporción de animales inmunes es mayor que la de los no inmunes los jóvenes son los más susceptibles y sirven como fuente de replicación viral.⁸³

Inmunidad Pasiva

La principal fuente de transmisión de agentes infecciosos para los lechones es su madre, pero también es una fuente vital de inmunidad. Las cerdas desarrollan inmunidad activa al ser expuestas a los agentes infecciosos y luego transfieren a los lechones la inmunidad pasiva, calostrada o materna, constituida principalmente por anticuerpos, los cuales tienen una vida media determinada para cada enfermedad.^{42, 81, 84}

Para la mayoría de las enfermedades que afectan de manera importante a los cerdos, los anticuerpos calostrales declinan después del destete (3 a 6 semanas de vida). Esta caída de inmunidad materna complicada por el estrés generado por el cambio brusco de ambiente, alimento y orden social hacen del periodo de destete (3 a 8-10 semanas de vida) un verdadero reto para los lechones.^{42, 81, 84}

Los anticuerpos contra el virus de influenza porcina persisten de 2 a 4 meses, dependiendo del nivel inicial; si una cerda esta vacunada y los lechones están bien calostrados tendrán inmunidad pasiva eficaz hasta por 3 meses.^{81, 84}

Una vez en el destete, algunos lechones que se infectaron de sus madres comenzarán a excretar microorganismos, otros estarán inmunes por contar aún con inmunidad calostrale que les permitirá defenderse de la infección, pero otro grupo de individuos estará susceptible, bien sea porque no recibió inmunidad maternal de su madre o porque los anticuerpos ya disminuyeron. En este momento es cuando una infección determinada puede generar una epidemia o simplemente pasar desapercibida, dependiendo de la proporción de individuos infecciosos, susceptibles e inmunes en el grupo.^{42, 81, 84}

La respuesta de tipo humoral es detectada 7-10 días post-infección en las hembras próximas a parir. De este periodo se inicia la excreción viral a las camadas las cuales mostrarán signología de acuerdo a los niveles de inmunidad pasiva presentes en el hato.⁸⁶ La respuesta alcanza un máximo durante la tercera semana de la enfermedad.⁸⁷ Posteriormente, la inmunidad pasiva tenderá a declinar generando una mayor severidad en signos, los cuales

se asocian a las enfermedades ya existentes entre las 14 y 20 semanas de edad.

En un estudio realizado Loeffen y colaboradores se estimó la vida media de anticuerpos maternos durante 12 días para los subtipos H1 y H3 donde se pudo observar que dependiendo del título inicial de la madre, los lechones pueden permanecer positivos hasta 3 o 4 meses. La presencia de anticuerpos derivados de la madre disminuye la enfermedad clínica, pero no reduce la cantidad de virus en el tracto respiratorio de los cerdos infectados, su presencia disminuye la eficiencia de la vacunación de los mismos y posiblemente aumenta la neumonía por el virus de influenza porcina. Al parecer los anticuerpos derivados de la madre inhiben la producción de memoria en las células T por la vacuna.⁸⁵

Los cerdos pueden ser protegidos durante el estrés post destete con títulos altos de anticuerpos maternos contra la enfermedad fatal, pero no contra infección y replicación del virus. Estos animales pueden excretar el virus.^{43, 81, 83}

Los anticuerpos son un claro indicativo de la exposición viral observando en primer lugar una alta variación en el pie de cría con altos títulos en primeras paridades, indicativas de una infección aguda; en la línea de producción se detectarán diversos niveles de inmunidad pasiva que generalmente declinan de 6-7 semanas de edad y vuelven a aparecer a partir de las 12 semanas indicando que el virus continua su replicación conforme la edad avanza.⁸⁶

Algunas evidencias sugieren que después del decremento de anticuerpos los cerdos pueden ser infectados, excretar el virus, tener signos de enfermedad, y

tener una respuesta primaria de anticuerpos ⁸³. El índice de recuperación y la severidad de los signos clínicos son inversamente relacionados al nivel de inmunidad pasiva. ^{43, 85}

Es evidente que cuando la infección ocurre en la presencia de baja concentración de anticuerpos pasivos, el cual usualmente ocurre en los cerdos en crecimiento, existe enfermedad clínica y una incompleta respuesta inmunológica. ⁸⁵

Estudios recientes han confirmado que la inmunidad materna no genera protección cruzada entre subtipos ⁴³ aunque se ha demostrado que la infección con virus activos naturales provee de una inmunidad de mayor rango 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. 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 subtipos 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. ^{42, 43}

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. La presencia de signos clínicos en lechones 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 sí el desempeño productivo. La severidad tiende a disminuir con programas adecuados de control para PCV2 y Mh (*Mycoplasma hyopneumoniae*) 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 más casos en el destete.⁸⁸

Patogenia

La ruta primaria de transmisión es la nasofaríngea a través del contacto cerdo, el virus es eliminado por medio de secreciones nasales y diseminado a través de gotitas de aerosoles.⁴⁶

La infección con el virus de influenza en general se limita al aparato respiratorio y la viremia se ha detectado sólo en raras oportunidades. Brown y colaboradores aislaron el virus a partir de pulmones de cerdos infectados experimentalmente al día 1 y 3 post inoculación.⁸⁹

Se ha demostrado replicación del virus en mucosa nasal, amígdalas, tráquea, ganglios linfáticos traqueobronquiales y pulmones los que parecen ser el principal órgano blanco.^{90, 91, 92}

Después de la inoculación intratraqueal de cerdos, los títulos de virus en los pulmones pueden ser superiores a 10^8 DIH50/ gramo de tejido.⁵¹ La cantidad de virus que alcanza las vías aéreas más profundas y la producción resultante de virus infeccioso en los pulmones parece ser lo que determina la magnitud de

la enfermedad. La inoculación experimental de altas cantidades de virus ($10^7 - 10^{7.5}$ DIH 50) por vía nasal en cerdos de engorda (+- 100kg) produjo infecciones subclínicas, en tanto que la inoculación intratraqueal de la misma dosis de virus produjo signos clínicos típicos dentro de las 24 horas. Estudios por inmunofluorescencia de tejido pulmonar demuestran la rapidez de replicación del virus y el tropismo muy específico para el epitelio de los bronquiolos.^{89, 93}

En los estudios realizados por Nayac y colaboradores (1965), las células del epitelio bronquial se tiñeron en forma positiva dentro de las 2 horas postinfección. A las 16 horas, había grandes zonas fluorescentes de epitelio bronquial. La tinción era intensa a las 72 horas postinfección y luego disminuyó. El antígeno también se detectó en los tabiques alveolares a las 4 horas después de la infección, y a las 24 horas había numerosas células fluorescentes en los alveolos y los conductos alveolares. La tinción fluorescente en bronquiolos y alveolos desapareció al día 9. La inmunofluorescencia en los bronquios puede involucrar casi el 100% de las células epiteliales.^{43, 67}

Usando la técnica de ELISA, pueden detectarse anticuerpos específicos para influenza en suero al día 3 y en los hisopados nasales el día 4.⁴³

En la IP clásica el virus entra a vías respiratorias y se multiplica rápidamente a partir de las 2 horas en células del epitelio bronquial, a las 24 horas post infección gran parte de las células se infectan y el exudado infectado está presente en los bronquiolos. La concentración del virus alcanza un máximo a las 24 horas y empieza a reducirse al cabo de 72 horas.

A las 24 horas los bronquios pequeños se bloquean por un exudado rico en neutrófilos, se desarrolla necrosis alveolar e hiperplasia del epitelio bronquial dando origen a los signos clínicos. El septo alveolar se infecta a la 4 horas, se engrosa y empiezan las infiltraciones celulares de dicho septo y de la mucosa bronquial. Conforme se lleva a cabo la recuperación, se producen anticuerpos séricos. Puede haber viremia y se ha informado de infección tras placentaria después de la infección hasta 40 días antes del parto y puede ocasionar falla en el desarrollo pulmonar. Se pueden detectar antígenos y anticuerpos en el feto.⁸¹

La gravedad de la infección de la IP se puede ver aumentada por la migración concurrente de larvas de áscaris a través de los pulmones y por la infección con el virus de Aujeszky, bacterias como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *H. parasuis* o *Pasteurella multocida*.⁴

Lesiones macroscópicas

Las lesiones macroscópicas encontradas en la IP no complicada, son fundamentalmente las correspondientes a una neumonía vírica.^{43, 84}

Los cambios se limitan a menudo a los lóbulos apical y cardiaco de los pulmones, aunque en casos graves más de la mitad del pulmón puede estar afectada. Las zonas dañadas son de color púrpura y están consolidadas. Puede evidenciarse cierto grado de edema interlobulillar. Las vías aéreas pueden estar llenas de un exudado fibrinoso teñido con sangre y los ganglios linfáticos del mediastino y bronquios suelen encontrarse agrandados. En casos graves puede haber pleuritis fibrinosa.^{43, 84}

Morin describió una neumonía proliferativa grave y necrotizante (NPN) en cerdos como enfermedad de reciente aparición en la provincia de Québec, Canadá. Se describió la consolidación confluyente de los lóbulos craneales y medio y de la mitad inferior de los lóbulos caudales. Los lóbulos no se colapsaban; estaban rojos o grises, “húmedos y carnosos” y era frecuente el edema interlobulillar. De los animales afectados se aisló virus de influenza tipo A.⁹⁴

Las cepas H1N1 y H3N2 clásicas que se encuentran en circulación desde 1986 producen lesiones macroscópicas mínimas y una neumonitis intersticial muy leve, tanto en forma natural como experimental. La variante mas reciente de H1N1 por otro lado, produce marcadas lesiones macroscópicas y alteraciones histopatológicas muy serias que incluyen necrosis grave del epitelio bronquial, exudación alveolar e infiltración con neutrófilos^{89, 95}

Las lesiones antiguas se ven deprimidas, de color rosado grisáceo y de consistencia firme. Rara vez mueren los animales con enfermedad complicada.

Lesiones microscópicas

Bachmann (1989) hizo un resumen conciso de las lesiones microscópicas de la influenza porcina: “Histológicamente, puede observarse una degeneración diseminada y necrosis del epitelio de bronquios y bronquiolos. Las luces de los bronquios, bronquiolos y alvéolos están llenas de un exudado que contiene células descamadas y neutrófilos, y más tarde principalmente monocitos. Además, hay hiperemia variable con dilatación de los capilares e infiltración de los tabiques alveolares con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Una

extensa atelectasia alveolar, neumonía intersticial y enfisema acompañan a estas lesiones. Hay también infiltración celular peribronquial y perivascular". Las lesiones histopatológicas de la NPN fueron descritas extensamente por Morin (1990), Girard (1992) y Dea (1992).^{50, 94, 96, 97} Incluyen lesiones exudativas caracterizadas por alveolos llenos de edema rico en proteínas y grandes macrófagos; bronquiolitis necrotizante que afecta principalmente los bronquiolos terminales; coágulos de células necróticas en los conductos alveolares y alvéolos; y lesiones proliferativas caracterizadas por proliferación de tipo neumocitos II, responsables de la epitelización alveolar y formación de membrana hialina en la luz de los conductos alveolares terminales.⁴

Signos clínicos

Los signos de la enfermedad que se observan en la actualidad son esencialmente los mismos que cuando se describieron en los años 20's. El comienzo es súbito, después de un periodo de incubación de 1-3 días. La mayoría de los animales de la piara muestran signos al mismo tiempo. Hay anorexia, inactividad, postración, los animales se agrupan y amontonan. También se observa respiración jadeante, laboriosa, entrecortada y abdominal, sobre todo cuando los animales son obligados a moverse. Además, el movimiento puede estar acompañado de paroxismos graves de tos que pueden sonar como una jauría de perros ladrando.^{6, 11, 42, 43}

La fiebre por lo general se encuentra en el rango de 40.5- 41.7 C. También puede observarse conjuntivitis, rinitis, descarga nasal y estornudos. Existe evidente pérdida de peso y debilidad, relacionada con la anorexia e inactividad.

La morbilidad es alta (cerca de 100%), pero la mortalidad es baja (usualmente menos del 1%), a menos que haya infecciones intercurrentes, los cerdos sean muy jóvenes o, ambos. En general la recuperación empieza 5-7 días después del inicio y es tan súbita y notable como el comienzo. Los brotes agudos de IP clínicamente típica suelen limitarse a cerdos totalmente susceptibles, seronegativos.^{39, 42, 43, 81}

En el continente europeo, la reintroducción súbita de virus de influenza en granjas de cría y engorda temporalmente negativas se asocia con frecuencia la enfermedad aguda en los cerdos de finalización de 50 kg y más. Un estudio longitudinal realizado en 1996 en piaras de cría y engorda de Holanda demostró que la infección y enfermedad características ocurren sobre todo a las 18 semanas de edad.^{42, 43}

La mayoría de los animales de cría que adquirieron inmunidad activa como resultado de infecciones anteriores y su descendencia, inmune por los anticuerpos adquiridos de la madre, no son afectados.^{42, 43}

Hasta el momento no existe evidencia de que haya diferencias en el sitio de replicación en los pulmones con cepas de virus de influenza diferentes.^{42, 43}

Existen múltiples factores que pueden determinar el resultado clínico de la infección con virus de influenza, incluyendo nivel de inmunidad y edad, presión de infección, infecciones intercurrentes, condiciones climáticas y el alojamiento.

6, 11, 42, 43

Se ha sabido por años que las infecciones secundarias por bacterias respiratorias, como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*,

Haemophilus parasuis y *Streptococcus suis* tipo 2, complican la gravedad y curso de una infección con virus de influenza.^{39, 42, 43, 81}

Se ha demostrado que la prevalencia con infecciones dobles o triples con virus de influenza y CVRP o VSRRP es sumamente alta en unidades de engorde intensivas en Europa. El cuadro clínico asociado es menos característico que el de los brotes de IP aguda y normalmente solo el 20- 50 % de los cerdos de la piara muestra problemas de enfermedad respiratoria, fiebre y disminución de la ingesta de alimentos. No obstante, existen pérdidas financieras como resultado de los altos costos de medicación, mortalidad aumentada y del rendimiento generalmente malo.^{90, 91, 92}

La hipótesis de que los virus de influenza pueden precipitar una enfermedad más grave en combinación con otros virus respiratorios se ha visto apoyada por estudios experimentales de infección doble. En éstos, la fiebre, la enfermedad respiratoria y el retraso de crecimiento fueron significativamente más marcados y duraderos en infecciones dobles que en cerdos infectados solo con el virus de influenza porcina.^{98, 99}

De vez en cuando, productores y veterinarios describen problemas reproductivos, de parición y neonatales como: abortos, nacidos muertos, esterilidad, camadas débiles y pequeñas asociadas a los brotes de IP. Sin embargo, no existen suficientes datos para concluir que el virus de la influenza porcina tenga una relación adversa específica e importante con problemas reproductivos, de producción y perinatales.⁸¹

D. DIAGNÓSTICO

Para la realización de un diagnóstico específico de IP es necesaria la detección de anticuerpos o el aislamiento del virus.⁴⁴

El control y eventualmente la erradicación de cualquier enfermedad debe hacerse en un correcto y oportuno diagnóstico, para esto la Organización Mundial de la Salud ha establecido una red de trabajo a nivel mundial para el seguimiento de la Influenza humana. Como ya se ha dicho, trata de detectar e identificar las nuevas variantes emergentes, de manera que sea posible seleccionar a tiempo las cepas vacunales más adecuadas. Con esta red se pretende hacer un seguimiento en animales menores para comprender la ecología del virus de la influenza y conseguir datos relevantes para determinar la base molecular de la transmisión y diseminación a nuevos huéspedes (barrera entre especies).^{42, 43, 44}

Esta red de laboratorios es la base para el seguimiento, no solo de los virus respiratorios, sino también de otras enfermedades infecciosas. Para que todos los laboratorios integrantes sigan los mismos criterios, los métodos deben estar bien definidos en los tipos de antígenos, anticuerpos e iniciadores (*primers*) para el estudio de cada tipo de hemaglutinina y neuraminidasa (**Cuadros 1, 2, 3 y 4**); además, desarrollan métodos que permiten analizar un gran número de muestras en poco tiempo. Algunos podrían sustituir a los métodos clásicos de los cultivos embrionados o cultivos celulares; sin embargo, hasta ahora estos métodos siguen siendo imprescindibles.⁴⁴

Cuadro 1

Antisueros de referencia y antígenos referidos a la hemaglutinina del virus de la Influenza A (OMS, 2002)⁴⁴

H1a	A/PR/34 (H1N1)
H1b	A/FM/1/47 (H1N1)
H1c	A/swine/IA/30 (H1N1)
H2a	A/Japan/305/57 (H2N2)
H3a	A/Hong Kong/1/68/ (H3N2)
H3b	A/equine/Miami/63 (H3N8)
H3c	A/duck/Ukraine/63 (H3N8)
H4	A/duck/Czech/56 (H4N6)
H5	A/tern/So.Af./61 (H5N3)
H6a	A/turkey/MA/65/ (H6N2)
H7a	A/equine/Prague/56 (H7N7)
H7b	A/FPV/Rostock/34 (H7N1)
H8	A/turkey/Ont./6118/68 (H8N4)
H9	A/turkey/WI/66 (H9N2)
H10	A/chicken/Germany/49/ (H10N8)
H11a	A/duck/England/56 (H11N6)
H11b	A/duck/Memphis/546/74 (H11N9)
H12	A/duck/Alberta/60/76 (H12N5)
H13	A/gull/MD/707/77 (H13N6)
H14	A/mallard/Ast./263/82 (H14N5)
H15	A/shearwater/W.Aus./79 (H15N8)

Cuadro 2

Antisueros de referencia frente a neuraminidasa del virus de la Influenza A (OMS, 2002)⁴⁴

N1	A/New Jersey/8/76
N2	A/Singapore/1/57
N3	A/Tern/South Africa/61 and A/turkey/England/63
N4	A/Turkey/Ontario/6118/68
N5	A/Shearwater/Australia/1/72
N6	A/Duck/England/56
N7	A/Equine/Prague/1/56
N8	A/Equine/Miami/1/63
N9	A/Tern/Australia/G70C/75

Cuadro 3

Antígenos referidos a la neuraminidasa del virus de la Influenza A (OMS, 2002)⁴⁴

N1	A/New Jersey/8/76	(H1N1)
N2	A/Singapore/1/57	(H2N2)
N3	A/Tern/South Africa/61	(H5N3)
N4	A/Turkey/Ontario/6118/68	(H8N4)
N5	A/Shearwater/Australia/1/72	(H6N5)
N6	A/Duck/England/56	(H11N6)
N7	A/Equine/Prague/1/56	(H7N7)
N8	A/Duck/Khabarovsk/1610/72	(H3N8)
N9	A/Duck/Memphis/546/74	(H11N9)

Cuadro 4
Primers usados para la RT-PCR (OMS, 2002)⁴⁴

Uni 12: AGCAAAGCAGG

HA-1144: GGAATGATAGATGGNTGGTAYGC

HA-Reverse: ATATCGTCTCGTATTAGTAGAAACAAGGGTGT

H5-1735R: GTGTTTTTAAYTAMAATCTGRACTMA

H6-1480R: AATTCAAAGCAACCATTCCC

H9-1: AGCAAAGCAGGGGAAYWWC

H9-808R: CCATACCATGGGGCAATTAG

M-WSN-8: GAAGGTAGATATTGAAAGATG

M-1023R: GAAACAAGGTAGTTTTTACTC

W= (AT); Y= (CT); N= (AGTC); M= (AC)

La OMS está integrada por laboratorios de Salud Pública (que investigan virus de procedencia humana) y por otros enfocados al control veterinario de la influenza animal. Cabe destacar la amplia colaboración que mantiene con la Organización de Agricultura y Alimentación (FAO), la Organización Internacional de Epizootias (OIE) y con otras autoridades veterinarias. Todas las entidades deben tener una estrecha relación y un único interés: la salud humana.^{42, 43, 44}

Esta separación de funciones (humana-veterinaria) sigue una regla de oro: “las muestras clínicas procedentes de cerdos o aves nunca se manipularán en el mismo laboratorio. En caso contrario, estaríamos favoreciendo la función de coctelera vírica atribuida al cerdo”.⁴⁴

Transporte y mantenimiento de las muestras

Toda la información diagnóstica que un laboratorio de microbiología puede proporcionar depende de la calidad de la muestra recibida. Si la toma de muestra está mal realizada, es escasa o está mal transportada, se dificultará la recuperación de los agentes patógenos. Esto es válido no solo para el diagnóstico de influenza, sino para el de todas las enfermedades.^{44, 45}

Para acertar la hora de toma de muestras, y que estas sean de calidad, debemos tener en cuenta determinados aspectos del comportamiento del virus: el primero, y más importante, es que se aloja en las células, por tanto, si éstas están en malas condiciones (por ejemplo por variaciones de temperatura), la viabilidad del virus se verá mermada.^{44, 45}

Otra cosa que no debemos olvidar es que el virus tiene apetencia por el tracto respiratorio superior en cerdos.^{43, 44, 45}

En todos los casos las muestras pueden recogerse con torundas o hisopos especiales, que constan de plástico y dacrón, un algodón especial que no inactiva los virus.^{44, 45}

Los virus son estables en las muestras durante un tiempo limitado que va a depender de la naturaleza de las mismas.^{44, 45}

Pese a la resistencia del virus, es necesario enviar las muestras al laboratorio de diagnóstico de inmediato y, si no es posible, deben mantenerse en frío (4C). En última instancia las muestras pueden congelarse (por debajo de -70C) si no se procesarán dentro de los dos días siguientes a su toma. La concentración

del virus en la muestra, y con ello el rendimiento (porcentaje de recuperación vírica) de las pruebas de diagnóstico, disminuye con el tiempo. Así en las 24 horas a partir de la toma, no hay diferencias significativas en cuanto al rendimiento. Sin embargo, pasados 3 días éste baja hasta un 30%.^{44, 45}

Las muestras de sangre deben dejarse coagular para separar el suero o centrifugar a 2500rpm/15 minutos. Una vez seleccionado el suero las muestras deben almacenarse a -20C.^{43, 44}

Generalidades de los métodos de diagnóstico del virus de la Influenza

En general todos los métodos de diagnóstico se basan en el estudio de alguno de los componentes del virus de la Influenza porcina (antígeno) o de la respuesta que desencadena el animal (anticuerpos).^{43, 44}

Las técnicas enfocadas a la detección del antígeno viral (hemaglutinina, neuraminidasa o ácido nucleico), además de una identificación rápida, permiten la caracterización del virus y estudios de su patogenicidad.^{43, 44}

Si la muestra de partida es suero, se emplean técnicas enfocadas a la detección de anticuerpos, más concretamente estudios de seroconversión, pero además, algunas técnicas permiten diferenciar animales vacunados de los infectados por el virus de campo.^{43, 44}

Métodos de diagnóstico

Detección del virus

Aislamiento viral. La mejor muestra para el aislamiento del virus a partir de un animal vivo es mucosidad nasal obtenida por hisopado de los orificios nasales, o en el caso de los cerdos muy pequeños en los que es difícil introducir un hisopo en los orificios nasales, puede obtenerse mucosidad faríngea por hisopado. Es más probable encontrar el virus en secreciones nasales y faríngeas durante el periodo febril que después que la fiebre ha desaparecido. El hisopo se suspende en un medio de transporte conveniente (como solución fisiológica con glicerol).^{4, 6, 7, 11, 42, 43,}

El virus también puede aislarse del tejido pulmonar de cerdos que mueren o se sacrifican durante la fase aguda de la enfermedad. El tejido pulmonar debe mantenerse en las mismas condiciones que el material de los hisopados hasta que se cultive. En ese momento el tejido se muele y se suspende en solución fisiológica.^{7, 11}

Existen 2 opciones para realizar el aislamiento: la primera consiste en la utilización de diversas líneas celulares que permiten el crecimiento del virus. Entre los cultivos celulares utilizados para el desarrollo de diagnóstico del virus de influenza porcina son:

- Células de riñón de ternero (MDBK)
- Células de pulmón de feto de cerdo
- Células de riñón canino (MDCK)
- Células de riñón de cerdo

- Fibroblastos de embrión de pollo
- Células diploides humanas y conjuntivales de Chang
- Células de oviducto porcino
- Células de testículo de cerdo (ST)

La segunda opción consiste en utilizar embriones de pollo. El virus se multiplica con facilidad cuando se inocula en embriones de pollo de nueve a diez días; éste es el sistema de cultivo utilizado con mayor frecuencia. Puede ser inoculado por vía intra-alantoidea o intra-amniótica con una temperatura que varía entre 35 y 37°C. Dado que el VIP normalmente no mata al embrión, se recolecta el líquido alantoideo después de 72 horas de incubación y se comprueba su capacidad de aglutinar eritrocitos de pollo por la prueba de hemoaglutinación en placa tomando líquido alantoideo y/o amniótico.^{42, 43, 81, 103}

Inmunofluorescencia: Esta prueba proporciona resultados rápidos y fiables. Es el método mas barato, pero necesita un nivel elevado de experiencia para su Interpretación y no se puede automatizar. La calidad de los reactivos utilizados es crítica para la obtención de buenos resultados. Los anticuerpos monoclonales han supuesto una mejora al atenuar en gran medida los problemas de las reacciones inespecíficas asociadas al uso en sueros policlonales. La desventaja es la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales.¹⁰⁰

Inmunohistoquímica: Es una técnica rápida que se basa en la detección del virus de influenza en cortes de tejidos fijados en formol o a partir de hisopos nasales, mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra el tipo A y detecta ambos subtipos ya sea de virus de campo o vacunal. Es una prueba

con alta sensibilidad, sin embargo, la limitante es la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales para su realización.¹⁰⁰

Diagnostico Molecular.

Trascriptasa Reversa Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR). Ésta es la mas reciente alternativa para establecer un diagnostico rápido de IP, la cual se utiliza para evidenciar la presencia del ácido nucleíco y determinar el subtipo a partir de pulmón y de hisopos nasales. Su elevada sensibilidad y especificidad, la convierten en una excelente herramienta de análisis y es la técnica base para la caracterización genética de estos virus. En su diseño hay que tener presente la gran capacidad de variación de estos virus por lo que, en la identificación de los subtipos A, B y C, la elección de indicadores se ha enfocado sobre genes internos conservados, como el de la proteína matriz.^{100, 101,103}

Mientras que para la determinación del subtipo se buscan las regiones mas conservadas dentro de cada gen H o N. Una reciente innovación al diagnostico por RT-PCR, aplicada con éxito a los virus de influenza, es la RT-PCR en tiempo real, que ofrece resultados cuantitativos, rápidos y sensibles, con menor probabilidad de contaminación. La caracterización ha recibido gran impulso gracias a las técnicas moleculares. Los productos de amplificación obtenidos con iniciadores que amplifican regiones de alta variabilidad genética pueden analizarse por secuenciación u otras técnicas, como el análisis del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFPL). Este tipo de análisis, con el complemento de los análisis antigénicos, ayudan a decidir el diseño actual de las vacunas en medicina veterinaria y son utilizados para detectar la

redistribución de genes, o para elucidar el origen y la evolución de los virus de influenza.^{100, 101, 103}

Serología

Los estudios serológicos se basan en demostrar un aumento significativo del título de anticuerpos entre el suero colectado en la fase aguda de la enfermedad y durante la convalecencia del animal.¹⁰⁰

El diagnóstico serológico de IP requiere el uso de muestras de suero pareadas, una obtenida en el curso de la fase aguda de la enfermedad y la segunda 3-4 semanas después, para demostrar un aumento de la cantidad de anticuerpos cuando se prueba contra los antígenos apropiados. Los títulos de anticuerpos en el segundo muestreo deben ser mayores en comparación con el primero.¹⁰⁰

Fijación del complemento (FC). La técnica de FC mide anticuerpos específicos a la nucleoproteína. Es una técnica laboriosa y con sensibilidad baja, por lo que su uso se ha reducido.¹⁰⁰

Inhibición de la hemaglutinación (IH). Es la prueba más popular. Se mezclan glóbulos rojos con virus de influenza porcina de los serotipos H1N1 y H3N2, para que se produzca la hemaglutinación. Cuando se adiciona el suero con anticuerpos, se inhibe la hemaglutinación. La prueba es muy sensible y específica para detectar anticuerpos para la hemaglutinina y para cada subtipo y también detecta anticuerpos IgG e IgM.^{42, 43, 81, 100, 101, 103}

Sus resultados se correlacionan bien con la capacidad neutralizante y protectora contra la reinfección por virus homólogos, por lo cual se utiliza para

medir respuestas a la vacunación (frente a antígenos específicos del subtipo). Sus mayores inconvenientes son la sensibilidad a los inhibidores no específicos presente en los sueros y las reacciones cruzadas entre las cepas del mismo tipo.^{42, 43, 81, 100, 101, 103}

Ensayo Inmunoenzimático (ELISA). La prueba detecta de acuerdo al subtipo viral que esta cubriendo las placas. Es una prueba de alta sensibilidad y especificidad, además de ser rápida y fácil, tiene la ventaja de poderse automatizar. Su limitante es el costo comparado con la prueba de IH. La prueba de ELISA no detecta anticuerpos a todos lo virus de campo H1 con igual sensibilidad.¹⁰²

El desarrollo de nuevas pruebas de ELISA a nivel comercial ha facilitado la estandarización de la técnica y la homogenización de los resultados; sin embargo, la aparición de nuevas variantes circulantes entre las poblaciones porcinas, sólo pueden ser detectadas usando las pruebas de hemoaglutinación. Asimismo, el monitoreo de los programas de vacunación requiere de técnicas estandarizadas que permitan conocer el estado de los hatos vacunados. Con este antecedente, en un estudio realizado por Lozano y colaboradores se hizo un análisis comparativo del diagnóstico serológico de influenza porcina para determinar las diferencias en 3 laboratorios de diagnóstico que ofrecen pruebas de Inhibición de Hemaglutinación para el diagnóstico de 2 serotipos (H1N1 y H3N2) y compararla con la prueba de ELISA (IDDEX HerdChek SIV) en cerdos vacunados se vio que la prueba de ELISA muestra resultados más homogéneos, sin embargo, no detecta nuevas variantes.¹⁰²

La difusión en doble agar es una prueba específica pero de menor sensibilidad que la ELISA; el antígeno consiste en la nucleocápside del virus A y detecta anticuerpos inducidos contra todos los virus A.¹⁰⁵

En general se puede decir que las rutinas usuales de diagnóstico incluyen la detección de signos clínicos, antígeno en pulmón por inmunohistoquímica (IHC) y dos métodos para detectar el nivel de anticuerpos en suero (ELISA e IH). Las pruebas serológicas no son capaces de diferenciar entre animales vacunados e infectados y las técnicas de aislamiento requieren tiempo y métodos específicos para poder aislar el antígeno además que no todos los laboratorios cuentan con los recursos para realizarlo. Las pruebas rápidas de captura (Becton-Dickinson, Synbiotics y Binax) son utilizadas en humanos para detectar virus de Influenza del tipo A, estos también pueden ser utilizados en cerdos cuando estos son seleccionados en el periodo de excreción viral. Su limitante radica en que esta ventana de excreción es de solo 3-5 días.¹⁰⁵

Se han desarrollado diferentes pruebas para detectar el virus de influenza porcina, como el aislamiento viral y el PCR, pero ellas requieren personal capacitado y equipo especial para realizarlas y esto implica más tiempo y costo. Existen pruebas rápidas que se utilizan sobre todo para detectar influenza en humanos y aves, sin embargo para porcinos se debe considerar la ausencia de una prueba rápida, sensible y específica para detectar la presencia del virus y sobre todo, que ofrezca la ventaja de poder utilizarla en condiciones de campo. Debido a lo anterior, la Dra. Carreón y colaboradores (2008) desarrollaron una prueba de inmunocromatografía rápida; ésta es útil para detectar el virus de influenza en moco nasal de cerdos sospechosos de estar

contagiados con el virus. Éste trabajo es importante ya que ofrece opciones para el diagnóstico de influenza porcina en campo.¹⁰⁶

E. VACUNACIÓN

Las prácticas sanitarias de separación, eliminación, control de ingreso, además del uso de tratamientos y medidas profilácticas específicas, como la vacunación entre otras, han contribuido en reducir e incluso hacer desaparecer algunas enfermedades infecciosas, sea a niveles locales, de áreas, países, continentes e incluso mundialmente, como en el caso de la viruela.^{6, 11, 42, 43}

De las prácticas citadas de intervención frente al riesgo o presentación de una infección, posiblemente sea la vacunación el factor que más haya participado en el éxito obtenido, rebajando la intensidad de ésta o disminuyendo el número de casos.^{6, 11, 42, 43}

Las acciones preventivas en el manejo sanitario animal, involucran en la gran mayoría de los casos, empleo de vacunas, cuando la enfermedad ofrece riesgos de presentación en una determinada área. Sin embargo, la vacuna no es una panacea y muchas enfermedades infecciosas continúan significando serios problemas en la salud y en el rendimiento económico, aún cuando se empleen vacunas en su control. Ello indica que la vacuna, además de cumplir con algunas condiciones definidas, debe aplicarse considerando una serie de factores que pueden alterar los beneficios esperados.^{6, 11, 42, 43}

La finalidad clásica de una vacuna es inducir la resistencia específica frente a una determinada enfermedad. Debemos considerar antes de su uso que el grupo a que pertenecen los animales a vacunar, presenten también el riesgo de exposición. Obviamente si no existe este riesgo, la vacuna no cumpliría con su finalidad.^{6, 11, 42, 43}

Generalidades sobre vacunación

Una vacuna se define como un microorganismo completo (vivo o muerto) o algunas de sus proteínas, capaces de inducir una respuesta inmune protectora y duradera, frente al mismo microorganismo virulento, sin producir efectos secundarios.^{77, 79, 80}

La aplicación de los antígenos que componen una vacuna induce una respuesta primaria con estimulación o expansión clonal de linfocitos T y B capaces de inducir una respuesta secundaria si los mismos antígenos penetran de nuevo.^{77, 79, 80}

La resistencia producida por la vacuna debe ser lo más larga en el tiempo. En los animales este factor es menos exigente que en el hombre, debido a que el promedio de vida o la edad útil de los animales, es menor.^{77, 79, 80}

No debe producir efectos colaterales indeseables. En este sentido también se es menos exigente que en el hombre. Muchos adyuvantes usados en vacunas de uso animal, serían imposibles de usar en el hombre, por el tipo de reacción local que producen.^{77, 80}

Debe cumplir una serie de exigencias inherentes al producto mismo, como su estabilidad, su potencia, susceptibilidad de almacenamiento su fácil manejo, su no peligrosidad para el operador, su precio considerando su uso masivo, etc.^{77,}

80

Se podrían clasificar los diferentes tipos de vacunas actuales, en dos grandes grupos:

- 1) Convencionales: atenuadas e inactivadas
- 2) Nueva generación ⁸⁰

Vacunas convencionales

Vacunas de virus activos: inducen una respuesta inmune superior a las vacunas de virus inactivos, debido a que al infectar las células huésped se activan todos los mecanismos inmunitarios, tanto los ligados a linfocitos CD4+ y al SLA II, como los ligados a linfocitos CD 8+ y el SLA I, así como la liberación de diversas citocinas. ⁷⁷

Las vacunas de virus inactivado están formadas por el o los microorganismos completos pero inactivado por algún método físico o químico. Estas vacunas, presentan como principales ventajas, frente a las vacunas atenuadas, su estabilidad y seguridad, así como su conservación. Sin embargo, suelen inducir una respuesta inmunitaria menor que las vacunas atenuadas, fundamentalmente ligada a linfocitos CD 4+ con producción de anticuerpos. ^{77,}

80

Los métodos para llevar a cabo la inactivación de los antígenos vacunales más utilizados en la actualidad, están basados en tratamientos químicos o físicos que no produzcan modificaciones en las proteínas que puedan alterar la respuesta inmune. Se destacan: el formaldehído y los agentes quelantes tales como: óxido de etileno, propiolactona, etilenoimina, etc. Estos agentes, producen uniones cruzadas en las cadenas de los ácidos nucleicos, inactivando al microorganismo pero no alterando sus proteínas. ^{77, 79}

Vacunas de nueva generación

Éstas además de la estructura viral utilizan los genes virales como base en su preparación. En cuanto a la estructura viral siempre se ha aceptado que las glicoproteínas de la envoltura viral están asociadas con la adsorción y penetración de los virus a las células y por lo tanto los anticuerpos dirigidos contra ellas neutralizan al virus (inmunidad humoral), ejemplo: hemoaglutinina (HA) y neuroaminidasa (NA) de los virus influenza. Estas vacunas son muy específicas, pero necesitan renovarse ante los cambios antigénicos de la HA. En cuanto a las nucleoproteínas internas se asocian con la inmunidad celular, ejemplo: proteína M2 y ribonucleoproteína del virus influenza. Estas vacunas experimentales producen una protección cruzada entre cepas vírales de diferente composición antigénica por lo que son de mayor espectro.⁸⁰

La respuesta protectora debe producirse en el sitio adecuado. En muchas afecciones donde un determinado epitelio es el afectado y sufre el ataque primario del agente, será más útil la producción de anticuerpos locales, que los circulantes. Enfermedades como influenza cumplen con estas características y aunque el agente pueda tener una distribución generalizada, el ingreso por determinados epitelios (vía respiratoria alta) debe ser el controlado, con el fin de disminuir o anular esta fase de infección.^{6, 11, 42, 43}

Los cambios genéticos y antigénicos entre la circulación de subtipos de VIP observados durante los últimos años parece coincidir con el incremento de virulencia y la decreciente protección conferida por las vacunas comerciales.⁴⁶

Algunos otros factores que afectan la eficiencia de la vacuna son: la naturaleza de los antígenos virales, la dosis del antígeno y el adyuvante, la salud de los cerdos al momento de la vacunación y la apropiada administración.¹⁰⁵

En general las vacunas de uso veterinario otorgan una protección por períodos no mayores de 6 meses a 1 año.^{6, 11}

La vacunación debe repetirse con una frecuencia dependiendo del período de protección que producen, así como al grado de riesgo derivado de la carga de infección del medio.^{6, 11, 42, 43}

Los animales adultos y viejos son en general menos susceptibles a muchas enfermedades infecciosas, al parecer porque han recibido mayor número de vacunas o bien, porque han sufrido infecciones subclínicas naturalmente.^{6, 11, 42, 43}

Los sistemas de explotación y de manejo, o lo que el productor espera de su ganado, hace que en relación a vacunas se discrimine sobre los animales que se deban vacunar. En la profilaxis de muchas enfermedades únicamente se vacuna a las hembras. Los motivos son varios: éstas, en algunas, se persigue evitar el aborto, mejorar la fertilidad o los índices reproductivos, o bien aumentar la tasa de anticuerpos pasivos que ésta entregará al recién nacido. Por otro lado las hembras, persisten por más tiempo en las piaras y lógicamente estarán mayormente expuestas.^{6, 11, 42, 43}

Las vacunas contra el VIP se administran por vía intramuscular y la protección se basa en la presencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en suero.¹⁰⁸

Las vacunas inactivadas a virus enteros y las vacunas de subcomponentes preparadas a partir del virus tratado con detergente se encuentran disponibles en el mercado. Estas vacunas contienen cepas de virus de influenza H1N1 y H3N2 de origen humano. El componente H1N1 de la cepa prototipo A/New Jersey/1/76, confiere un alto grado de protección contra la cepa “aviaria” H1N1 que se encuentra circulando actualmente en las poblaciones porcinas europeas. En cuanto al componente H3N2, debe considerarse con mucha precaución la cepa al ser incluida en la vacuna para proporcionar la mejor protección, debido a que varias cepas H3N2 circulan en las poblaciones porcinas.¹⁰⁹

En vista de la extensa circulación de virus H1N1 en cerdos y de la conservación antigénica de estos virus, la vacunación debe ser un valioso componente de los programas de control de la IP.^{42, 77}

Se han desarrollado y han sido probadas vacunas a virus inactivados por parte de varios investigadores. Existen variaciones considerables en la respuesta de anticuerpos y en la protección contra la infección después de la vacunación. En un estudio donde se utilizó una cepa de H1N1 sensible a la temperatura, se demostró que los cerdos no vacunados e infectados experimentalmente requirieron 2 semanas más para alcanzar el peso de comercialización que sus cohortes vacunados y expuestas al virus⁴⁷

Hay reportes contraindicatorios acerca del beneficio económico de la vacunación contra la IP en el campo. En piaras de engorda comerciales, las infecciones con virus de influenza porcina ocurren poco tiempo después de la entrada de cerdos de finalización, de tal forma que la inmunidad inducida por la

vacunación con vacunas inactivadas aparece demasiado tarde. En las granjas cerradas de cría-engorda en Bélgica, la vacunación de cerdos de finalización es considerada eficaz con relación a los costos, en particular durante los meses de invierno, que es cuando las infecciones son más dañinas.⁴³

Debido a la comercialización de pie de cría que se realiza con EUA, es importante considerar el uso de una vacuna polivalente para obtener un amplio espectro de inmunización para el control de la enfermedad.¹¹¹

En un estudio realizado por Jee Hoon y colaboradores se encontró que dos vacunas comerciales utilizadas reducen los signos clínicos y las lesiones presentes en los pulmones, pero tuvieron fallas significativas en reducir la excreción del virus después del desafío, lo cual implica un riesgo en el control epidemiológico y la posibilidad de favorecer la mutación y la generación de variantes genéticas.¹¹⁰

La inmunización con una dosis protege contra la enfermedad clínica y reduce la multiplicación viral, pero se tiene una mayor protección al aplicar una segunda dosis, tres semanas más tarde.^{77, 78, 80}

Los cerdos inmunizados 2 veces, con vacuna bivalente H1N1-H3N2 por vía intramuscular, desarrollan anticuerpos por 70 días y están protegidos contra el desafío hasta por dos meses y medio. Animales vacunados a las 3 y 6 semanas de edad con vacuna bivalente, desafiada con H1N1 y H3N2 virulento, a las ocho semanas de edad tienen menos signos clínicos y hay menor frecuencia de pulmones afectados y de lesiones. Los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna también son protectores para los lechones.^{77, 112, 113}

Se acostumbra aplicar dos inyecciones de vacuna con 3 semanas de intervalo. En condiciones experimentales, una vacunación de cerdos de engorda con vacuna monovalente en base a la cepa A/New jersey/1/76 (H1N1) o a la cepa A/Port Chalmers/1/73(H3N2) produjo protección clínica y disminución de la replicación del virus en los pulmones frente a la descarga viral. Dos dosis de la vacuna H1N1 separadas por un intervalo de 1 mes produjeron protección completa contra la infección.^{93, 110}

Debe tenerse cuidado de no vacunar antes de las 10 semanas, con el fin de evitar la interferencia producida por la inmunidad materna.¹¹

Para determinar el esquema de vacunación es necesario identificar la edad en la cual la infección suele ocurrir en la pira y la disminución de la inmunidad pasiva en los cerdos destetados.^{42, 77}

Un programa de vacunación para las cerdas reproductoras en esquema de hato completo es efectivo para lograr una rápida y apropiada estabilización de los anticuerpos.¹¹⁰

El objetivo de la vacunación es que los cerdos estén protegidos durante los primeros seis meses de edad y en caso de infección se reduzca la severidad de la enfermedad, así como la pérdida de peso concomitante.

Recomendaciones

- Las vacunas se deben aplicar dos veces, con un intervalo de 2 a 4 semanas

- La vacunación de las hembras gestantes debe efectuarse 2 - 3 semanas antes del parto, para extender el tiempo de protección en los lechones. La primera vez deben vacunarse las cerdas 2 veces, pero si ya han sido vacunadas con anterioridad, con sólo una dosis de vacuna es suficiente.
- La primera vacunación debe hacerse a las ocho semanas de edad, seguida por dos vacunaciones de refuerzo con un intervalo de tres semanas entre cada una.
- No se deben vacunar antes de las ocho semanas de edad pues se puede bloquear la vacuna por anticuerpos maternos.
- Vacunar antes de la temporada de frío, que es cuando se presenta comúnmente la infección por el virus de la IP es lo más recomendable.

La vacunación contra la Influenza se centra en las hembras de reemplazo con aplicaciones 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 de una vacuna autógena; y, vacunar a todo el hato reproductivo en 2 ocasiones con un intervalo de 3 semanas continua siendo un recurso que le genera estabilidad al sistema.¹⁰⁵

Debido a que la vacunación es el principal método de prevención de la enfermedad, es importante evaluarla junto con los calendarios de inmunización utilizados.^{6, 11, 42, 43}

Es elemental considerar la utilización de al menos dos vacunaciones contra IP con los subtipos H1N1 y H3N2, para de alguna manera garantizar protección

tanto a las hembras como a sus crías, ya que las vacunas que inducen un mayor título de anticuerpos reducen los riesgos de enfermedad.^{6, 11, 42, 43}

Para una óptima respuesta inmune después de la vacunación es mejor esperar que los anticuerpos de origen materno hayan declinado; sabiendo esto se hizo una investigación donde se probó la inmunogenicidad al subtipo H1N1 del virus, se vio que incluso en presencia de niveles moderados a altos de anticuerpos maternos se puede esperar una buena respuesta serológica.¹¹⁵

El uso de la vacuna contra la IP se ha incrementado en años recientes por lo que es importante conocer el potencial de respuesta inmune que se puede esperar, por otra parte ahora hay disponibles equipos neumáticos de inyección sin aguja que pueden ser una buena alternativa a la potencial transferencia de microorganismos entre los animales de una población que se esté vacunando.⁶¹

Las vacunas de DNA son una nueva alternativa en las estrategias de vacunación convencional contra la infección del VIP y ofrecen varios beneficios potenciales y menores riesgos sobre las vacunas de virus activo.¹¹⁶

F. CONTROL Y PREVENCIÓN

No hay ningún tratamiento específico para la IP. Es importante cuidar la lactancia mediante el abastecimiento de un corral cómodo y una cama libre de polvo, limpia y seca. Para evitar el estrés adicional, los cerdos no deben moverse o transportarse durante las fases agudas de la enfermedad. El agua limpia y fresca deberá estar accesible en todo momento, por que la mayoría de los animales tendrán fiebre.^{4, 6, 11}

Hay una marcada pérdida del apetito durante el curso de la enfermedad, pero éste retorna rápido con la mejoría clínica. Por lo común se usan expectorantes como tratamiento de la piara y se administran en el agua de bebida. Se han usado antibióticos y otros tratamientos antimicrobianos con el objeto de controlar las infecciones bacterianas coexistentes o secundarias. Los animales pueden necesitar atención y tratamiento antibacteriano adicional e individual en casos graves.^{4, 6, 11}

La completa despoblación es la única medida efectiva para eliminar la enfermedad.⁸¹

Las medidas estándar de bioseguridad para impedir que los animales susceptibles entren en contacto con los infectados son apropiadas para prevenir la introducción de IP en una piara debido a las conocidas características de transmisión interespecies del virus de influenza. Las medidas de bioseguridad deben incluir medios para prevenir el contacto con otras especies, en particular aves.^{4, 6, 11}

El primer paso en la prevención es detener la exposición inmunológica de los cerdos jóvenes con cerdos mayores previamente infectados.⁴²

También es importante excluir los humanos sospechosos de padecer una infección por virus de influenza del contacto con los cerdos.^{4, 6, 11}

El grado y duración de la resistencia a infecciones posteriores en cerdos recuperados de influenza no ha sido determinado con precisión. Pueden encontrarse niveles sustanciales de anticuerpos durante por lo menos 6 meses después de una infección.¹¹

Para evitar reinfecciones se pueden plantear medidas a diversos niveles: las que proporcionan la máxima protección, son las que impiden la entrada de agentes patógenos en la explotación. Se tienen que reducir al mínimo aquellas situaciones de riesgo conocido (compra de animales de explotaciones con infecciones latentes, transporte de animales, movimiento de los mismos) o los riesgos posibles (movimiento de personas, roedores, etc.) Así mismo, si se optimiza el clima de la nave y si la presión de la infección externa no es demasiado alta, puede evitarse la aparición de una enfermedad respiratoria.^{4, 6, 11, 42, 43}

La división de una misma nave en compartimentos, en los que se colocan animales jóvenes criados en la misma explotación aunque sean de diferentes edades, o animales de nueva compra y de diversas procedencias que se introducen siguiendo un método de “todo dentro-todo fuera”, reduce en gran medida las enfermedades respiratorias y los daños que producen. Sin

embargo, a medida que aumenta el número de animales en un punto concreto el efecto de las mismas se reduce.^{6, 11, 81}

En las regiones con una elevada densidad de población porcina es absolutamente ineludible mantener el principio de las naves cerradas y la división interna de la explotación, y sobre todo en las grandes explotaciones en las que los contagios infecciosos y el curso enzoótico de las enfermedades respiratorias no se pueden evitar, solamente pueden atemperarse.⁴

Hay que tomar en cuenta que una vez que la infección ha aparecido en una población porcina o en cualquier situación donde no hay despoblación total, existe la posibilidad de circulación continua del virus. Bajo estas condiciones los cerdos pueden infectarse a una edad muy temprana, cuando la inmunidad materna decae. En la mayoría de los casos, sin embargo, los virus de la influenza desaparecen de una piara después de un brote. Dependiendo de su prevalencia en una región particular, los virus pueden introducirse en algún momento posterior (meses o años) causando infecciones en el pie de cría y la engorda. La distribución del virus de la influenza y los subtipos prevalecientes son diferentes en distintas partes del mundo y puede haber diferencias regionales dentro de un país o continente.¹⁰²

Dependiendo del sistema de producción puede haber variación en el nivel de los títulos de anticuerpos, y por ende, deberá considerarse el tipo de sistema y la edad de los animales, para llevar a cabo el diagnóstico de laboratorio y conocer la distribución del virus de influenza porcino en la granja e implementar los programas de control.¹⁰²

La alta prevalencia en el pie de cría de las granjas de sitios múltiples, en comparación con las de otros sistemas, puede ser debida a que las necesidades de reposición de reproductoras son mayores, lo que hace que exista una mayor exposición de animales susceptibles a patógenos, mientras que la alta prevalencia en la engorda se interpreta como una respuesta de los cerdos al entrar en contacto con el virus de campo y que coincide con la práctica del movimiento y mezclado de animales, lo que origina el contacto entre animales infectados y susceptibles. La infección en cerdos jóvenes sugiere que estos pueden permanecer infectados en forma subclínica. ^{4, 6, 11, 42}

Se puede concluir que el sistema de producción no es un factor condicionante para la presencia o ausencia de anticuerpos contra IP y que el nivel de anticuerpos contra IP es independiente a la edad del animal. ⁴⁰

Las enfermedades en las granjas no se detienen, por que no existen modelos de procedimientos en casos específicos, por ejemplo, procesamientos sanitarios para granjas de diferentes tamaños. Los servicios sanitarios son erróneos al no ser racionalmente aplicados y con falta de especificar quien es el responsable de la sanidad de la granja. Existe abuso de antibióticos que condicionan la resistencia de los gérmenes causales u oportunistas de enfermedades. Para resolverlo se necesita conocer con precisión la ubicación de las granjas y ampliar las pruebas de diagnóstico. ^{4, 6, 11, 42, 43, 81}

Se tendrán problemas sanitarios siempre que haya:

- Interacción de agentes infecciosos en las granjas
- Errores en el diagnóstico

- Servicios veterinarios erróneos
- No existan responsables sanitarios en las granjas
- Instalaciones no apropiadas
- Productos de dudosa manufactura
- Malas prácticas de bioseguridad
- Abuso en el uso de antibióticos, resistencia bacteriana, mutaciones virales, no implementación de soluciones inteligentes, etc. ^{4, 6, 11, 42, 81}

BROTE DE INFLUENZA A/H1N1

“Toda catástrofe natural o producida por el hombre, siempre trae consigo algo bueno: construcciones modernas, industrialización, novedosos sistemas de prevención, seguridad, educación masiva a la población sobre el problema presentado, preparación para posibles casos futuros, voluntad política de los gobiernos para enfrentar nuevas emergencias, obtención de recursos económicos para atender las soluciones, solidaridad entre los diferentes entes estatales y medios de comunicación; y algo malo: muertes, destrucción, pánico, pérdidas económicas considerables.”⁸

Los brotes de influenza estacional, porcina y aviar, que se vienen presentando desde hace varios años y que todo hace prever que se incrementarán en un futuro, deben considerarse como una verdadera catástrofe natural que trae cosas positivas, negativas y preocupantes por que afectan tanto a la salud humana como la animal.⁸

Nunca antes a la humanidad le había sido analizado un tema en forma permanente y con tanto despliegue informativo, didáctico y educativo, por parte de todos los medios de divulgación del mundo como el del actual momento, infortunadamente por una enfermedad que nos debe inquietar a todos.⁸

Las masivas informaciones de prensa, televisión, internet, revistas especializadas, artículos técnicos, publicaciones de videos, videoconferencias han realizado una fructífera labor de enseñanza a la comunidad en general, que debe ser reconocida como altamente positiva por la preparación para atender casos futuros que irremediamente se presentarán.⁸

En el caso del actual virus de influenza A/H1N1 2009, éste se originó por una múltiple reasociación viral, la cual consistió en una recombinación de virus de influenza porcina norteamericanos, virus de influenza aviar norteamericanos, virus de influenza humana y virus de influenza porcina hallados tanto en Asia como en Europa, remarcando y enfatizando que el presente virus A/H1N1 2009, es un nuevo virus humano, que no es un virus animal y que dicho patógeno no surgió del cerdo.^{8, 43, 85}

El virus precursor del actual agente causal de la epidemia de Influenza en México es el A/California/04/2009/ (H1N1), aislado en dos infantes en San Diego a fines de marzo del 2009. El que ha provocado la presente emergencia y contingencia sanitaria en territorio mexicano y en el mundo a lo largo de abril y mayo del año 2009 es el subtipo A/ México/4482/2009/(H1N1).⁴³(**Cuadro 5**)

Cuadro 5
Origen de los ocho segmentos virus Influenza A/H1N1
México 2009²

HA.- Classical North American Swine H1N1 (closest To A/Swine/Indiana/P12439/00 H1N2)

NA.- Eurasian Swine N1 (closest to A/Swine/England/195852/92)

M.- Eurasian Swine (closest to A/swine/Hong Kong/5190/99)

NP.- Classical North American Swine/Triple reassortant swine H3N2 (closest to A/Swine/Iowa/533/99, also similar to Korea isolates)

NS.- Classical North American Swine/Triple reassortant swine H3N2 (A/Swine/Texas/4199-2/98)

PA.- Triple reassortant swine H3N2/Avian-like (closest to A/pintail duck/South Dakota/Sg-00126/2007 also similar to swine H3N2)

PB1.- Triple reassortant swine H3N2/Human-like (closest to A/Wisconsin/10/98- swine virus direct transmission to human)

PB2.- Triple reassortant swine H3N2/Avian-like (closest to A/mallard duck/South Dakota/Sg-00128/2007 also similar to swine H3N2)

Existen tres factores que intervienen para considerar esta enfermedad como emergente:

1. La variedad de serotipos descritos debido a la capacidad de ésta para alterarse genéticamente causado por su condición de poseer un genoma RNA fragmentado.
2. El amplio intercambio interespecies considerando que el cerdo puede actuar como un factor de recombinación a virus aviares y humanos.
3. Las formas de presentación clínica asociadas a cuadros reproductivos y respiratorios no usuales.⁸⁶

En la literatura médica se han documentado cerca de dos docenas de transmisión de influenza de cerdo a la gente. La mayoría sucedió a trabajadores de granjas de cerdos. Esto no se observa con facilidad por que los patrones estacionales de influenza del cerdo y de la gente se traslapan, es decir, en la gente se confunde el origen de la enfermedad. Todos los reensambles de virus de influenza H3N2, H1N2 y H1N1 que actualmente circulan ampliamente y causan enfermedad entre las poblaciones de cerdos de los EU contienen genes de virus de influenza humana ⁵. El CDC reporta que cada uno o dos años recibe aproximadamente un caso humano con influenza porcina.¹¹⁷

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 vacúnales actuales (denominado “pecado original”)⁸²

La tasa de morbilidad o proporción de personas con enfermedad en la región afectada por Influenza A son muy variables, pero de forma usual oscilan entre 10 y 20% de la población general. Las cepas H1N1 que han circulado en los últimos años se consideran intrínsecamente menos virulentas, causando una enfermedad menos grave, incluso en sujetos sin inmunidad al virus, por lo que existen otros factores no precisados para la gravedad no llegando a producir pandemias, sino únicamente epidemias. La última pandemia de Influenza A (por subtipo H3N2) se dio en 1968-1969 (Gripe de Hong Kong) con unas condiciones socio sanitarias diferentes a las actuales.¹²⁰

Siendo la OMS la máxima entidad responsable de la vigilancia y control de los problemas sanitarios mundiales y por ello, la principal autoridad en este terreno dentro de las Naciones Unidas, a raíz de la crisis desatada por el nuevo brote de gripe fue cuestionada por declaraciones incontroladas e incoherentes de algunos de sus miembros, hubo quién dijo que la carne de cerdo podría suponer un peligro de contagio de la nueva gripe; otro opinó que el virus podría afectar a un tercio de la población mundial (más de 2 millones de personas) el próximo año, lo que supondría que la enfermedad ha llegado al nivel de pandemia.^{8, 44}

Se deben entender las anteriores declaraciones ya que la OMS estaba preparada desde el 2003 para una posible pandemia originada en Asia, por el desplazamiento del hombre en los constantes vuelos intercontinentales, la

globalización, el masivo contrabando de especies animales vivas, fallas en los sistemas de bioseguridad en explotaciones comerciales de porcinos, aves u otras especies animales pero el brote actual por A/H1N1 se presentó en el sitio geográfico menos esperado y tomó al mundo por sorpresa.⁸

Cronología

A comienzos de marzo, una gripe que derivaba en muchos casos en problemas respiratorios afectó al 60% de los residentes de La Gloria, Veracruz, México. La Gloria está localizada cerca de una granja de cerdos que cría anualmente alrededor de un millón de estos animales. El propietario de la granja declaró que no se han encontrado signos clínicos o síntomas de presencia de la gripe porcina en los animales (que son propiedad de la compañía) ni en sus empleados, y que la compañía administra rutinariamente la vacuna contra el virus de influenza a su piara, además de la realización de análisis mensuales para detectar la presencia de la gripe porcina^{119, 120}

Las autoridades mexicanas atribuyeron este aumento a una "gripe de temporada tardía", la cual coincide normalmente con un ligero aumento del virus de influenza B¹¹⁹. Hasta el día 21 de abril,^{120, 121} cuando los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de América dieron la voz de alarma a los medios acerca de dos casos aislados de una nueva gripe porcina.¹²² Los primeros casos confirmados fueron dos niños residentes en los EUA (una niña de 9 años en el condado de Imperial, California⁷¹ y un niño de 10 años en el condado de San Diego) que enfermaron el 28 y 30 de marzo respectivamente, no habiendo tenido ningún contacto con cerdos ni antecedentes de haber viajado a México.¹²³ La primera muerte

debida a la gripe ocurrió el 11 de Abril en una niña que enfermó desde el 19 de Marzo y fue atendida en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México.¹²⁴ Más conocida es otra ocurrida el 13 de abril, cuando una mujer diabética natural de Oaxaca murió por complicaciones respiratorias.^{125, 126} Se enviaron algunas muestras al CDC y a Winnipeg (Canadá) desde México el 21 de abril que dieron positivo en gripe porcina y se relacionaron rápidamente con el aumento de la gripe tardía.^{127, 128} Algunos casos en México y los Estados Unidos fueron identificados por la Organización Mundial de la Salud como una nueva cepa del H1N1.^{129, 130} Los primeros casos de influenza en México se detectaron el 11 de abril en Veracruz.

El 23 de abril de 2009 el Secretario de Salud de México Dr. José Ángel Córdova exhortó a la población a mantener la calma ante los casos de “influenza estacionaria” que se estaban presentando y ofreció datos en esos momentos: 120 afectados en el Distrito Federal con 13 muertos, 44 en el Estado de México, 4 en San Luis Potosí..., también dijo que se trataban de casos habituales, y no de una epidemia descontrolada. Ya por la noche del 23 de abril, tras una reunión con el Gabinete Federal el Dr. Córdova informó que los contagios y los fallecimientos eran producto de un nuevo virus; que el virus de la influenza constituía una epidemia respiratoria hasta esos momentos controlada, y dio a conocer los síntomas de la epidemia y una serie de medidas para evitar su propagación:

Síntomas	Catarro común	Influenza
Fiebre	Es poco frecuente en adolescentes y adultos; en los niños puede llegar hasta 39°C	Generalmente llega a 39°C, pero puede elevarse hasta los 40°C, dura de 3 a 4 días.

Dolor de cabeza	Es raro que se presente	Aparece de manera brusca y es muy intenso.
Dolores musculares	Leves a moderados	Generalmente son muy intensos
Cansancio y debilidad	Leves a moderados	A menudo son muy intensos y puede durar semanas
Postración	Nunca	Es de inicio brusco y muy intensa
Congestión nasal	Es frecuente	Algunas veces aparece
Estornudos	Frecuentes	Algunas veces aparece
Ardor y/o dolor de garganta	A menudo	Algunas veces
Tos	De leve a moderado	Se presenta casi siempre y puede ser muy intensa

Para prevenir esta gripe se recomendaron varias medidas:⁸

- Evitar el contacto directo con las personas enfermas o que tengan fiebre y tos.
- Lavarse las manos con agua tibia y jabón entre 10 y 20 segundos de manera frecuente. Lavarse también entre los dedos, y por último el pulso o la muñeca. Como alternativa, puede usar alcohol en gel o líquido para desinfectar.
- Tratar de no tocarse la boca, nariz y ojos.
- Ventilar los lugares habitados.
- Taparse la boca y la nariz al estornudar o toser con un pañuelo desechable o, si no tuviera, con el pliegue del codo.
- Usar mascarillas o barbijos (recomendable solamente en ambientes públicos o en cercanía a contagiados), recordando que tienen un determinado tiempo de uso.
- Evitar los besos y dar la mano al saludarse. Además, evitar contactos muy cercanos, tales como compartir vasos, cubiertos y otros objetos que hayan podido estar en contacto con saliva o secreciones.

Por lo anterior, se decidió suspender las clases en todos los niveles educativos del área Metropolitana, y se recomendó a la población evitar acudir a sitios concurridos y eventos multitudinarios.⁸

Para el día 24 de abril el gobierno Federal reconocía la presencia de una epidemia de influenza en el país explicando que se había identificado un nuevo virus de origen porcino “Influenza porcina”, e informó que después de una semana el número de muertos se había elevado a 68, en 20 de los cuales se había identificado a la nueva cepa. A pesar de desconocer a este nuevo virus, el Secretario de Salud, expresó que lo más probable es que no haya sido en México, por que esta conformado por un genoma de cerdo euroasiático.⁸

También aclaró que el virus no se transmite por comer carne de cerdo o por contacto con estos animales, ya que no existían evidencias de que el puerco haya pasado el virus a algún humano.⁸

Ante la mala imagen del cerdo que estaban construyendo los medios de comunicación (sin ningún fundamento), principalmente los televisivos, respecto al mote de la enfermedad como “Influenza porcina”, la Confederación de Porcinocultores Mexicanos (CPM) aclaró que no existía ni un solo brote de influenza porcina en las piaras del país, por lo que no había ningún riesgo de contagio por consumir carne de cerdo. La CPM pidió a los consumidores exigir en sus compras carne de cerdo mexicano tipo TIF ya que esta carne se encuentra avalada por sistemas de producción y procesamiento bajo estrictos estándares de calidad.⁸

La Asociación de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos (AMVEC) del país, también levantó la voz, y su presidenta Dra. Laura Batista, le hizo llegar el día 24 de abril, un comunicado al Secretario de Salud Dr. José Ángel Córdova, donde le refutaba su comentario del día 23 de abril en el que el funcionario reportaba que “la presencia de infección por el virus de Influenza en humanos. Está siendo relacionado con cepas de influenza porcina”. En el escrito la Dra. Batista le informaba al funcionario que “hasta este momento, no se cuenta con evidencia de que la cepa presente en humanos tuviera ninguna relación con la especie porcina, ni hasta el momento se han reportado signos clínicos en granjas de cerdos de la República Mexicana”.⁸

En este comunicado, también se informaba que la carne de cerdo “sigue siendo producto inocuo y seguro, y que no representa ningún riesgo para la salud de la población toda vez que el virus de la Influenza no se mantiene viable en los tejidos y es destruido fácilmente por cualquier método de cocción o curado”.⁸

También la AMVEC, estuvo pugnando sobre la injusticia de denominar al padecimiento como “Influenza porcina”, y recomendó y exigió que dicha nomenclatura fuera cambiada, para evitar seguir provocando más confusión en la población, y evitar seguir haciendo más daño a la Industria porcina de México.⁸

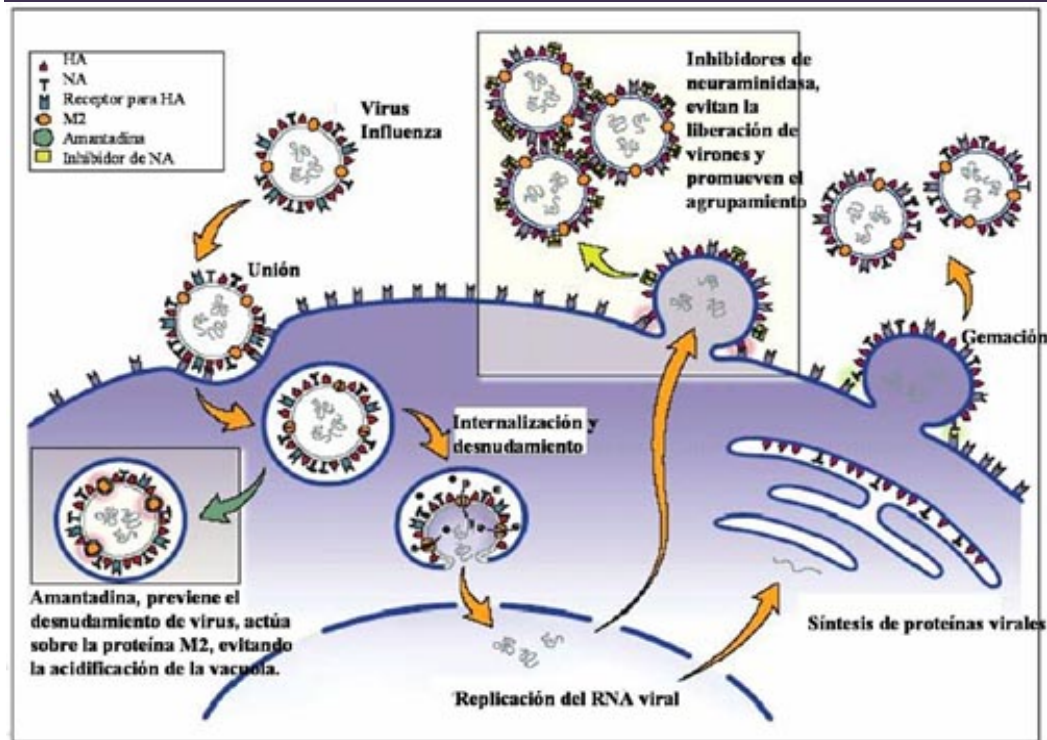
El Dr. Córdova, afirmaba ese mismo día, que la vacunación no era la forma más eficaz de combatir a la enfermedad, sino los antivirales Oseltamivir y Zanamivir, explicando que se tenía una cantidad suficiente, sin embargo remató con un desalentador mensaje “ojalá esto no tenga una agresión exponencial por que entonces, sí vamos a batallar”.⁸

Acción de los antivirales

Actualmente se dispone de dos grupos de antivirales con actividad frente al virus de la Influenza. En primer lugar, la amantadina y rimantadina, conocidos desde hace muchos años, y en segundo lugar, los inhibidores de la neuraminidasa, de incorporación más reciente.⁴⁴

Los primeros, interaccionan con la proteína M2 que forma los canales existentes a través de la membrana de envoltura del virus. Al interaccionar con ésta proteína, impiden el flujo de iones y con ello bloquean el cambio de pH necesario para que se produzca la fusión entre la envoltura del virus y la membrana de las vesículas endosómicas, requerida para que ocurra la liberación de las nucleocápsides en el citoplasma celular (**Figura 6**). El problema de estos antivirales, activos frente a cepas de Influenza A únicamente, es que desencadenan rápidamente la aparición de mutaciones. Las principales mutaciones descritas en la secuencia de aminoácidos de la proteína M2 del virus son las siguientes: L26I, V27G/A/I, A30S y S31N.⁴⁴

(Figura 6) Acción de antivirales frente a la partícula viral ⁴⁴



El segundo grupo de antivirales los constituyen los inhibidores de la neuraminidasa. Actualmente existen dos moléculas disponibles, zanamivir (Relenza®) y oseltamivir (Tamiflu®). El primero de ellos requiere ser administrado por vía inhalatoria y el segundo permite su administración oral. ⁴⁴

Estos antivirales actúan inhibiendo a la neuraminidasa vírica impidiendo que ésta facilite la interacción de la hemaglutinina con su receptor, y por otra parte que la neuraminidasa permita la liberación del virus desde la célula donde se ha replicado mediante la destrucción de las moléculas de ácido siálico. Por ahora, aunque es poco frecuente la existencia de mutaciones que condicionen la resistencia a este grupo de antivirales, éstos han comenzado a describirse. ⁴⁴

Estas mutaciones implican una sustitución de aminoácidos en la zona de la NA que interacciona con la molécula de oseltamivir, fundamentalmente los cambios H274Y, N294S y R292K. Las diferencias en los puntos de interacción entre las moléculas de éstos antivirales permiten que cepas resistentes a oseltamivir puedan ser sensibles a zanamivir.⁴⁴

Continuando con la cronológica el 24 de abril la Organización Mundial de la Salud enfatizaba que este padecimiento “altamente contagioso”, puede ser mortal y tiene propiedad pandémica, estableciendo a un Comité de Emergencia que apoyaría a México con envío de medicamentos y expertos para que estudiaran la situación. Por tratarse de un nuevo virus, la colaboración de la SSA, fue con expertos de Estados Unidos y Canadá para establecer las técnicas adecuadas e identificar con mayor velocidad los casos.^{133, 135}

Las cifras de ese día, fueron que en el D.F. aumento de 79 a 97 el número de pacientes ingresados a hospitales con los síntomas de influenza; en el Estado de México se mantuvo con 44 casos (3 muertos); en San Luis Potosí, los confirmados pasaron de 27 a 50, una tercera parte en estado grave (4 muertos). En Hidalgo, se confirmaron 20 casos. En Veracruz 4 casos y en Morelos 2.^{133, 135}

Para el 27 de abril, se informó de la propagación de la epidemia a más naciones, y se confirmaban 20 casos en Estados Unidos y 8 en España, con reportes también en Canadá, Nueva Zelanda, Australia, Escocia, Israel y Brasil. La OMS advirtió sobre la posibilidad de que este virus evolucionara y se volviera más peligroso, y concluyó que el brote de la influenza constituía “una

urgencia de alcance internacional en términos de salud pública". Pero decidió mantener el nivel 3 de alerta sobre un máximo de 6.

Nivel 3: La OMS decidió no elevar el nivel de alerta por pandemia mundial tras su primera reunión, el 25 de abril.¹³⁵ Un nivel de alerta 3 significa que se ha confirmado la presencia de un nuevo virus, pero que no hay evidencia de contagio de humano a humano, o bien éste es insuficiente para provocar epidemias a nivel de una comunidad. El nivel 3 lleva activado desde la crisis de la gripe aviar en 2006.^{133, 134, 135}

Después del segundo encuentro del Comité de Emergencia el 27 de abril, se elevó el nivel de alerta por pandemia a la Fase 4 ("Transmisión sostenida de humano a humano").^{133, 134, 135} Ésta implica brotes por toda la comunidad.¹³³

En México, según el Secretario Córdova se encuentra en su momento más culminante, e informa que las muertes pasaron de 103 a 149, con 1 995 afectados, por lo que se ordena la suspensión de clases en todo el país. Por su parte, en el D.F. se ordena el cierre de los 35 mil restaurantes de la capital, así como establecimientos mercantiles, centros nocturnos, bares y discotecas. También se cerraron museos, teatros, cines y bibliotecas, y en los estadios se desarrollaron eventos deportivos a puerta cerrada.⁸

Los noticieros destacan el número de muertos solamente sin mencionar que son la minoría ya que el lunes 27 de abril por la noche, eran el 7% (22) del total de hospitalizados con neumonía grave. Hay que destacar que de 1995 pacientes ingresados graves el 54% (1070) ya fue dado de alta.¹³⁶

Se supo por conocidos y familiares que tuvieron los mismos síntomas que desde noviembre del 2008 este problema comenzaba en México, pero no se reportaron los casos. Esta confusión siempre aparece en las epidemias cabe la pregunta ¿En verdad hay más casos? o ahora sí se reportan o detectan. ¹³⁷

En el aeropuerto de la ciudad de México, se fortalecen las medidas sanitarias de revisión, aunque los vuelos se mantienen de manera regular, a pesar de que varios países, instan a sus coterráneos a no viajar a México.⁸

China prohibió la importación de carne de cerdo procedente de México y EUA, ante la emergencia provocada por la “influenza porcina”.⁸

En tanto, criadores de cerdo mexicanos se quejaron de que “a raíz de que se informó de la emergencia por la “Influenza porcina” el consumo de la carne de puerco en el país ha bajado y se han visto afectados por la disminución de su precio”.⁸

Indicaron que buscarían del apoyo científico de las universidades para demostrar, una vez más, que el cerdo no es el causante de la influenza que afecta al país.⁸

El martes 28 de abril en EU el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades, USA (CDC) confirmó en el laboratorio 64 casos en humanos, ninguno había tenido contacto con los cerdos.⁸

En 10 estados de los EU desde diciembre del 2005 hasta febrero del 2009, se habían confirmado 12 casos de “influenza porcina” ^{14,138} de los cuales solo una persona había entrado en contacto con los cerdos. ¹⁴

Los científicos del USDA (Departamento de Agricultura de los Estados Unidos) y el CDC, dijeron que los virus de “influenza porcina” no son transmitidos por la carne de cerdo ni por la comida, por dos razones de suma importancia: los virus no se encuentran en la carne, y estos se destruyen fácilmente al entrar en contacto con el ambiente.^{138, 139, 140, 141}

La Organización Mundial de Porcicultores (ORNAPOR) informó que “en un solo fin de semana el precio de cerdo en pie disminuyó tres pesos y las ventas cayeron un 80%, las pérdidas económicas para las 1,187 unidades de producción de dicho animal en la ciudad de México se estima entre 1 y 2 millones de pesos diarios y explicó que se mantienen en una continua vigilancia epidemiológica en dichas unidades de producción donde existen 19 mil 564 cerdos, y en ninguno de ellos se ha registrado algún brote de la enfermedad”.⁸

Para el miércoles 29 de abril, el Secretario de Salud, dijo que la influenza no necesariamente “porcina”, había ocasionado 159 decesos de un total de 2,498 casos, y que las defunciones confirmadas por el virus, sólo eran 7, datos avalados por el CDC en 26 muestras mexicanas analizadas. En su exposición, dijo que 159 muertes eran derivadas de “casos sospechosos de neumonía atípica e insuficiencia respiratoria graves por influenza”, e informó que esta disparidad de las cifras, eran derivadas por la deficiencia de los servicios de salud de los estados.⁸

En Estados Unidos de lo 64 casos confirmados de Influenza A/H1N1, en 5 entidades, el presidente Barack Obama, solicitó fondos de emergencia para la compra de antivirales y trabajos de monitoreo. Por otro lado Argentina y Cuba, cancelan los vuelos con destino a México.¹⁴²

Este mismo día el Director General Adjunto en funciones de la Organización Mundial de la Salud, Dr. Keiji Fukuda, declaró: “Estamos acercándonos a la fase 5. Ahora, nuestra intención es tener la absoluta certeza de que tratamos con la transmisión sostenida en al menos dos o más países”¹⁴²

El 29 de abril, en un comunicado la SAGARPA, aseguró que “las granjas porcícolas del país están sujetas a las más estrictas medidas de inspección y que no existe ningún riesgo para la salud humana el consumo de la carne de cerdo”.⁸

En el Boletín UNAM-DGCS-256 Ciudad Universitaria publicado miércoles 29 de abril habló acerca de la declaratoria de la Organización Mundial de la Salud que escaló la epidemia de la ahora llamada influenza de “Norteamérica”, de la fase 4 a la 5 se había tardado, pero para México la situación sigue siendo la misma, dijo Malaquías López Cervantes, epidemiólogo de la Facultad de Medicina de la UNAM.

En la segunda emisión del programa *La influenza: las respuestas de la ciencia* que se transmitió por Radio y TV UNAM, López Cervantes dijo que mientras no se detengan los contactos humanos es difícil contener el contagio.

Al respecto, refirió que de hecho la fase 5 ya se había registrado, pues los contagios de humano a humano ya se habían reportado en al menos dos países de una misma región.

La OMS establece que en la fase 5: “Conglomerados grandes, pero la transmisión humano a humano continúa siendo localizada, sugiriendo que el virus se está adaptando a los humanos, pero aún no es totalmente transmisible

(riesgo sustancial de pandemia). Hay transmisión humano a humano en al menos dos países de la región de la OMS. Es una señal de que la pandemia es inminente y el tiempo para implementar medidas de mitigación es breve”.

Por su parte, Susana López Charretón, viróloga molecular del Instituto de Biotecnología de esta casa de estudios, señaló respecto a la eventual elaboración de una vacuna que “no podemos precipitarnos porque no serviría para resolver el problema. La cepa quizá ya mutó y por eso se está haciendo más evidente; estos virus replican rápido y muy mal, cometen muchos errores y ayudan a variarlos mucho. Tenemos que convencer al mundo entero de que la vacuna que se va a hacer va a proteger a todos y no sólo a México”, añadió.

En la emisión, Magdalena Escorcía Martínez, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, especialista en la influenza aviar, planteó que la Universidad Nacional tiene el equipo técnico-científico suficiente para dar el apoyo en caso de ser requerida.

Para el 30 de abril la OMS llama al mundo a activar programas de emergencia, y pone en fase 5 la alerta, lo que significa que la enfermedad a desarrollado focos autónomos en más de 2 países en una misma región, e informa que el virus se detectó en 10 países de varios continentes, por lo que el organismo declara una “señal muy fuerte de la inminente pandemia”. En su reporte la OMS desglosa que en EU se han confirmado 91 casos en México ¹¹⁷, Canadá 13, Gran Bretaña 5, España 4, Alemania y Nueva Zelanda 3, Israel 2 y Austria 1. Y decide llamar a la epidemia como “Influenza Humana”, en referencia al contagio de persona a persona.^{142, 143}

En México, se informa de la suspensión parcial de actividades no sustantivas, tanto de la administración pública federal como de los sectores privados a partir del 1 de mayo hasta el 5 de mayo, y dijo que en todo momento se garantizaría la producción y abasto de alimentos y medicinas, y la provisión de bienes y servicios indispensables para la población.¹⁴²

Funcionarios de La FAO determinaron que no existían evidencias hasta ese día de que existiera una conexión entre la enfermedad en humanos y los cerdos, ya que no había evidencias de que la cepa A/H1N1 se encuentra en estos animales.⁸

Por tal motivo, la Confederación de Porcicultores Mexicanos ungió al Congreso a que exhortara al Presidente Felipe Calderón a implementar acciones inmediatas que evite el desplome del sector; una de ellas, cambiar el nombre de “Influenza porcina”.⁸

La Secretaría de Agricultura aseguró que con los productores iniciarían una intensa campaña para desvincular esa carne de la influenza, tras advertir que “la producción nacional de la carne de cerdo es una garantía de calidad, sanidad e inocuidad”.⁸

Para el día 3 de mayo empieza una etapa de estabilización de la epidemia, según las autoridades del país, ya que el número de contagio es muy bajo y los ingresos a hospitales comienzan a disminuir.^{143, 146}

Organizaciones de porcicultores coincidieron en que para remontar la crisis del sector por haber denominado “erróneamente” durante una semana, a la influenza como “porcina”, se requiere de importantes apoyos gubernamentales.

“Es urgente una campaña de medios por parte de las Secretarías de Salud y Agricultura, en la que se explique la inocuidad de la carne de cerdo, así como recursos para repoblar con 60 mil vientres el hato porcino”, informaron.⁸

Para el día 4 de mayo, CDC informaba que posiblemente la nueva cepa del virus A/H1N1 no sea más peligrosa que las típicas gripes, pero indicaron que aún no ha pasado el peligro, por el impacto significativo en la salud de la gente, y la posibilidad de causar más muertes. También se informó que aunque existe una estabilización de la enfermedad, el virus se podría reactivar en otoño, volviendo de una forma más virulenta, ante la posibilidad de una combinación del A/H1N1 con el virus estacional.^{146, 147}

La AMVEC, en voz de sus directivos los doctores: Laura Batista y Marco Antonio Carvajal, indicaron que los criadores de cerdos redoblarían los sistemas de seguridad en sus granjas para evitar en lo posible el contacto humano.

El Dr. Carvajal Velázquez añadió que “la carne de cerdo que se produce en el país tiene un alto control de calidad”, e indicó que en las granjas localizadas en la Piedad, Michoacán, todos los trabajadores “deben ser desinfectados antes de ingresar a los corrales y portar mascarillas”.⁸

Para el día 5 de mayo, el gobierno Federal informó que debido a la confirmación de la tendencia a la baja de atención a los servicios de salud, a partir del día 6 se reanudarían totalmente las actividades económicas y las escolares serían en forma progresiva, el día 7 y el 11 de mayo.¹⁴⁶

El día 6 el CPM como la ORNAPOR, advirtieron que para que la porcicultura nacional se recupere del golpe provocado por la influenza del virus A/H1N1 deben cerrarse las fronteras para las importaciones durante los próximos 3 meses, lo que implicaría dejar de comprar 90 mil toneladas de productos, la mayoría provenientes de EUA. Pidieron a la SAGARPA que “establezca un programa de apoyo económico (pignoración), recibiendo en garantía las 30 mil toneladas de productos que se dejaron de vender en el mercado nacional (las cuales están en refrigeración) y mantener durante este mes la campaña de fomento al consumo de la carne de puerco”.⁸

El 14 de mayo se informó que el Ejército fue el primero en asumir acciones concretas para evitar el desplome del mercado nacional de carne de cerdo. La Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), dio instrucciones para que todas las regiones militares den prioridad a la compra de este producto y dupliquen la ración de ingesta por efectivo militar.⁸

De esta forma, los productores prevén que el consumo de carne de cerdo entre los integrantes del Ejército aumente hasta 3 kilos por mes por cada uno de los 203 mil 203 efectivos.⁸

En tanto, también se informó que el pleno de la Comisión Permanente del Congreso de la Unión aprobó el día 13 de mayo un punto de acuerdo del respaldo de la industria porcícola. Senadores y Diputados solicitaron al presidente Felipe Calderón que “instruya a las autoridades responsables a que de manera inmediata pongan en marcha las acciones de apoyo anunciadas a través de la Secretaría de Agricultura”. De igual forma, que “instruya a la Secretaría de Economía para que intervenga a favor de la comercialización de

la carne de cerdo nacional, al establecer de manera precisa las estrategias para ajustar los niveles de importación y brindar la seguridad de flujo comercial interno, para reactivar la cadena productiva porcícola”.⁸

Muchos perdieron en dinero y prestigio: los productores de cerdos por el nombre equivoco de la epidemia humana de Influenza, la que fue originalmente mal llamada “Influenza Porcina” a pesar de que ninguna pira del país hubiera sufrido una enfermedad de este tipo. Egipto anuló su ganadería porcina, que era importante a pesar de ser un país Musulmán. Hasta hubo un intento de llamarla “Influenza mexicana”, lo que hubiera sido desastroso y humillante para nuestro país.⁸

El 11 de junio del 2009, se adoptó la medida de declarar la fase 6 de alerta de pandemia, tras reuniones y consensos con equipos de científicos y los responsables de salud pública en los países afectados.¹⁴³ La OMS declaró que la fase 6 reflejaría el hecho de que la enfermedad está propagándose geográficamente de manera exitosa, pero este nivel de alerta no necesariamente indica cuán virulenta es.¹⁴⁴

Evolución de los casos diagnosticados por serología

A continuación (**Cuadro 6**) se exponen en un gráfico los datos que se han diagnosticado serológicamente (de forma exclusiva), y por tanto representa una proporción mínima de los infectados reales, que en los casos de epidemias se estiman según Enfermedades de Declaración Obligatoria, ya que no hay datos públicos a nivel mundial. Inicialmente la serología se realizaba de forma exhaustiva fuera de donde se inició la pandemia, pero a partir de la semana

octava, momento en el que la enfermedad alcanzó el nivel de pandemia, el diagnóstico serológico es una mínima parte de los casos, y por tanto no se puede establecer una relación entre el número de muertes y estos casos. Esto ocurrió en Estados Unidos y en México, lugares donde el estado de epidemia se declaró con anterioridad.^{145, 146}

Cuadro 6. Evolución al inicio de la pandemia (muertes / casos confirmados por laboratorio)¹⁴⁵

1ªS - 24/04/09	0	25
2ªS - 01/05/09	10	367
3ªS - 08/05/09	46	2.500
4ªS - 15/05/09	65	7.520
5ªS - 22/05/09	86	11.168
6ªS - 29/05/09	99	15.510
7ªS - 05/06/09	125	21.940
8ªS - 12/06/09	145	29.669
9ªS - 19/06/09	180	44.287
10ªS - 26/06/09	263	59.814
11ªS - 03/07/09	382	89.921
13ªS - 22/07/09	816	134.503
15ªS - 31/07/09	1.154	162.380
16ªS - 13/08/09	1.799	182.166
18ªS - 23/08/09	2.185	209.438
19ªS - 30/08/09	2.837	254.206
20ªS - 06/09/09	3.205	277.607
21ªS - 13/09/09	3.486	296.471
22ªS - 20/09/09	3.917	318.925
23ªS - 27/09/09	4.108	343.298
24ªS - 04/10/09	4.525	378.223
25ªS - 11/10/09	4.735	399.232
26ªS - 18/10/09	4.999	414.945
27ªS - 25/10/09	5.712	441.661
28ªS - 01/11/09	6.071	482.300
29ªS - 08/11/09	6.260	503.536
30ªS - 15/11/09	6.770	525.060
31ªS - 22/11/09	7.826	622.482
32ªS - 29/11/09	8.768	(dato-no-facilitado)
33ªS - 06/12/09	9.596	(dato-no-facilitado)
34ªS - 13/12/09	10.582	(dato-no-facilitado)
35ªS - 20/12/09	12.799	(dato-no-facilitado)
37ªS - 03/01/10	13.554	(dato-no-facilitado)

Datos oficiales publicados por la OMS
Con confirmación serológica a 3 de enero de 2010

Para la protección de humanos y el suplemento de alimentos la AASV (American Association of Swine Veterinarians) hizo un aviso a todo el personal que trabaja en la producción industrial de cerdos contra la influenza estacionaria y contra cualquier otro tipo de virus de Influenza tipo A que vaya a emerger recomendando:

- Los dueños de cerdos facilitarán y darán soporte financiero a los trabajadores para la vacunación contra la influenza estacional.
- Todo el personal asociado con la producción de cerdos en EUA deben darle mayor prioridad contra cualquier virus de influenza nunca antes visto que emergiera en las poblaciones humanas.
- Todo el personal asociado con la producción de cerdos intensificará la higiene y bioseguridad.¹⁴⁷

Recomendaciones para la vacunación de influenza en cerdos

- Vacunación en cerdos contra el virus de influenza pandémico AH1N1 2009 solo si la evidencia científica demuestra que ésta reduce los daños del virus y la posibilidad de transmisión del cerdo al personal de producción.
- El incremento financiero y las investigaciones en el desarrollo y la introducción de un nuevo método de vacunación de manera rápida, segura y efectiva contra nuevos virus de influenza no minimiza el riesgo de transmisión inter-especies y ni superará la inmunidad materna.
- El incremento financiero y la investigación sobre la utilización de tecnología como la cormatrix que son capaces de actualizar rápidamente las vacunas de la influenza incorporando las cepas emergentes,

favorece la protección cruzada contra múltiples cepas de influenza facilitando el desarrollo de una vacuna diferencial.¹⁴⁷

La vacunación ha sido una herramienta muy utilizada para el control de las enfermedades críticas de Influenza en humanos. Sin embargo, este es un dato contradictorio con respecto al uso de vacunas de virus inactivado para cerdos actualmente disponibles para controlar el contagio y transmisión de Influenza entre cerdos.¹⁴⁷

La ASSV recomienda:

- El desarrollo de un sistema modelado por la OMS para la selección de cepas que facilite la producción nacional o regional de vacunas contra la influenza porcina.
- Incrementar el fondo del gobierno e infraestructura para apoyar la vigilancia de cepas de influenza porcina y el desarrollo de vacunas para disminuir los riesgos por tal enfermedad.
- Las Universidades, laboratorios de diagnóstico y organizaciones comerciales invitan a los dueños de material genético de Influenza para proponer la producción de un programa nacional de vacunación de influenza en cerdos.¹⁴⁷

CONCLUSIONES

Desde su aparición en la historia la influenza ha tenido considerable atención por los problemas ocasionados en materia de Salud Pública alrededor del mundo. Ésta enfermedad día a día genera información abundante en mayor medida acerca de su habilidad de recombinación en sus diferentes huéspedes; su capacidad de adaptación y la facilidad con que puede ser transmitida e infectar a sus hospedadores nos demuestra que es una enfermedad en constante movimiento por lo cual no se le puede ignorar, ya que conforme pasa el tiempo y hay cambios génicos y antigénicos el virus incrementa proporcionalmente su virulencia y la consecuente baja respuesta protectora de los afectados. Por tal motivo, la importancia de contar con métodos diagnósticos específicos y rápidos como el RT-PCR o las pruebas rápidas de campo como la inmunocromatografía.

Las características de supervivencia viral en el medio ambiente han tenido impacto en la epidemiología de la enfermedad, por lo que se encontró una cuantiosa información acerca de ésta.

La aparición de cepas atípicas puede impactar en el diseño y uso de vacunas contra influenza y potencialmente afectar sobre la habilidad para diagnosticarla. Actualmente se cuenta con varios tipos de vacunas las cuales ofrecen la mejor alternativa para el control atenuando la infección, se puede señalar que la mejor vacuna es la realizada con el tipo de virus circulante, además de las pertinentes medidas de control dentro de nuestras instalaciones para advertir la aparición de la enfermedad.

Durante la recopilación bibliográfica se justificó la importancia de hacer un análisis de la información porque al ser esta enfermedad una zoonosis, además de antropozoonosis, es un notable problema en Salud Pública y Animal. Cabe enfatizar que las prácticas sanitarias de separación, eliminación, control de ingreso, además del uso de tratamientos y medidas profilácticas específicas, como la vacunación entre otras, han contribuido en reducir e incluso hacer desaparecer algunas enfermedades infecciosas, sea a niveles locales, de áreas, países, continentes e incluso mundialmente, como en el caso del pasado brote de Influenza humana A/H1N1, que adoleció a toda la humanidad trayendo consigo educación masiva de la población, política de los gobiernos para enfrentar nuevas emergencias, obtención de recursos económicos para atender las soluciones, solidaridad entre los diferentes entes estatales y medios de comunicación, además de muertes, destrucción, pánico y pérdidas económicas considerables para la porcicultura, todo esto producido por la ignorancia, falta o mal información y la malinterpretación de la misma.

Es importante reconocer que la Organización Mundial de la Salud ha establecido una red de trabajo a nivel mundial para el seguimiento de la Influenza, con apoyo en laboratorios interesados en salud humana y por otros enfocados al control veterinario de la influenza animal como la FAO y la OIE. Aunque lo más pertinente sería poner el respectivo interés en Salud Animal ya que vivimos en una simbiosis humano-animal en la que lo que afecta a uno va adolecido por el otro y sería conveniente respetar el sacrificio que hacen los animales por nosotros pagando con un poco de respeto e interés por su bienestar y reputación.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordero, M. Crónicas de Indias. Ganadería, Medicina y Veterinaria. España: Junta de Castilla y León, 2001: 163-164.
2. Márquez, MA. Epizootias, Zoonosis y Epidemias. El Intercambio de Infecciones y Parasitosis entre el Viejo y Nuevo Mundo (tesis doctoral). España: Universidad de León, 2006: 120-124.
3. Alianza Universidad. Cartas particulares de Colón y relaciones coetáneas. Madrid, 1984: 173.
4. Taylor, DJ. Enfermedades del cerdo. 2ª ed. México: Manual moderno, 1992: 46-49
5. Influenza: Pigs, People and Public Health. Public Health Fact Sheet. Vol 2, No. 8. January, 2004. www.aasv.org. Página de: American Association of Swine Veterinarians.
6. Plonaint, H. Manual de las enfermedades del cerdo. 2ª ed. Zaragoza, España: Acribia, S.A., 2001: 129-131
7. Torres, RJ. Muestreo serológico a nivel de rastro para detectar anticuerpos contra el virus de influenza porcina (tesis de licenciatura). D.F. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 1992.
8. Informe especial: Influenza A H1N1. Los Porcicultores y su entorno, 2009 May-Jun: 69: 4-16
9. García M, Mercado C, Martínez R, Rosales F, García A. Determinación de los títulos de anticuerpos conferidos por una vacuna comercial para influenza porcina en hembras de pie de cría con una y dos aplicaciones. Memorias de XIX Congreso Nacional de 2007 "Dr. Abel Ciprian Carrasco"

- julio 25-28; Querétaro (Querétaro) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2007: 234.
10. Brown GB, McMillen JK: Maxi Vac TM-FLU: evaluation of the safety and efficacy of a swine influenza vaccine. Proc AASP 1994: 37.
 11. Morilla, GA. Manual para el control de las enfermedades infecciosas de los cerdos. 2ª ed. México, D.F: Manual Moderno, 2005:217-230
 12. USDA statement: Agriculture Vilsack Regarding Human Cases of swine Influenza A (H1N1). www.aasv.gov/2009/04/0130.xml
 13. WHO Expert Says No Risk of Swine Flu from Pigeat. Reuters citado por Feedinfo News Service 27-04-09. Centro Documental Euro-Nutec.
 14. Carta a Dr. José Ángel Córdova Villalobos. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC. www.amvec.org 24-04-09.
 15. Swine influenza Virus in Humans. www.aasv.org Página de: American Association of Swine Veterinarians.
 16. Swine Influenza Viruses: A North American Perspective
 17. Dorset M, McBryde CN, Niles WB. Remarks on "Hong flu". J Am Vet Med Assoc, 1992: 62: 162-171
 18. Mc Bryde CN. Some observations on "Hong flu" and its seasonal prevalence in Iowa. J Am Vet Med Assoc, 1927: 71:368-377.
 19. Mc Bryde CN, Niles WB, Moskey HE. Investigations on the transmission and etiology of Hong flu. J Am Vet Med Assoc, 1928: 73:331- 346.
 20. Shope RE. Swine Influenza. Filtration experiments and etiology. J exp Med, 1931: 54:3/3- 385.

21. Harnach R, Hubik R, Chvatal O. Isolation of the virus of swine influenza in Czechoslovakia. *Cas Ceskoslov Vet*, 1950;5:289.
22. Blackemore F, Gledhill A W. Some observations on an outbreak of swine influenza in England. *Vet Rec* 1941; 53: 227-230
23. Kaplan MM, Payne AMM. Serological survey in animals for type A influenza in relation to the 1957 pandemic. *Bull WHO*, 1959; 20:465-488.
24. Nardelli L, Pascucci S, Gualandi GR, Loda P. Outbreaks of classical swine influenza in Italy in 1976. *Zentralbl Veterinärmed (B)*, 1978; 25:853-857.
25. Vandeputte J, Pensaert M, Castryck F. Serologische diagnose en onderzoek naar verspreiding van het varkesinfluenzavirus in België. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 1980; 49:1-7
26. Ottis K, Bollwahn PA, Heinritzi K. Ausbruch von Schweineninfluenza in der Bundesrepublik Deutschland: Klinik, Nachweis und Differenzierung. *Tierärztl Umschau*, 1981; 36:608-612
27. Sorensen KJ, Hoyr PD, Roensholt L, Hage L, Westergaard JM, Pedersen KB. Influenza hos svin i Danmark. *Dan Veterinaertidsskr*, 1981; 64:826-829.
28. Gourreau JM, Kaiser C, Valette M, Douglas AR, Labie J, Aymard M. Isolation of two H1N2 influenza viruses from swine in France. *Arch Virol*, 1994; 135:365-382
29. Masurel N, Boer GF, Anker WWJ, Huffels ADNHJ. Prevalence of influenza viruses A-H1N1 and H3N2 in swine in the Netherlands. *Comp Immun Microbiol Infect dis*, 1983; 6:141-149.
30. Sinnecker H, Sinnecker R, Zilske E, Strey A, Leopoldt D. Influenzavirus A/ swine- Ausbrüche bei Hausschweinen und Antikörperbefunde in

Humanseren. Zentralbl Bakteriell Parasitenkd infectionstr Hyg Abt 1: Orig Reihe A 1983: 255:209-213.

31. Martinsson K, Klingeborn B, Rockborn G. Utbrott av influensa suis i Sverige. Sven veterinartidning, 1983: 35:37.
32. Hsu FS, Joseph RL, Chang CR, Chen WF, Chou NY. An epizootic of swine in Taiwan. Proc Int Congr Pig Vet Soc, 1976: 4:16.
33. Pesaert M, Ottis K, Vandeputte J, Kaplan MM, Bachman PA. Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential for man. Bull WHO, 1981: 59:75-78
34. Roberts DH, Cartwright SF, Wibberley G. Outbreaks of classical swine influenza in pigs in England in 1986. Vet Rec, 1987: 121:53-55.
35. Palacios J, Carreón N, Chapa-Bezanilla J, Pacheco R. Análisis comparativo del diagnóstico serológico de influenza porcina en México utilizando 3 antígenos diferentes de los serotipos H1N1 y H3N2 en la prueba de inhibición de la hemoaglutinación contra la prueba de ELISA. Memorias de XLI Congreso Nacional de 2006 "Dr. Juan José Maqueda Acosta" agosto 16-19; Ixtapa (Guerrero) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2006:87-88
36. Brown IH, Harris PA, Alexander DJ. Serological studies of influenza viruses in pigs in Great Britain, 1991-2. Epidemiol Infect, 1995: 114:511-520.
37. Kundin WD. Hong Kong A2 influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan. Nature, 1970: 228, 857
38. Kida H, Shortridge KF, Webster RG. Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China. Virol, 1988: 162(1):160-166.

39. Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs
Veterinary Microbiology, 2000: 74: 29-46
40. Jiménez L, Mercado C, Carreón R, Herradora M. Determinación de anticuerpos contra el virus de H3N2 en cerdos de diferentes sistemas de producción en México. Memorias de XLI Congreso Nacional de 2006 "Dr. Juan José Maqueda Acosta" agosto 16-19; Ixtapa (Guerrero) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2006: 200.
41. Morilla A, Jeffrey J, Kyoung-Jin Yoon. Enfermedades víricas emergentes. Multimedia Ediciones veterinarias: Edición Española, 2004: 29-35
42. Straw EB, Silve D Allaire, Mengeling LW, Taylor. DJ. Diseases of swine. 9^a ed. Iowa: States Press Iowa, 2005: 469-482.
43. Straw EB, Sylvie D Allaire, Mengeling LW, Taylor DJ. Enfermedades del cerdo, 8^a ed. Buenos Aires Argentina: Intermedica, 2000: I: 161-169.
44. Grisolfá S, La gripe aviaria: Un reto de Salud Pública, Ediciones Universidad de Castilla-La Mancha Cuenca, 2006: 57-83
45. Swayne D, Avian Influenza, Blakwell Publishing, Iowa USA, 2008: 3-40
46. Brown IH. Epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. Vet Microbiol 2000: 74:29-46.
47. Easterday BC, Murphy BR, Mc Gregor .Infection and vaccination of pigs with influenza A/New Jersey/8/76(Hsw1N1.) virus. J Infect Dis, 1977: 136(Suppl):699-702.
48. Arbeláez A, Calderón D, Rincón M, Lora A, Marcela Mercado. Improvement of two diagnostics methods for detection of influenza swine virus. Revista de la Facultad de Ciencias. 2008: 13: 65-74

49. Stine D, Anderson G, Liem A, Keil D, McCorkendale D. Recent observations of swine influenza disease and prophylaxis in US swine herds. Memorias de XXXXVII Congreso Nacional de 2002; Pto. Vallarta (Jalisco) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2002: 43-46.
50. Dea S, Bilodeau R, Sauvageau C, *et al.* Antigenic variant of swine influenza virus causing proliferative and necrotizing pneumonia in pigs. *J Vet Diagn Invest*, 1992; 4:380-392
51. García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud publica de México*, 2006; 48: 244-267
52. Li H, Yu K, Xin X, Yang H, Li Y, Qin Y, Bi Y, Tong G, Chen H. Serological and virologic surveillance of swine influenza in China from 2000 to 2003. *International Congress Series 2004*: 1263: 754-757.
53. Xu C, Fan W, Wei R, Zhao H. Isolation of swine influenza recombinant A/Swine/Shandong/1/2003 (H9N2) virus. *Microbes and infection*, 2004; 6: 919-925.
54. Haesebrouck F, Biront P, Pensaert MB, Leunen J. Epizootics of respiratory tract disease in swine in Belgium due to H3N2 influenza virus and experimental reproduction of disease. *Am. J. Vet. Res*, 1985; 46: 1926-1928.
55. Gramer M, Influenza virus: Basic Virology. Pigs, people and poultry: Influenza as a zoonotic agent. BISA 2008. Internal document
56. Choi, *et al.*: Virologic investigation of different subtypes of swine influenza virus infection in US swine farms. *IPVS 2002*; 17 (1): 176

- 57.** Golinar OI, Valenak Z. Detection of Swine Influenza virus antigenic in Slovene herds whit SIV antibodies. *Memorias de Procedings of the 20th IPVS congress, Durban, South Africa, 2008: 17*
- 58.** Swenson S, Landgraf J, Killian ML, Shu B, Lindston S, Yu X, Klimov A, Vincent A, Zhang Y, Bowman A. Swine influenza virus infection of pigs and people at a country fair. *Memorias de Procedings of the 20th IPVS congress, Durban, South Africa, 2008: 18*
- 59.** Diosdado *et al.*: Frecuencia de anticuerpos contra el virus de la influenza A en cerdo de granjas de ciclo completo. *Mem reunión Nac InvestPecuaria, México: 1995; 127*
- 60.** Richards *et al.*: The prevalence of antibodies to swine influenza virus (H1N1) in Ontario pig farms. *Proc AASV 2002; 33:61.*
- 61.** Rosales, F.; García-Rendón, A.; Espejo, R.; Mercado, C.; Aguilera, A. Influenza porcina; Estimulo de anticuerpos de 2 vacunas comerciales (H1N1 + H3N2) y uso de 2 sistemas de vacunación en primovacunación de cerdas de reemplazo; *Memorias de XXII Congreso Nacional de 2007; Querétaro, Taro: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2007: 244.*
- 62.** Madec F, Gourreau JM, Kaiser C, Le Dantec J, Vannier P, Aymard M. Etude de la persistance d' une activité du virus gripal H1N1(Swine) dans les élevages porcins en dehors des phases épidémiques. *Comp Immun Microbiol Infect Dis 1985 ; 8 :247-258.*
- 63.** Sánchez BJI, Gutiérrez DR, Macias M, Avalos GP, Trujillo OME, Segalés J, Ramírez MH. Comparación serológica de anticuerpos frente a PCV2 e influenza porcina subtipos H1N1 y H3N2, en cerdos del bajo mexicano;

Memorias de XXLIII Congreso Nacional 23 al 26 de julio 2008 Morelia, Michoacán: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2008: 219

64. Gorman OT, Bean WJ, Kawaoka Y, Donatolli I, Guo YL, Webster RG. Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical swine viruses. *J. Virol* 1991; 65: 3704-3714.
65. Ludwig S, Stitz L, Planz O, Van H, Fitch WH, Scholtissek C. European swine virus as possible source for the next influenza pandemic. *Virology* 1995; 212: 555-561
66. Bruce H, Janke DVM. Classic swine influenza. *Large animal practice*. 1998: 14
67. Kundin WD, Easterday BC. Hong Kong influenza infection in swine: experimental and field observations. *Bull. World Health Organization* 1972; 47: 489-491
68. Brown IH, Harris PA, Alexander DJ. Serological studies of influenza viruses in pigs in Great Britain 1991-92. *Epidemiol Infect.* 1995b; 114: 511-520.
69. Kluska V, Mcku M, Mensik J. Evidence for pig influenza virus antibodies in humans. *Ceskoslovenska Pediatrie* 1961; 16: 408-411.
70. Schnurrenberger PR, Woods GT, Martin RJ. Serologic evidence of human infection with swine influenza virus. *Am. Rev. Respiratory Dis* 1970; 102: 356-361
71. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-179

- 72.** Janke BH. The significance of antigenic variation in swine influenza virus for serodiagnosis. Proceedings, Swine Disease Conference for Swine Practitioners, Iowa State University, Ames, IA, 1997: 7-14.
- 73.** Olsen CW, Swayne D, Subbarao K. Epidemiology and control of human and animal influenza. In Contemporary Topics in influenza Virology. Y Kawaoka, ed. Norwich: Horizon Scientific Press (in press); 2005
- 74.** Bikour M, Frost EH, Deslandes S, Talbot B, Elazhary Y. Persistence of a 1930 swine influenza A(H1N1) virus in Quebec. J Gen Virol 1995a; 76(10): 2539-2547.
- 75.** Sholtisek C, Burger H, Kistner O, Shortridge KF. The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. Virology 1985; 147: 287-294.
- 76.** Catrucci MR, Donatelli I, Sidoli L, Barigazzi G, Kawaoka Y, Webster RG. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. Virology 1993; 193: 503-506.
- 77.** <http://www.sanidadanimal.info/cursos/inmuno2/ca073.htm>
- 78.** Tizard, I. R. , Inmunología veterinaria, Ed. McGraw-Hill Interamericana; 6ª ed: 2002
- 79.** Berríos Etcheagaray, Patricio. Vacunas no tradicionales y nuevas tecnologías aplicadas en su preparación. *Rev Tecno Vet* : 2001; 2
- 80.** Piñón A, Oropesa S, Aragonés C, Galindo B, Acosta B, Hernández B. Influenza y vacunación. *Rev Biomed* 2005; 16:45-53
- 81.** Straw EB, D'Allaire S, Mengeling LW and Taylor JD. Diseases of swine. 2000: 277-290.

- 82.** Avalos GP, Mendoza ES, Macias M, Trujillo ME, Sánchez JI. Seroprevalencia del virus de influenza porcina en el bajío de la Republica Mexicana. Memorias de XLIII Congreso Nacional de 2008 “Dr. Alberto Stephano Hornedo” julio 23-26; Morelia (Michoacán) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2008: 170.
- 83.** Sánchez MD, Carreón NR, Palacios AJM, Detección del virus de influenza porcina utilizando una prueba rápida de campo y el aislamiento en cultivo celular en una granja no vacunada en México; Memorias de XXLI Congreso Nacional 23 al 26 de julio 2008 Morelia, Michoacán: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2008: 221
- 84.** Erikson G, Rapp –Gabrielson V, Jackson T, EEdy B, Gergen L, Bennett K, Velek K. 2002. Duration of HI and ELISA antibodies following vaccination against SIV. Proc IPVS Ames, Iowa: 2002: 1-18
- 85.** Loeffen WLA, Heinen P, Bianchi ATJ, Hunneman WA, Verheijden JHM. Effect of maternally derived antibodies on the clinical sing and immune response in pigs after primary and secondary infection with an influenza H1N1 virus. Vet Immunol Immunopathol 2003; 92: 23-35.
- 86.** Carreón R, Chapa-Bezanilla J, Martínez OC, Pacheco R, Palacios JM. La infección por virus de influenza porcina en México. Memorias de XL Congreso Nacional de 2005 julio 25-29; León (Guanajuato) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2005: 198
- 87.** Franck, F. Virologia Veterinaria Edit. Acribia. 2da edic. 1992 pp 490-495

- 88.**Palacios JM. Epidemiología de la influenza porcina. Acontecer porcino. 2009; 96: 12-14.
- 89.**Brown IH, Done SH, Spencer YI, Cooley WA, Harris PA, Alexander DJ. Pathogenicity of a swine influenza H1N1 virus antigenically distinguishable from classical and European strains. Vet Rec 1993a; 132:598-602.
- 90.**Madec F, Kaiser C, Jestin A, Gourreau J-M, Vannier P, Kobisch M, Madec F, Aymard M. Les syndromes grippaux en porcherie d'engraissement : enquête "flash" relisée en Bretagne. Courte Commun Le Point Veterinaire 1987 ; 19 :654-659.
- 91.** Van Reeth K, Pensaert MB. Porcine respiratory coronavirus mediated interference against influenza virus replication and disease after swine influenza virus replication in the respiratory tract of feeder pigs. Am J Vet Res 1994; 55:1275-1281
- 92.**Houben S, Van Reeth K, Peansert MB. Pattern of infection with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus on swine farms in Belgium. J Vet Med B 1995; 42:209-215.
- 93.**Haesbrouck F, Peansert M. Effect of intratracheal challenge of fattening pigs previously immunized with an inactivated influenza H1N1 vaccine. Vet Microbiol 1986; 11:239-249.
- 94.**Morin M, Girard C, Elazhary Y, Fajardo R, Drolet R, Lagace A. Severe proliferative and necrotizing pneumonia in pigs: A newly recognized disease. Can Vet J 1990; 31:12
- 95.**Done SH, Spencer YI, Brown IH, Higgins R, and Hannam DA. Natural swine influenza virus (A/swine/Eng/195852/92) infections in pigs in the UK:

Morphology, immunocytochemistry and aging of lesions. Proc Int Congr Pig Vet soc 1994; 13:103

96. Bachman PA. Swine influenza virus. In Virus Infections of Porcines. Amsterdam: MB Pensaert, Elsevier Science 1989: 193-207.
97. Urman HK, Underdahl NR, Young GA. Comparative histopathology of experimental swine influenza and virus pneumonia of pigs in disease-free, antibody-devoid pigs. Am J Vet Res 1958; 19: 913-917
98. Van Reeth K, Naumawinck H, Peansert M. Dual infections of feeder pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: a clinical and virological study. Vet Microbiol 1996; 48:325-335.
99. Van Reeth K, Naumawinck H, Peansert M. Bronchoalveolar interferon- α , tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and inflammation during acute influenza in pigs: a possible model for humans? J Infect Dis 1998; 177:1076-1079
100. Carreón R. Diagnostico de influenza porcina, una necesidad actual. Los porcicultores y su entorno. 2005, 45 Mayo-Junio: 56-62.
101. Ryan- Poirier KA, Katz JM, Webster RG, Kawaoka Y. Application of Directigen FLU A for the detection of influenza A virus in human and nonhuman specimens, J Clin Microbiol 1992; 30: 1072.1075
102. Lozano HMA, Mercado GC, Carreón NR, Jiménez NJL. Evidencia serológica de los subtipos H1N1 y H3N2 del virus de Influenza Porcina en tres diferentes sistemas de producción en México. Memorias de XLI Congreso Nacional de 2006 "Dr. Juan José Maqueda Acosta" agosto 16-19;

Ixtapa (Guerrero) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2006: 251

- 103.** Beltrán FR, Sánchez BJI, Herradora LMA, Martínez RR, Trujillo OME. Monitoreo del virus de influenza porcina en una granja de ciclo completo mediante el uso de las técnicas de IH y PCR múltiple, Memorias de XXLI Congreso Nacional 23 al 26 de julio 2008 Morelia, Michoacán: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2008: 228
- 104.** Beltrán, F.R., Trujillo, O.M.E., Martínez R.R., Sánchez, B.J.I. Identificación del virus de influenza porcina subtipos H1N1 y H3N2 mediante RT-PCR., Memorias de XXII Congreso Nacional Querétaro, Taro: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2007: 190
- 105.** Carreón NR, Palacios AJM, Sánchez MD. Evaluación de una prueba rápida de Inmunocromatografía para el diagnóstico del virus tipo A de influenza porcina, Memorias de XXIII Congreso Nacional 23 al 26 de julio 2008 Morelia, Michoacán: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2008: 172
- 106.** Sánchez MD, Carreón NR, Palacios AJM. Detección del virus de influenza porcina utilizando una prueba rápida de campo y el aislamiento en cultivo celular en una granja no vacunada en México., Memorias de XXIII Congreso Nacional 23 al 26 de julio 2008 Morelia, Michoacán: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2008: 221
- 107.** Madec F, Gourreau JM, Kaiser C, Le Dantec J, Vannier P, Aymard M. The persistence of activity of H1N1 (swine) influenza virus in pig breeding

- units during non-epidemic phases. *Com Immunol Microbial Infect Dis* 1985; 8: 247-258
- 108.** Thaker B. Vaccination strategies for swine influenza virus. *Proc AD Leman Swine Conf* 2000: 21-25
- 109.** Haesebrouck F, Biont P, Peansert MR, Leuven J. Epizootics of respiratory tract disease in swine in Belgium due to H3N2 influenza virus and experimental reproduction of disease. *Am J Vet Res* 1985; 46:1926:1928.
- 110.** Vandeputte J, Brun A, Duret C, Haesebrouck F, Devaux B. Vaccination of swine against H3N2 influenza using a Port Chalmers/1/73 vaccine. *Proc Congr In Pig Vet Soc* 1986: 219
- 111.** Carreón R, Palacios JM, Pérez M, Haro M. Detección de anticuerpos contra el virus de influenza porcina subtipo H1N1 variante en sueros porcinos. *Memorias de XLII Congreso Nacional de 2007 "Dr. Abel Ciprian Carrasco"* julio 25-28; Querétaro (Querétaro) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2007: 228.
- 112.** Jee Hoon L, Gramer M, Han Soo Joo. Efficacy of swine influenza A virus vaccines against an H3N2 virus variant. *Can J Vet Res* 2007; 71:207-212
- 113.** Rapp-Gabrielson VJ, Gergen LR, Eddy BA, Wasmoen TL, Lechtenberg KF, Hanna M. Efficacy and safety of Maxivac M+, a combination swine influenza vaccine, killed virus- *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterin. *Proc Am Assoc swine Pract.*2000: 201-205.

114. Erikson G, Rapp –Gabrielson V, Jackson T, EEdy B, Gergen L, Bennett K, Velek K. Duration of HI and ELISA antibodies following vaccination against SIV. Proc IPVS Ames, Iowa 2002; 1:180.
115. Rosales F, Vargas A, Mendoza S, Mercado C, Magallón L, Aguilera A, Aguilar F, Martens M. Inmunogenicidad al subtipo H1N1 del virus de la influenza porcina después de la vacunación bivalente (inactivada) y el papel de los anticuerpos maternos a 3 edades de vacunación. Memorias de XLII Congreso Nacional de 2007 “Dr. Abel Ciprian Carrasco” julio 25-28; Querétaro (Querétaro) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC, 2007: 195
116. Olsen CW. DNA vaccination against influenza viruses: A review with emphasis on equine and swine influenza. Vet Microbiol 2000; 74:149-164
117. Swine Flu Cases Without Swine exposure. Amesh Adalja. University of Pittsburgh Medical Center. Center for Biosecurity. April 24, 2009.
118. Kuurt J, Isselbacher E, Braunwald H. *Principios de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill-Interamerican de España. ISBN 1994; 84-488-0069-X.
119. McNeil Jr, Donald G. Flu Outbreak Raises a Set of Questions, *New York Times* 2009 abril 26
120. Mark S. US, Mexico battle deadly flu outbreak, *Associated Press* 2009 abril 25
121. Brown David. US Slow to Learn of Mexico Flu, *Washington Post* 2009 abril 26
122. Mike S. Officials alert doctors after 2 California children infected with unusual swine flu, *Associated Press* 2009 abril 24

123. Brown D. New Strain of Swine Flu Investigated: Two Children in San Diego Area Had No Contact with Pigs, *Washington Post*, 2009 abril 22
124. Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quinones-Falconi F, Bautista E, Ramírez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza a (H1N1) in México. *N Engl J Med* 2009;361:680-689
125. El virus mutó en mujer de Oaxaca. *El Universal*. 2009 abril 27
126. Orsi P. México says suspected swine flu deaths now at 149, *Associated Press* 2009 abril 28
127. Brown D. US Slow to Learn of Mexico Flu, *Washington Post* 2009 abril 26
128. Grippe porcine: México sous tension, le monde en alerte - Yahoo! Actualités. *Fr.news.yahoo.com* 2009 abril 27
129. Q&A: Swine flu. *BBC News* 2009 abril 21
130. Influenza-Like Illness in the United States and Mexico. Página de la *World Health Organization* 2009 abril 24
131. Exclusive: Interview With Head of Mexico's Top Swine Flu Lab, *Washington Post* 2009 abril 21
132. Fase actual de alerta de pandemia según la OMS. Página de la *World Health Organization* 2009 abril 26
133. Mexico Takes Powers to Isolate Cases of Swine Flu, *The New York Times* 2009 abril 25
134. Suspected Mexico flu toll hits 81, *BBC* 2009 abril 26

135. Anuncia José Ángel Córdova que ya suman 149 decesos por el posible contagio de la influenza porcina, www.exoline.com.mx/diario/noticia/primera 2009 abril 27
136. Amesh A. Swine Flu Cases without Swine exposure. University of Pittsburgh Medical Center, Center for Biosecurity 2009 abril 24
137. Síntomas de la Influenza porcina
www.exoline.com.mx/diario/noticia/primera 2009 abril 27
138. Swine Influenza Flu CDC (Center for Disease Control and Prevention). Actualización: 26 abril, 2009 01:00 ET. www.aasv.org Página de American Association of Swine Veterinarians.
139. USDA statement: Agriculture Vilsack Regarding Human Cases of Swine Influenza A (H1N1). www.usda.gov/2009/04/0130.xml
140. Swine Influenza Virus un Humans. www.aasv.org. Página de American Association of Swine Veterinarians.
141. WHO Expert Says No Risk of Swine Flu from Pigeat. Reuters citado por Feedinfo News Service. Centro Documental Euro-Nutec 2009 abril 24
142. WHO considers raising alert level, *Globe and Mail* 2009 abril 29
143. El nivel de alerta de pandemia de gripe se eleva de la fase 5 a la fase 6, *Globe and Mail* 2009 junio 11
144. OMS subió a nivel 6 su alerta de la nueva gripa, que se convirtió en pandemia, *El Universal* 2009 junio 11
145. Los casos confirmados mediante laboratorio es un indicador para ver la evolución del virus que no se hace a todos los casos con sospecha de gripe. De forma genérica una vez declarada la pandemia se realiza a los que evolucionan mal y requieren ingreso o valoración hospitalaria, a los

que surgen en brotes en instituciones y los detectados por la Red de médicos centinela de la gripe.

http://www.redescintinelas.com/mantenimientos/documentos/documento_249/Articulo_Guia.pdf

146. WHO: Situation updates - Pandemic (H1N1) 2009. Página de la *World Health Organization*

147. Position statement on Pandemic (H1N1) 2009 Influenza www.aasv.org.
Página de American Association of Swine Veterinarians.

148. Esquema del ciclo celular. Tomado de “Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine” <http://www.vetmed.vt.edu/>