

**Indicaciones preliminares y provisionarias ante la notificación de la OMS  
de decretar la fase 6 de alerta de pandemia de influenza de origen porcino**

**30 de Abril de 2009 – 7ma. actualización : 6 de Julio de 2009**

**Dto. Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, UBA.**

**José Raúl Oubiña, Daniel Oscar Sordelli**

**ÍNDICE**

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>1. INFORMACIÓN GENERAL INTRODUCTORIA ANTE LA ACTUAL SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA</b>	3
1.1. La Fase 6 de Alerta de Pandemia de la Organización Mundial de la Salud	3
1.2. Transmisión del virus Influenza A(H1N1)	3
1.3. Estimación del período de contagio	3
1.4. Utilidad de las vacunas existentes y antivirales para Influenza	4
1.5. Definiciones de casos confirmados, sospechosos y probables de influenza de origen porcino	5
1.6. ¿Qué hacer?	6
1.7. Algunas características inusuales del actual brote	8
1.8. Situación epidemiológica actual	13
<b>2. INTRODUCCIÓN GENERAL A LOS ASPECTOS VIROLÓGICOS</b>	13
2.1. ¿Qué es un virus?	13
2.2. ¿Por qué se denomina “Influenza”?	13
2.3. ¿Qué es el virus Influenza?	13
2.4. ¿Qué viabilidad tiene el virus?	13
2.5. ¿Qué condiciones favorecen la viabilidad de los virus de la gripe?	13
2.6. ¿Cómo se inactiva el virus Influenza?	13
2.7. ¿Qué implicancias tiene la viabilidad viral para la transmisión?	14
<b>3. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LOS COMPONENTES DEL VIRUS INFLUENZA</b>	17
3.1. Características estructurales y funcionales del virus Influenza tipo A subtipo H1N1 de origen porcino	21
<b>4. ALGUNOS ELEMENTOS DE LA PATOGENESIS MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR VIRUS INFLUENZA ESTACIONAL (H1N1 Y H3N2) E INFLUENZA AVIAR (H5N1) Y SU POTENCIAL RELEVANCIA (POR EXTRAPOLACIÓN Y COMPARACIÓN) ANTE LA INFECCIÓN POR INFLUENZA DEL TIPO A SUBTIPO H1N1 DE ORIGEN PORCINO</b>	26
4.1. Implicancias de la replicación viral	26
4.2. Factores de virulencia y transmisibilidad	27

<b>5. PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES</b>	32
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	33

## **1. INFORMACION GENERAL INTRODUCTORIA ANTE LA ACTUAL SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

**1.1. La fase 6 de Alerta de Pandemia de la Organización Mundial de la Salud.** La Fase 6 de Alerta de Pandemia de la Organización Mundial de la Salud “indica pandemia, y está caracterizada por brotes a nivel de la comunidad en al menos otro país en una diferente región de la OMS, además de los criterios definidos para la fase 5”. La fase 5 indica que “existe un importante e inminente riesgo de ocurrencia de la misma, ya que se han producido focos de transmisión interhumana en al menos dos países dentro de una región de la OMS. Esta fase indica que el tiempo disponible para la finalización de las tareas de organización, comunicación e implementación para los planes de mitigación es breve”. Aunque los focos son todavía localizados, el virus ha incrementado su adaptación a la especie humana. La fase 6 indica el actual grado de diseminación viral entre la población humana, no la gravedad de la enfermedad producida.

- ✓ A la fecha, más de 110 países han reportado casos de infección humana con el virus emergente Influenza A(H1N1) de origen porcino. Ahora el virus está produciendo brotes en la comunidad en múltiples localizaciones geográficas.
- ✓ La gravedad del curso de la pandemia puede modificarse a través del tiempo y variar según las diversas localizaciones geográficas y las poblaciones afectadas.

**1.2. Transmisión del virus Influenza A(H1N1).** El virus Influenza se transmite principalmente entre personas a través del acto de toser o estornudar de individuos infectados. El virus puede ingresar al individuo susceptible por vía respiratoria o conjuntival. También se produce la transmisión por contacto directo con secreciones del individuo infectado, por lo cual se sugiere evitar dicho contacto (besos, estrechar manos, etc.). El nuevo virus de la gripe de origen porcino (Influenza tipo A subtipo H1N1) emergente no se transmite mediante la ingesta de alimentos de origen porcino.

**1.3. Estimación del período de contagio.** Aunque el mismo no ha sido definitivamente establecido, las personas infectadas con el virus Influenza

A(H1N1) emergente deben considerarse provisionalmente como fuentes potenciales de contagio desde un día antes hasta 7 días después de la aparición de los síntomas. Por este motivo, un individuo aparentemente sano pero ya infectado, puede contagiar. Aquellos pacientes que continúan enfermos más allá de este período, deben considerarse potencialmente contagiosos hasta que la sintomatología desaparezca. Los niños –aparentemente- serían contagiosos por períodos más prolongados.

#### **1.4. Utilidad de las antivirales para Influenza y de las vacunas existentes.**

Hay inhibidores de una enzima viral denominada Neuraminidasa que son eficaces si se administran precozmente dentro de las primeras 48 hs de enfermedad (oseltamivir [75 mg, c/12 hs. por vía oral para adultos] y zanamivir). El primero de estos medicamentos está disponible en el país, habiendo sido liberado su expendio bajo receta en farmacias. El oseltamivir puede administrarse también a las embarazadas, y a niños mayores de 1 año (ajustándose la dosis acorde al peso). Los datos de resistencia al oseltamivir de las cepas de Influenza A(H1N1) emitidos por la OMS el 19 de Marzo de 2009, no corresponden al virus emergente actual sino a las cepas de Influenza estacional circulantes en ese momento en todo el mundo que ostentan la misma denominación de su hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). La primera excepción a lo dicho precedentemente se informó el 29 de junio de 2009, al detectarse en Dinamarca el primer caso de resistencia al oseltamivir por parte del nuevo virus Influenza A(H1N1) de origen porcino. El paciente fue subsiguientemente tratado con el otro inhibidor de la neuraminidasa viral disponible (zanamivir), recuperándose de su enfermedad. La OMS declaró que este caso aislado no tiene significación epidemiológica en el contexto global de la pandemia, aunque se deberá realizar un estricto monitoreo del comportamiento viral en las próximas semanas / meses. Entre el 2 y 3 de Julio, se han detectado otros 2 casos de resistencia en Japón y Hong Kong, respectivamente.

Hasta el momento de este informe, no existen datos de Argentina sobre caracterización genómica de cepas de dicho virus que permitan afirmar o negar la eventual existencia de virus Influenza emergente con resistencia al oseltamivir.

Recientemente, el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention: Centros para el control y la prevención de enfermedades, EE.UU.*) informó que una

significativa proporción de virus Influenza tipo A subtipo H1N1 estacional -pero no del tipo A subtipo H3N2 ni del tipo B- actualmente circulantes en dicho país exhibe resistencia al oseltamivir. Según datos reportados desde Argentina a la OMS entre abril y setiembre de 2008, el 50% de las cepas entonces caracterizadas del virus Influenza A(H1N1) estacional circulante en dicho período, exhibía resistencia al oseltamivir.

Según la OMS, se desconoce si la actual vacuna contra la gripe estacional provee algún tipo de protección contra el virus emergente. No existen vacunas específicas para Influenza A(H1N1) de origen porcino, pero se prevé la obtención de vacunas específicas para el nuevo virus emergente dentro del término de los próximos 2-4 meses. Al menos cuatro laboratorios están elaborando una nueva vacuna para prevenir la enfermedad por el virus emergente. Uno de ellos informó el 30 de junio la obtención de resultados alentadores en ensayos preclínicos de inmunización de animales, habiéndose inducido la formación de un nivel de anticuerpos igual o superior al umbral de protección en el 75% de los ratones inoculados con una única dosis del antígeno vacunal.

**1.5. Definición de casos confirmados, sospechosos y probables de influenza de origen porcino** (según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; CDC, de EE.UU, así como la adecuación local a la definición de casos sospechosos según el Ministerio de Salud de la Nación).

**Según el CDC:**

- ✓ Un caso confirmado de influenza de origen porcino es definido como aquel que corresponde al paciente que padece una enfermedad respiratoria febril aguda semejante a la gripe (estacional) con confirmación virológica mediante una o más de las siguientes pruebas de laboratorio: RT-PCR en tiempo real o cultivo viral. Se define como enfermedad semejante a la gripe, a la asociada a fiebre igual o mayor a 37,8° C, tos y/o angina, en ausencia de una causa conocida, excepto influenza.
  
- ✓ Un caso probable de influenza de origen porcino es definido como aquel que corresponde al paciente que padece una infección respiratoria aguda semejante a la gripe (estacional) que es positivo para Influenza A, pero negativo en la amplificación de los genes de las hemaglutininas (previamente conocidas) H1 y H3 mediante RT-PCR.

- ✓ Un caso sospechoso de influenza de origen porcino es definido como el de aquella persona que padece una enfermedad influenza-símil, que no es comprendida por las definiciones de “caso confirmado” o “caso sospechoso”, que no tiene (aún) un resultado negativo en el nuevo test utilizado para detectar el virus emergente y cumple una de las siguientes condiciones:
- Persona sana menor de 65 años hospitalizada por una enfermedad símil-influenza.
  - Persona con enfermedad símil-influenza que reside en una provincia (estado, en EE.UU.) donde no hay casos confirmados, pero ha viajado a otra u otro país donde hay uno o más casos confirmados o probables.
  - Persona con enfermedad símil-influenza que exhibe nexos epidemiológico con un caso confirmado o probable de influenza de origen porcino dentro de los 7 días previos.

**Según el Ministerio de Salud de la Nación (Argentina) se define como caso sospechoso:**

*En las áreas con transmisión extensa, como el área metropolitana: (Ciudad de Buenos Aires, conurbano bonaerense, incluida la ciudad de La Plata):*

- Toda persona que presente enfermedad respiratoria aguda febril (>38° C) en un espectro que va de enfermedad tipo influenza a neumonía.

*En las áreas sin transmisión extensa:*

- Toda persona que presente enfermedad respiratoria aguda febril (>38°C) en un espectro que va de enfermedad tipo influenza a neumonía y que: presente síntomas dentro de los 7 días posteriores a la fecha de su salida de zonas afectadas con transmisión humano-humano sostenida (Canadá, Chile, Estados Unidos, México, y Área Metropolitana de Buenos Aires), o presente síntomas en los próximos 7 días a haber tenido contacto estrecho con un caso sospechoso o confirmado de Influenza A H1N1.

### 1.6. ¿Qué hacer?

- ✓ Mantenerse informado. Este sitio *web* será actualizado periódicamente para proveer la información relevante a la comunidad educativa de esta Casa de Estudios, e incluirá los vínculos informáticos ( [links](#) ) con diversos centros de referencia nacionales e internacionales.

<http://www.msal.gov.ar> (Ministerio de Salud de la Nación)

<http://www.anlis.gov.ar> (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán")

<http://www.cdc.gov> (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, EE.UU.)

<http://www.who.org> (Organización Mundial de la Salud)

### **Recuerde que Ud. puede contribuir a la Salud Pública:**

- ✓ Cubra su nariz y boca con pañuelos descartables al toser o estornudar, y elimine las unidades utilizadas en los recipientes destinados al desecho de residuos.
- ✓ Lave sus manos con agua y jabón frecuentemente durante el día al menos durante 20-30 segundos, y especialmente luego de toser o estornudar, o estar en contacto con secreciones de un individuo enfermo (incluyendo las de los propios niños) con enfermedad influenza-símil. El uso de geles con alcohol es también eficaz.
- ✓ Evite llevar sus manos a los ojos, nariz o boca.
- ✓ Permanezca a una distancia prudencial si está al cuidado de un enfermo con gripe de origen porcino (al menos un metro).
- ✓ Ventile tanto como sea posible sus ambientes hogareños.
- ✓ Permanezca en su domicilio y consulte al médico si padece sintomatología compatible con una gripe. Ello evitará la eventual diseminación viral al ámbito de estudio o laboral.
- ✓ Utilice barbijos si está al cuidado de pacientes con una enfermedad Influenza-símil.
- ✓ De ser posible, reduzca a lo indispensable el tiempo compartido en contacto cercano con una persona con una enfermedad influenza-símil, y la asistencia a lugares sobrepoblados cerrados.
- ✓ Siga las instrucciones emanadas de las autoridades de Salud Pública.

### 1.7. Algunas características inusuales de la pandemia

- ✓ 60% de los afectados en EE.UU. son menores de 18 años, lo que sugiere que los adultos jóvenes y niños podrían ser más susceptibles que las personas mayores.
- ✓ En México el 87% de los decesos y el 71% del total de casos de neumonía grave afectó a pacientes comprendidos entre los 5 y 59 años, comparado con tasas promedio del 17 y 32%, respectivamente, observadas en dicho grupo etario en períodos epidémicos anteriores utilizados como referencia.
- ✓ Las características clínicas incluyeron en los pacientes de EE. UU. inicialmente analizados (n= 642, al 5 de mayo de 2009) fiebre (94% de los pacientes), tos (92%), angina (66%); diarrea (25%) y vómitos (25%).
- ✓ El espectro clínico de la infección producida por este nuevo virus está siendo definido, y abarca tanto casos de enfermedad autolimitada, como otros con severo desenlace, incluyendo neumonía, falla respiratoria y muerte.

### 1.8. Situación epidemiológica actual

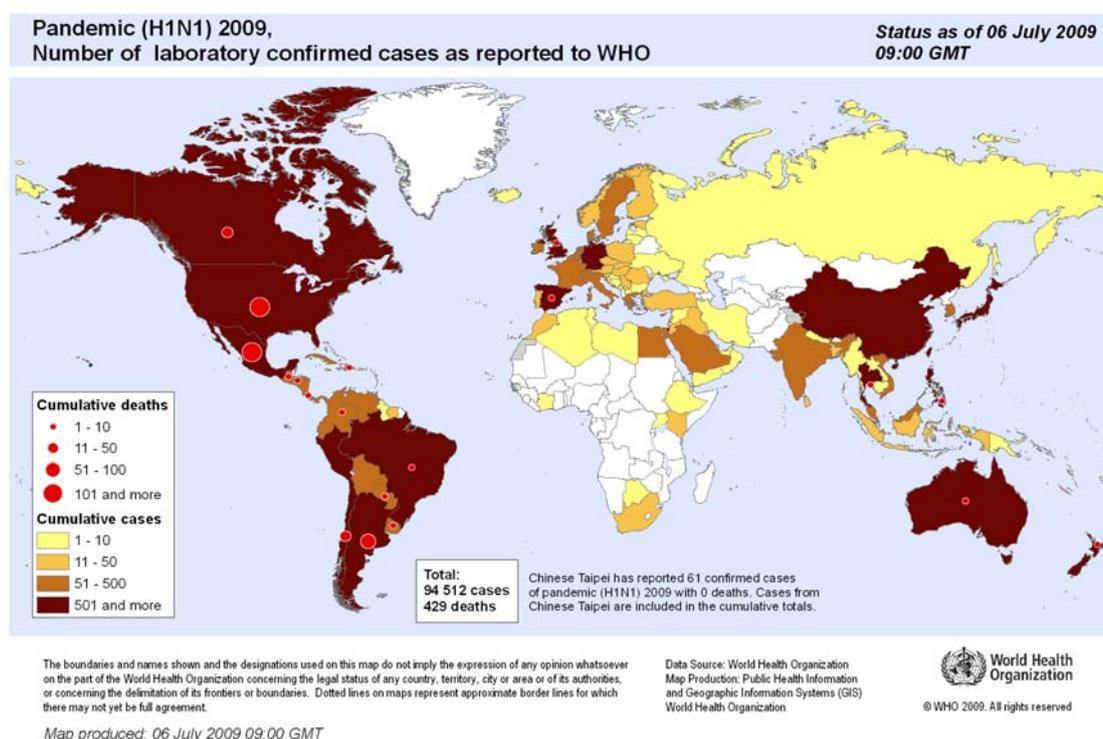
- ✓ Al día 6 de Julio, la OMS informa que 123 países han reportado oficialmente la ocurrencia de 94.512 casos confirmados de infección por el nuevo virus Influenza A(H1N1) que incluyeron 429 muertes asociadas (Figura 1A). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) monitorea el creciente número de casos observados en el hemisferio sur del continente (Figura 1B).
- ✓ Debido a la masiva diseminación del virus emergente, el número de casos registrados por organismos de Salud Pública posiblemente no refleje genuinamente el total de los mismos. Los datos de Argentina sobre casos confirmados, podrían también estar subestimando el número real de individuos infectados, en función de que se ha modificado el criterio epidemiológico inicial para la realización de los estudios virológicos.
- ✓ En México, no se han registrado nuevos casos confirmados desde el 18 de Junio.
- ✓ En Chile se ha documentado (al 12 de junio de 2009) que el 66% de los 2335 casos por entonces registrados correspondían a la población comprendida entre los 5-19 años. En la semana epidemiológica 21, el 90%

de las cepas circulantes en ese país correspondían al nuevo virus A (H1N1) de origen porcino. Datos del CDC (EE.UU) mostraron que el 89% de los virus circulantes en EE.UU. en la semana epidemiológica 22 correspondían al mismo virus emergente.

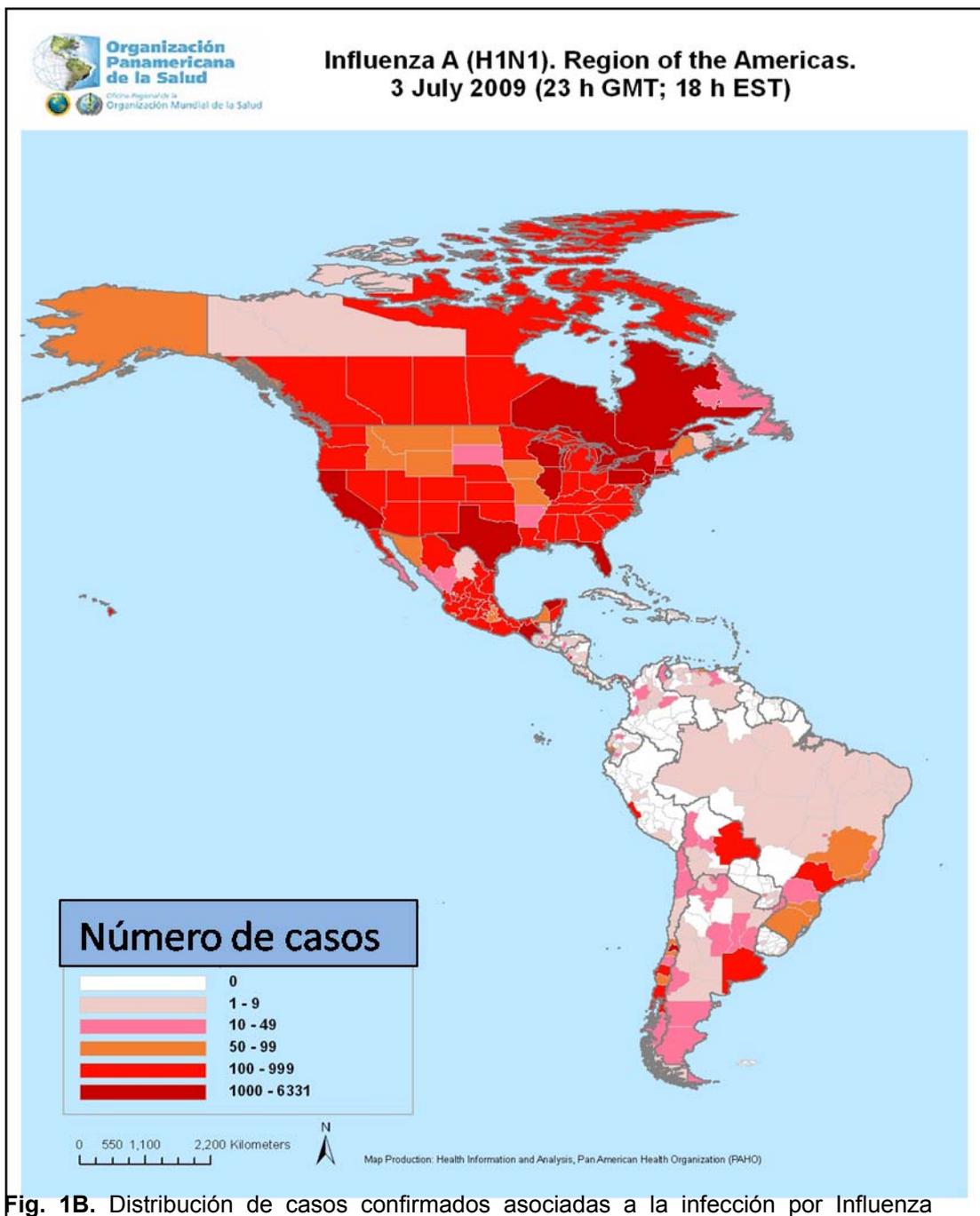
- ✓ Argentina reportó el primer caso el día 7 de Mayo de 2009. Desde el 16 de junio de 2009, en el área Metropolitana se modificó la situación epidemiológica pasando de la fase inicial de contención a la de mitigación. Por lo tanto, desde esa fecha, el Ministerio de Salud informa sólo los casos confirmados mediante estudios virológicos de laboratorio y no por cuadro clínico, al igual que lo hacen otros países con transmisión sostenida.
- ✓ El diagnóstico virológico tiene por objeto en esta fase la vigilancia epidemiológica y no la decisión terapéutica. Por lo expuesto, es incorrecto estimar la tasa de mortalidad a partir de los datos informados por el Ministerio de Salud de la Nación, ya que en dicho registro no se tiene en consideración el número total de individuos enfermos.
- ✓ El día 25 de Junio el SENASA (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria) de Argentina informó que el 15 de Junio se detectó en una granja de San Andrés de Giles (106 km de Buenos Aires) el comienzo de un brote de influenza que afectó a 1676 cerdos sobre un total de 5586 (30%), no registrándose mortalidad. La enfermedad fue causada por el virus Influenza A(H1N1) de origen porcino. Dado que el contagio probablemente ocurrió a partir del contacto de los cerdos con 2 operarios que habían exhibido síntomas gripales, el episodio se constituyó en el segundo evento de transmisión humano-porcina del virus emergente informado a la fecha en el mundo. Desde el día 24 de Junio los porcinos de dicho establecimiento no presentan sintomatología clínica ni novedades sanitarias adicionales, continuando la interdicción con restricción de movimientos al predio donde se detectó el virus hasta el momento de elaborar este informe.
- ✓ El día 30 de Junio se declaró la emergencia sanitaria en la ciudad de Buenos Aires y en la provincia homónima.
- ✓ Estudios basados en modelos de simulación matemática aplicada al análisis de medidas sanitarias adoptadas ante el brote epidémico por Influenza A(H1N1) ocurrido en México, demuestran que el cierre de escuelas, conjuntamente con el aislamiento hogareño y el tratamiento

antiviral constituyeron una eficaz barrera de contención para mitigar la diseminación viral.

- ✓ El Ministerio de Salud Pública de Argentina informa que al día 5 de Julio el registro de fallecimientos por virus Influenza A(H1N1) asciende a 60 casos confirmados, aunque el número puede aumentar en función de los próximos resultados de los estudios virológicos correspondientes a muestras de otros pacientes fallecidos.



**Fig. 1A.** Distribución de casos confirmados y muertes asociadas a la infección por Influenza A(H1N1) de origen porcino al día 6 de julio de 2009.



**Fig. 1B.** Distribución de casos confirmados asociadas a la infección por Influenza A(H1N1) de origen porcino al 3 de Julio según el registro de la OPS, discriminado según los registros de cada primer nivel subnacional. Se han registrado 65.925 casos en 29 países.

Estos datos se actualizan periódicamente en la página web: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=en](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=en)

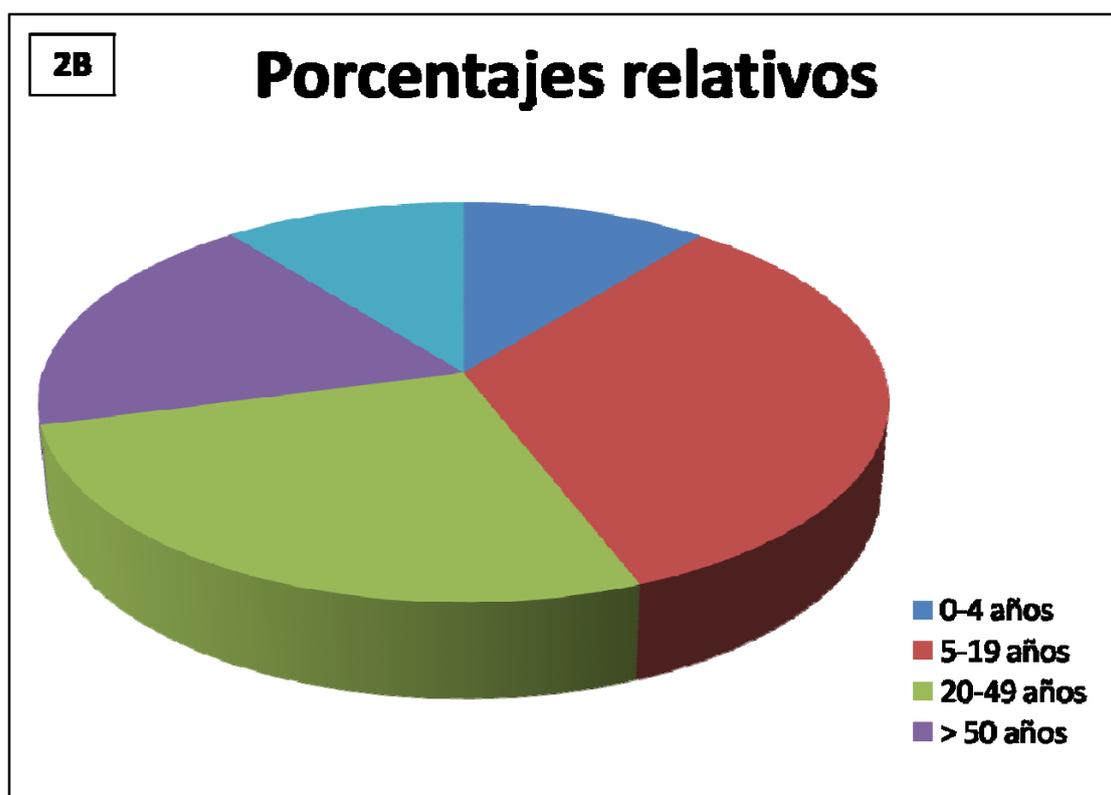
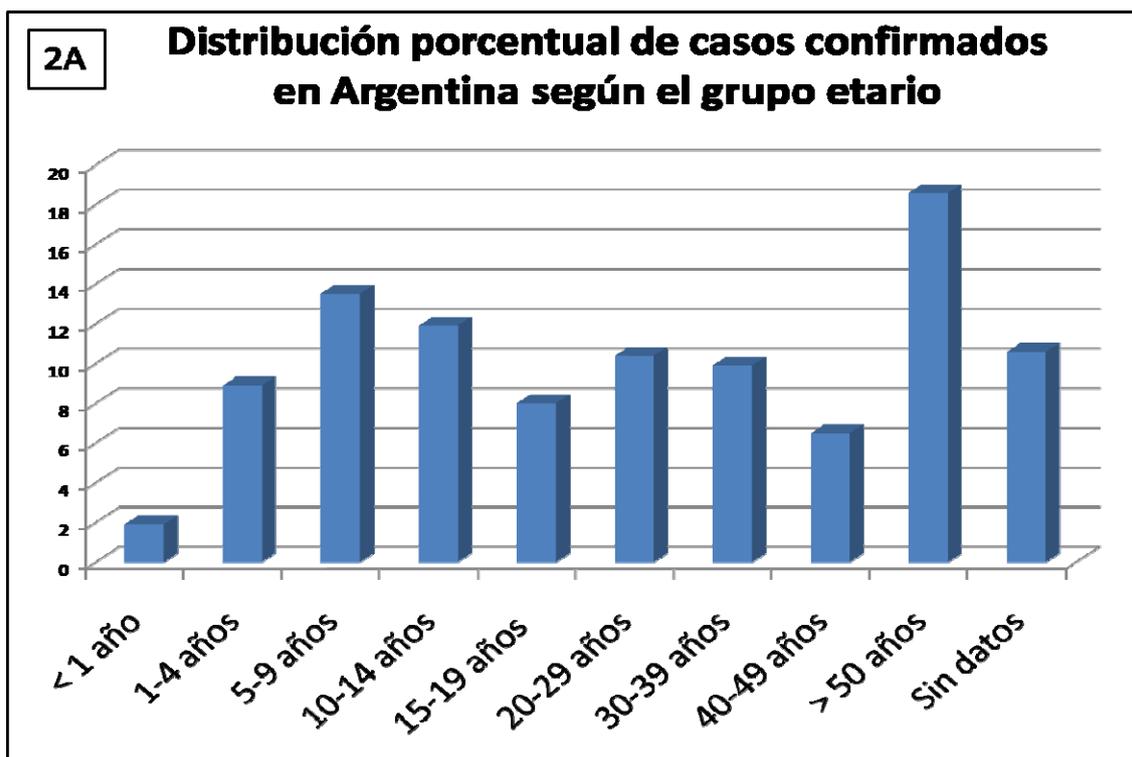


Fig. 2A y 2B. Distribución de casos confirmados de Influenza A(H1N1) en Argentina según el grupo etario afectado. Estos datos se actualizan periódicamente en el sitio <http://www.msal.gov.ar/hm/site/default.asp> Fuente: Ministerio de Salud de la Nación; datos publicados el 5 de Julio de 2009, en el Parte Oficial N° 61. [*n*: 2485 casos confirmados].

## 2. INTRODUCCIÓN GENERAL A LOS ASPECTOS VIROLÓGICOS

### 2.1. ¿Qué es un virus?

La palabra significa “veneno”. Se lo define como un agente que posee 3 características: 1) parasitismo genético para su replicación; 2) infectividad; 3) antigenicidad.

### 2.2. ¿Por qué se denomina “Influenza”?

Esta denominación proviene del latín: *influentia*, que hace referencia a antiguas creencias que indicaban que las epidemias ocurrían debido a influencias astrales.

### 2.3. ¿Qué es el virus Influenza?

Este virus pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* (*Ortho*: verdadero; *myxo*: mucus; indicando la capacidad de este agente para unirse a dicha sustancia).

Las partículas virales se pueden observar al microscopio electrónico con características pleomórficas, redondeadas u ovals, cuyo diámetro es de 80 a 120 nm (1 nm o nanómetro =  $10^{-9}$  m), según se observa en las figuras 3 y 4.

### 2.4. ¿Qué viabilidad tiene el virus?

El virus Influenza es relativamente lábil, permaneciendo viable unas pocas horas a temperatura ambiente. Estudios previos con el virus de la gripe estacional, demostraron que puede permanecer con capacidad infectante durante un lapso de 24-48 hs. en superficies no porosas como el acero inoxidable y el plástico, y hasta 12 hs. en la ropa, papel o pañuelos descartables de dicho material. Los virus de la gripe pueden transferirse con éxito a las manos aún después de 24 hs. de haberse contaminado la superficie con la que se las pone en contacto.

### 2.5. ¿Qué condiciones favorecen la viabilidad de los virus de la gripe?

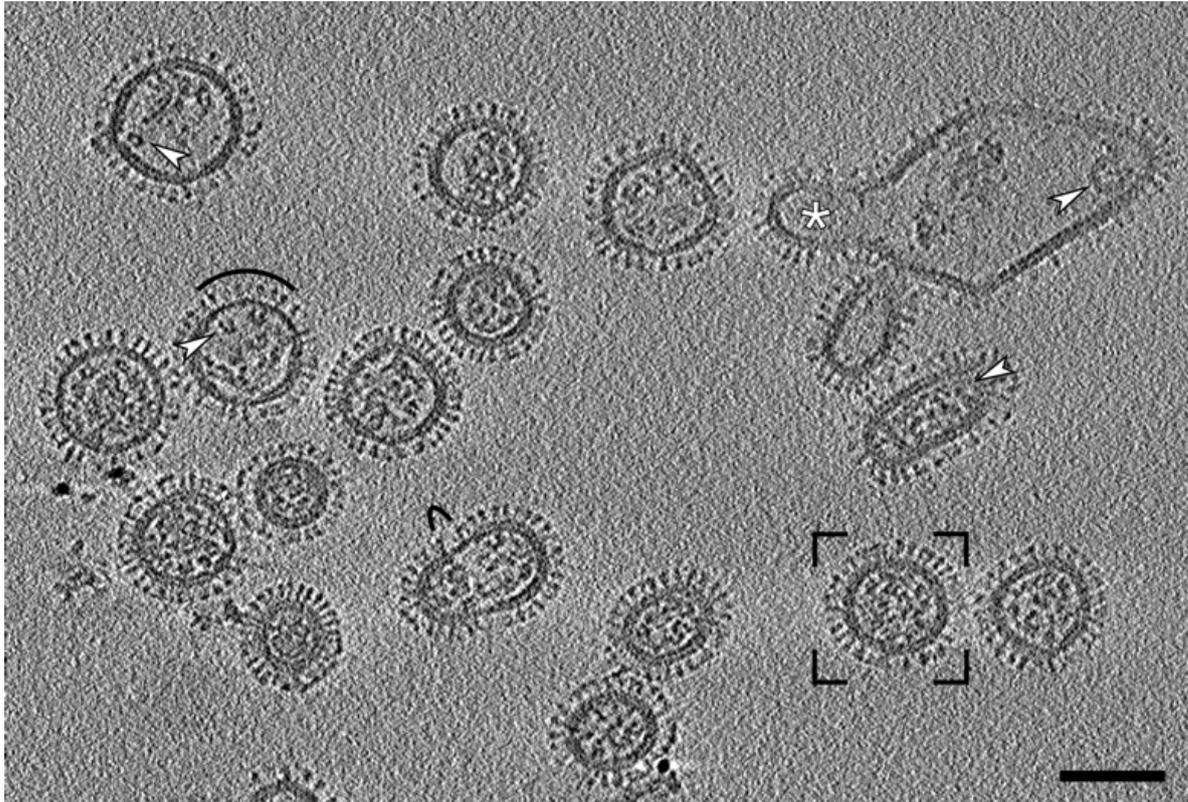
La viabilidad del virus Influenza es favorecida por las condiciones de frío y baja a moderada humedad, lo que se asocia a una mayor transmisión en los meses de invierno.

## **2.6. ¿Cómo se inactiva el virus Influenza?**

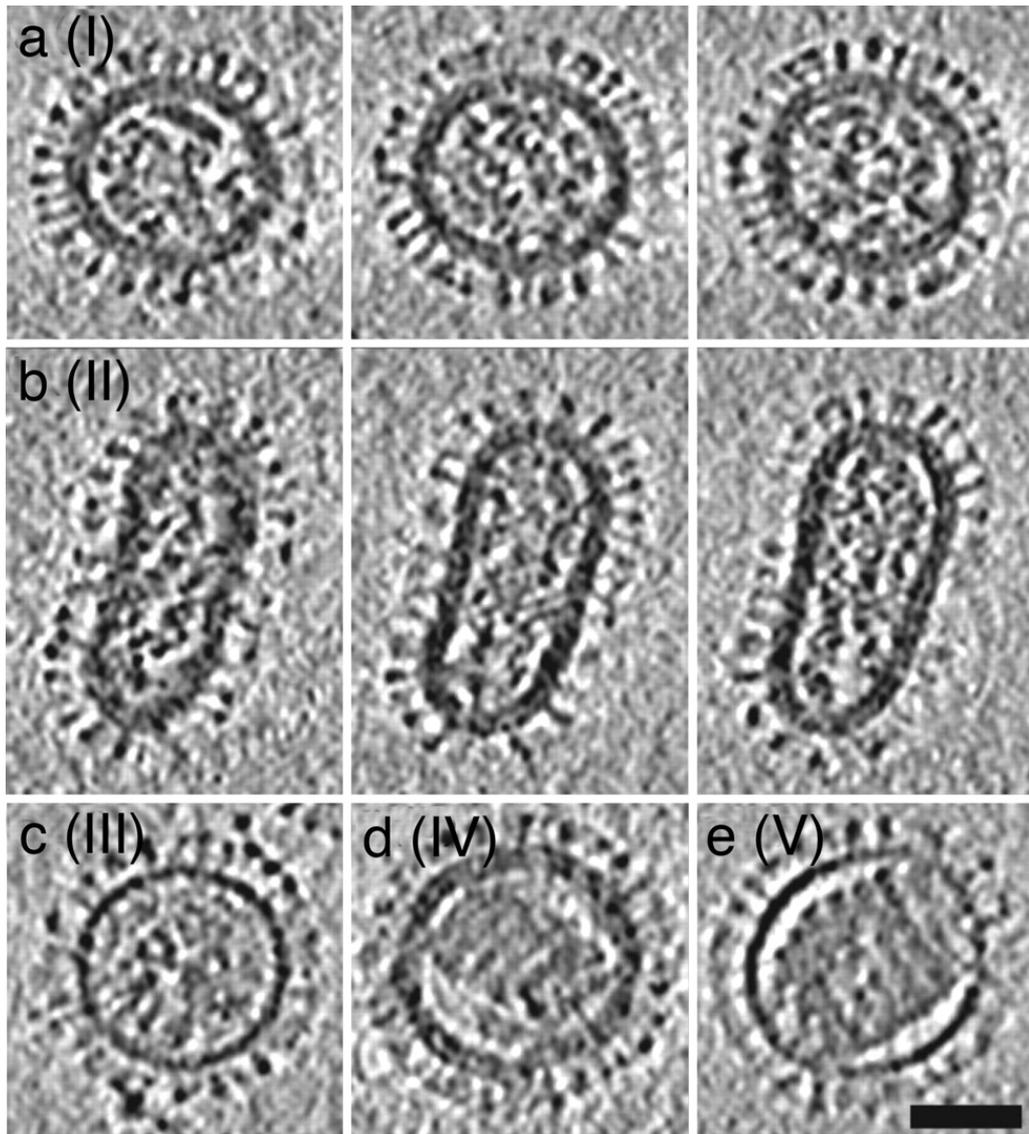
La desecación lo inactiva, al igual que el alcohol, los detergentes, y las condiciones de acidez o alcalinidad de los medios líquidos. El hervor de agua con detergente durante por lo menos 5 minutos inactiva al virus, lo que es sugerido para el tratamiento de utensilios o vajilla de cocina potencialmente contaminados. En caso de utilizar agua lavandina (solución acuosa de hipoclorito de sodio) sobre superficies inanimadas (como pisos o azulejos), se aconseja hacerlo con la dilución mínima para obtener una solución de 3 g/l de cloro activo, según instrucción de cada fabricante (aproximadamente, equivale a diluir 1 parte de agua lavandina común en 9 partes de agua, o 1 parte de agua lavandina concentrada en 19 partes de agua). No debe mezclarse la lavandina con detergentes. Dado que la luz acelera la descomposición de las soluciones de lavandina, se recomienda el uso de recipientes opacos para su almacenamiento. Dado que el tenor de cloro activo de las aguas lavandinas tradicionales debe cumplir la Res. S. I. y C. N° 364/91, se informa que de las 9 marcas analizadas por el INTI (Instituto Nacional de Tecnología Industrial) en mayo de 2008, cumplieron la normativa sólo 4 (Querubín Clásica x 2 l, Ayudín Concentrada x 1 l, El Coloso Básica x 1 l, y Clean Line Tradicional x 1 l).

## **2.7. ¿Qué implicancia tiene la viabilidad viral para la transmisión?**

Si bien la viabilidad es limitada respecto a otros virus, el agente de la gripe estacional y el nuevo virus emergente Influenza A(H1N1) de origen porcino pueden no sólo transmitirse mediante los aerosoles formados al toser y/o estornudar un individuo infectado, sino también mediante el mero contacto con superficies contaminadas muy diversas (por ejemplo, teléfonos, manijas de puertas, canillas, o teclados / ratones de computación, elementos de sujeción en el transporte público, etc.) con las que están en contacto múltiples usuarios, utensilios o fómites de enfermos, o aun al estrechar las manos contaminadas de otro individuo. De allí la importancia y efectividad del lavado frecuente de manos durante 20 a 30 segundos con agua y jabón, o con alcohol-gel.



**Fig. 3.** Sección obtenida mediante tomografía crioelectrónica correspondiente a un campo conteniendo partículas de virus Influenza. Las flechas blancas indican ribonucleoproteínas (RNP) típicas del virus. Los arcos negros indican áreas de la capa de matriz con zonas que exhiben gaps o una menor densidad de “paquetes” de glicoproteínas de envoltura. La imagen irregular marcada con un asterisco - probablemente se haya formado en el proceso de disrupción celular- contiene en su interior una partícula brotando. La partícula viral enmarcada se observa también en la figura 2. La barra ubicada en el extremo inferior derecho del panel D indica 100 nm. Fuente: Harris A. *et al.* PNAS 2006, 13: 19123-7.



**Fig. 4.** Pleomorfismo de las partículas del virus Influenza. El panel “a” corresponde a la imagen recuadrada en la figura 3. La barra horizontal indica 50 nm.  
Fuente: Harris A. *et al.* PNAS 2006, 13: 19123-7.

### 3. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LOS COMPONENTES DEL VIRUS INFLUENZA

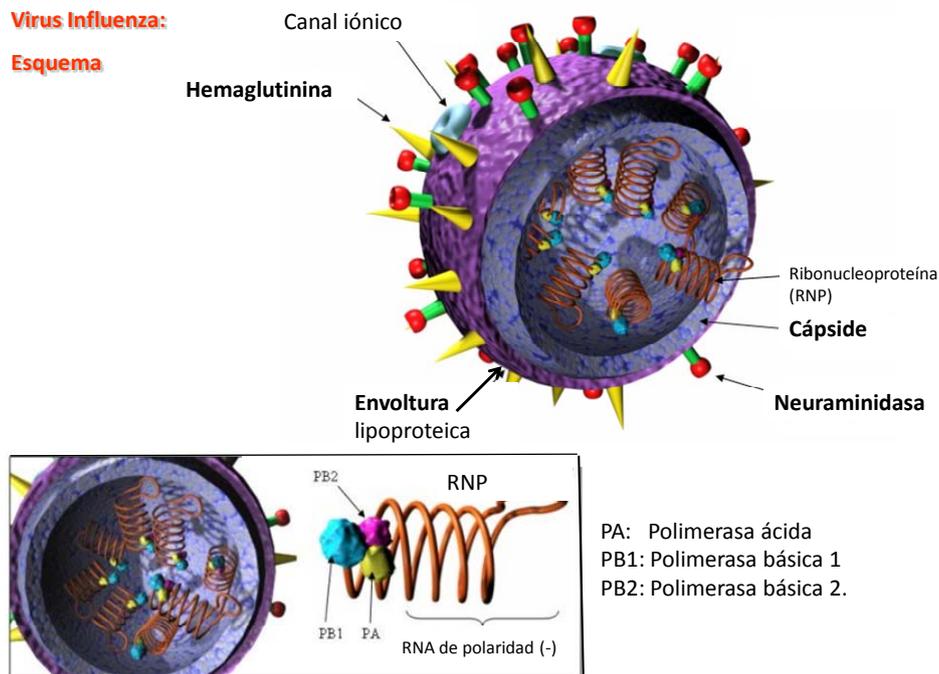
Se trata de virus envuelto con genoma a RNA segmentado, cuya información genética está codificada en el sentido opuesto a la de los RNA mensajeros (polaridad negativa o [-]). Diferencias antigénicas en las proteínas de la matriz (M1) y nucleoproteína (NP) permiten clasificar a estos virus en 3 tipos: A, B y C. Los virus del tipo A, a su vez, pueden ser subclasificados en base a las características antigénicas de las glicoproteínas de su envoltura, la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Los virus Influenza A producen enfermedad en humanos, porcinos, equinos, aves y mamíferos marinos como focas y ballenas. Los virus Influenza B e Influenza C producen enfermedad sólo en el hombre. Los virus Influenza tipo A y tipo B poseen un **genoma fragmentado** en 8 segmentos, mientras que el tipo C exhibe 7. Algunos fragmentos genómicos del virus codifican 1 proteína viral, mientras otros codifican 2. Hasta el momento se han descubierto 11 proteínas del virus Influenza A (Tabla 1; Figuras 5 y 6).

**Tabla 1.** Relación entre los segmentos del genoma a RNA viral y las proteínas codificadas por Influenza tipo A.

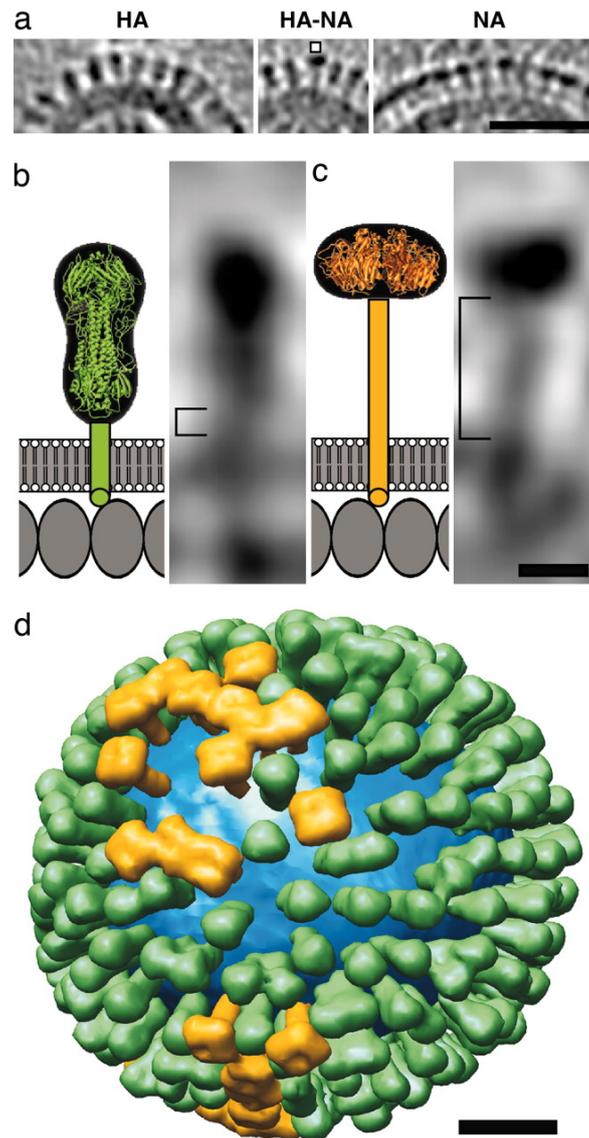
Segmento de RNA	Proteínas codificadas	Algunas funciones de importancia asociadas a las proteínas virales
• 1	• PB2 (polimerasa básica 2)	• Polimeriza el RNA viral complementario (+)
• 2	• PB1 (polimerasa básica 1)  • PB1-F2 (proteína codificada en el 2do. marco de lectura de este segmento del RNA viral)	• Polimeriza el RNA viral complementario (con polaridad [+])  • Promueve la muerte de células del sistema inmune (macrófagos alveolares tipo II; células dendríticas) mediante apoptosis mediada por las mitocondrias; regula a PB1. <u>Péptido truncado inactivo en las cepas del nuevo virus emergente A(H1N1).</u>
• 3	• PA (polimerasa ácida)	• Polimeriza el RNA viral (-)
• 4	• HA (hemaglutinina)	• Promueve la adsorción viral a

		receptores celulares de ácido siálico, por lo que determina el rango de especie
• 5	• NP (nucleoproteína)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protege el material genético viral en la célula</li> <li>• Transporta el RNA viral al núcleo</li> <li>• Colabora con la actividad de la PA</li> </ul>
• 6	• NA (neuraminidasa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libera las partículas virales de sustancias mucoides y permite el egreso viral de la célula, por lo que está implicada en la transmisibilidad viral</li> </ul>
• 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M1(proteína de matriz 1)</li> <li>• M2 (proteína de matriz 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve la interacción entre la nucleocápside y la envoltura viral</li> <li>• Actúa como canal iónico de transmembrana que permite la acidificación viral necesaria para proseguir la infección intracelular</li> </ul>
• 8	• NS1 (proteína no estructural 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la actividad antiviral inducida por el sistema Interferón, al impedir el reconocimiento celular del RNA viral por el “sensor” celular RIG-1 (limitando la inducción de aquél), y al bloquear la actividad de la proteínas celulares PKR y CPSF30</li> <li>• Regula la transcripción / replicación viral</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS2 / NEP (proteína no estructural 2 / proteína de exportación nuclear)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>En las cepas del nuevo virus emergente A(H1N1) se sintetiza como péptido truncado inactivo en su interacción con otras proteínas</u></li> <li>• Se asocia al transporte de nucleocápsides hacia la membrana citoplasmática (junto a M1)</li> </ul>
--	---	--



**Fig. 5.** Esquema que representa al virus Influenza y a sus principales componentes.



**Fig. 6.** Distribución de las hemaglutininas (HA) y neuraminidasas (NA) en la superficie del virus Influenza, según su disposición espacial. Se observa un *cluster* de hemaglutininas (panel “a”, a la izquierda), una molécula de neuraminidasa en un *cluster* de hemaglutininas (panel “a”, al centro) y un *cluster* de neuraminidasas (panel “a”, a la derecha). Los paneles “b” y “c” muestran dentro del recuadro respectivo la estructura de HA y NA. La barra horizontal indica 5 nm. El panel “d” muestra un modelo de distribución de HA (en verde) y NA (en amarillo), así como de la capa lipídica de envoltura (en azul). La barra indica 20 nm.  
 Fuente: Harris A. et al. PNAS 2006, 13: 19123-7.

### 3.1. Características estructurales y funcionales del virus Influenza tipo A subtipo H1N1 de origen porcino

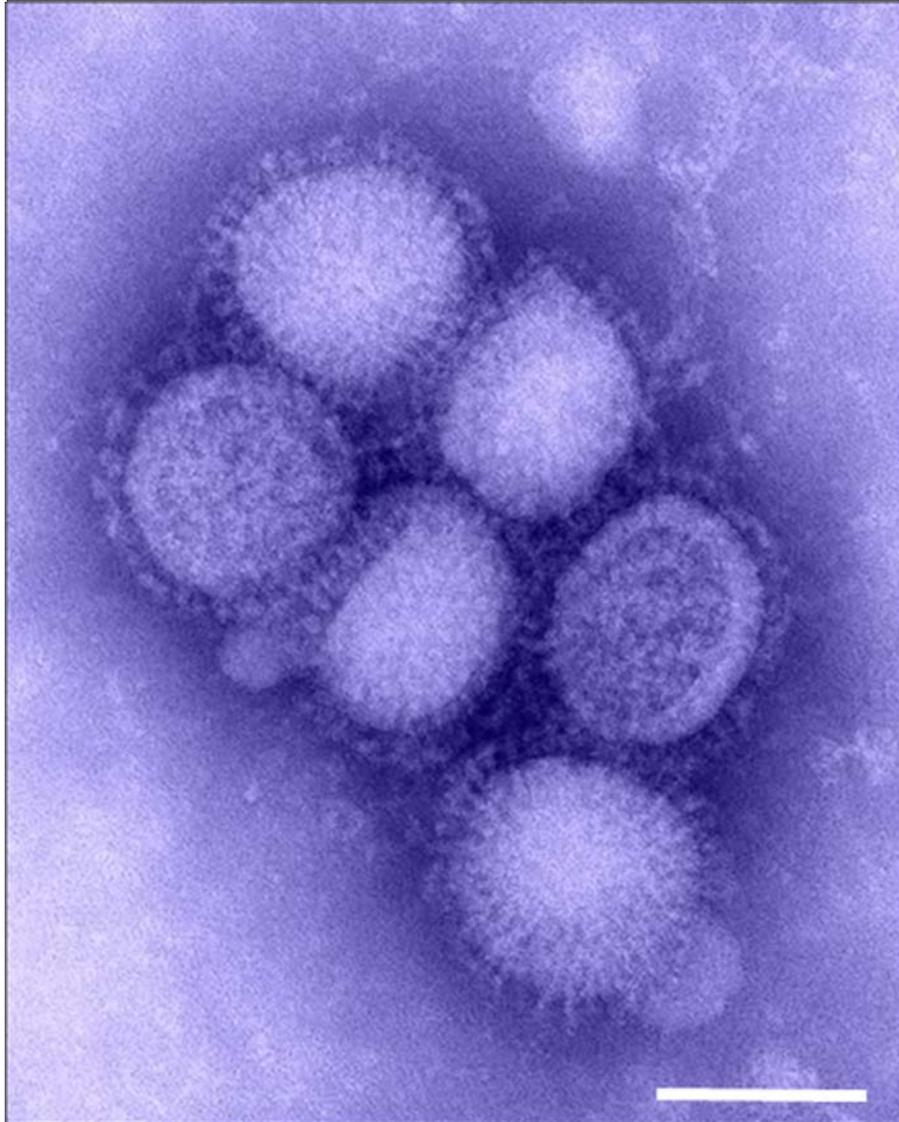
Las figuras 7 y 8 muestran la representación esquemática del genoma del virus y su aspecto al microscopio electrónico, respectivamente.



**Fig. 7. Virus Influenza A H1N1 de origen porcino causante del actual brote. Composición genética.**

Adaptada del *New England Journal of Medicine*. [www.nejm.org](http://www.nejm.org) May 7, 2009 (10.1056/NEJMoa0903810).

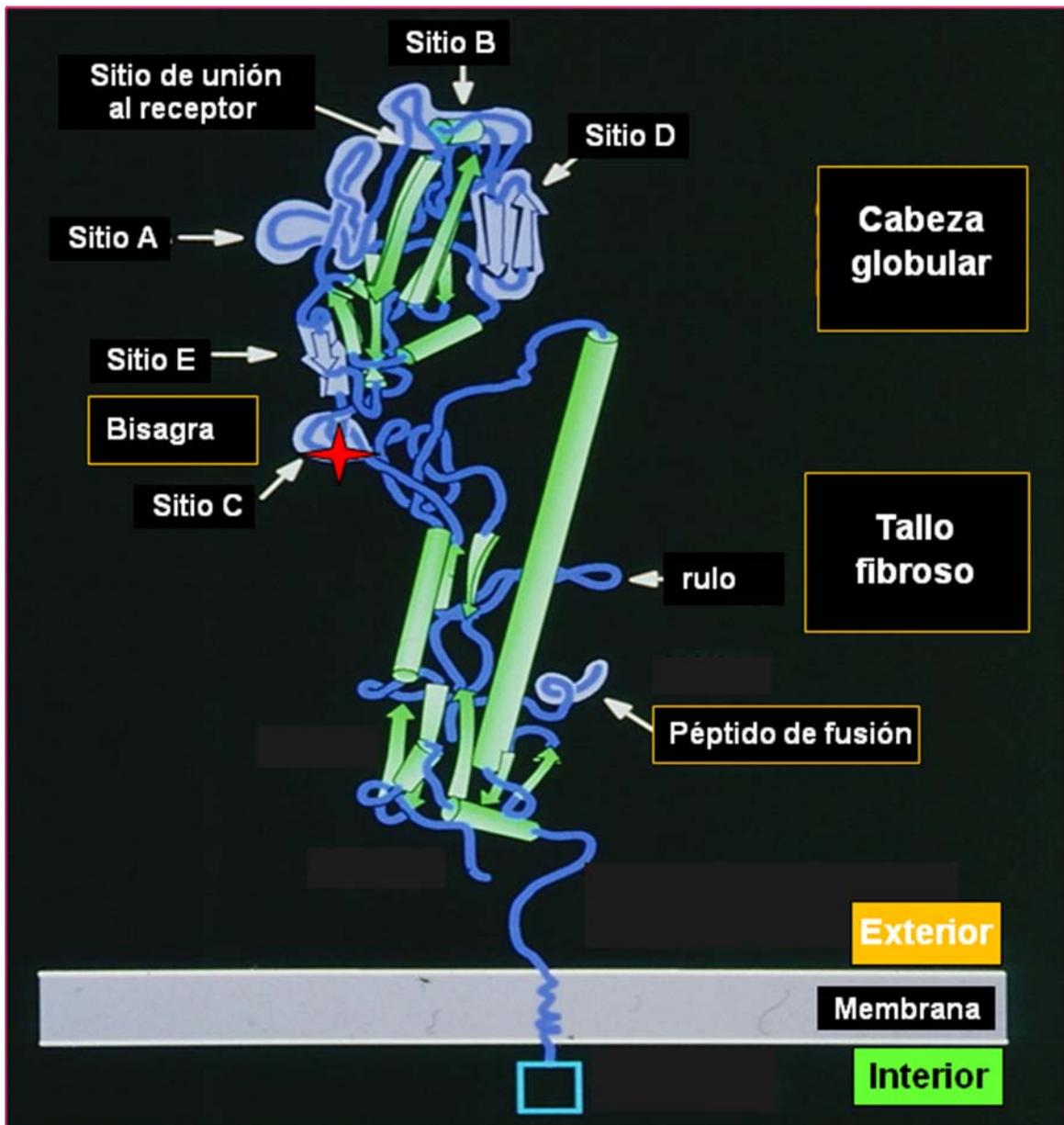
PB2: polimerasa básica 2, PB1: polimerasa básica 1; PA: polimerasa ácida; HA: hemaglutinina, NP: nucleoproteína; NA: neuraminidasa; M: matriz; NS: proteína no estructural. Obsérvese la reasociación de genes provenientes de virus Influenza porcino (dos linajes diferentes), aviar, y humano.



**Fig. 8.** Virus **Influenza A(H1N1)** causante de la actual pandemia de influenza de origen porcino en 2009. Fuente: CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, EE.UU.). Se observan partículas ovales o esféricas con espículas correspondientes a la expresión en su superficie de moléculas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La barra blanca indica 100 nm.

El nuevo virus causante del brote 2009 inicialmente detectado en México y luego en EE.UU. es la resultante de la reasociación de segmentos de RNA de virus Influenza de origen porcino, aviar y humano. A su vez, el origen porcino de 5 de dichos fragmentos es diverso: 3 de ellos están emparentados con el linaje “norteamericano” y otros 2 con el “eurasiático” (Figura 5). No se conocen antecedentes de que este nuevo virus haya circulado alguna vez en humanos o animales. Se ha establecido que el virus ha penetrado en la población humana varios meses antes de la detección del brote en México.

La secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina (H1) de Influenza A H1N1 de origen porcino difiere sustancialmente de la correspondiente a cepas de Influenza estacional circulantes en 2008 (también de la familia H1) y consiguientemente, de la actual vacuna en uso para humanos. A modo de ejemplo, estimaciones preliminares documentaron un 27,2% de cambios al compararse la cepa emergente A/California/08/2009 (H1N1) con la de la cepa estacional A/USA/WRAMC-1154048/2008 (H1N1). En modo análogo, la secuencia aminoacídica de la neuraminidasa exhibe un 18,2% de sustituciones respecto a la de cepas circulantes en 2008. Estos cambios tan importantes se encuadran entre los denominados cambios “mayores”, aun cuando el virus sigue perteneciendo al subtipo H1N1 de virus. Los cambios observados en la hemaglutinina del nuevo virus están concentrados en los 5 sitios antigénicos (A-E) responsables de inducir anticuerpos neutralizantes; además el sitio C exhibe la sustitución aminoacídica Asp277Asn (ácido aspártico→asparagina en la posición 277 de la hemaglutinina) que “introduce” un nuevo sitio de glicosilación que podría “enmascarar” dicho determinante antigénico (Figura 9).



**Fig. 9.** Esquema de un monómero de hemaglutinina insertado en una membrana exhibiendo los sitios antigénicos A-E. La estrella pintada en rojo indica el nuevo sitio de glicosilación dentro del sitio antigénico C debido a la sustitución Asp→Asn en la posición 277.

De lo expuesto, resulta imposible aseverar la existencia de algún grado de inmunidad previa en la actual población humana mundial. Más aún, en opinión de algunos expertos, es posible la total inexistencia previa de dicha inmunidad a la infección por el nuevo virus, o en caso de existir -como consecuencia de un restringido grado de reactividad antigénica cruzada con otras cepas previamente circulantes- que la misma sea muy limitada. Aproximadamente un tercio de los adultos >60 años de EE.UU. testeados, exhibe anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada contra el virus emergente, aunque se desconoce si ellos confieren algún grado de protección. Al respecto, es intrigante la estrecha asociación entre la edad y la tasa de ataque observada en la comunidad de La Gloria, Pcia. de Veracruz, México (61% < 15 años), y en los primeros 642 casos en EE.UU. (60% < 18 años). Se ignora si ello se debe a un patrón de transmisión del virus o a un eventual grado de inmunidad en los mayores de 60 años. En Argentina, según datos del Ministerio de Salud de la Nación publicados el 5 de julio de 2009, el 44,2% de los casos confirmados corresponde a pacientes menores de 20 años y un 18,6% a individuos de 50 o más años. La hemaglutinina del nuevo virus es también distinta de la que produjo la pandemia de 1918, a pesar de que ambos virus pertenecen al mismo tipo (A) y subtipo (H1N1), difiriendo en un 18% de sus respectivas secuencias aminoacídicas. El último cambio mayor de virus de influenza humana había ocurrido en 1968 (H3N2). El virus de influenza aviar tipo A subtipo H5N1 ha producido hasta el momento un muy restringido número de casos asociados a la transmisión interhumana.

La secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina responsable de la interacción con receptores celulares es idéntica al compararse la observada en cepas del nuevo virus y la de las circulantes en 2008, por lo que es plausible que el espectro de infección en el tracto respiratorio humano sea semejante.

Los datos iniciales y provisorios del nuevo virus H1N1 de origen porcino indican que la proteína PB1-F2 (uno de los factores de virulencia; ver Tabla 1) no sería funcional debido a una mutación en el codón 12 que genera una señal de terminación dentro del marco de lectura, lo cual produce un péptido truncado. Asimismo, a diferencia de ciertas cepas de Influenza (estacional) A H1N1 que se caracterizaron hasta Febrero 2009, el virus emergente de origen porcino (en las cepas analizadas desde abril hasta la publicación de este informe) exhibe habitualmente sensibilidad a los antivirales que actúan como inhibidores de la neuraminidasa viral (oseltamivir y zanamivir). El primer registro de resistencia al oseltamivir se produjo en Dinamarca el 29 de Junio de 2009.

#### 4. ALGUNOS ELEMENTOS DE LA PATOGÉNESIS MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR VIRUS INFLUENZA ESTACIONAL A(H1N1) Y A(H3N2) E INFLUENZA AVIAR A(H5N1) Y SU POTENCIAL RELEVANCIA (POR EXTRAPOLACIÓN Y COMPARACIÓN) ANTE LA INFECCIÓN POR INFLUENZA DEL TIPO A SUBTIPO H1N1 DE ORIGEN PORCINO

##### 4.1. Implicancias de la replicación viral

Una mayor replicación del virus Influenza se asocia a una mayor virulencia. Dos características sobresalen de su RNA: 1) su inestabilidad; y 2) su plasticidad. Ambas características posibilitan la evolución particular e impredecible de este agente en la naturaleza.

El virus es capaz de padecer cambios hasta en aproximadamente un 50% de su secuencia aminoacídica en las glicoproteínas de envoltura (hemaglutinina y neuraminidasa) y conservar aún su función. Algunas de dichas sustituciones (o en otras proteínas virales) se asocian a cambios antigénicos.

Por ser Influenza un virus con genoma a RNA que utiliza para su replicación un complejo de polimerasas virales (PA, PB1 y PB2) que no tienen capacidad de lectura de prueba (corrección de errores al momento de la copia del templado de RNA), pueden ocurrir errores en el proceso de copia de las bases complementarias al templado (mutaciones). Estas mutaciones –así como las promovidas por la presión de selección positiva del sistema inmune– promueven cambios antigénicos menores en las glicoproteínas de envoltura (en inglés *antigenic drifts*) y se asocian a las epidemias anuales observadas. La ocurrencia de algunas mutaciones específicas puede afectar el tropismo del virus por un determinado hospedador ú órgano, la virulencia de las cepas y su transmisibilidad.

La segmentación del RNA viral favorece su reasociación (mezcla de fragmentos genómicos de diferente origen) cuando en una misma célula hospedera coexisten dos o más virus Influenza diferentes. El evento de reasociación génica del RNA de Influenza ha dado origen a las pandemias de 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2), sin participación directa de porcinos. La designación de dichos subtipos dentro del tipo A de virus Influenza indica los cambios antigénicos mayores entonces ocurridos (en inglés *antigenic shifts*) en las respectivas hemaglutininas y neuraminidasas, observándose la sucesiva (H1N1→H2N2→H3N2) o concomitante circulación (desde 1977 hasta el presente H3N2 y H1N1) de cepas de Influenza A (además de la B). La

pandemia de 1918 (H1N1) ocurrió por un “salto” de especie de un virus totalmente aviar transmitido al hombre.

Al momento de elaborar este reporte (2/7/2009) se ignora el comportamiento que tendrá el nuevo virus Influenza A H1N1 de origen porcino en función de la actual circulación de cepas causantes de la influenza estacional por virus tipo A subtipos H1N1 y H3N2. También se desconoce el comportamiento que el nuevo virus podría tener en un determinado hospedador ante la eventual coinfección con el virus aviar altamente patogénico Influenza tipo A subtipo H5N1.

#### **4.2. Factores de virulencia y transmisibilidad**

La virulencia asociada al virus Influenza tiene un origen multigénico, ya que se asocia a la expresión de los genes codificantes de la hemaglutinina (HA), la neuraminidasa (NA), la polimerasa básica 1 (PB1), PB2, y de las proteínas NS1 y PB1-F2 (PB1 *Frame2*, codificada en forma parcialmente yuxtapuesta aunque en un marco alternativo de lectura al correspondiente a PB1 y expresada en una significativa proporción de cepas del tipo A). Como se indicó precedentemente, en el genoma de las primeras cepas analizadas del nuevo virus emergente, PB1-F2 exhibe una mutación genómica que tornaría funcionalmente inactivo al péptido derivado, ya que no abarca el dominio de localización mitocondrial, responsable de su función pro-apoptótica.

La transmisibilidad del virus Influenza reconoce también un origen multigénico, estando asociada a la hemaglutinina, la neuraminidasa, PB1 y PB2. La presencia del aminoácido ácido glutámico en la posición 627 de PB2 en las cepas inicialmente caracterizadas en 2009 de Influenza A(H1N1) de origen porcino (en lugar de lisina, un marcador de alta transmisibilidad inter-humana en otras cepas de Influenza humana) y la significativa transmisibilidad inter-humana observada en las primeras semanas de propagación de Influenza A(H1N1) emergente, sugieren que otros marcadores aún desconocidos están presentes en este nuevo virus.

En la Tabla 2, se indican algunos elementos comparativos entre las características de las infecciones producidas por el nuevo virus Influenza A(H1N1) de origen porcino, respecto a otros previamente caracterizados.

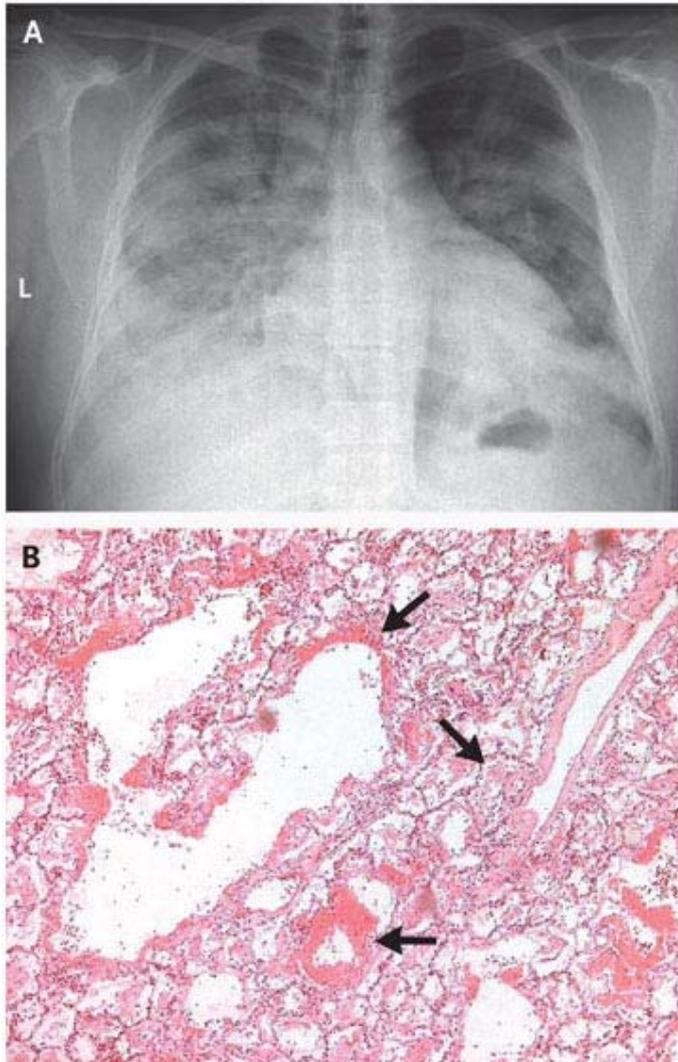
**Tabla 2.** Comparación preliminar y provisoria entre la infección por Influenza A(H1N1) de origen porcino y las producidas por otros virus Influenza A.

Característica	Influenza A(H1N1) causante de pandemia en 1918	Influenza A(H2N2) causante de pandemia en 1957	Influenza A(H5N1) aviar	Influenza A(H1N1) y A(H3N2) estacional	Influenza A(H1N1) de origen porcino (2009)
Transmisión interhumana	+++ / ++++	+++ / ++++	→ ± (extremadamente restringida)*	++	+++
Gravedad clínica	++++	+++	++++	++	+++** / ++++**

\*: Hasta el presente (julio de 2009).

\*\* : La mayoría de los casos exhibe un curso moderado, sin necesidad de hospitalización o cuidado médico, semejante a lo observado ante la gripe estacional, aunque en ciertas áreas se ha registrado un significativo grado de gravedad clínica, especialmente entre personas jóvenes, incluyendo individuos previamente sanos (~30%), otros con patología subyacente y mujeres embarazadas.

Aunque no se conocen con certeza todos los factores que determinan la patogenicidad (capacidad de producir enfermedad) y virulencia (gravedad de la enfermedad) de los virus Influenza, se puede afirmar que algunos de éstos se asocian a un amplio tropismo tisular y a la habilidad de replicar sistémicamente. En la figura 10 se observa la imagen de un paciente afectado de neumonía causada por el virus Influenza A (H1N1) de origen porcino durante el brote ocurrido en México.



**Fig. 10. Compromiso pulmonar en un paciente infectado por Influenza A (H1N1).** **A.** Radiografía que muestra opacidades bilaterales alveolares en la base de ambos pulmones, las que progresaron y se tornaron confluentes. **B.** Imagen histológica de un corte teñido con hematoxilina-eosina. Flecha superior: necrosis de las paredes bronquiolares; flecha media; infiltrados; flecha inferior: daño difuso alveolar con membranas hialinas prominentes. Los cultivos no evidenciaron infección bacteriana. El paciente finalmente falleció. Fuente: *New England Journal of Medicine*. Tomado del sitio web: [www.nejm.org](http://www.nejm.org) June 29, 2009 (10.1056/NEJMoa0904252)

A nivel molecular, uno de los determinantes de alta patogenicidad y virulencia es la presencia de una serie de aminoácidos básicos en el sitio de clivaje de la hemaglutinina (HA) de envoltura, lo que le permite utilizar las proteasas presentes en una extensa gama de tejidos y por ende replicar en ellos, provocando así una enfermedad más grave. Este evento conduce a las severas manifestaciones sistémicas observadas en pacientes infectados con el tipo A

subtipo H5N1 de Influenza (uno de los agentes de gripe aviar). Sin embargo, dichas secuencias aminoacídicas básicas no se encuentran presentes en las deducidas luego del secuenciamiento nucleotídico de las primeras cepas de virus Influenza A H1N1 emergente en 2009.

La actividad de la NA es crítica para la liberación de las partículas virales que quedan adheridas a la membrana citoplasmática, lo que permite la diseminación viral al producirse el egreso mediante brotación. Las polimerasas PB1 y PB2 (junto con la PA) participan en la constante evolución viral asociada a la emergencia de mutaciones nucleotídicas y a eventuales cambios aminoacídicos y de los correspondientes perfiles de glicosilación, debido a la falta de lectura de prueba inherente al complejo enzimático de polimerización. PB2 es también asociada a la diferente propagación viral y virulencia en distintos tejidos y especies: son críticos los residuos aminoacídicos en las posiciones 627 (Glu: ácido glutámico; ó Lys: lisina) y 701 (Asp: ácido aspártico; ó Asn: asparagina). Las cepas aviarias altamente patogénicas H5N1 y el nuevo virus H1N1 de origen porcino (cuyo fragmento de RNA codificante de PB2 es de origen aviar según se observa en la figura 5) exhiben Glu en la posición 627, mientras que las cepas de virus Influenza humanas hasta 2008 circulantes portaban Lys en dicha posición. El reemplazo Glu→Lys en las cepas aviarias se asocia a la adaptación viral para propagarse en células humanas y determina una alta patogenicidad en mamíferos. Sin embargo, la presencia de Lys parecería no ser totalmente imprescindible, ya que otras mutaciones compensatorias pueden proveer la adaptación a mamíferos cuando dicha sustitución está ausente. Además, la presencia de Glu ó Lys en la posición 627 de PB2 determina, respectivamente, la menor o mayor capacidad viral de replicar a 33°C. Para una adecuada propagación viral interhumana a través del estornudo y la tos, es imprescindible que el virus pueda replicar en el tracto respiratorio superior, donde existe dicha temperatura. De allí que para una eventual propagación pandémica del virus Influenza H5N1 (cuyos genes son de origen aviar) se haya postulado la crucial presencia de la sustitución Glu→Lys en PB2 que posibilite la propagación tanto en el tracto respiratorio bajo como alto. La presencia del aminoácido Asp en la posición 701 de PB2 es habitual entre las cepas aviarias de Influenza, así como en las inicialmente caracterizadas H1N1 de origen porcino. Su sustitución por Asn en la cepa A/duck-Guangxi/35/2001 (H5N1) se asoció a alta virulencia en ratones.

La proteína NS1 es la principal responsable de la evasión a la respuesta

inmune que exhiben cepas previamente caracterizadas de Influenza. Sin embargo, la cepa emergente A(H1N1) de origen porcino, posee una señal de terminación en el codón 220, lo cual crea una delección en el dominio peptídico que permite su interacción con otras proteínas (véase la Tabla 1, y la subsiguiente referencia en letra pequeña al pie de página\*). Finalmente, es necesario destacar que la proteína PB1-F2 está codificada por muchas pero no todas las cepas del tipo A (especialmente su prevalencia es menor en las cepas humanas de Influenza A H1N1 que circularon en los últimos años). PB1-F2 exhibe (entre otras) una localización mitocondrial que produce su alteración morfológica, la consiguiente pérdida del potencial de membrana mitocondrial y promueve la apoptosis de los macrófagos alveolares tipo 2. Esto afecta la respuesta inmune del hospedero al inhibir una adecuada presentación de los antígenos virales a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> ayudadores (¡se impide el nexo entre la respuesta innata y la adaptativa!). Adicionalmente, la eliminación de dichas células, facilita la sobreinfección bacteriana.

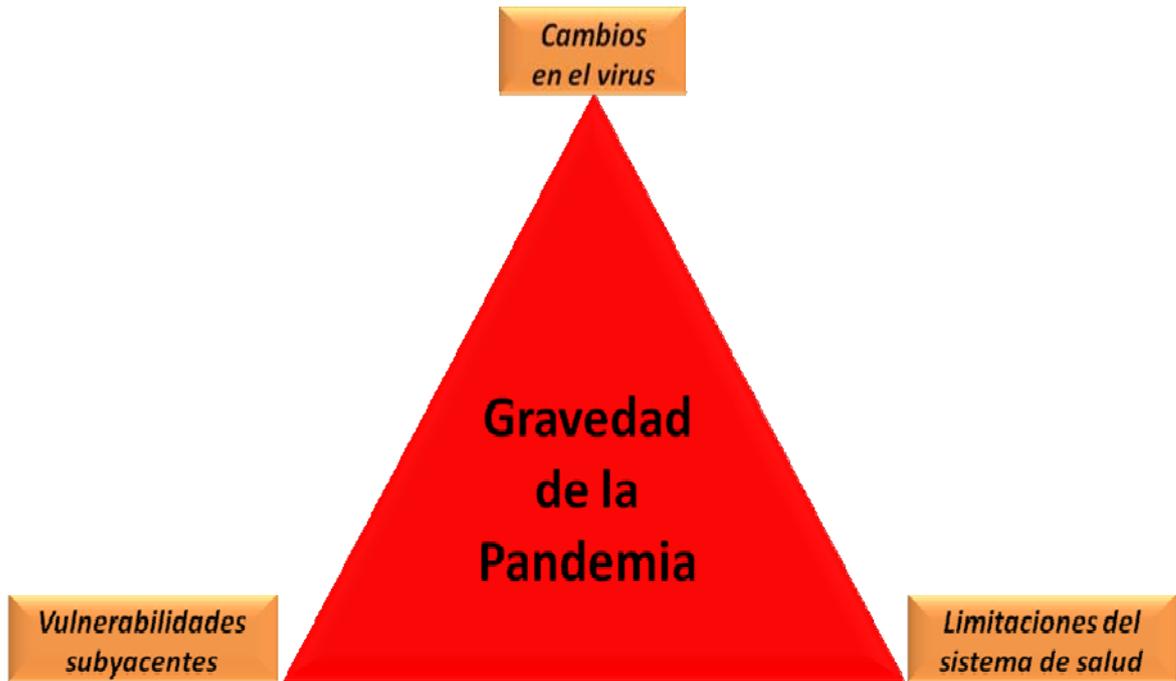
Todas las cepas que originaron pandemias en el siglo XX (H1N1 en 1918, H2N2 en 1957 y H3N2 en 1968) así como las cepas altamente patogénicas del subtipo H5N1 productoras de influenza aviar hacia fines de la década de 1990 y hasta la actualidad) expresaron PB1-F2. Como fue anteriormente mencionado, se ha reportado que las secuencias nucleotídicas inicialmente obtenidas del nuevo virus Influenza A(H1N1) de origen porcino exhiben una señal de terminación dentro del correspondiente marco de lectura que genera un péptido truncado, cuya secuencia aminoacídica no abarca el dominio de localización mitocondrial, lo que impediría su función pro-apoptótica.

Dos grupos independientes de investigación (de Holanda y EE.UU.) demostraron que la infección experimental de hurones con el nuevo virus Influenza A(H1N1) de origen porcino promueve una mayor morbilidad que el virus Influenza estacional, asociada a una replicación viral aumentada que afecta el tracto respiratorio inferior de los animales, y -en algunos casos- otros órganos, como el intestino. Estos hallazgos experimentales podrían correlacionarse con las observaciones clínicas iniciales que documentan que en algunos pacientes con evolución grave se produce un compromiso pulmonar importante, así como -en algunos casos- manifestaciones extrapulmonares, como la diarrea.

Se reseñan algunas de las funciones de esta proteína cuando es funcional. Por su capacidad de unión a y secuestro del RNA bicatenario viral (durante la replicación genómica) afecta la capacidad de los receptores celulares de la respuesta inmune innata (como el sensor RIG-1: *Retinoic acid Inducible Gene*) que promueven el **disparo de la síntesis de interferón**. Asimismo, NS1 se une a RIG-1, inhibiendo su actividad directamente. **También NS1 inhibe CPSF30 (Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor) un factor que participa en el procesamiento de pre-mensajeros celulares, incluido el del interferón (IFN). A su vez, NS1 inhibe en múltiples sitios la vía de señalización de esta citoquina (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), así como algunas de las proteínas inducidas por ella, lo que favorece la replicación viral. Además específicamente interactúa con proteínas** tales como la PKR (proteína quinasa dependiente de RNA) que promueve la apoptosis, la proteína RNAsaL (que degrada el RNA viral) y la Oligo-Adenilato sintetasa que activa la RNAsa L.

## 5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los datos relativos al nuevo virus Influenza A(H1N1) de origen porcino son preliminares y provisorios. Su próxima evolución en la naturaleza respecto a su transmisibilidad, antigenicidad y resistencia a antivirales (descrita para el oseltamivir en un primer paciente en Dinamarca, y en días subsiguientes en Japón y Hong Kong) es impredecible. Las observaciones epidemiológicas iniciales sugieren que su transmisibilidad es superior a la de virus Influenza estacional y equivalente al límite inferior del rango observado en pandemias anteriores. La virulencia demostrada por este virus emergente en las primeras semanas de penetración en la población humana es equivalente a la del virus causante de la pandemia de 1957, pero inferior al asociado a la pandemia de 1918. La circulación del virus en Argentina y en otros países del hemisferio Sur deberá seguir siendo cuidadosamente monitoreada en las próximas semanas / meses tras la llegada de la estación invernal. Se estima que las primeras vacunas específicas para el virus emergente estarían disponibles dentro de los próximos 2-4 meses. La gravedad de la pandemia podría ser diferente en distintas localizaciones geográficas si ocurriesen cambios en el virus, y/o según el espectro de vulnerabilidades subyacentes de cada grupo poblacional, y/o ante eventuales limitaciones del sistema de salud (figura 11).



**Fig. 11.** La pandemia por Influenza A(H1N1) de origen porcino ha sido provisionalmente categorizada como de moderada gravedad. Ello podría cambiar con el devenir del tiempo si uno o más de los tres factores observados en la figura lo hicieren.

## 6. BIBLIOGRAFÍA (SELECCIONADA)

1. **Barker J**, Stevens D, Bloomfield SF. Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *J App Microbiol* 91, 7-21, 2001.
2. **Carballal G**, Oubiña JR. *Virología Médica*. Capítulo 5: "Patogenia de las infecciones virales". Mathet V, Oubiña JR; Capítulo 14: "Orthomyxovirus" Savy V, Baumeister EG. 4ta. Edición. Editorial Corpus. En prensa. 2009.
3. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Update: novel influenza A(H1N1) virus infection – Mexico, March-may,2009.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 Jun5; 58: 585-9, 2009.
4. **Chowell G**, Bertozzi SM, Colchero MA *et al*. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Eng J Med* 2009 Jun 29.[ Epub ahead of print].
5. **Depoortere E**, Lenglet A, Kreidl P, Coulombier D. Influenza A(H1N1)v in the southern hemisphere - lessons to learn for Europe? *Eurosurveillance* 14, (issue 24), 18 June 2009.
6. **Fraser C**, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1) : Early Findings. *Science*. 2009 May 14. [Epub ahead of print].
7. **Gallaher WR**. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. *Virol J*. 2009 May 7;6(1):51. [Epub ahead of print].
8. **Maines TR**, Jayaraman A, Belser JA, *et al*. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) Influenza viruses in ferrets and mice. 2009 Jul 2. [Epub ahead of print].
9. **Ministerio de Economía y Producción. INTI-Instituto Nacional de Tecnología Industrial**. Proyecto Pruebas de Desempeño de Productos. Informe de Análisis de Aguas Lavandinas. Sitios web: [http://www.inti.gov.ar/productos/pdf/informe\\_lavandinas.pdf](http://www.inti.gov.ar/productos/pdf/informe_lavandinas.pdf) y <http://www.inti.gov.ar/sabercomo/sc69/inti2.php>
10. **Miotto O**, Heiny A, Tan TW, *et al*. Identification of human-to-human transmissibility factors in PB2 proteins of influenza A by large-scale mutual information analysis. *BMC Bioinformatics* 9:S18, 2008.
11. **Mossad SB**. The resurgence of swine-origin influenza A (H1N1). *Cleve Clin J Med* 76: 337-43, 2009.
12. **Munster VJ**, de Wit E, van den Brand JMA *et al*. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) Influenza virus in ferrets. 2009 Jul 2. [Epub ahead of print].
13. **Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team**. Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009 May 7. [Epub ahead of print].
14. **Pérez Padilla R**, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S *et al*. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in México. *N Engl J Med*. 2009 Jun 29. [Epub ahead of print].
15. **Pieiris JS**, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 45: 169 -173, 2009.
16. **Rambaut A**, Pybus OG, Nelso MI, *et al*. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* 453: 615-619, 2008.
17. **Salomon R**, Webster RG. The influenza virus enigma. *Cell* 136: 402-410, 2009.
18. **SENASA**. No se han registrado nuevos casos del virus A (H1N1) humano en porcinos. (1 de Julio de 2009) <http://www.senasa.gov.ar/contenido.php?to=n&in=1428&ino=0&io=10053>
19. **Sypsa V**, Hatzakis A. School closure is currently the main strategy to mitigate influenza A(H1N1)v: a modeling study. *Eurosurveillance* 14 (issue 24), 18 June 2009.
20. **Smith GJ**, Vijaykrishna D, Bahl J, *et al*. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009 Jun 11. [Epub ahead of print].
21. **Tanaka T**, Nakajima K, Murashima A, *et al*. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009 Jun 16. [Epub ahead of print]
22. **Van Hoeven N**, Pappas C, Belser JA, *et al*. Human HA and polymerase subunit PB2 proteins confer transmission of an avian influenza virus through the air. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:3366-3371, 2009.

23. **Zell R**, Krumbholz A, Eitner A, *et al.* Prevalence of PB1-F2 of influenza virus. *J Gen Virol* 88:536-546,2007.