

## LA CIRCULACION DE VIRUS INFLUENZA Y SU REPERCUSION EN LOS NIVELES DE ANTICUERPOS EN EL HOMBRE

María Pilar Pérez Breña, Cecilio López Galíndez, Alicia Llacer, Enrique Nájera y Rafael Nájera<sup>1</sup>

*La circulación de cepas inesperadas de influenza en el hombre ha inducido a realizar el estudio de los niveles de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, correspondientes a las distintas hemaglutininas humanas, en dos muestras de suero (pre y postepidémico), de personas sanas entre los 0 y 65 años. La repercusión que la circulación de una cepa tiene en las tasas de anticuerpos homólogos y heterólogos puede ayudar a interpretar la difusión de las futuras cepas prevalentes. Paralelamente se han analizado muestras de sueros de cerdos, posible reservorio o eslabón en la cadena epidemiológica de las cepas de influenza humana.*

### Introducción

La situación epidemiológica de la influenza en los últimos años se ha visto complicada por la aparición de cepas inesperadas, pertenecientes a subtipos ya desaparecidos de la circulación. Estos hechos hacen que el problema de la aparición o reaparición de los nuevos virus influenza se coloque en un primer plano y su explicación resulte cada vez más complicada por el aporte continuo de nuevos datos y la consiguiente elaboración de hipótesis para explicarlos. Junto a la teoría de la recombinación genética (1) deben considerarse otras, como el mantenimiento de los virus en un reservorio humano (2) o animal (3-5), la transmisión interespecie (6, 7), el cúmulo de mutaciones puntuales (8, 9), y la conservación en condiciones naturales que haya permitido la no mutabilidad de los mismos (10).

En la actualidad se presta especial atención a la vigilancia epidemiológica de la influenza tanto en el hombre como en los animales, así como a otros aspectos de indudable proyección epidemiológica, como son la interacción de diferentes cepas en un huésped determinado y el papel que pueden ejercer los anticuerpos homólogos y heterólogos sobre las nuevas cepas circulantes (11).

Tomando en consideración éstas ideas se ha tratado de conocer la repercusión que tiene la circulación de las cepas de influenza sobre los niveles de anticuerpos séricos frente a las diferentes hemaglutininas (H), que son la expresión del estado inmunitario de una población. El momento en que se escribe este trabajo (abril de 1978) se considera especialmente interesante para realizar un estudio de este tipo a causa de la reciente circulación en el mundo de cepas pertenecientes a los subtipos Hsw1N1 y H1N1, que todavía no han sido aisladas en España. El objetivo de este trabajo consiste en ayudar a interpretar la

<sup>1</sup> Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias. Majadahonda, Madrid, España.

circulación de estas u otras cepas de virus en los meses venideros, mediante los datos obtenidos en esta investigación.

## Materiales y métodos

### Cepas de virus

Las cepas utilizadas han sido: A/New Jersey/76(Hsw1N1); A/Mayo Clinic/74 (Hsw1N1); A/PR/8/34(H0N1); A/USSR/77 (H1N1); A/England/64(H2N2); A/Hong Kong/68(H3N2); A/Victoria/75(H3N2); A/Texas/77(H3N2), y B/Hong Kong/5/72.

### Sueros humanos

Correspondían a personas sanas entre 0 y 65 años, y fueron recogidos semanalmente en dos fuentes distintas: el Instituto Español de Hematología de Madrid, que proporcionó la mayoría de los sueros de adultos, y el Servicio de Virus Respiratorios y Exantemáticos del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias de donde se obtuvieron los sueros de niños y jóvenes.

### Sueros de cerdo

Correspondían fundamentalmente a hembras de más de un año de edad, procedentes de 53 piaras de las provincias de Madrid, Salamanca, Guadalajara, Toledo, Ciudad Real, Badajoz, Córdoba y Sevilla, y fueron recogidos entre el mes de junio de 1976 y mayo de 1977.

### Datos epidemiológicos

Para la confección de la gráfica del año epidemiológico gripal se utilizaron los datos de morbilidad por influenza procedentes del Sistema de Declaración Obligatoria de Enfermedades Infecciosas, suministrados por la Dirección Provincial de la Salud de Madrid.

*Prueba de Inhibición de la Hemaglutinación (IH).* Se realizó por el micrométodo de Takatsy según modificación de la OMS (12) con microtitulador Cooke, Engineering

Co. (EUA), realizando la separación de inhibidores inespecíficos con enzima destructora de receptores (RDE-Receptor Destroying Enzyme). Los antígenos correspondientes a las cepas enumeradas a continuación se prepararon en nuestro laboratorio en embriones de pollo, excepto el antígeno correspondiente al subtipo H1N1 que fue suministrado por la Dra. M. Pereira, de Colindale, pues no se consideró conveniente poner en marcha las cepas liofilizadas enviadas por la OMS, hasta su aislamiento en España. Se analizaron sueros humanos tomados en dos momentos diferentes del año epidémico, período preepidémico, semanas 40-43 de 1977, y período postepidémico, semanas 13-17 de 1978, señalados en la figura 1. El número de sueros analizado para cada cepa fue:

Cepa	Período preepidémico	Período postepidémico
A/New Jersey/76 (Hsw1N1) <sup>a</sup>	340	346
A/PR/8/34 (H0N1) <sup>a</sup>	357	388
A/USSR/77 (H1N1)	435	462
A/England/64 (H2N2)	415	448
A/Hong Kong/68 (H3N2)	421	448
A/Victoria/75 (H3N2)	358	389
A/Texas/77 (H3N2)	357	389
B/Hong Kong/5/72	358	387

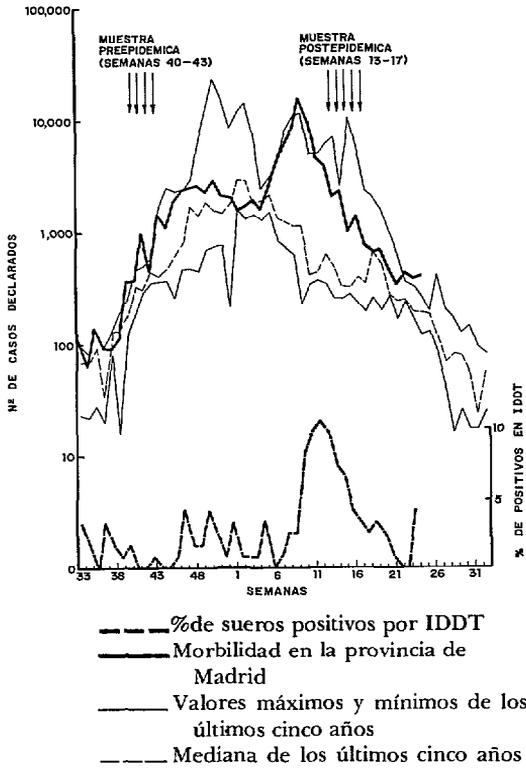
<sup>a</sup> Según la nueva nomenclatura (OMS/CDC, Atlanta, 1978) estos subtipos se reúnen en uno, denominado (H1N1).

Asimismo se analizaron por IH los 313 sueros de cerdo frente a los mismos antígenos, excepto A/Texas/77 y B/Hong Kong/72, sustituyendo a A/New Jersey/76 por A/Mayo Clinic/74,

*Prueba de Inhibición de la Neuraminidasa (IN).* Según la técnica original de Warren (13), tal como la describen Aymard Henry *et al.* (14). Como antígenos se utilizaron los suministrados por la OMS.

*Prueba de Inmunodifusión Doble (IDD).* Reacción de precipitación realizada en matriz de agar según descripción de Schild *et*

FIGURA 1—Año epidemiológico 1977-1978, Madrid.



al. (15), con pequeñas modificaciones introducidas posteriormente. Los antígenos se prepararon por centrifugación diferencial de los líquidos alantoideos infectados, hasta concentración de 400,000 UHA/ml y 20-30 mg/ml de proteínas. Se analizaron sueros humanos de donantes de sangre entre 18 y 65 años en número de 100 por semana.

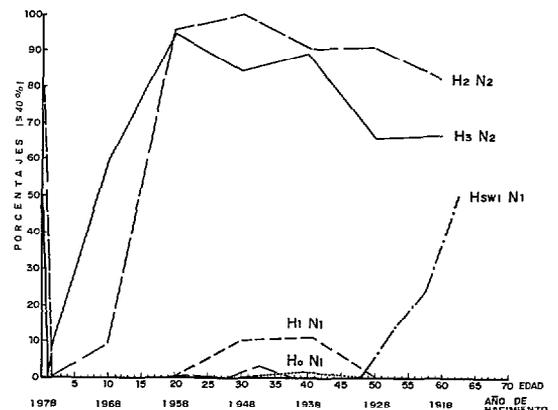
Resultados

La vigilancia que se ha establecido para la detección de la circulación de cepas de influenza incluye, entre otros marcadores, los representados en la figura 1, correspondientes al año epidemiológico 1977-1978 en Madrid y su provincia. La línea

gruesa representa los valores de morbilidad por influenza en relación con los índices endemoepidémicos (representados por líneas finas), correspondientes a los últimos cinco años (16). Se deduce que la intensidad fue moderada, detectándose una cierta actividad gripal entre las semanas 43 de 1977 y 4 de 1978, y un brote epidémico entre las semanas 6 y 12 de 1978, según se aprecia en la zona rayada correspondiente a los valores superiores a la mediana. En la curva de trazo grueso y discontinuo se expresan los porcentajes de seropositividad, resultado de la encuesta epidemiológica realizada por IDD a lo largo de todo el año. Esta técnica detecta los anticuerpos precipitantes, que son por tanto marcadores de infección reciente, y permite llevar a cabo la vigilancia de la influenza en forma sencilla y eficaz (16).

En la figura 2 se representan los niveles de anticuerpos IH existentes en la población general por grupos de edad. El análisis se efectuó frente a los distintos subtipos de H humana (tipo A), antes de comenzar la circulación de influenza en la temporada de 1977-1978, momento calificado de preepidémico. Se han tomado como positivos los títulos superiores a 40, que son habitualmente los que se asocian a protección frente a un virus homotípico (17).

FIGURA 2—Porcentaje de anticuerpos IH frente a varios subtipos de virus influenza. Muestra preepidémica dividida en grupos de edad.



La comparación de los niveles de anticuerpos de los períodos pre y postepidémicos está contenida en la figura 3, con respecto a las cepas utilizadas como representantes de subtipo A/New Jersey/76 (Hsw1N1); A/PR/8/34(H0N1); A/USSR/77 (H1N1); A/England/64 (H2N2) y A/Hong Kong/68 (H3N2), junto con las que pudieran considerarse responsables del brote por ser cepas prevalentes en el mundo en el momento del estudio (A/USSR/77, A/Victoria/75, A/Texas/77 y B/Hong Kong/72). El estudio de anticuerpos realizados frente a A/USSR/77 responde a ambas razones.

En todas las gráficas la línea inferior es siempre la correspondiente al período preepidémico. Esto demuestra la acción de refuerzo que ejerce la circulación de cepas sobre los anticuerpos previamente existentes, como resultado de infecciones por subtipos anteriores.

En la confección de las gráficas se consideraron positivos los títulos superiores a 40 para las cepas de circulación reciente o actual, es decir las correspondientes a los subtipos H2N2, H3N2 y la cepa B/Hong Kong/72. Frente a las cepas A/England/64 (H2N2), A/Hong Kong/68 (H3N2), se han encontrado niveles de anticuerpos muy elevados, por lo que se han representado también los títulos  $\geq 160$  (línea discontinua para poder valorar más claramente las diferencias entre las muestras pre y postepidémicas).

En el caso de las cepas A/New Jersey/76 (Hsw1N1), A/PR/8/34(H0N1) y A/USSR/77 (H1N1), se ha tomado 20 como umbral de positividad, considerando que el mayor número de años transcurridos desde su circulación podría ser responsable de la baja frecuencia de títulos medios y altos. Este razonamiento es válido para las cepas A/PR/8/34 y A/USSR/77, pero no para la A/New Jersey/76, según se analiza en la discusión.

Al estudiar las muestras pre y postepidémicas junto con otras recogidas para

completar la vigilancia epidemiológica de la influenza, se encontraron siete sueros que muestran anticuerpos frente a subtipos con los que estas personas, a juzgar por su edad, no deberían haber tenido contacto (cuadro 1).

Los primeros casos encontrados (tres sueros de jóvenes de un total de 4,000 sueros de todas las edades), analizados frente a A/New Jersey/76 (0.075%), presentaban anticuerpos a títulos de 80 y 160 frente a Hsw1N1 y ya fueron reseñados anteriormente (18). Más tarde, de entre 1,700 sueros de todas las edades, 60 de los cuales correspondían a niños entre 6 meses y 10 años, encontramos cuatro sueros de niños (0.23% del total y 6.6% de entre los menores de 10 años) que presentaban anticuerpos a título significativo frente a H1 y H2. Se agruparon y analizaron los siete sueros pues se esperaba encontrar alguna característica común que pudiera sugerir una explicación a su existencia.

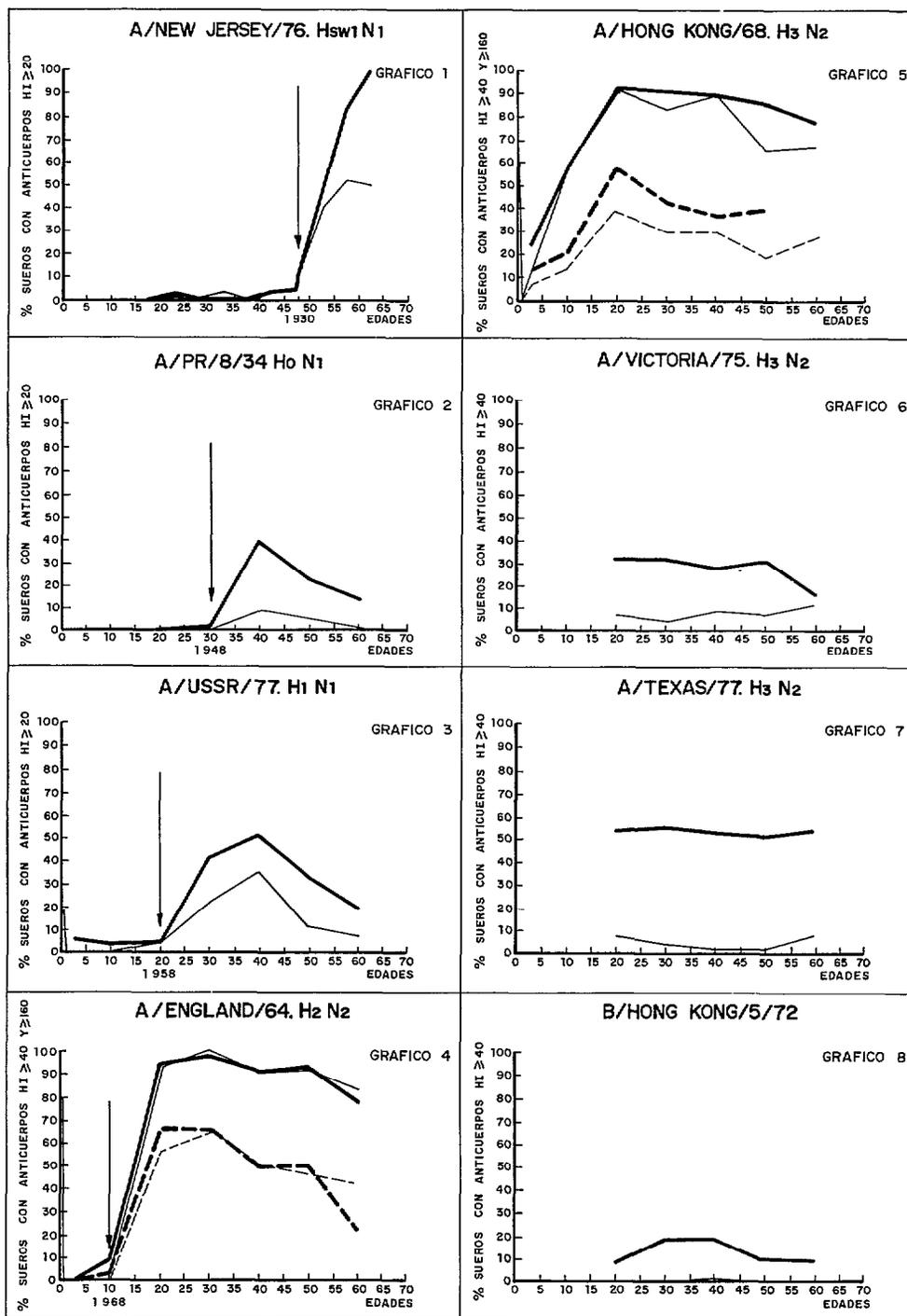
En estos sueros se han estudiado anticuerpos inhibidores de las diferentes hemaglutininas y neuraminidasas conocidas como humanas y se ha encontrado que no presentaban anticuerpos o lo hacían a título bajo frente a la mayor parte de los antígenos, excepto frente a aquellos que fueron origen de su selección.

En el cuadro 2 se recogen los datos parcialmente publicados (18) del análisis por IH de sueros de cerdos adultos frente a las hemaglutininas que se habían utilizado en el estudio de sueros humanos. Solo se han detectado anticuerpos frente a las cepas con hemaglutinina H3, A/Hong Kong/68 y A/Victoria/75. Se han considerado positivos los títulos iguales o superiores a 20.

## Discusión

Al hacer un análisis del año epidemiológico gripal 1977-1978 en Madrid y su provincia (figura 1), se observa el gran paralelismo existente entre las curvas de

FIGURA 3—Títulos de anticuerpos frente a varias cepas de virus influenza. (Períodos pre y postepidémicos.)



— Período preepidémico.

— Período postepidémico.

CUADRO 1—Sueros humanos que muestran títulos inesperados de anticuerpos (7 casos individualizados).

Caso (edad en años)	Hsw1	H0	H1	H2	H3	N1	N2
2	N.R. <sup>a</sup>	<20	80	40	N.R.	N.R.	N.R.
3	<20	<20	40	40	<20	<10	<10
3	<20	<20	40	40	20	<10	<10
10	N.R.	N.R.	80	80	20	N.R.	N.R.
21	80	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
23	160	<20	<20	20	20	>1.000	20
36	80	20	20	40	<20	<10	30

<sup>a</sup> Prueba no realizada.

incidencia y seropositividad. Teniendo en cuenta que la prueba de IDD se realizó con antígeno A, se deduce que el brote detectado entre las semanas 6 y 12 de 1978 se debió principalmente a virus de este tipo; los aislamientos realizados confirman también esta opinión. Simultáneamente circuló virus tipo B en pequeña proporción como se observa en la gráfica correspondiente a B/Hong Kong/72 en la figura 3.

La situación inmunitaria anterior al brote se representa en la figura 2. Es interesante observar la gran diferencia entre los niveles de anticuerpos que la población posee frente a cada subtipo. En el caso de H2N2 y H3N2 los altos porcentajes podrían explicarse por ser subtipos de circulación reciente y actual respectivamente. Pero en el caso de Hsw1N1 cuyos porcen-

tajes superan en mucho a los de los subtipos H0N1 y H1N1 no podemos aplicar el mismo razonamiento, puesto que es el subtipo más antiguo de todos.

Sin embargo, en estos últimos años se ha llegado a la conclusión de que las hemaglutininas H0, H1 y Hsw1 pertenecen a un mismo subtipo, el H1 (19). Esto significa que las infecciones por cepas con H0 y H1 ocurridas desde el final de la circulación del subtipo Hsw1N1 hasta 1957, habrían reforzado los anticuerpos creados frente a Hsw1 por las personas cuya primoinfección había sido realizada con este subtipo. Por lo tanto los bajos niveles de anticuerpos frente a H0 y H1 que detectamos serían únicamente los debidos a primoinfecciones por esta clase de subtipo.

Otro factor interesante a tener en cuenta es la introducción de nuevas neuraminidasas en la circulación de los subtipos Hsw1N1 y H2N2 y en este mismo sentido podrían considerarse los pequeños cambios sufridos por la N2 a partir de 1968 (20), referente al subtipo H3N2. Las diferencias de morbilidad asociada a los distintos subtipos, destacando precisamente Hsw1N1, H2N2 y H3N2 como productos de grandes pandemias, apoyan las consideraciones anteriores.

En la figura 3 se representa la repercusión que la circulación de virus influenza ha tenido sobre los niveles de anticuerpos frente a distintas cepas analizadas individualmente.

En la mayor parte de los gráficos la distribución de los porcentajes de positividad por grupos de edad describe curvas en forma de campana cuya elevación máxima se encuentra en edades diferentes en cada caso. El subtipo Hsw1N1 es una excepción ya que la muestra de sueros de que disponemos no permite más que representar la parte ascendente de la curva y considerar que la altura máxima probable se sitúa hacia los 60 años.

Las diferentes alturas máximas están desfasadas aproximadamente 10 años una

CUADRO 2—Sueros de cerdos de varias regiones españolas analizados por IH frente a varios subtipos de influenza. Porcentajes de títulos  $\geq 20$ .

	Edades (en años)		
	<1	1-2	$\geq 4$
No. de sueros	13	111	189
A/Mayo Clinic/74	—	—	—
A/USSR/77	—	—	—
A/England/64	—	—	—
A/Hong Kong/68	—	—	11.6%
A/Victoria/75	—	—	13.7%

de otra. El final de la prevalencia de cada subtipo se aprecia en las curvas porque el porcentaje de anticuerpos se reduce prácticamente a 0 a partir de un momento determinado, 1928 para Hsw1, 1948 para H0, 1958 para H1 y 1968 para H2 (ver flechas indicadoras en los gráficos 1 al 4 de la figura 3), que coincide con el año aceptado generalmente para la aparición de cada nuevo subtipo. La inexistencia de ese punto en el caso de la H3 se explica por ser el único subtipo de circulación actual en el momento de la realización del estudio.

En las cepas prototipo H1, H2 y H3 se han estudiado sueros de niños y jóvenes para poder encontrar con mayor exactitud cuándo desaparecen los anticuerpos significativos. En todos los casos puede apreciarse que una cierta proporción de los sueros de niños entre 0 y 6 meses presentan anticuerpos (probablemente maternos) a alguna de estas H, que desaparecen en el grupo de 6 meses a 1 año.

En las cepas A/Victoria/75 y A/Texas/77, los niveles de anticuerpos dibujan dos líneas casi paralelas al eje de abscisas lo que indicaría que, en el período transcurrido entre las dos muestras de suero, se han producido infecciones por estas cepas que afectaron a todos los grupos de edad.

La considerable diferencia existente entre la H de la A/Hong Kong/68 y la de las cepas actuales (todas H3) se refleja en la diferencia entre los niveles de anticuerpos de la muestra preepidémica. Los altos porcentajes (hasta 90%) en el caso de A/Hong Kong/68 se corresponden con valores inferiores al 10% frente a las cepas de circulación actual. Esto indicaría un bajo nivel de protección de la población frente a estas cepas y explicaría su circulación posterior, demostrada en los gráficos 6 y 7 de la figura 3 por el aumento en el nivel de anticuerpos en la muestra postepidémica.

En España no ha podido obtenerse prueba de circulación reciente del subtipo Hsw1N1 (18), y en el momento de la realización del presente estudio (abril de 1978)

se deduce que tampoco ha circulado todavía el subtipo H1N1, que ha alcanzado ya a un gran número de países. Sus gráficas por tanto, conservan la típica forma de campana a la que anteriormente se ha hecho referencia, es decir, existe una elevación máxima que se sitúa en aquellos grupos de edad cuyas infecciones gripales en la infancia se debieron a la cepa correspondiente. Cuando el subtipo H1N1 empiece a circular, suponemos que el nivel de anticuerpos aumentará sobre todo en los grupos más jóvenes, que en este momento carecen de anticuerpos. En los grupos de edades superiores a 25 años los anticuerpos se reforzarán, aun cuando estos grupos sean los menos afectados por la enfermedad.<sup>2</sup>

Por esta razón resulta sorprendente la existencia de los sueros cuyo estudio se recoge en el cuadro 1. Se observa en él que todos presentan anticuerpos no detectables ( $<1/20$ ) o a título bajo ( $=20$ ), frente a todas las hemaglutininas, incluida la H3, de circulación actual, y que, excepto en un caso, no poseen anticuerpos frente a N1 o N2. Aunque no se ha podido realizar el estudio completo de todos los casos por falta de suero, los datos obtenidos son suficientes para pensar que los títulos que nos ocupan no pueden ser el resultado de una respuesta heterotípica. Estas tres clases de hemaglutininas según la Reunión Conjunta OMS/CDC de Nomenclatura de Virus de Influenza pertenecen a un mismo subtipo, actualmente denominado H1, y bien por infección o por vacunación con uno de ellos podrían potenciarse los títulos frente a los demás. Sin embargo, esto no es el caso que nos ocupa puesto que los títulos frente a H0 y H1 son inferiores a los encontrados frente a Hsw1. También hay

<sup>2</sup> En el momento de la redacción de este trabajo (abril de 1978) se ha detectado en Madrid la circulación del subtipo H1N1, y el estudio de los anticuerpos por grupos de edad, efectuado después del brote producido, ha hecho variar las tasas de anticuerpos de acuerdo con lo expresado en estos párrafos.

que descartar la idea de vacunaciones con alguno de estos subtipos, ya que en España no se habían llevado a cabo todavía en el momento de recogerse estas muestras.

En vista de los numerosos hallazgos sobre la ecología de los virus de influenza en mamíferos inferiores y aves (21) se ha considerado la posibilidad de que existan infecciones cruzadas, y se realizó un estudio en cerdos (cuadro 2) con la idea de extenderlo a otras especies animales, preferentemente aves.

Ya que los sueros de cerdo están recogidos antes de la aparición en España de cepas humanas con hemagglutininas Hsw1 y H1, el que posean anticuerpos frente a ellas podría significar una circulación de virus próximos a los humanos entre estos animales.

De los datos del cuadro 2 se deduce que durante los últimos 10 años solo se han podido demostrar infecciones por influenza producidas por virus del subtipo H3N2 entre los cerdos de una extensa región española de la que forma parte la provincia de Madrid (cuya población humana está en estudio). Por tanto, durante este período hay que desechar también las infecciones cerdo-hombre como posible causa de las positividads en estos sueros de jóvenes.

Sin embargo, al analizar las características del presente estudio, se observa que los sueros que presentan títulos frente a hemagglutininas consideradas desaparecidas en el momento del nacimiento de estas personas, solo se han encontrado al realizar encuestas de varios miles de sueros, que por añadidura provienen de medios socioeconómicos muy diversos. Habitualmente no se hacen estudios tan amplios por lo que quizá haya sido difícil detectar la existencia de sueros con estas características en otras ocasiones. Una posible explicación de su existencia podría ser la circulación de bajo nivel de cepas de un subtipo (aparentemente desplazado por otro que se hace prevalente), durante un cierto pe-

ríodo y en ciertas poblaciones, dando cabida a la existencia de infecciones aisladas, en ocasiones subclínicas, siempre en porcentajes muy bajos. Esta idea parece sustentada además por los hallazgos en animales en los que, quizá por tratarse de comunidades muy aisladas, subsisten a la vez diversos subtipos, y por la circulación simultánea en la población humana, durante estos dos últimos años, de los subtipos H3H2 y H1N1.

La razón por la que no se han detectado estos virus de supuesto bajo índice de circulación fuera de sus años de prevalencia quizá pueda explicarse en parte por la observación hecha anteriormente sobre la amplitud de los estudios serológicos, y en parte por las condiciones en que se realizan los aislamientos. Estos se llevan a cabo principalmente durante los períodos epidémicos en que la proporción de infecciones estaría enormemente desplazada hacia las producidas por los virus prevalentes con respecto a las debidas a cualquier otro posible virus circulante. Para aumentar las probabilidades de aislar virus "desaparecidos" habría que intensificar los aislamientos en épocas no epidémicas en las que, al disminuir el número de infecciones por virus prevalentes, aumentaría relativamente el de las producidas por virus "desaparecidos".

#### Observación

Mientras este manuscrito estaba en trámites para su publicación (noviembre 1979-enero 1980), se han dado naturalmente las condiciones apuntadas en el mismo, de baja circulación gripal y se realizaron algunos aislamientos que merecen una atención especial. En Inglaterra la primera cepa de esta temporada, similar a A/Texas/77 (H3N2), se aisló de un niño de seis meses sin contactos previos conocidos (22). En Estados Unidos se aisló otro virus, también similar a A/Texas/77 (H3N2), el

18 de diciembre de 1979 en Los Angeles, de un niño de 23 meses también sin contactos con personas de fuera del país (23). Por otra parte, Young y Palese (1979) (24), analizando los genes de aislados recientes, encontraron una cepa recombinante de los subtipos H3N2 y H1N1, que en otro tipo de estudios se habría clasificado como H1N1 ya que a este subtipo pertenecían sus dos antígenos de superficie, derivándose los genes P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> y NP de un virus (H3N2).

### Resumen

Se realizó en España el estudio de dos grupos de sueros humanos tomados en dos momentos diferentes del año epidemiológico (pre y postepidémico) 1978, para poner de relieve la repercusión que tiene en el espectro de anticuerpos homólogos y heterólogos la circulación de una cepa; al mismo tiempo se trataba de obtener datos que ayudaran a interpretar la difusión que alcanzan tales cepas en la población estudiada.

La distribución de anticuerpos de IH por grupos de edad muestra un período

de alta prevalencia específica para cada cepa, seguido por la ausencia casi total de incidencia de estas cepas. Hay que destacar la diferencia cuantitativa entre los niveles de anticuerpos correspondientes a los distintos subtipos, que no están en relación con el número de años transcurridos desde la desaparición del subtipo. En este comportamiento general muy pocos sueros poseen anticuerpos frente a cepas que ya no circulaban cuando las personas del estudio nacieron. Se consideran posibles explicaciones, aunque por falta de datos no se haya podido establecer una realmente válida. □

### Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento por la colaboración recibida a los Dres. L. Valenciano y A. Villoldo de la Dirección Provincial de la Salud de Madrid; al Dr. J. Treviño del Instituto Nacional de Hematología, y al Dr. E. Valle del Matadero Municipal de Madrid. Asimismo, agradecen su ayuda a la Sra. C. Téllez por la recopilación de los datos epidemiológicos, al Sr. E. Cubero, Sra. N. Cruz y Sra. M. V. Martínez de Aragón por la asistencia técnica presentada, así como a la Sra. M. Sanz.

### REFERENCIAS

- (1) Webster, R. G. y W. G. Laver. Studies on the origin of pandemic influenza. International Symposium on Influenza Vaccines for Men and Horses. Londres, 1972. *Symp Series Immunobiol Standard* 20:15-20, Basilea: Karger, 1973.
- (2) Zdanov, M. V. Integration of genomes of infectious RNA viruses. *Intervirology* 6:129-132, 1975-1976.
- (3) Shortridge, K. F., R. G. Webster, W. K. Butterfield y C. H. Campbell. Persistence of Hong Kong influenza virus variants in pigs. *Science* 196:1454-1455, 1977.
- (4) Hinshaw, V. S., W. J. Bean, R. G. Webster y B. C. Easterday. The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine. *Virology* 84:51-62, 1978.
- (5) Nerome, K., M. Nakayama, M. Ishida, H. Furumi y W.K. Butterfield. Isolation and serological characterization of Influenza A viruses from birds that were dead on arrival at Tokyo airport. *Arch Virol* 57:261-270, 1978.
- (6) Organización Mundial de la Salud. Memorandum: The new A/New Jersey/76 influenza strain. *Bull WHO* 53:3411-3416, 1976.
- (7) Organización Mundial de la Salud. Expanded programme on the ecology of influenza viruses. International Workshop, Bethesda, Maryland, febrero de 1978.
- (8) Stuard Harris Ch. H. y G. C. Schild. *Influenza. The viruses and the disease*. Londres: Arnold, 1976.
- (9) Kaplan, M. M. y R. G. Webster. The epidemiology of influenza. *Sci Am* 237:88-106, 1977.
- (10) Schild, G. C. An "old" flu virus returns. *New Scientist* septiembre de 1978. Págs. 949-950.
- (11) Kilbourne, E. D. Influenza as a problem in

- immunology. *J Immunol* 120 (5):1447-1452, 1978.
- (12) Organización Mundial de la Salud. Centro para el Control de Enfermedades. Advanced Laboratory Techniques for Influenza Diagnosis. Serie de Inmunología 6, 1975.
- (13) Warren, L. The thiobarbituric acid assay of sialic acid. *J Biol Chem* 234:1971-1975, 1959.
- (14) Aymard-Henry, M. M. T., W. R. Coleman, W. G. Dowdle, G. C. Laver, G. C. Schild y R. G. Webster. Influenza virus neuraminidase and neuraminidase inhibition test procedures. *Bull WHO* 48:199-202, 1973.
- (15) Schild, G. C., W. D. Winters y C. M. Brand. Serological diagnosis of human influenza infections by immunoprecipitin techniques. *Bull WHO* 45:465-471, 1971.
- (16) Nájera, R., P. Pérez Breña, M. V. Fernández, A. Llácer, E. Nájera y G. C. Schild. Molecular epidemiology of influenza. *3er. Congreso Internacional de Virología*. Madrid, 1975, Pág. 65.
- (17) Kilbourne, E. D., R. M. Chanock, P. W. Chopin, F. M. Davenport, J. C. M. E. Gregg, G. C. Jackson y P. D. Parkman. Influenza vaccines. Summary of Influenza Workshop V. *J Infect Dis* 129:750-771, 1974.
- (18) Pérez Breña, P., C. López Galíndez, A. Llacer, E. Nájera, E. Valle y R. Nájera. Estudio seroepidemiológico en la especie humana y en cerdos de la nueva cepa de influenza de tipo porcino. *Bol Of Sanit Panam* 88(2):146-154, 1980.
- (19) Organización Mundial de la Salud. Centro para el Control de Enfermedades. Memorandum on reconsideration of influenza virus nomenclature. Atlanta, Georgia, noviembre de 1978.
- (20) Aymard-Henry, M., G. C. Schild y R. W. Newman. Antigenic variation in the neuraminidases of human influenza A strains. Evidence of antigenic drift in neuraminidase pre-dating changes in hemagglutinin. International Symposium on Influenza Vaccines for Men and Horses. Londres, 1972. *Symp Series Immunobiol Standard* 20:28-38, Basilea: Karger, 1973.
- (21) Laver, W. G. y R. G. Webster. Ecology of influenza viruses in lower mammals and birds. *Br Med Bull* 35:29-33, 1979.
- (22) *Wkly Epidem Rec.* 54(50):385-392, 14 de diciembre de 1979.
- (23) *Wkly Epidem Rec.* 55(3):17-24, 18 de enero de 1980.
- (24) Young, J. F. y P. Palese. *Proc Natl Acad Sci*. 76:6547-6551, 1979.

#### The spread of influenza virus and its effects in the levels of antibodies in humans (Summary)

A study of two groups of human sera taken at two different moments of the 1978 epidemiologic year (pre- and post-epidemic) was carried out in Spain, in order to emphasize the repercussions that the spread of a strain has in the spectrum of homological and heterological antibodies; at the same time an attempt was made to obtain data that would help to interpret the diffusion attained by such strains in the population studied.

The distribution of IH antibodies by age groups showed a period of high specific prevalence for each strain, followed by the almost

complete lack of incidence of such strains. The quantitative difference between the levels of antibodies corresponding to the different subtypes which is not in relation to the number of years elapsed since the disappearance of the subtype, should be emphasized. Within this general pattern very few sera have antibodies against strains that were no longer present when the persons studied were born. Probable explanations for this are considered, although it has not been possible to make a truly valid one because of lack of data.

#### A circulação do vírus influenza e a sua repercussão nos níveis de anticorpos no homem (Resumo)

Realizou-se em Espanha um estudo de dois grupos de soros humanos colhidos em dois diferentes momentos do ano epidemiológico 1978 (pré e pós-epidémico) para ressaltar a repercussão que tem a circulação de uma cepa

no espectro de anticorpos homólogos e heterólogos; procura-se, ao mesmo tempo, obter dados que ajudaram a interpretar a difusão que atingem esas cepas na população estudada.

A distribuição de anticorpos H, por grupos

de idade demonstra um período de alta prevalência específica para cada cepa, seguido pela quase total ausência de incidência dessas cepas. É preciso destacar a diferença quantitativa entre os níveis de anticorpos correspondentes aos diferentes subtipos, que não estão em relação com o número de anos transcorridos desde o

desaparecimento do subtipo. Nesse comportamento geral muito poucos soros possuem anticorpos à face de cepas que já não circulavam, na época em que nasceram as pessoas do estudo. Consideram-se explicações possíveis, porém, a falta de dados não permite oferecer um esclarecimento realmente válido.

### Circulation du virus influenza et ses répercussions sur les niveaux d'anticorps chez l'homme (Résumé)

Deux groupes de sérums humains prélevés à deux moments différents de l'année épidémiologique 1978 (pré et post-épidémique) ont été étudiés en Espagne en vue de mettre en évidence les effets de la circulation d'une souche sur spectre d'anticorps homologues et hétérologues; il s'agissait également d'essayer d'obtenir des données de nature à faciliter l'interprétation de la diffusion de ces souches dans la population étudiée.

La distribution d'anticorps H1 par tranches d'âge révèle l'existence d'une période d'incidence spécifique élevée pour chaque souche,

suivie d'une période où l'incidence de ces souches est pratiquement inexistante. Il y a lieu de signaler une différence quantitative entre les niveaux d'anticorps correspondant aux différents sous-types; ces niveaux ne sont d'ailleurs pas en rapport avec le nombre d'années écoulées depuis la disparition du sous-type. Dans ce comportement général, quelques sérums seulement possèdent des anticorps contre des souches qui n'existaient plus lors de la naissance de l'individu étudié. Plusieurs explications sont à envisager, bien que le manque de données ne permette pas d'explication réellement valable.

### DISCUSIONES TÉCNICAS DE 1980

“Educación comunitaria en salud: Evaluación de los programas actuales, nuevas orientaciones y estrategias” será el tema de las Discusiones Técnicas de la XXVII Reunión del Consejo Directivo de la OPS que se llevará a cabo en Washington, D.C., el 26 y 27 de septiembre próximos. De los países de la Región se ha obtenido la información necesaria para organizar los antecedentes y el material de trabajo para la Reunión. Entre los participantes se contará con personal técnico del campo de la educación en salud y participación de la comunidad enviado por los Ministerios de Salud.