

Conozcamos el virus de la INFLUENZA

Dra. Martha Yocupicio

Dra. Selene Zárate

Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM

La infección por el virus de la influenza

La infección respiratoria aguda causada por el virus de la influenza es un problema de salud pública que causa la muerte de 250,000 a 500,000 personas alrededor del mundo y ocurre regularmente cada año en el otoño-invierno¹. Los síntomas de la infección por este virus se presentan de manera repentina y pueden ser: fiebre alta, dolor de cabeza, tos, cansancio, dolor de garganta, escurreimiento o congestión nasal, dolor muscular, diarrea y vómito². Este virus también tiene la capacidad de producir infecciones en las aves, los cerdos y otros mamíferos³.

El virus de la influenza se transmite de humano a humano mediante pequeñas gotas de saliva liberadas por la persona infectada al toser o estornudar, las cuales pueden ser inhaladas por una persona no infectada, por contacto directo o por su depósito en superficies inanimadas para su posterior inoculación al sistema respiratorio^{2,4}. El período de incubación del virus es en promedio de 2 días y la transmisión de persona a persona puede ocurrir desde un día antes a 5 días después del inicio de la sintomatología².

La influenza puede ser causada por tres

tipos de virus: A, B y C. Los virus de influenza A y C son capaces de infectar una gran variedad de especies, mientras que el virus de influenza B infecta primordialmente a los humanos, aunque la infección por este virus es menos común que la ocasionada por el virus de la influenza A⁵.

Ruta de infección y respuesta inmune

El virus entra en el organismo por el tracto respiratorio y siendo el epitelio respiratorio uno de los tejidos en donde el virus se multiplica, principalmente en los alveolos (ver Fig. 1); sin embargo, también se ha determinado la multiplicación de este virus en el intestino^{4,5,6}.

El sistema inmunológico tiene la capacidad de controlar la infección mediante el reconocimiento del virus activando el sistema inmune innato que responde produciendo moléculas proinflamatorias y antivirales que ayudarán a detener la multiplicación del virus en el organismo⁷. Posteriormente, se desencadena la respuesta inmune adaptativa, en la que participan los linfocitos B, que producen anticuerpos que neutralizan al virus y bloquean su capacidad infecciosa, así

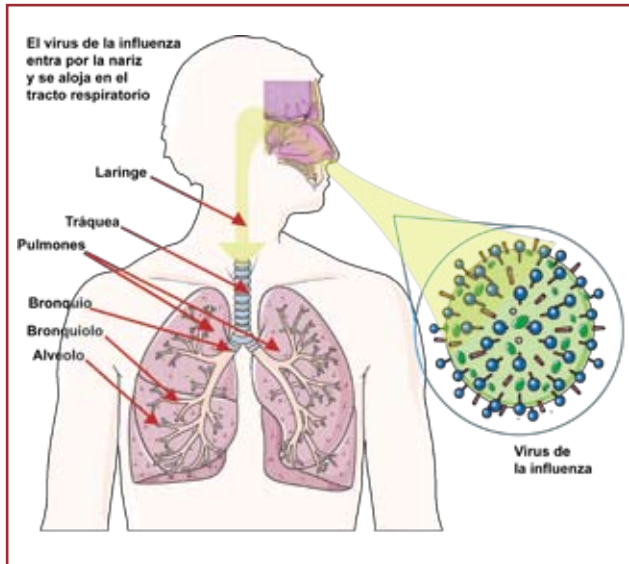


Fig. 1. Ruta de infección del virus de la influenza. El virus entra al sistema respiratorio a través de la nariz por aspiración. El epitelio respiratorio es el blanco principal para la infección y multiplicación viral. Imagen modificada de <http://4.bp.blogspot.com>.

como los linfocitos T, que tienen la capacidad de matar o eliminar a las células infectadas con el virus. La respuesta adaptativa permite al organismo desarrollar inmunidad a largo plazo contra el virus de la influenza específico que haya producido la infección^{5,6,8}.

La respuesta inmune puede conducir también a estados patológicos, ya que se tienen reportes en los que se describe el daño al tejido por una activación exagerada del sistema inmunológico, promoviendo el proceso inflamatorio, así como una muerte celular excesiva^{4,7}. Por otro lado, también se ha demostrado que la proteína viral NS1 tiene la capacidad de impedir la respuesta inmune innata, ya que aunque la célula puede reconocer al virus, éste bloquea su capacidad de respuesta en tiempos tempranos de la infección, lo que permite su rápida multiplicación en el organismo^{9,10,11,12}.

Descripción molecular del virus de la influenza

El virus de la influenza A pertenece a una familia llamada Orthomixoviridae y como se muestra en la figura 2, los tres elementos que lo constituyen son: la envoltura, la matriz y la ribonucleoproteína.

1. La envoltura se conforma por una bicapa lipídica (adquirida de la célula hospedera) en la que se insertan las siguientes proteínas virales:

- Hemaglutinina (HA), es la proteína responsable de mediar la unión y entrada del virus a la célula blanco; además, es el principal componente viral al cual se dirigen los anticuerpos producidos por el organismo.
- Neuraminidasa (NA), que permite la propagación del virus en el tejido infectado.
- M2 es la proteína que permite que el genoma se libere en el interior de la célula hospedera y se inicie la multiplicación viral.

2. La matriz o cápside está constituida por la proteína M1, la cual se asocia con la proteína HA (en la envoltura). La matriz constituye la capa intermedia entre la ribonucleoproteína y la envoltura de la partícula viral. Dentro de la matriz existe una proteína llamada NS2 o NEP que lleva a cabo el transporte del genoma viral dentro de la célula hospedera y se sugiere que participa en la multiplicación de éste¹³.

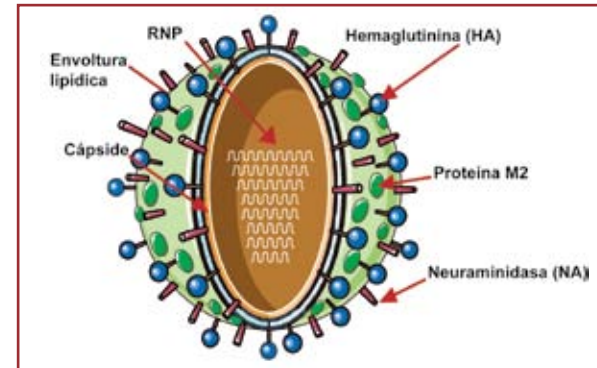


Fig.2. Estructura del virus de la influenza A. La partícula viral tiene un tamaño de 80 a 120 nm de diámetro y está formada por tres capas concéntricas. La capa más externa se compone por una envoltura lipídica, en la cual se encuentran las proteínas hemaglutinina, neuraminidasa y M2; hacia el interior de la partícula viral se localiza la matriz o cápside formada por la proteína M1, la cual envuelve a la ribonucleoproteína (RNP), que es un complejo de RNA de polaridad negativa y cuatro proteínas virales. Dentro de la matriz también se encuentra la proteína NEP o NS2.

3. La ribonucleoproteína está conformada por:

- 8 segmentos de RNA de sentido negativo, lo cual hace necesaria la síntesis del RNA con secuencia complementaria (de sentido positivo) para que se inicie en la célula hospedera la producción de proteínas virales y la multiplicación del genoma. Cada uno de los RNAs codifica para al menos una proteína.
- 4 proteínas virales llamadas NP, PA, PB1 y PB2 que se asocian con los segmentos de RNA y son indispensables en el proceso de multiplicación viral.

La mayoría de las proteínas codificadas por el virus de la influenza se incluyen en el virión (partícula viral completa capaz de infectar), sin embargo, existen otras que sólo se encuentran en las células que el virus infecta y que promueven una infección y multiplicación viral exitosa, por ejemplo, el bloqueo de la respuesta inmune^{5,14}.

Variabilidad de los virus de influenza A

Los virus de influenza A son capaces de generar un gran número de variantes, esto les permite escapar de la respuesta inmune del hospedero, generar resistencia a fármacos antivirales y adquirir la capacidad de infectar otras especies, además de aquella en las que establecen normalmente su infección. La generación de variantes se debe principalmente a dos mecanismos: 1) su alta tasa

de mutación, es decir la alta frecuencia con la que se generan errores durante el proceso de copiado del material genético; y 2) la generación de virus rearrreglantes, que ocurre cuando dos virus distintos infectan a una misma célula, y la progenie viral hereda una combinación del material genético de los virus iniciales (ver Fig. 3)¹⁵.

Clasificación de los virus de influenza A

Las proteínas que se utilizan para clasificar a los virus de influenza A son la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). La HA es una proteína que se localiza en la superficie viral y cuya función es la unión a la superficie de la célula blanco para iniciar el proceso de infección; se han descrito 16 subtipos de HA (denominados H1, H2, etc.). Por otro lado, la NA es una enzima viral que permite la liberación de nuevas partículas virales a partir de una célula infectada; se han descrito 9 subtipos de NA (N1, N2, etc.). La clasificación de un aislado viral se hace con base en los subtipos

¿Qué es un virus?

Un virus es una partícula infecciosa microscópica que requiere infectar una célula para multiplicarse y asegurar así su permanencia en la naturaleza.

Los virus están conformados por los elementos mínimamente necesarios que les permiten llevar a cabo los procesos requeridos para su propagación en la célula hospedera. Los virus completos capaces de infectar se denominan viriones y sus componentes son los siguientes:

a) Los ácidos nucleicos, ADN o ARN, conforman el genoma viral, que contiene la información para la síntesis de las proteínas necesarias en la multiplicación de las partículas virales, así como las requeridas para el establecimiento de la infección en el organismo hospedero.

b) La cápside consiste de las proteínas que recubren el genoma viral y lo protegen de la agresión de los agentes externos. Las características de las proteínas que conforman la cápside y su arreglo permiten la formación de las estructuras de cada uno de los grupos de virus existentes en la naturaleza.

c) La envoltura está compuesta de lípidos, que el virus adquiere de la célula hospedera, y de proteínas virales. Es importante recalcar que no todos los virus tienen envoltura.

Las proteínas del virión son las responsables de la unión y la entrada a la célula hospedera. Además, estas proteínas son los principales blancos del sistema inmune.

Existen virus que infectan bacterias, protozoarios, hongos, plantas así como animales invertebrados y vertebrados.

Los virus que infectan humanos tienen ciclos infecciosos muy diversos que dependen de su ruta de entrada al organismo, así como de los tejidos y células susceptibles a la infección. Estas características están íntimamente relacionadas con la conformación molecular de los virus y los requerimientos para su multiplicación y propagación.

El ciclo infeccioso se puede dar de humano a humano o puede requerir organismos vectores en los cuales el virus se multiplica para finalmente transmitirse al humano.

Condit, R.C. 2001. Principles of Virology, p. 33-58. In: Knipe, D.M., et al. (ed.) Fields Virology 4th ed. Lippincott, Philadelphia Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 3087.

de las proteínas HA y NA presentes en éste, por ejemplo el brote de influenza ocurrido en abril de este año en México es de subtipo H1N1^{5,8}.

Dentro de cada uno de los subtipos puede existir gran variabilidad, de tal manera que los genes de una de las variantes de un virus de subtipo H1N1, puede tener diferencias en su secuencia respecto de otro virus del mismo subtipo, de tal manera que estos virus pueden presentar diferencias en

la habilidad de infectar a distintos animales (lo que se conoce como rango de hospedero), en la capacidad de resistir a los antivirales y en su virulencia. Además, la exposición a alguna de estas variantes no garantiza que se adquiera inmunidad contra las otras variantes del mismo subtipo^{5,8}.

Influenza estacional

La influenza estacional es el fenómeno que se presenta cada año durante el otoño-invierno,

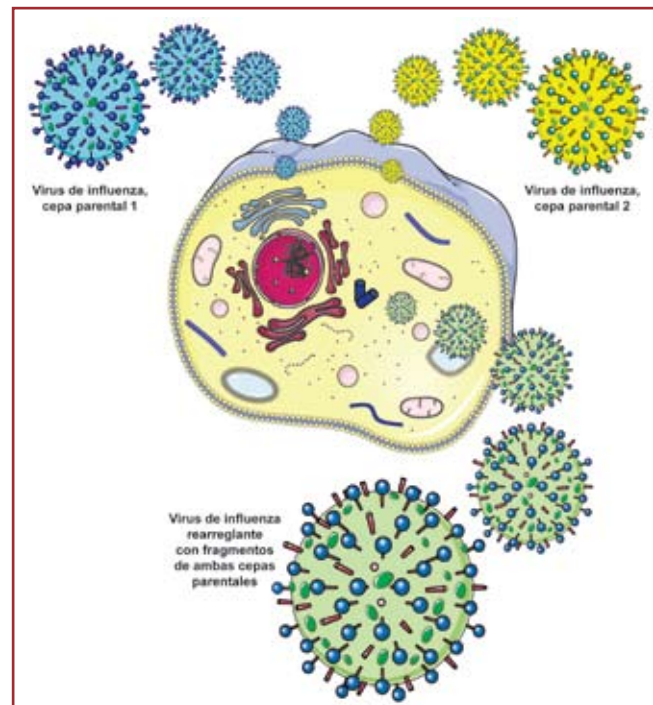


Fig. 3. Generación de virus reaarreglantes. Dos cepas virales distintas (en azul y amarillo) pueden coinfectar a la célula hospedera y llevar a cabo el ciclo de multiplicación viral. Los virus resultantes de esta doble infección pueden ser virus reaarreglantes (se muestran en verde), lo que significa que tienen fragmentos genéticos de ambas cepas infectantes (parentales). Imagen modificada de www.rkm.com.au.

y que se caracteriza por la aparición de brotes que son a menudo regionales y duran unas seis semanas. El subtipo de influenza asociado con el brote de cada año puede ser distinto, debido a las mutaciones acumuladas por el genoma del virus y también por la resistencia inmunológica que posee la población al virus del año anterior¹⁶.

Vacunas anuales

Debido a la constante variación en los virus de influenza circulantes, cada año se actualiza la vacuna que se aplica contra la influenza. El diseño de esta vacuna permite incluir la información de aquellos virus que tengan la mayor

probabilidad de producir brotes epidémicos en la siguiente temporada invernal¹⁷. Normalmente se seleccionan tres cepas de virus, una de influenza tipo B y dos de influenza tipo A. Las cepas de influenza tipo A incluidas en la vacuna que se aplicó el año pasado pertenecen a los subtipos H3N2 y H1N1, pues se consideró que eran las que circulaban con mayor frecuencia en la población humana. Es importante recalcar que el uso de esta vacuna no garantiza que se adquiera protección inmu-

nológica contra todas las variantes de estos subtipos virales; por ejemplo, la variante viral H1N1 presente en la vacuna es diferente del virus causante del brote epidémico actual, y se desconoce si la vacuna protege contra este nuevo virus.

Virus emergentes de influenza

En términos epidemiológicos, una enfermedad se considera emergente si aparece por primera vez, si ocurre un aumento en el número de casos, o si la enfermedad se presenta en zonas donde antes no existía. Además, la aparición de mecanismos de resistencia a fármacos puede resultar en la re-emergencia

de enfermedades que se consideraban controladas. El conjunto de factores ecológicos (como la redistribución de un vector, lo que ha modificado la incidencia de enfermedades transmitidas por mosquitos), y evolutivos (como el cambio en el rango de hospedero que dio lugar a la pandemia del SIDA) son determinantes en el fenómeno de la emergencia de enfermedades¹⁸.

En el siglo XX ocurrieron tres grandes pandemias de influenza, y cada una de ellas fue el resultado de la aparición de una nueva cepa viral a la que la población humana nunca había estado expuesta. Estas nuevas cepas aparecen cuando un virus de influenza que infecta alguna otra especie animal adquiere la capacidad de diseminarse en la población humana, o cuando un virus que infecta humanos adquiere genes de otro virus de influenza que normalmente infecta cerdos o aves^{19,20}.

Influenza porcina

La influenza porcina es causada por cepas de virus de influenza A o C y su transmisión a humanos es poco común y se da principalmente en trabajadores de las granjas porcícolas que tienen contacto directo con los animales, de tal manera que el consumo de productos porcinos no conlleva un riesgo de infección para los humanos. Los casos de transmisión de cerdos a humanos suelen ser asintomáticos, y resulta raro que estos virus puedan ser transmitidos de humano a humano.

Desde diciembre de 2005, en Estados Unidos han ocurrido infecciones esporádicas en humanos ocasionadas por variantes del virus de la influenza A H1N1, que normalmente infectan cerdos. En general, los virus aislados de dichos pacientes contenían segmentos genéticos provenientes de virus de aves, cerdos y humanos por lo que se les denominó triples reasemblantes. Se ha postulado que los virus

que dieron origen a los triples reasemblantes son: un virus de humano H3N2, un virus aviar de tipo norteamericano y un virus porcino clásico. Este virus porcino reasemblante se considera como perteneciente a los virus porcinos norteamericanos²¹.

Se propone que los virus porcinos triples reasemblantes adquirieron posteriormente genes de virus porcinos eurasiáticos, para dar lugar al virus aislado en California en abril de este año (ver Fig. 4)²².

Queda por determinar cuáles serán los alcances de este brote de influenza y la importancia que tendrá la cepa reasemblante H1N1 en el futuro. Resulta probable que este nuevo virus se incorpore a la colección de virus de influenza que circulan cada año en el mundo durante la temporada invernal, por lo que sería necesario estudiar la posibilidad de que se incluya en la vacuna que se habrá de aplicar en años posteriores.

Este brote subraya la importancia de hacer la vigilancia epidemiológica de las variantes virales que circulan, además de en la población humana, en aves, cerdos y otros mamíferos. Lo anterior permitiría el desarrollo de la infraestructura en salud necesaria para atender los futuros brotes epidémicos o pandemias ocasionadas por el virus de la influenza.

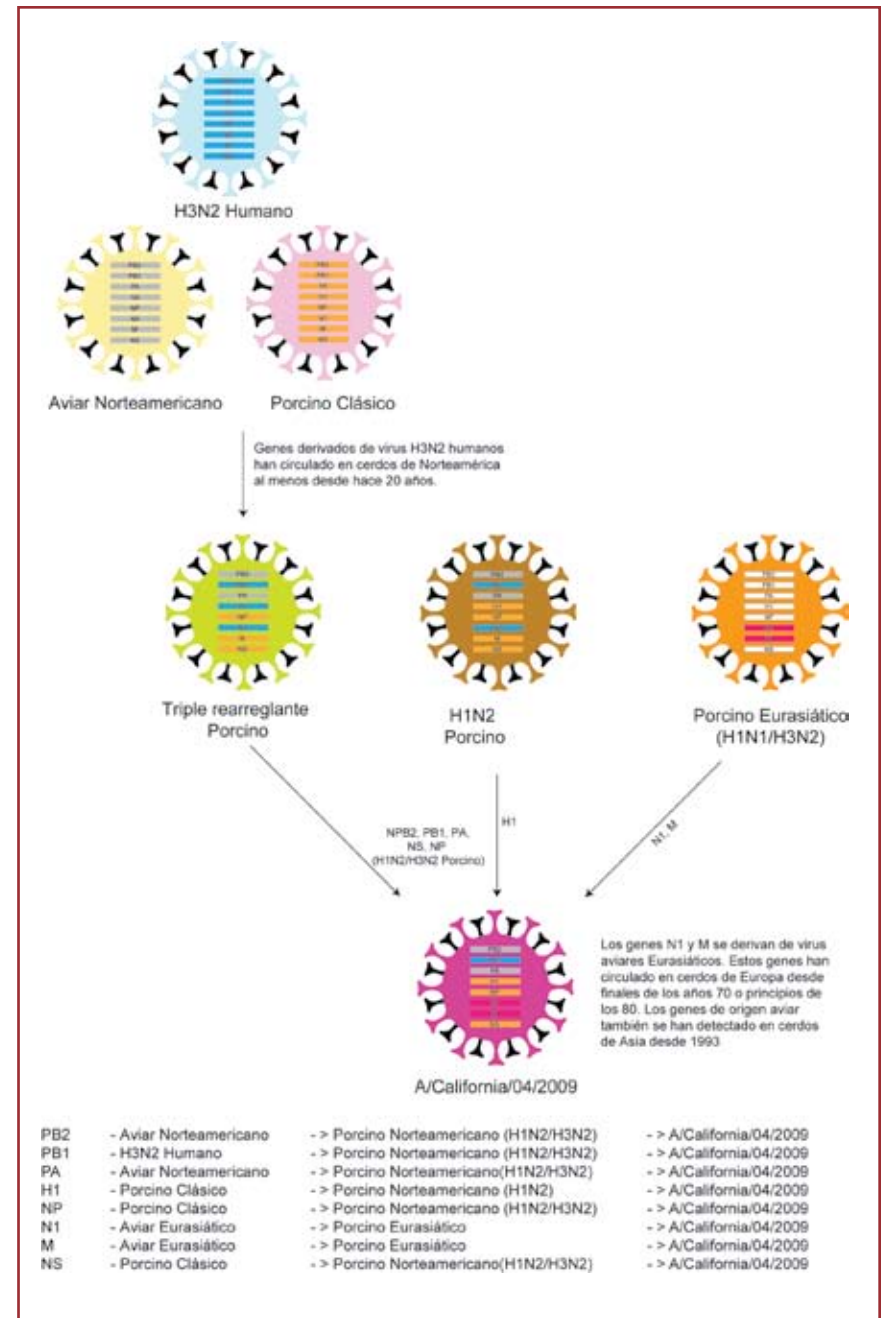


Fig. 4. Historia del virus emergente. En el esquema se muestra el origen de cada segmento genético del virus reasemblante aislado en California en abril de este año. Imagen Modificada de <http://tree.bio.ed.ac.uk/groups/influenza>.

Medicamentos Antivirales en el Tratamiento de Influenza

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por influenza tienen como finalidad detener la capacidad del virus para infectar. Desde los años sesenta se han utilizado medicamentos como la Amantadina para combatir la infección, sin embargo, a la fecha se cuenta con medicamentos nuevos que tienen menos efectos secundarios y una mayor efectividad. En general, se ha demostrado que el uso de los medicamentos antivirales contra la influenza reducen el tiempo de duración de los síntomas en 1-2 días cuando se administran a las 30 a 36 horas de iniciada la enfermedad. A continuación se describen brevemente los medicamentos utilizados y sus características:

Tipo de medicamento	Medicamento	Tipo de influenza que afecta	Mecanismo de acción	Efecto	Observaciones
Adamantanos	-Amantadina (Symmetrel®) -Rimantidina (Flumadine®)	A	Bloquea la función de la proteína M2	-Inhibe la multiplicación viral	-Produce efectos secundarios -Alta tasa de generación de virus con resistencia a la acción del medicamento
Inhibidores de la proteína viral NA	-Oseltamivir (Tamiflu®) -Zanamivir (Relenza®)	A y B	Bloquea la actividad de la proteína NA	-Inhibe la propagación del virus en el epitelio -Evita la agregación viral	-Produce pocos efectos secundarios -Baja tasa de generación de virus con resistencia a la acción del medicamento

Stephenson, I., et al. 2001. Eur Respir J 17:1282-1293.
Stiver, G. 2003. Can Med Assoc J 168:49-57.

BIBLIOGRAFÍA

- www.who.int/topics/influenza/
- www.cdc.gov/flu/
- Kamps, B.S., et al. 2006. Influenza 2006, p. 17-47. In Kamps, B.S. et al. (ed.) Influenza Report 2006. Flying Publisher, Cologne, p. 225.
- Peiris, J. S. M., et al. 2007. Clin Microbiol Rev 20:243-267.
- Lamb R. A. et al. 2001. Orthomyxoviridae: The viruses and their Replication, p. 1487-1531. In: Knipe, D.M., et al. (ed.) Fields Virology 4th ed. Lippincott, Philadelphia Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 3087.
- Behrens, G., et al. 2006. Pathogenesis and immunology, p. 92-109. In Kamps, B.S. et al. (ed.) Influenza Report 2006. Flying Publisher, Cologne, p. 225.
- Korteweg, C., et al. 2008. Am J Pathol 172:1155-1170.
- Wright P.F., et al. 2001. Orthomyxoviruses, p. 1533-1579. In: Knipe, D.M. et al. (ed.) Fields Virology 4th ed. Lippincott, Philadelphia Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 3087.
- Kochs, G., et al. 2007. J Virol 81:7011-7021.
- Mibayashi, M., et al. 2007. J Virol 81:514-524.
- Hale, B.G., et al. 2008. J Gen Virol 89:2359-2376.
- Le Goffic, R., et al. 2007. J Immunol 178:3368-3372.
- Robb, N.C., et al. 2009. J Gen Virol, doi: 10.1099/vir.0.009639-0.
- Gürtler, L. 2006. Virology of Human Influenza, p. 87-91. In Kamps, B.S. et al. (ed.) Influenza Report 2006. Flying Publisher, Cologne, p. 225.
- Nelson, M.I., et al. 2007. Nat Rev Genet, 8:196-205.
- Ferguson, N. M. et al. 2003. Nature, 442:428-433.
- Bush, R. M. et al. 1999. Science, 286:1921-1925.
- Morse, S. S. 1995. Emerg. Infect. Dis., 1:7-15
- Sellwood, C., et al. 2007. Postgrad Med J, 83:445-450.
- Lipatov, A.S., et al. 2004. J Virol, 78:8951-8959.
- Shinde, V., et al. 2009. N Engl J Med, doi:10.1056/NEJMoa0903812.
- Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. 2009. N Engl J Med, doi:10.1056/NEJMoa0903810.