

## Monografía

# Aportaciones de la genómica y la bioinformática al nuevo virus de la influenza A (H1N1) y su impacto en la medicina

Enrique Meléndez-Herrada,<sup>1</sup> Maritonia Ramírez Pérez,<sup>1</sup> Bertha Guadalupe Sánchez Dorantes,<sup>2</sup> Estrella Cervantes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología y Parasitología.

<sup>2</sup> Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

## Introducción

Esta monografía presenta la importancia de las ciencias genómicas ante un problema de salud pública actual, la pandemia por el virus de la influenza A (H1N1) con sus implicaciones en epidemiología, vacunología, virología y otras disciplinas de la medicina. Se presenta la información que deriva de la genómica con el agente patógeno y la bioinformática, y, finalmente, cómo pueden influir en las decisiones políticas para implementar medidas de alerta sanitaria nacional o internacional.

## Descripción

La influenza o gripe es una enfermedad respiratoria de origen viral, caracterizada por fiebre, dolor de cabeza, mialgia, postración, coriza, dolor de garganta y tos. Los síntomas y signos difieren de acuerdo a la edad de los infectados; la hospitalización y las muertes ocurren principalmente en los años de vida iniciales, adultos de la tercera edad y enfermos crónicos.

El virus de la influenza se disemina rápidamente en las temporadas estacionales. En las regiones templadas, la influenza estacional típicamente ocurre al final del otoño o durante el invierno. En cambio, en las regiones tropicales o subtropicales la influenza estacional está menos definida y puede presentarse durante todo el año.

La influenza es causada por un virus ARN perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Existen tres tipos de virus de la influenza: A, B y C. Son partículas virales de aproximadamente 80-120 nm de diámetro, de forma esférica o pleomórfica. Los virus de la influenza A y B son los causantes de epidemias, el tipo C es el causal de una enfermedad con características medias o menos severas. El virus de la influenza A (aislado por primera vez en 1933) está compuesto por una envoltura lipídica en la superficie y además presenta estructuras en forma de espículas, compuesta con dos glicoproteínas: la hemaglutinina (HA, H) y la neuraminidasa (NA, N) ambas de gran importancia en la respuesta inmune

del huésped. Estas glicoproteínas se utilizan para la clasificación del virus en varios subtipos; existen 16 subtipos H y nueve subtipos N. Su nomenclatura se inicia con el tipo de virus, seguido de la especie en que fue aislado, el lugar geográfico en que apareció, el número del aislamiento y el año. El virus de la influenza A infecta a múltiples especies, incluyendo humanos y otros mamíferos como los cerdos, aves de corral y animales silvestres.<sup>1</sup>

## Ejemplos

**Virus de la influenza A en humano:** A/HongKong/483/1997.

**Virus de la influenza A en animales:** A/pollo/Escocia/1959.

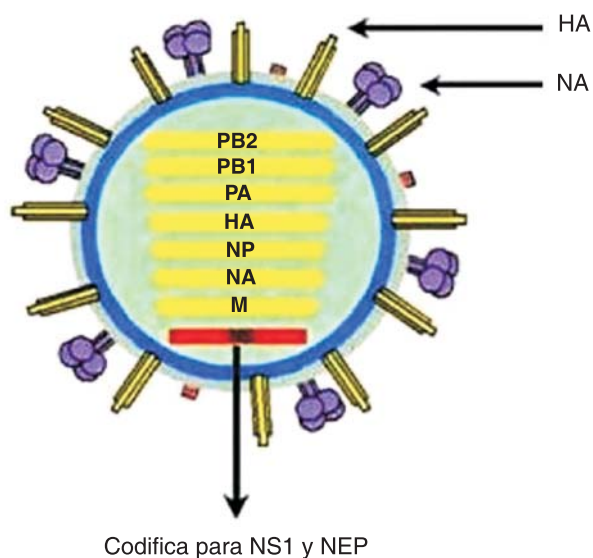
## El genoma del virus de la influenza A

El genoma en un RNA de cadena única de sentido negativo contiene aproximadamente 13,500 bases o nucleótidos distribuidos en ocho segmentos con tamaños en un intervalo de 890-2340 nucleótidos y cada segmento codifica para una o dos proteínas (figura 1).

## Alteraciones genéticas y sus consecuencias

El genoma del virus de la influenza A está sujeto a frecuentes cambios evolutivos que alteran su estructura antigénica y es el principio básico para el surgimiento de epidemias y pandemias que afectan a la especie humana.

En este sentido, los cambios genéticos producen variaciones menores (*del inglés antigenic drift*) con resultados significativos en la respuesta inmune del huésped a la infección; debido a la aparición de alteraciones recientes en sus antígenos de superficie (*p.ej. proteínas HA y NA*) estos cambios se presentan en los virus estacionales. De este proceso surge una nueva variante del virus o un subtipo. Resulta necesario conocer el subtipo en circulación y con ello actualizar la composición de la vacuna de la influenza que se realiza anualmente. Los cambios antigénicos más importantes se encuentran en las variaciones mayores (*del inglés an-*



**Figura 1.** En el interior del virus se aprecian las cadenas negativas del ARN en ocho segmentos que codifican principalmente a proteínas virales estructurales. PB2, subunidad de la ARN pol. PB1, subunidad de ARN pol y PB1-F2. PA, subunidad de polimerasa. HA, hemaglutinina. NP, nucleoproteína. NA, neuraminidasa. M, proteínas matriciales M1 y M2. El segmento NS es pequeño y codifica a dos proteínas no estructurales, las NS1 y NEP. Fuente: PNAS 98:2115-2116 (2001).

*tigenic shift*); se trata de un cambio genético considerable en relación al que ocurre en el virus estacional; implica cambios, principalmente en la estructura de las proteínas HA o cambios combinados en HA y NA que ocurren como resultado de una mutación o una recombinación genética del virus de la influenza A con otros subtipos del virus que infectan a humanos o animales, y este es el cambio genético que origina las pandemias.<sup>2</sup>

### Virus de la influenza A y sus pandemias

En los últimos cien años se han registrado tres pandemias por causa de este virus. La pandemia de 1918 (un subtipo de A (H1N1) que fue inusualmente virulento) y causante de 20 a 50 millones de defunciones en el mundo, con alta mortalidad entre adultos jóvenes.

Las siguientes dos pandemias ocurrieron, una en el año 1957 A (H2N2) y 1968 A (H3N2); ambas fueron causantes de una sustancial morbilidad y mortalidad en la población mundial, aunque no alcanzaron los niveles registrados en la pandemia de 1918 (cuadro 1). A diferencia de las epidemias estacionales, las tres pandemias causaron enfermedad severa y/o muerte en adultos jóvenes sanos.<sup>3</sup>

A partir de 1947, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la Red Global de Vigilancia de la Influenza (FLUNET), la cual comprende a 116 Centros Nacionales de Influenza con laboratorios en 87 países y cuatro centros de referencia colaboradores de la OMS; sus actividades pueden ser conocidas en internet (<http://gamapserver.who.int/GlobalAtlas/home.asp>). Sus objetivos principales son: El seguimiento de virus de la influenza en circulación; presentar las recomendaciones anuales en la composición de la vacuna de la influenza para los hemisferios norte y sur; detectar a virus inusuales en poblaciones humanas que puedan tener un potencial pandémico; proporcionar en colaboración con Laboratorios Nacionales de Referencia las cepas prototipo para vacunas y reactivos de laboratorio estandarizados. En la región del Continente Americano hay 25 Centros Nacionales de la Influenza comunicados con los Centros Colaboradores de la OMS de referencia e investigación de la influenza, como los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta en los Estados Unidos y cuentan con la tecnología más avanzada para secuenciar el contenido genómico del virus.<sup>4</sup>

### Un nuevo virus en el siglo XXI

El 18 de abril de 2009 el Centro Nacional de Enlace de los Estados Unidos informó sobre la confirmación de dos casos de influenza A con pruebas de laboratorio en dos niños de 9 y 10 años con residencia en el estado de California. El virus fue descrito como un nuevo subtipo de la influenza porcina y por algunas semanas se le conoció como «la influenza porcina».

En México a finales de marzo de 2009 se había observado por parte de instituciones de salud nacionales un aumento inusual de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) que se acentuaron en el país en las primeras semanas de

**Cuadro 1.** Mortalidad en las tres pandemias de la influenza.

| Pandemia/Año                | Subtipo | Muertes en el mundo | Muertes en Estados Unidos |
|-----------------------------|---------|---------------------|---------------------------|
| Influenza española/1918     | H1N1    | 20-50 millones      | 500,000                   |
| Influenza asiática/1957     | H2N2    | 1-4 millones        | 69,800                    |
| Influenza de Hong Kong/1968 | H3N2    | 1-4 millones        | 33,800                    |

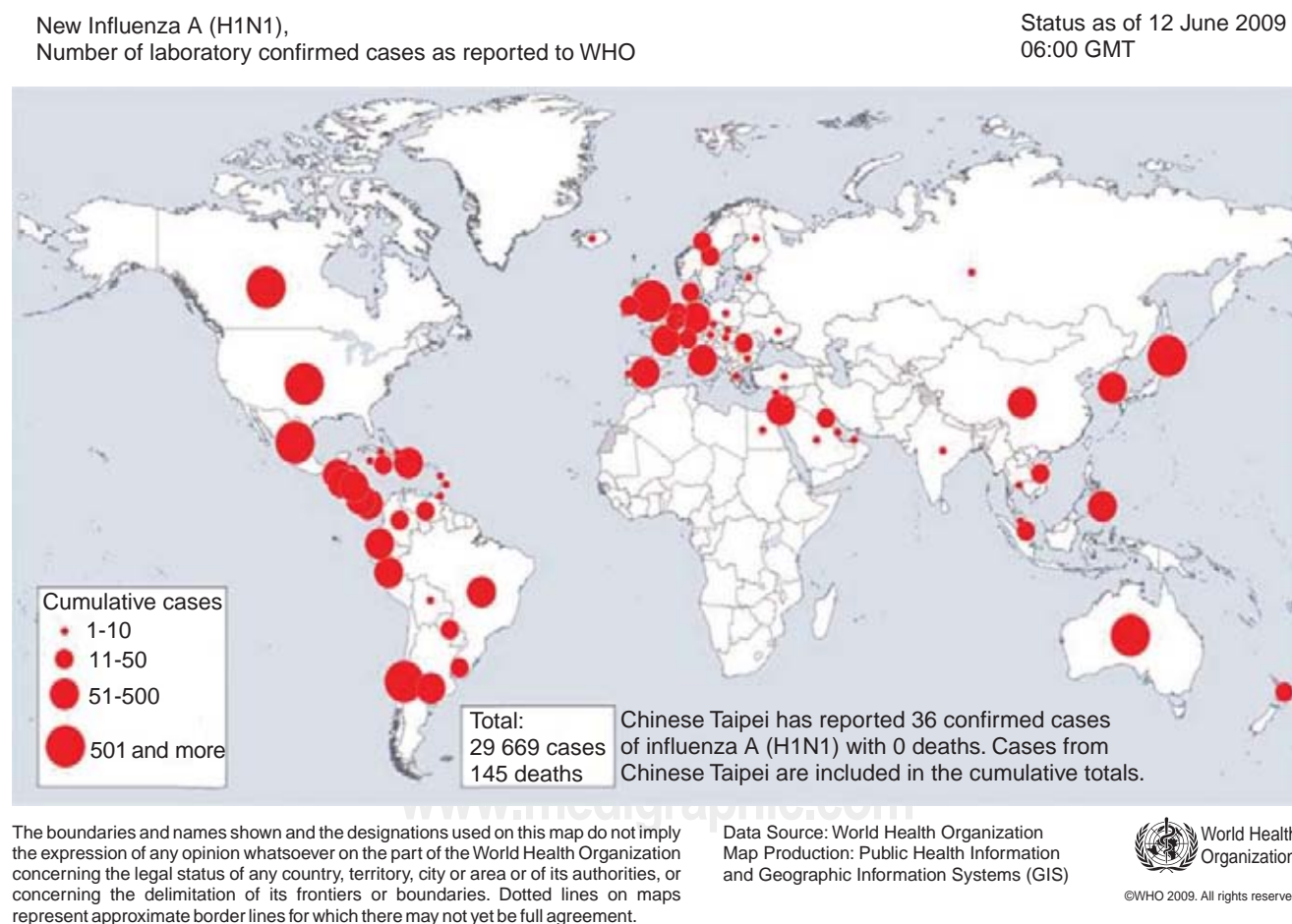
Fuente: CDC y Prensa Asociada.2009.

abril. Durante el periodo del 17 al 26 de abril se habían reportado 1,840 casos sospechosos de influenza con neumonía grave y 84 defunciones. Mediante ensayos de laboratorio, 104 fueron casos probables de influenza porcina; posteriormente se confirmaron 26 casos en los Laboratorios de Referencia de Winnipeg, en Canadá, y los CDC de los Estados Unidos con la tecnología de biología molecular RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa por retrotranscripción) que actualmente sirve para confirmar la presencia de este virus en laboratorios de diversas regiones del mundo, y emplea iniciadores de PCR específicos que fueron deducidos a partir de la información del genoma del subtipo aislado en California. En México, se registraban más casos sospechosos por las instituciones de salud, más infectados en 24 de los 32 estados de la República Mexicana, principalmente en el Distrito Federal, Estado de México y San Luis Potosí. El tercer país más afectado en esta alerta epide-

miológica internacional fue Canadá que había reportado seis casos confirmados en las provincias de Nueva Escocia y la Columbia Británica.<sup>5,6</sup> Como parte de las medidas de control sanitario internacionales y en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial para la Salud Animal (OIE) difundieron el estatuto el 7 de Mayo de 2009 sobre la seguridad al humano de consumir los productos cárnicos del cerdo, estableciendo que este virus no puede ser transmitido a humanos a través del consumo de la carne; a partir de entonces fue conocido como el virus A (H1N1).<sup>7</sup>

### Una nueva pandemia

Para el 11 de junio de 2009, la directora general de la OMS, la Dra. Margaret Chang, declara la fase 6 de alerta



**Figura 2.** Situación al inicio de la pandemia.

epidemiológica, un estado de pandemia (figura 2), debido a la amplitud que alcanzó este virus en el mundo; ya existían casi 30,000 casos confirmados de influenza A (H1N1) de acuerdo a reportes sanitarios de 74 países a la OMS<sup>8</sup>.

### La investigación genómica y los virus

Sin duda, el conocer en detalle el contenido genético de los seres vivos resulta en una gran fuente de información para las ciencias de la vida, desarrollándose con esto nuevos conocimientos sobre la evolución de los seres vivos y la clasificación de nuevas formas de vida, sobre todo la microscópica. También ha sido de gran importancia conocer las secuencias genómicas de un gran número de agentes infecciosos como los causantes de cólera, lepra, tuberculosis y muchos otros más.<sup>9</sup> La secuenciación de genomas virales inicia en 1977 con la secuenciación completa del genoma del virus  $\Phi$  x174 (un colifago) representado por 5,375 nucleótidos. Los virus tienen genomas más pequeños que las bacterias y otros microorganismos. Uno de los ejemplos más importantes relacionado con el virus de la influenza A es la gran pandemia del año 1918, la «influenza española» o también, la madre de todas las pandemias; es la pandemia moderna que más ha castigado al humano y causada por un virus A (H1N1); se estima que un tercio de la población mundial estuvo infectada (500 millones de personas) durante 1918-1919; la enfermedad fue excepcionalmente severa, la tasa de fatalidad de casos fue  $> 2.5\%$  comparado con  $< 0.1\%$  de otras pandemias de influenza registradas.<sup>10</sup> Recientemente, este virus pandémico fue recuperado de muestras de tejido humano provenientes de individuos que fallecieron de influenza y parcialmente secuenciados los genomas, A/BrevigMission/1/1918, (GenBank.AF116575), A/South Carolina/1/1918, (GenBank. AF117241), A/New York/1/1918 (GenBank. AF116576).<sup>11</sup> Esta información ha motivado a realizar la comparación genómica con otros virus de la influenza aislados de brotes epidémicos en zonas geográficas diferentes e incluso de anteriores pandemias y deducir sus características de virulencia.

Toda la información generada de la secuenciación genómica de los virus en general y en particular de los virus de la influenza es mantenida y clasificada en bancos electrónicos de información; se puede acceder de manera relativamente fácil por internet desde cualquier parte del mundo, conociendo la clasificación de acceso al genoma viral requerido y/o un segmento de éste. Todo esto, sin duda, ha servido de gran apoyo a la comunidad científica mundial para plantear nuevos proyectos de investigación biomédica o epidemiológica. El aislamiento del virus de la influenza A se realizó a partir de cultivos en laboratorios con la línea celular MDCK (células Madin–Darby, epiteliales de riñón canino); el material genético del virus (ARN) obtenido es preparado

para su secuenciación genómica en laboratorios especializados. Por otro lado, el virus, después del cultivo, fue inoculado a hurones (*Mustela furo*) para la producción del anti-suero, un reactivo útil para el desarrollo de pruebas inmuno-lógicas, como es la inhibición de la aglutinación, una prueba que se realiza mundialmente en la caracterización del virus de la influenza.<sup>12</sup>

### Primeros resultados de la secuenciación genómica

Los resultados de la secuenciación de los primeros genomas de este nuevo virus aislado de pacientes de los primeros casos aparecidos en Estados Unidos y México develaron su importante información. Primero se clasificaron y reportaron en bancos de información, como son los siguientes ejemplos: A/California/04/2009, A/California/05/2009 y A/México/4482/2009. Actualmente las secuencias genómicas parciales y/o totales de este nuevo virus aislado en diferentes regiones geográficas, están disponibles en bancos de datos de internet como Biohealth base<sup>13</sup> GISAID<sup>14</sup> GenBank<sup>15</sup> en asociación con el Influenza Virus Resource del NCBI.<sup>16</sup> Por ejemplo, el GenBank tiene registrados a 31,781 segmentos secuenciados del nuevo virus A (H1N1) reportados de todo el mundo hasta mediados de septiembre de 2009 (ejemplo, en el cuadro 2). Ello permitirá a los científicos identificar, alinear y comparar las secuencias del virus A (H1N1) con otros subtipos; este evento constituye una respuesta de la investigación genómica a la salud pública internacional, como una forma de conocer el tipo de amenaza que representa a la salud humana.

El contenido genómico muestra un patrón de reasociación genética triple único; se trata de una combinación genética de los virus de la influenza porcina americana, con el virus de la influenza porcina de Eurasia, y del virus de la influenza aviar, un patrón genético no conocido con anterioridad (figura 3).

El virus también presentaba las secuencias genéticas de la resistencia a los medicamentos amantadina y rimantadina. Por lo tanto, sensible a los inhibidores de la neuraminidasa, como el oseltamivir y el zanamivir; la información aseguraba

**Cuadro 2.** A H1N1/California/04/2009.

| Segmento | No. GenBank. |
|----------|--------------|
| PB2      | FJ966079     |
| PB1      | FJ966080     |
| PA       | FJ966081     |
| HA       | FJ966082     |
| NP       | FJ966083     |
| NA       | FJ966084     |
| M        | FJ966085     |
| NS       | FJ966086     |



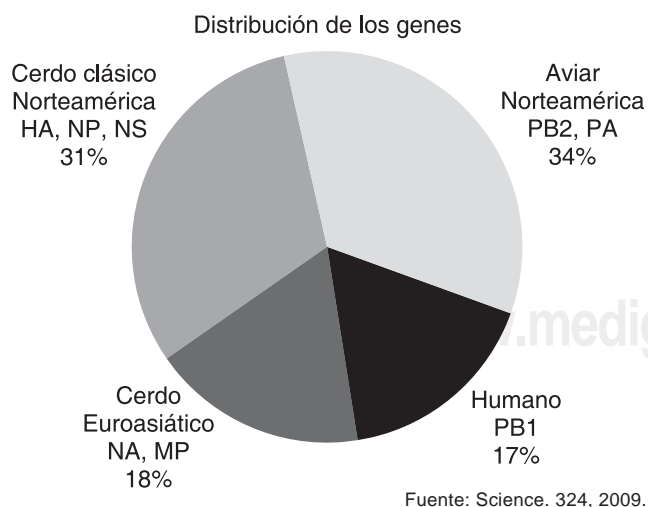
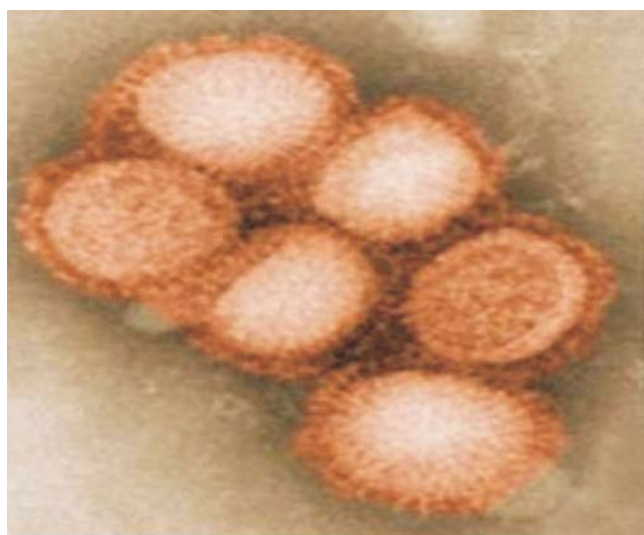
el éxito del tratamiento con el medicamento apropiado.<sup>17</sup> Adicionalmente se encontró en el análisis de los genomas la presencia del aminoácido ácido glutámico (E) en la posición 627 de la proteína PB2, no esperado, ya que en otros virus de la influenza A tienen el aminoácido lisina (K) en esa posición, esta sustitución en el genoma del nuevo virus A (H1N1) es realmente típica del virus de la influenza aviar. La proteína PB1-F2 se ha asociado como una explicación a la inusual patogenicidad del virus de la pandemia de 1918 y el virus H5N1, un subtipo altamente patógeno. Sin embargo esta proteína PB1-F2 se encuentra truncada en el genoma del nuevo virus, presenta un codón de paro en la posición 220 y crea una delección en el dominio del ligando PDZ (para el reconocimiento de proteínas) e involucrado en rutas de señales celulares y presente de manera completa en la cepa pandémica de

1918, lo que explica por qué no fue un virus altamente patógeno como el de 1918. La información de la secuenciación también tuvo grandes alcances en la proteína de la NA (469 aa); un grupo de investigación en los Estados Unidos analizó la proteína en su secuencia de aminoácidos y la similaridad y/o diferencia respecto a proteínas de otros subtipos de la influenza y sus implicaciones en el tratamiento y/o la vacunación. En este sentido se encontró gran similaridad filogenética con el virus porcino europeo H1N1. Con modelos de computación aplicados para establecer mutaciones en tercera dimensión en la superficie de esta proteína no presentan interferencia en su sitio activo, ni a los medicamentos inhibidores como el tamiflu y oseltamivir.<sup>18</sup>

### Aplicaciones de la bioinformática

La bioinformática se fundamenta en la aplicación de programas de cómputo, basados principalmente en métodos de algoritmos matemáticos que ofrecen información relevante al estudio de agentes infecciosos desde el punto de vista genético, evolución, propiedades antigénicas, etcétera. Analizando la información hacia un ámbito más cercano a la medicina, la respuesta inmune. Un análisis predictivo para epítopos conservados en las proteínas del nuevo virus de la influenza ha sido descrito aplicando el programa Immune Epitope Database.<sup>19</sup> Se clasifican los epítopos de tipo B (respuesta de anticuerpos) y de tipo T (respuesta celular) de acuerdo a resultados experimentales publicados. También se analizaron la respuesta celular CD8+ y/o CD4+ y finalmente obtener un mapa de epítopos conservados y no conservados para cada respuesta inmune. Como resultado importante de este análisis, se obtuvieron el 35% de los epítopos (11/31) del nuevo virus son reconocidos por la respuesta de anticuerpos. En cambio, el 67% (52/78) son reconocidos por células CD8 citotóxicas. El resultado es muy variable para las proteínas HA y NA; los epítopos de células T estuvieron concentrados en las porciones internas de estas proteínas. Por lo tanto, algún grado de inmunidad existe contra este nuevo virus debido a que presenta regiones conservadas del virus porcino H1N1 clásico que se había presentado con anterioridad (cuadro 3).

Se observa una memoria inmunológica de células T (resp. T) principalmente y una baja respuesta tipo B (resp. B) respecto al virus estacional. En este sentido, la información generada por este tipo de análisis es de utilidad para el desarrollo de una vacuna de la influenza universal, la cual no se vería afectada en su aplicación por cambios antigénicos de virus estacionales endémicos o pandémicos. Aunque HA y NA son las proteínas antigénicas candidatas a vacunas, se han analizado otras proteínas como M2 y la NP; ambas presentan una baja tasa de mutación.<sup>20</sup>



**Figura 3.** Distribución del contenido genético del nuevo virus.

**Cuadro 3.** Análisis de epítomos: las proteínas del nuevo virus A (H1N1).

| Proteína | No. de epítomos presentes en virus estacional H1N1<br>resp. T | resp.B | No. de epítomos conservados en H1N1 (2009)<br>resp.T | resp.B |
|----------|---|--------|--|--------|
| HA       | 38  | 9      | 4  | 2      |
| NA       | 5   | 1      | 1  | 1      |
| M1       | 44  | 4      | 27   | 1      |
| M2       | 4   | 4      | 0  | 1      |
| NS1      | 4   | 1      | 2  | 0      |
| NS2      | 2   | 0      | 1  | 0      |
| NP       | 62  | 9      | 36   | 5      |
| PB1      | 44  | 2      | 33   | 1      |
| PB1-F2   | 0   | 0      | 0  | 0      |
| PA       | 8   | 0      | 5  | 0      |
| PB2      | 5   | 0      | 2  | 0      |

Fuente: Immune Epitope Database.

Organización del genoma del virus de la influenza A.

Fuente: PNAS 98:2115-2116 (2001).

### Estragos del virus en el Hemisferio Sur

Un aspecto importante en este nuevo virus fue su capacidad de alcanzar una alta transmisión de humano-humano lo contagiosidad, lo cual causó gran preocupación a las autoridades de salud internacionales en su inicio. En septiembre de 2009 se reportó un estudio realizado en los Estados Unidos por el Departamento de Salud y Servicios Humanos,<sup>21</sup> sobre la situación que guarda el virus A (H1N1) en el Hemisferio Sur de nuestro planeta; con la estacionalidad, que se presenta en los meses de mayo a octubre, con el inicio de los reportes de influenza. Se determinó que en cinco países de esa región, el nuevo virus A (H1N1) es el subtipo dominante que actualmente circula y se ha detectado en el 89% de los casos confirmados en el Hemisferio Sur, en comparación al 66% de los casos del Hemisferio Norte. El estudio respecto al nuevo virus A (H1N1) muestra que permanece antigénicamente sin cambio, desde su identificación inicial en abril del 2009; ello indica que el virus mantiene sus características iniciales y presentes también en la cepa empleada en la preparación de la actual vacuna pandémica. El 26 de mayo de 2009, la OMS recomendó la cepa A/California/7/2009 para el desarrollo de esta vacuna. En los Estados Unidos, los CDC han realizado la secuencia de más de 1,484 genes de aproximadamente 415 aislamientos virales, de 331 casos o pacientes que incluyen a 256 casos provenientes de Norteamérica, 30 casos de Sudamérica (Argentina, Brasil, Chile, Bolivia, Ecuador, Uruguay, Paraguay y Colombia) y Surinam; 19 casos de 12 países de América Central y el Caribe, 10 casos de Asia, cuatro casos de Europa, ocho casos de África y dos casos de Oceanía (específicamente Nueva Zelanda). Se ha concluido que los genomas de estos aislamientos presentan un alto grado de similaridad y no muestran diferencias importantes debido a sus tiempos de aparición o localización geográfica. Los virus estudiados continuaron

sensibles a los inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Sin embargo, la OMS ha notificado 21 casos de virus resistente a oseltamivir; los aislamientos tienen una mutación en el gen de la neuraminidasa (H275 Y) que confiere la resistencia al oseltamivir, aunque resultaron sensibles al medicamento zanamivir.<sup>22,23</sup>

### Comentarios finales

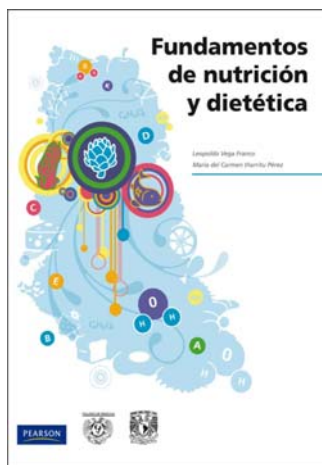
Comparando con anteriores pandemias de influenza ahora se tiene un tiempo de respuesta más rápido en conocer las nuevas características genéticas y antigénicas de estos virus, basados en la genómica y en el análisis bioinformático.

En el Hemisferio Norte está próximo el arribo de la estación invernal y es de esperarse un resurgimiento de la influenza causada por este virus, y con la posibilidad de que pudieran ocurrir cambios genéticos y/o antigénicos.

### Referencias

1. García GJ, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Sal Pub Mex* 2006; 48: 244-267.
2. Treanor J. Influenza vaccine out maneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med* 2004; 350: 218-220.
3. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. 2009; 459-931.
4. World Health Organization. WHO. <http://gamapserver.who.int/GlobalAtlas/home.asp>.
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe Regional. 27 de Abril de 2009. <http://devserver.paho.org/>
6. Cohen J. Swine flu outbreak out of Mexico? Scientists ponder swine flu origins. *Science* 2009; 324: 700-702.
7. Organización Mundial de la Salud Animal. OIE. <http://www.oie.int/eng/en-index.htm>.
8. World Health Organization. WHO. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>

9. Meléndez HE, Cervantes GE, Ramos GMA, Cravioto A. Impacto de la genómica bacteriana en la medicina humana. *Rev Fac Med* 2005; 48(1): 18-23.
10. Taubenberger KJ, Morens MD. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
11. Reid AH, Fanning TG, Hulting JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 Spanish influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(4): 1651-1656.
12. WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance. WHO/CDS/NCS/2002.5.Rev.1.
13. <http://www.biohealthbase.org/GSearch/home.do?decorator=BioHealthBase>
14. <http://platform.gisaid.org/dante-cms/live/struktur.jdante?aid=1131>.
15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/SwineFlu.html>.
17. Garten JR, Davis TC, Russell AC, Shu B et al.(2009). Antigenic and genetic characteristics of swine-origin A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Sciencexpress report*. 22 mayo de 2009.
18. Maurer SS, Ma J, Chuen LTR, Sirota LF, Eisenhaber F. (2009). Mapping the sequence mutations of the H1N1 Influenza A virus neuraminidase relative to drug and antibody binding sites. *Biol Direct* 2009; 4: 18.
19. Immune Epitope Database. <http://iedb.org>.
20. Carrat F, Flahault. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. *Vaccine* 2007; 25: 6852-6862.
21. Department of Health and Human Services. US. Government. Assessment of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic on selected countries in the southern hemisphere. Argentina, Australia, Chile, New Zealand and Uruguay. <http://www.pandemicflu.gov/professional/global/southernhemisphere.html>
22. <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1>.
23. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_08\\_21/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_08_21/en/index.html)



## Fundamentos de nutrición y dietética, 2009

Leopoldo Vega Franco, Ma. del Carmen Iñarritu

ISBN 978-607-02-0690-0  
145 pp, 21 x 27 cm, rústica

Coedición  
Pearson Educación México

Se trata de un libro que, en forma compendiada, estudia las sustancias alimenticias que dan sustento al hombre y los procesos fisiológicos y reacciones bioquímicas mediante las cuales el organismo capta las sustancias que le son indispensables.

Los autores ofrecen los conocimientos esenciales para que los estudiantes de medicina adquieran los conceptos básicos de la nutrición humana y los apliquen al fomento de la salud.

En esta obra el concepto de nutrición trasciende la química, la fisiología y la biología, pues incluye, además, los procesos biológicos, sociales y psicológicos que participan, no sólo en el metabolismo y la asimilación de nutrimentos por el organismo, sino la selección y obtención de los alimentos para su consumo.

Para facilitar la comprensión de los conceptos, el libro resalta con figuras y anotaciones cortas, al margen izquierdo del texto, todo aquello que pueda ilustrar una información. Así se ha logrado destacar la importancia de ese conocimiento y facilitar la búsqueda de un tema de particular interés para el lector.

Contenido resumido: 1. Importancia de la alimentación en la salud. 2. Hidratos de carbono. 3. Proteínas. 4. Lípidos. 5. Vitaminas. 6. Minerales. 7. Papel del agua en el organismo. 8. Evaluación del estado de nutrición. 9. Energía. 10. La dieta en condiciones de salud.