

# ¿Podrían los virus de influenza ocasionar la primera pandemia del siglo XXI?

Blanca Lilia Barrón R\*

**RESUMEN.** Desde la última década del siglo XX se ha incrementado la frecuencia de brotes con cepas de influenza aviar altamente patógenas, en aves de corral y su transmisión directa a los humanos. Estos eventos han levantado gran preocupación respecto al potencial pandémico de estos virus, por lo que el estudio y caracterización de las cepas virales involucradas en las pandemias y brotes anteriores se considera de gran importancia. Esta revisión presenta y compara los diferentes virus que ocasionaron las pandemias y brotes del siglo XX, haciendo énfasis en los receptores utilizados por los virus de influenza aviar y los utilizados por las cepas que infectan a los humanos. Así mismo se presentan los hallazgos recientes que muestran que en el árbol respiratorio del humano existen tanto los receptores para las cepas de influenza aviar como para las humanas. Finalmente qué factores podrían permitir la exitosa infección directa del humano con cepas aviarias y cómo estos virus podrían transmitirse entre la población humana.

**Palabras clave:** Influenza, aviar, H5N1, pandemia, humana

**ABSTRACT.** Since the last decade of the XX century has been increasing the frequency of outbreaks with highly pathogenic avian influenza viruses among poultry and direct transmission of these viruses to humans. These events have ignited great concern about the pandemic potential of these viruses, for that reason the study and characterization of the previously influenza viruses involved in pandemics or outbreaks has been considered of great importance. This review presents and compares the different influenza viruses involved in the XX century pandemics and outbreaks, with emphasis in the cellular receptors used by avian and human influenza viruses. And the recently finding that human respiratory tract contains both type of receptors, and finally which factors could allow a successful direct human infection with avian viruses, and how these viruses could be transmitted among the human population.

**Key words:** Avian, influenza, H5N1, pandemic, human.

Los virus de la influenza son un grupo de patógenos que infectan las vías respiratorias, ocasionando la llamada influenza, flu o gripe, la cual es una enfermedad respiratoria contagiosa de gran impacto para la población humana, ya que puede variar desde una forma leve a una grave e incluso provocar la muerte. Los individuos que tienen el mayor riesgo de presentar complicaciones serias son las personas de edad avanzada, infantes y aquellos individuos que padecen afecciones de salud como problemas cardiovasculares.

## ETIOLOGÍA DE LA INFLUENZA

Los agentes etiológicos de la influenza, gripe o flu, son virus que pertenecen a la familia Orthomyxoviridae,

los cuales se caracterizan por presentar una envoltura membranosa en donde están insertadas dos glicoproteínas virales: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Esa membrana envuelve una nucleocápside helicoidal que contiene el genoma viral, formado por ocho segmentos de RNA de una sola cadena de polaridad negativa. Con base a las proteínas de la nucleocápside se distinguen tres tipos antigénicos de estos virus, denominados como: A, B, y C. Los virus del tipo A son los de mayor importancia, ya que se han visto involucrados en las pandemias de influenza que ha sufrido la humanidad. Los virus A se subdividen en subtipos con base a las diferencias que presentan en las glicoproteínas de la envoltura viral. Hasta la fecha se han identificado 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 de NA (N1-N9).

Los virus A presentan variaciones antigénicas, sobre todo en las glicoproteínas de la envoltura viral, y a esos cambios se les ha denominado como "shift" y "drift". Los virus tipo B sólo presentan variaciones antigénicas del tipo "drift" y los virus C son relativamente estables. Se denomina "Drift", a aquellos cambios pequeños, es decir,

\* Laboratorio de Virología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Carpio y Plan de Ayala S/N, Casco de Santo Tomás, México D.F. 11340 México. bbarron@ipn.mx

mutaciones puntuales, que continuamente se producen en el virus, y como "Shift" a los cambios abruptos en los genes, lo que da como resultado virus que tienen nuevas hemagglutininas y/o neuraminidasas.

El reservorio natural para los virus de influenza A son las aves acuáticas y el ciclo de transmisión entre ellas ocurre directa o indirectamente a través de aerosoles, agua, alimento y otros materiales contaminados con heces de las aves infectadas. Algunos subtipos de estos virus infectan una gran variedad de mamíferos incluyendo al hombre, caballo, cerdo, hurones. Hasta antes de 1997, en los humanos, sólo se habían detectado virus de influenza A de los subtipos H1-H3 y N1, N2.

### CICLO DE INFECCIÓN VIRAL

Este ciclo se inicia cuando la HA viral se une al receptor celular (ácido siálico) y promueve la endocitosis y la fusión de la membrana viral con la membrana celular, esto permite que la nucleocápside viral sea introducida al interior de la célula y transportada al núcleo celular, en donde se llevan a cabo los eventos de transcripción y replicación de los genes virales. Las nucleocápsides nuevas son ensambladas en el núcleo celular y transferidas hacia las regiones de la membrana celular en donde previamente se han expresado las glicoproteínas virales (HA, NA), así como las proteínas M2 y M1. Los virus salen de la célula infectada por un proceso de gemación o exocitosis.

### LA IMPORTANCIA DE LA HA VIRAL

La HA es la glicoproteína viral que reconoce al receptor celular. Los virus que infectan a las aves utilizan como receptor a la molécula de siálico unida a galactosa en enlace  $\alpha 2,3$  y los virus que infectan al humano interactúan con siálico-galactosa en enlace  $\alpha 2,6$ . Para que la HA pueda realizar su función de fusión de membranas requiere del rompimiento proteolítico del precursor de la HA. Este corte lo realizan proteasas extracelulares que puede ser de origen celular como la tripsina de las células Clara (células secretoras no ciliadas) presentes en el epitelio bronquial y bronquial de las vías respiratorias, o bacterianas como las producidas por cepas de *Staphylococcus aureus*, entre otras bacterias.

La facilidad con la cual se puede realizar el rompimiento proteolítico de la HA se considera que es un factor de virulencia importante, ya que las cepas de influenza consideradas de baja patogenicidad (virulencia) presentan un solo residuo de arginina (R) en el sitio de corte, a diferencia de las cepas altamente patógenas (altamente virulentas) que muestran varias argininas o aminoácidos de tipo básico en ese sitio (R-X-R/K-R).<sup>5</sup> En la Tabla 1 se mues-

tran varios ejemplos del sitio de corte para la HA de cepas de influenza A.

### LA INFECCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Los virus de influenza se propagan de persona a persona, a través de gotitas provenientes del tracto respiratorio de los individuos infectados, que son liberadas al ambiente al toser y al estornudar. En ocasiones, es posible que una persona se infecte al tocar algún material u objeto contaminado con el virus y luego se toque la boca o la nariz. La mayoría de los adultos infectados pueden transmitir el virus a otras personas desde un día antes de que se presenten los síntomas hasta cinco días después de haber contraído la enfermedad.

El periodo de incubación es de uno a dos días, el virus se replica en todo el tracto respiratorio y el inicio de síntomas es abrupto con fiebre, dolor de cabeza, mialgias, rinitis, traqueobronquitis, faringitis, y tos. En los casos no complicados la infección se resuelve en una semana. El virus infecta predominantemente las células epiteliales y mononucleares del árbol respiratorio.

Se ha propuesto que la enfermedad severa se presenta como resultado de una liberación descontrolada y exacerbada de citocinas proinflamatorias y quimioattractantes producidas por las células infectadas, principalmente células del epitelio respiratorio y macrófagos, lo que lleva a necrosis y destrucción tisular, influjo de leucocitos y dilatación de vasos sanguíneos en el tejido pulmonar.<sup>3</sup>

Las complicaciones más frecuentes son la neumonía bacteriana, la deshidratación, y se exacerbaban enfermedades crónicas tales como, la insuficiencia cardíaca congestiva, el asma y la diabetes. En los niños se presentan cuadros de sinusitis e infección de oídos.

**Tabla 1.** Tipo de aminoácidos presentes en el sitio de corte de la HA de virus de influenza A y su relación con la virulencia o patogenicidad de las cepas virales.<sup>5</sup>

Huésped/cepa viral	Aminoácidos en el sitio de corte de la HA para convertirla en funcional.
<b>HUMANOS:</b>	
A/Puerto Rico/8/34(H1)	PSIQS <b>R</b> GL
A/Japón/305/57(H2)	PQIES <b>R</b> GL
A/Memphis/102/72(H3)	PEKQT <b>R</b> GL
<b>AVES/BAJA PATOGENICIDAD:</b>	
A/duck/Ucrania/1/72(H3)	PEKQT <b>R</b> GL
A/mallard/Gurjev/263/82(H14)	PQKQAKGL
<b>AVES/ALTA PATOGENICIDAD:</b>	
A/chick/Escocia/59(H5)	Q <b>RRKKR</b> GL
A/fowl/Alemania/27(H7)	K <b>RRKKR</b> GL

## PREVENCIÓN

Para la prevención anual de estas infecciones se cuenta con dos tipos de vacunas que se aplican durante el otoño (de octubre a noviembre):

- La vacuna inactivada administrada por vía intramuscular. Ésta se recomienda para personas de más de 6 meses de edad, tanto las sanas como aquéllas con afecciones médicas crónicas.
- La atenuada o LAIV (Live Attenuated Influenza Vaccine) aprobada para personas sanas de edades comprendidas entre los 5 y 49 años, y personas no embarazadas.

En la Tabla 2 se presentan las cepas del virus de influenza que ha recomendado la OMS para la elaboración de las vacunas contra la influenza para los últimos tres periodos invernales en el hemisferio norte.

### ¿QUIÉNES DEBEN VACUNARSE?

Se deben vacunar las personas expuestas a un alto riesgo de complicaciones o aquellas que viven o cuidan a una persona propensa a complicaciones graves, como son individuos de más de 65 años de edad, personas que viven en asilos y otros centros de atención de permanencia prolongada; adultos y niños de 6 meses de edad en adelante que tienen alguna afección cardíaca o pulmonar crónica, como el asma; adultos y niños de 6 meses de edad en adelante que necesitan cuidados médicos constantes o que han estado hospitalizados el año previo a la vacunación, por haber tenido alguna enfermedad metabólica (como la diabetes), enfermedad renal crónica o un sistema inmunológico debilitado (por tratamiento médico o HIV). También se recomienda para las mujeres que estarán embarazadas durante la tempo-

rada de la gripe, y para todos los niños de 6 a 23 meses de edad y personas que padecen cualquier afección que comprometa la función respiratoria o el manejo de las secreciones respiratorias (es decir, una afección que dificulte respirar o tragar).

## LA INFLUENZA AVIAR

Es una infección de las aves ocasionada por los virus de influenza aviar. Estos virus se encuentran normalmente entre las aves silvestres, las que llevan el virus en el intestino y generalmente no presentan síntomas. Son virus muy contagiosos entre las aves y pueden infectar a aves domésticas, incluyendo pollos, patos, pavos, los cuales pueden enfermar y morir.

*¿Son diferentes los virus de influenza que infectan a las aves de los que infectan a los humanos?*

En aves se han encontrado virus con todas las combinaciones de los 16 diferentes tipos de HA y los 9 de NA, en cambio los virus que generalmente infectan a los humanos son virus de los subtipos H1N1, H1N2 y H3N2.

*¿Cómo se diseminan los virus de influenza aviar y éstos pueden infectar al humano?*

Las aves infectadas excretan virus en la saliva, secreciones nasales y heces, y las aves susceptibles se infectan cuando tienen contacto con las excretas contaminadas de otras aves.

Generalmente los virus aviáres no infectan al humano, sin embargo desde 1997 hay reportados más de 100 casos de infección a humanos, la mayoría han sido como resultado del contacto directo de humanos con aves infectadas o con superficies contaminadas y no se ha demostrado transmisión de persona a persona.

A pesar de que en la naturaleza existen muchos subtipos de virus de influenza, los cuales son generados por las diferentes combinaciones de las hemagglutininas y neuraminidasas (HA1-16 y NA1-9), son pocos los subtipos (H1H3, N1, N2) que infectan al hombre, por lo que se ha considerado importante el analizar y tratar de identificar las propiedades específicas de las cepas virales que infectan al humano, sobre todo de aquellas que se han visto involucradas en las pandemias, para así poder evaluar el riesgo potencial para generar brotes o pandemias de las cepas de influenza que circulan en el mundo. Esto permitirá tomar las medidas necesarias para evitar o reducir el riesgo de otra pandemia.

**Tabla 2.** Cepas virales de influenza propuestas para la elaboración de vacunas OMS.

Periodo invernal	Cepas de influenza para vacuna
2003-2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/Moscow/10/99 (H3N2)-like virus A</li> <li>• A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus A</li> <li>• B/Hong Kong/330/2001-like antigens</li> </ul>
2004-2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like virus A</li> <li>• A/Fujian/411/2002(H3N2)-like virus A</li> <li>• B/Shanghai/361/2002-like virus B</li> </ul>
2005-2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus A</li> <li>• A/California/7/2004 (H3N2)-like virus A</li> <li>• B/Shanghai/361/2002-like virus B</li> </ul>

## PANDEMIAS Y BROTES DE INFLUENZA EN EL SIGLO XX

La población humana sufrió durante el siglo XX tres pandemias de influenza y diversos brotes ocasionados por virus de influenza A con diferentes subtipos de HA y NA, en la Tabla 3 se muestra un resumen de esos acontecimientos.

### RIESGO DE PANDEMIA

Actualmente existe una enorme preocupación de que la cepa aviar de influenza H5N1 pueda generar la primera pandemia de influenza de este siglo, ya que se ha encontrado que este virus se ha diseminado desde finales de 2003 cuando apareció en Corea, a un total de 28 países distribuidos en Asia, África y Europa, ocasionando focos de influenza aviar en aves de corral (datos de la Organización Internacional de Epizootias, OIE, al 31.03-06) y un total de 191 casos en humanos con 108 defunciones (OMS). Además, se sabe que los virus aviares de subtipo H5 tienen una alta tendencia a sufrir mutaciones, así como adquirir genes de otros virus, y que algunas de esas mutaciones o rearrreglantes genéticas pueden originar virus que infecten a los humanos y que se transmitan fácilmente entre la población.

## EVIDENCIAS DE LA ALTA TENDENCIA A MUTAR DE LAS CEPAS H5

En Pensilvania EUA, a principios de 1983 se introdujo el virus (H5N2) a la población de aves domésticas, a partir de aves silvestres, en ese momento el virus provocaba una mortalidad menor al 10%, pero para octubre del mismo año, el virus había acumulado siete mutaciones puntuales en el gen de la hemaglutinina (HA), produciendo una mortalidad mayor al 80% y era altamente transmisible. Esto le costó a la industria avícola más de \$ 60 millones de dólares.<sup>2</sup>

### ANÁLISIS GENÉTICO DE LOS VIRUS DE INFLUENZA QUE OCASIONARON LAS PANDEMIAS DEL SIGLO XX

- Influenza Española (H1N1) de 1918. El análisis filogenético de fragmentos de RNA viral recuperado de cadáveres de individuos que fallecieron por la influenza Española en 1918, ha mostrado que cuando menos cinco (HA, NA, NP, M, NS) de los ocho genes virales de esa cepa, eran de origen aviar. El análisis de la HA mostró que ésta tenía conservados los aminoácidos 226 y 228 que son típicos de unión a receptores aviares. Esos datos sugieren que este virus fue una adaptación directa de un virus aviar a humanos. Se pensaba que la elevada virulencia que presentó esta cepa viral obedecía a que la HA que llevaba el virus tenía el sitio multibásico que

**Tabla 3.** Características de los virus de influenza involucrados en las pandemias y brotes de influenza, durante el siglo XX.

Año	Cepa de influenza	Subtipo de influenza A	Comentarios de la pandemia o brote
1918-19	Influenza Española	H1N1	Primera pandemia del siglo XX. Ocasionó aproximadamente 100 millones de muertes en el mundo
1957-58	Influenza Asiática	H2N2	Segunda pandemia, causó 70,000 muertes en EUA. Se detectó esta infección a finales de febrero de 1957 en China y para junio estaba diseminada en EUA
1968-69	Influenza de Hong Kong	H3N2	Produjo la tercera pandemia. En EUA ocasionó 34,000 muertes, se detectó a principios de 1968 en Hong Kong y meses más tarde estaba en EUA
1976	Influenza porcina	H1N1	Infectó a soldados en Fort Dix, New Jersey, EUA
1997	Influenza aviar	H5N1**	Hubo 18 infectados en Hong Kong, 6 de ellos murieron. Se sacrificaron todas las aves del área
1999	Influenza aviar	H9N2	Dos niños con infección leve en Hong Kong
2003	Influenza aviar alta patogenicidad	H7N7	En Holanda un médico veterinario de 57 años murió de neumonía, el virus aviar estaba en sus pulmones. Hubo 83 personas con infección leve. Se sacrificaron 11 millones de pollos, 10% de la población de Holanda
2003	Influenza aviar de baja patogenicidad	H9N2	En Hong Kong 1 caso infección leve
2004	Influenza aviar alta patogenicidad	H5N1**	Inició en diciembre de 2003 en Corea. Ha habido un total de 191 casos en humanos con 108 muertes (hasta el 4 de abril de 2006), en Asia y medio Oriente. Datos OMS

\*\* Cepas que tienden a mutar y a adquirir genes de otras cepas.

es característico de cepas aviares altamente virulentas, sin embargo la cepa de 1918 carece de ese sitio. Tratando de buscar cuáles fueron las causas de la alta mortalidad que se presentó durante esa pandemia se generaron rearreglantes virales del virus de influenza humana, a las cuales se les reemplazó el gen HA por el gen HA de la cepa de influenza Española de 1918, encontrando que estas rearreglantes tienen una alta virulencia para ratón, a diferencia de la cepas humanas que llevan su propia HA que son avirulentas para ratón. Esto sugiere que la HA de la cepa viral de 1918 fue un factor determinante en la virulencia de las cepas, ya que el análisis de rearreglantes con los otros genes de la cepa de 1918 ha producido resultados contradictorios.<sup>1</sup>

- Influenza asiática (H2N2) de 1957, en estos virus se encontró que tres de sus genes (H2, N2, PB1) fueron adquiridos de virus aviares, los otros cinco genes eran de las cepas humanas que estaban circulando.
- Influenza de Hong Kong (H3N3) de 1968, adquirió dos genes (H3, PB1) de virus de aves.

Estas tres pandemias claramente ilustran el papel que ha tenido el gen HA en la capacidad del virus para infectar a los humanos y diseminarse entre ellos, a pesar de provenir de virus aviares.

La pregunta que surge es ¿cómo un virus aviar puede infectar a humanos? Buscando una respuesta a esta interrogante se han analizado los receptores del tipo siálico-gal presentes en la vías respiratorias de animales y se encontró que en la tráquea de los cerdos existen los dos tipos de moléculas, siálico-gal  $\alpha 2.3$  y  $\alpha 2.6$ . Por lo que se propuso la hipótesis de que los virus aviares podrían adquirir una adaptación previa en un animal como el cerdo, por lo que éste podría infectarse simultáneamente con dos cepas virales diferentes, generando rearreglantes que lleven el gen HA de origen aviar en el contexto de los otros genes de virus de humano.

Sin embargo, los brotes recientes muestran que la infección en humanos con la cepa aviar H5N1 ha ocurrido por contacto directo de humanos con aves enfermas, lo que ha promovido la investigación e identificación del tipo de moléculas de siálico que se encuentran en las vías respiratorias del humano. Recientemente se demostró que los receptores siálico-gal  $\alpha 2-6$  están en nariz y faringe, es decir en vías respiratorias altas y las moléculas de siálico-gal  $\alpha 2-3$  en alvéolos (vías respiratorias bajas).<sup>4</sup> Esto explicaría porqué los virus de influenza aviar como el H5N1 que actualmente está circulando en las aves pueden infectar al

humano, siempre y cuando el inóculo viral sea lo suficientemente concentrado para que algunos viriones lleguen a las vías respiratorias bajas, en donde hay células que tienen los receptores que el virus puede utilizar para iniciar la infección. Aunado a la observación de receptores, se ha demostrado la presencia del antígeno de este virus en los neumocitos de tipo II, macrófagos alveolares y células bronquiales no ciliadas (vías respiratorias bajas).<sup>6</sup>

Hasta el momento el virus H5N1 de aves no se transmite eficientemente entre humanos ya que aparentemente sigue conservando su tropismo por receptores aviares y éstos existen en las vías respiratorias bajas del humano, lo cual dificulta su accesibilidad para iniciar la infección, así como la excreción viral a través de las secreciones nasofaríngeas de los individuos infectados, lo que da como resultado una baja o nula transmisibilidad de los virus. Sin embargo, hay que mantener una vigilancia epidemiológica muy estricta tanto en aves como en humanos para detectar cualquier mutación que le pudiera permitir al virus incrementar su eficiencia de infección y transmisibilidad entre la población humana, labor que es coordinada por la Organización Mundial de la Salud. En este momento la vigilancia está en alerta amarilla fase 3, ya que el virus tiene poca o nula transmisibilidad entre humanos.

#### REFERENCIAS

1. de Jong, M. D. & Hien, T.T. 2006. Avian influenza A(H5N1). *J. Clin. Virol.* 35, 2-13.
2. Murphy, F.A. & Nathanson, N. 1994. The emergency of new virus diseases: an overview. *Seminars in Virology* 5, 87-102.
3. Osterholm, N. 2005. Preparing for the Next Pandemic. *N. Engl. J. Med.* 352:1839-1842.
4. Shinya, K., Ebina, M., Yamada, S., Ono, M., Kasai, N., Kawaoka, Y. 2006. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440, 435-436.
5. Tashiro, M. & Rott R. 1996. The role of proteolytic cleavage of viral glycoproteins in the pathogenesis of influenza virus infections. *Seminars in Virology* 7:237-243.
6. van Riel, D., Munster, V. J., de Wit, E., Rimmelzwaan, G.F., Fouchier, R. A. M., Osterhaus, A. D. M. E., Kuiken, T. 2006. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science* 312, 399.

#### Correspondencia:

##### Blanca Lilia Barrón R.

Laboratorio de Virología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Carpio y Plan de Ayala S/N, Casco de Santo Tomás, México D.F. 11340 México. bbarron@ipn.mx