



El virus de la influenza

Ricardo Stanley Vega Barrientos,¹ Gustavo Reyes-Terán²

RESUMEN. La influenza es una enfermedad respiratoria grave que causa complicaciones que conlleva a hospitalizaciones y muerte, especialmente en los ancianos. Es producida por un virus de la familia de los Orthomyxoviridae y ha sido la causa de grandes pandemias en el siglo pasado, con millones de muertes. Cada 1 a 2 años, surgen nuevas cepas de virus de la influenza A epidémica, por la introducción de mutaciones puntuales seleccionadas en dos glicoproteínas de superficie: Hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Las nuevas variantes son capaces de evadir la respuesta del sistema inmunitario y, por tanto, no hay una respuesta inmune contra el virus de larga duración. El virus debe cumplir con tres requerimientos para ser considerado potencialmente pandémico: entrar y replicarse en el organismo humano, causar enfermedad y ser fácilmente transmisible de persona a persona. El virus de la influenza A con el mayor potencial pandémico en la actualidad es el subtipo H5N1 y ha cumplido cabalmente con los dos primeros requisitos. Se desconoce si cumplirá el tercer criterio, aunque la mayoría de los expertos coinciden en que lo hará, ya sea por rearrreglos genéticos o por mutaciones adaptativas, aun cuando es impredecible saber en cuánto tiempo.

Palabras clave: Influenza, H5N1, reservorio.

ABSTRACT. Influenza is a severe respiratory disease which causes several complications resulting in the hospitalization and death, particularly in elderly people. This disease is caused by a virus of the Orthomyxoviridae family and has been the cause of large pandemics and millions of deaths in the 20th century. Each 1 to 2 years emerge new epidemic Influenza A strains because of the introduction of punctual mutations selected in the two surface glycoproteins: Haemaglutinine (HA) and neuraminidase (NA). The new variants are capable to avoid the immune system and therefore it is not possible to produce a long lasting and effective response. The virus needs three characteristics to be considered potentially pandemic: Enter and replicate in a human organism, cause a disease and be easily transmitted from person to person. At this moment, H5N1 is the Influenza A subtype with the largest pandemic potential. It has accomplished with the first two requirements. It is unknown if it can complete the third criteria although experts coincide it could happened by genetic rearrangements or adaptive mutations. Nevertheless it is unpredictable to know when it will occur.

Key words: Influenza, H5N1, reservoir.

El virus de la influenza ha sido responsable de varias pandemias en este siglo, la virulencia de este virus es determinada por su habilidad de afectar a las células huésped o al estado del organismo de la persona afectada, especialmente si padecen enfermedades respiratorias crónicas u otras enfermedades que puedan afectar o no

su estado inmune. En las cuatro pandemias de este siglo provocadas por influenza y que han afectado a seres humanos, las especies aviares del virus han contribuido con genes para el surgimiento de nuevas cepas con características de virulencia particulares. La importancia fundamental de entender el rol de cada uno de esos genes son determinantes para la virulencia y su interrelación entre aves y humanos. Se ha enfatizado recientemente la transmisión de influenza aviar tipo A (H5N1) hacia los humanos, causando infecciones fatales pero sin diseminación en la comunidad. El conocer a profundidad estos aspectos importantes ayudará en el desarrollo de una mejor estrategia de vigilancia epidemiológica.^{1,2}

Los virus de la influenza A y B son virus con envoltura que tienen genomas segmentados y que muestran una diversidad antigénica y pertenecen a la familia de los Orthomyxovirus. El virus de la influenza es un virus RNA con apariencia pleomórfica y con un diámetro promedio de 120 nm. La influenza A y B consiste de 8 segmentos de genoma cubiertos por la nucleocápside, juntos consti-

¹ Neumólogo adscrito al Departamento de Investigaciones en Enfermedades Infecciosas, INER.

² Jefe del Departamento de Investigaciones en Enfermedades Infecciosas, INER.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Gustavo Reyes-Terán.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

«Ismael Cosío Villegas»

Calzada de Tlalpan 4502

Colonia Sección XVI,

14080, Tlalpan

México D.F.

Teléfono: 56667985

E-mail: reyesteran@iner.gob.mx.

tuyen la ribonucleoproteína (RNP) y cada segmento codifica para una proteína funcionalmente importante:

1. Polimerasa B2 (PB2)
2. Polimerasa B1 (PB1)
3. Polimerasa A (PA)
4. Hemaglutinina (HA)
5. Proteína de la nucleocápside (NP)
6. Neuraminidasa (NA)
7. Proteína de la matriz (M): M1 constituye la matriz y en influenza A M2 actúa como un canal iónico que mantiene estable el pH del endosoma.
8. Proteína No estructural (NS)

La actividad de la RNA polimerasa es responsable de la replicación y transcripción, la cual es formada por PB2, PB1 y PA. Esta enzima tiene una actividad de endonucleasa y está ligada a RNP. Las proteínas NS1 y NS2 tienen una función regulatoria para promover la síntesis de los componentes virales en la célula infectada.^{3,4}

La hemaglutinina (HA) es una glicoproteína que contiene 2 a 3 sitios de glicosilación. HA sirve de receptor al ácido siálico (ácido N-acetil-neuramínico) e induce la penetración de las partículas virales por fusión de membranas a la célula huésped. HA es el sitio antigénico de mayor importancia del virus de la influenza. Las mutaciones importantes en el sitio antigénico de esta proteína reduce o inhibe la unión de anticuerpos neutralizantes, formándose un nuevo subtipo; este fenómeno es conocido como «**drift antigénico**», las mutaciones que se desarrollan por efecto de este fenómeno son la explicación de las epidemias estacionales en climas fríos durante el invierno; sin embargo también se presenta el «**shift antigénico**» el cual es llamado reacomodo genómico, el cual se presenta por ejemplo cuando H1 es reemplazado por H5 y resulta en la formación de un virus mosaico, esta situación puede suceder cuando la célula es infectada por dos diferentes virus al mismo tiempo y sus segmentos genómicos son intercambiados durante la replicación.^{5,6}

La neuraminidasa (NA) cataliza las uniones glicosídicas con el ácido siálico, acción que interviene en la liberación de viriones fuera de las células infectadas. El «drift antigénico» puede ocurrir en la NA y contiene importantes residuos de aminoácidos, los cuales al mutar, pueden condicionar resistencia contra los inhibidores de NA como oseltamivir y zanamavir.⁵⁻⁷

Reservorios naturales de los subtipos de virus de la influenza

La influenza A infecta una gran variedad de animales que incluyen al humano, cerdos, caballos, mamíferos marinos y aves.

Subtipo de hemaglutinina	Subtipo de neuraminidasa
H1 (H, C, PS, AD)	N1 (H, C, PS, AD)
H2 (H, PS, AD)	N2 (H, C, PS, AD)
H3 (H, C, CA, PS, AD).	N3 (PS, AD)
H4 (PS, AD)	N4 (PS, AD)
H5 (PS, AD)	N5 (PS, AD)
H6 (PS, AD)	N6 (PS, AD)
H7 (CA, PS, AD)	N7 (CA, PS, AD)
H8 (PS, AD)	N8 (CA, PS, AD)
H9 (PS, AD)	N9 (PS, AD)
H10 (PS, AD)	
H11 (PS, AD)	
H12 (PS, AD)	
H13 (PS, AD)	
H14 (PS, AD)	
H15 (PS, AD)	

H: hombre, C: cerdo, CA: caballo, PS: pato silvestre, AD: otras aves migratorias.

Adaptado de Nicholson KG, Word JM, Zambon M. *Lancet* 2003; 362: 1733.

NUEVOS SUBTIPOS EMERGENTES DE VIRUS DE LA INFLUENZA

En el sureste de China, los virus de la influenza circulan desde hace muchos años. Existe evidencia del origen en China de los virus que causaron pandemias de influenza H2N2 en 1957, influenza H3N2 en 1968 y la reemergencia de H1N1 en 1977. Las recientes epidemias de influenza aviar H5N1 y H9N2 en personas de Hong Kong muestran la importancia de la vigilancia epidemiológica en esta región asiática ante la amenaza de virus potencialmente pandémicos.^{7,8}

INFLUENZA A/HONG KONG/97 (H5N1)

En mayo, noviembre y diciembre de 1997, 18 casos de influenza H5N1 fueron identificados en personas de Hong Kong, esta epidemia fue seguida de importantes epidemias de influenza aviar H5N1 en granjas de pollos, alertando de una incipiente pandemia. La alta mortalidad de esta epidemia (la cual se caracterizó de insuficiencia respiratoria o falla orgánica múltiple en pacientes jóvenes y sanos) lo que indicaba que se trataba de una cepa altamente agresiva y de importantes repercusiones epidemiológicas. El brote se controló y fue hasta mayo del 2001 y febrero y abril del 2002 que emerge la misma cepa, y se reporta otro caso en seres humanos en febrero del 2003. El análisis genético de los virus aislados mostró que eran virus puramente aviares en su origen, pero diferían de las cepas de 1997, siendo la cepa H5N1 un potencial virus de futuras pandemias.⁸

INFLUENZA A/HONG KONG/99 (H9N2)

Después de la epidemia de H5N1 en Hong Kong se mejoró la vigilancia epidemiológica de dicha provincia de China, llevó al aislamiento en nueve muestras humanas del virus de influenza A H9N2, durante julio a septiembre de 1998.⁹ En marzo del 1999 se aisló H9N2 en otros dos pacientes de Hong Kong, la enfermedad fue leve y auto-limitada, esta cepa de influenza H9N2 así como H5N1, es de muy difícil transmisión entre seres humanos. En Hong Kong se ha encontrado hasta en un 4% de anticuerpos contra H9 en donadores de sangre, lo que sugiere que sí puede ocurrir infección humana por H9N2 en esta región del mundo, se ha demostrado que en el sur de China la cepa H9N2 se encuentra circulando junto con la cepa humana H3N2 y las cepas de origen porcino H1N1 y H3N2; estas observaciones indican que los precursores de potenciales cepas H9 pandémicas se encuentran en el mismo lugar.⁹

INFLUENZA H1N2

Durante febrero del 2002 un nuevo virus de influenza H1N2 fue aislado de pacientes con cuadro de gripe en Inglaterra, afectando principalmente a niños pequeños, este virus se originó del reacomodo genético de cepas circulantes de influenza A H1N1 y H3N2. Se había aislado previamente en 1988-89 en 19 personas en China. El virus no se diseminó en ambas ocasiones por una buena inmunidad preexistente en la población.^{10,11}

INFLUENZA H7N7

En 1980 cuatro personas contrajeron conjuntivitis después de estar expuestas dos días previos a muestras *post mortem* de personas con influenza H7N7 y en la conjuntiva de otro investigador que entró en contacto con un animal infectado; en 1996 se aisló nuevamente de la conjuntiva de una mujer que se encontró en contacto con patos silvestres; ninguno de estos casos presentaron síntomas respiratorios. Fue hasta finales de febrero del 2003 cuando se presenta un caso fatal de un total de 82 que desarrollaron en su mayoría síntomas de conjuntivitis y solamente 7 (menos del 10%) presentó síntomas respiratorios, la mayoría de los virus aislados en estos casos no presentaron diferencias genéticas significativas; sin embargo, el virus aislado del paciente que murió tenía 14 sustituciones de aminoácidos, lo cual sugiere algún papel en la patogenicidad de este virus.¹²

CONCLUSIONES

Las nuevas variantes del virus de la influenza son capaces de evadir la respuesta del sistema inmunitario y, por tanto, no podría montarse una respuesta inmune contra el virus de la influenza que dure lo suficiente para proteger a las personas.

El virus de la influenza debe adquirir ciertas características para transformarse en un virus potencialmente pandémico, esas características son: entrar y replicarse en el organismo humano, causar enfermedad y ser fácilmente transmisible de persona a persona. El virus de la influenza A con el mayor potencial pandémico en la actualidad es el subtipo H5N1 (influenza aviar) y ha cumplido cabalmente con los dos primeros requisitos. Se desconoce si cumplirá el tercer criterio, aunque la mayoría de los expertos coinciden en que lo hará, ya sea por rearrreglos genéticos o por mutaciones adaptativas, el tiempo exacto de cuándo ocurrirá se desconoce aún.

REFERENCIAS

1. Alvarado C, Reyes-Teran G. Influenza: Forecast for a pandemic. Arch Med Res 2005; 36: 628-36.
2. Baigent SJ, Mc Cauley JM. Influenza types A in humans, mammals and birds: determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission. Bioessays 2003; 25(7): 657-71.
3. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. The Lancet, Vol. 362, Noviembre 22, 2003, página 1733-1745.
4. Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. Chest 2006; 129: 156-168.
5. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992; 56(1): 152-179.
6. Kamps BS, Reyes-Teran G. Influenza 2006. En: Influenza Report. Kamps BS, Hoffman C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal 2006. – Texto completo en: <http://influenzareport.com>
7. Cox NJ, Brammer TL, Regnery HL. Influenza: global surveillance for epidemic and pandemic variants. Eur J Epidemiol 1994; 10: 467-70.
8. Reyes-Teran G, Gottschalk R. Pandemic Preparedness. En: Influenza Report. Kamps BS, Hoffman C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal 2006. – Texto completo en: <http://influenzareport.com>
9. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. Lancet 1999; 354: 916-17.
10. Gregory V, Bennett M, Orkhan MH, et al. Emergence of influenza A H1N2 reassortant viruses during 2001. Virology 2002; 300: 1-9.
11. Guo Y, Xu X, Cox NJ. Human Influenza A (H1N2) viruses isolated from China. J Gen Virol 1992; 73: 383-88.
12. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. Lancet 1996; 348: 901-02.