

# El virus influenza

(The influenza virus)

## Editorial

ISSN 1409-0090/2009/21/1/5-7  
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009  
Asociación Costarricense de Pediatría

La gripe es una enfermedad ancestral que causa epidemias anuales y que, a intervalos irregulares, puede generar pandemias. La gripe estacional perjudica a jóvenes y adultos y produce una mortalidad mundial anual de 250.000 personas aproximadamente, con el consecuente impacto económico y social en las regiones afectadas<sup>1, 2</sup>. La infección es causada por el virus Influenza A y está siempre en la mira de los sistemas de salud, por la habilidad que tienen estos virus de realizar cambios en su estructura y evadir al sistema inmune del hospedero, a las vacunas y a los antivirales<sup>2</sup>.

Los virus influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Se conocen 3 serotipos: Influenza A, Influenza B e Influenza C, siendo el primero el más importante como causa de enfermedad<sup>3</sup>. Son virus envueltos, con un genoma de ARN segmentado de polaridad negativa. Los 8 segmentos de ARN codifican 10 proteínas, dos de las cuales son glicoproteínas de la membrana fosfolipídica del virus: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Además, se encuentran la proteína estructural M1, dos proteínas no estructurales responsables del proceso de replicación inicial y la proteína M2, que constituye un canal de protones que acidifica la partícula viral y permite su descapsidación para liberar los segmentos de ribonucleoproteína (RNP) en el núcleo celular. El ARN viral también codifica para tres proteínas con función polimerasa que están ligadas a los segmentos de ribonucleoproteína y se encargan de su replicación.

La hemaglutinina (H) reconoce al receptor celular (residuos de ácido siálico), permitiendo la entrada del virus y, por lo tanto, es la responsable de su patogenicidad. La hemaglutinina (H) es una glicoproteína muy inmunogénica, los anticuerpos específicos que se generan en el hospedero neutralizan el reconocimiento de los receptores a nivel celular. La neuraminidasa (N) es una enzima que degrada residuos de ácido siálico y por ende es indispensable para la liberación del virus de las células infectadas y de los anticuerpos contra el mismo y que jugarían un papel importante en el control de la infección. Las gripes estacionales y la posibilidad de pandemias son una consecuencia directa de la variación antigénica que sufren estas dos glicoproteínas<sup>3</sup>.

Existen 16 subtipos de hemaglutininas (H1-16) y 9 subtipos de neuraminidasas (N1-9) lo que potencialmente podría generar 144 cepas virales diferentes además de variantes de cada una por la alta tasa de variación genética que sufren estos virus. Actualmente los virus que afectan a humanos son H1N1, H2N2 y H3N2<sup>1</sup>.

Los 16 subtipos de hemaglutininas y los subtipos de 9 neuraminidasas se perpetúan en la naturaleza en aves acuáticas en las cuales no causan enfermedad. Solamente los subtipos H5 y H7 tienen la capacidad de generar cepas altamente patógenas cuando se transmiten a otros hospederos<sup>4</sup>. Estos subtipos no se habían detectado en la naturaleza hasta 1996, cuando se presentaron algunos brotes de Influenza A H7 en humanos, en los cuales se reportó un caso fatal<sup>5-6</sup>. Desde 1997, brotes de un virus de influenza aviar muy patógeno (HPAI) del subtipo H5N1 han afectado a una gran variedad de mamíferos, aves de corral y aves silvestres<sup>6-7</sup>. Por lo anterior, el monitoreo de este y otros cambios genéticos en infecciones zoonóticas es muy importante y señala la necesidad de identificar el cambio genético responsable de la transmisión del virus entre mamíferos, debido a que dicho fenómeno es el que permite el salto del agente infeccioso de una especie a otra.

Los virus influenza pueden sufrir cambios genéticos puntuales por mutaciones a nivel de su ácido nucleico lo cual se llama "antigenic drift". Estos pequeños cambios son los que originan las cepas nuevas anualmente, de ahí que la vacuna estacional debe incluir el subtipo de virus circulante presente<sup>3</sup>. Los cambios mutacionales ocurren dentro de un mismo subtipo, por ejemplo H1N1 y se identifican en la nomenclatura por el lugar del aislamiento del virus y el año, así la vacuna 2009-2010 incluye Virus Influenza A/Brisbane/59/2007 (H1N1) o cepas parecidas, Virus Influenza A/Brisbane/10/2007 (H3N2) o cepas parecidas y virus Influenza B/Brisbane/60/2008 o cepas parecidas.

Los virus influenza también sufren cambios mayores llamados "antigenic shift", por su capacidad de intercambiar segmentos completos de su genoma con virus diferentes que infectan simultáneamente una misma célula, generando nuevos tipos. El "antigenic shift" es lo que le permiten al virus pasar de sus reservorios en aves silvestres a otros hospederos<sup>3,6</sup>. Estos cambios se facilitan cuando muchas especies de aves y mamíferos conviven muy estrechamente en lugares como los mercados de oriente por ejemplo.

El cerdo puede ser el hospedero intermediario para la transmisión entre especies porque en él se da la replicación de todos los virus aviares, así como los que afectan a mamíferos<sup>1,6</sup>. Sin embargo, hasta la fecha los cerdos no han sido implicados en la generación de un virus pandémico.

Cambios específicos en la hemaglutinina (H) determinan la especificidad y patogenicidad del virus influenza. Por ejemplo, los virus aviares se unen a residuos  $\alpha 2,3$  de ácido siálico. Los receptores de ácido siálico están distribuidos de manera diferente en el tracto respiratorio de humanos y de otras especies. El tracto respiratorio superior humano presenta en su mayoría residuos  $\alpha 2,6$  y las cepas aviares de las pandemias de 1918, 1956 y 1968 se unen preferentemente a los mismos. Por otra parte, las cepas aviares como H5N1 que utilizan el receptor  $\alpha 2,3$ , son altamente letales en humanos. En dicho contexto, la pregunta es qué tipo de alteración en el gen de la hemaglutinina (H) es necesaria para que el virus alcance la especificidad requerida para unirse a las diversas variedades de residuos de ácido siálico en los distintos hospederos<sup>1,5,6</sup>.

Entre 1930-1990 el virus influenza más común que circula entre los cerdos es el AH1N1 que causa

la gripe clásica de porcinos. Desde finales de 1990 han emergido múltiples cepas y subtipos (H1N1, H3N2 y H1N2), las cuales son rearrreglos triples cuyos genomas incluyen secuencias genéticas de virus aviares, humanas y porcinas, predominante en cerdos de Norteamérica. En los Estados Unidos entre 2005-2009 se han reportado estos virus en algunos casos humanos<sup>8-9</sup>.

En abril 15 y 17 del 2009 se identifican dos casos de infección humana con un virus influenza cuyas características presentan una combinación de segmentos genómicos que no había sido identificada anteriormente, ni en cerdos, ni en humanos<sup>10</sup>. El nuevo virus contiene seis segmentos (PB2, PB1, Pa, HA, Np y NS) cuyas secuencias son similares a las del virus porcino con los triples rearrreglos descritos desde fines de la década de los 90, que estaba circulando en las poblaciones de cerdos en Estados Unidos. Los genes N y M corresponden a secuencias relacionadas con los virus influenza A que circulan en porcinos en Eurasia. Esta combinación genética no se había descrito anteriormente. En los virus con rearrreglo triple descrito a fines de los años 90, las secuencias de HA, NP, NA, M y NS provenían de un virus Influenza clásico porcino, la PB2 y la PA provienen de virus aviares del linaje del virus Norteamericano y la PB1 proviene de los virus Influenza A humanos.

Este nuevo virus se denomina S-OIVs (swine origin influenza virus) o Influenza A H1N1<sup>10</sup>. Al momento de escribir esta editorial (Mayo 11) se han confirmado 4694 casos en 30 países, 1626 casos y 48 muertes en México, 2618 casos, tres muertes en Estados Unidos y 8 casos con una muerte en Costa Rica. La mayoría de los casos presentaron un cuadro de leve a moderado característico de la infección con el virus influenza estacional<sup>11</sup>. Todos los casos reportados como graves y que requirieron hospitalización, fueron personas que tenían otros factores de riesgo tales como asma, fibrosis pulmonar, embarazos, enfermedad autoinmune entre otros. La infección se ha presentado en todos los grupos etarios con un porcentaje mayor en edades comprendidas entre 10-18 años y en segundo lugar 19-50 años.

*Laya Hun Opfer*

*Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET),  
Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica.*

## ☑ Referencias

1. Salomon R, Webster RG. The influenza virus enigma. *Cell*. 2009; 136: 402-410.
2. Sui J, Hwang WC, Perez S, Wei G, Aird D, Chen LM, et al. Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses. *Nat Struct Mol Biol*. 2009; 6: 265-273.
3. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxovirus. En: Fields BN, et al, (eds), *Virology*. Lippincott-Raven Publishers. 2008: 1397-1445.
4. Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to Influenza Virus Infections. *Science*. 2006; 312:4-13.
5. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature*. 2006; 444:378-382.
6. de Wit E, Fouchier RA. Emerging influenza. *J Clin Virol*. 2008; 41:1-6.
7. Maines TR, Szretter KJ, Perrone L, Belser JA, Bright RA, Zeng H, et al. Pathogenesis of emerging avian influenza viruses in mammals and the host innate immune response. *Immunol Rev*. 2008; 225: 68-84.
8. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X. Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009; (en prensa).
9. Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol*. 2009; 137:51-59.
10. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans.. *N Engl J Med*. 2009; (en prensa).
11. Influenza A. (H1N1) — update 25. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponible en <http://www.who.int/en/> . Accesado el 11 de Mayo de 2009.