

Influenza: datos biológicos y epidemiológicos claves para una mejor comprensión de la actual pandemia.

Influenza: key biological and epidemiological data for better understanding of current pandemic.

*Mendoza G. José Andrés** y *Vielma A. Silvana*

Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del Estado Mérida. Av. Las Américas Amb. Venezuela/ULE. Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Recibido septiembre 2009 - Aceptado febrero 2010

RESUMEN

La Influenza es una enfermedad respiratoria aguda muy contagiosa causada por alguno de los virus influenza (familia *Orthomyxoviridae*). Estos virus ARN presentan gran variabilidad antigénica en las glicoproteínas de superficie Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N), relacionada con la ocurrencia de epidemias anuales y eventuales pandemias. La epidemia iniciada en marzo de 2009 en Norte América y responsable de la primera gran pandemia del siglo XXI, es causada por una nueva cepa viral denominada Nueva Influenza A(H1N1), producto del intercambio genético entre virus porcinos, avícolas y humanos. El sistema de replicación de estos virus es único en la naturaleza, así como la capacidad de adaptación en diferentes animales hospedadores, incluyendo al hombre, aspectos claves a tomar en consideración en el diseño de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas. Este artículo de revisión contempla aspectos biológicos y epidemiológicos de los virus influenza y una lista sobre los datos más relevantes tendientes a la comprensión de la forma cómo estos agentes infecciosos han evolucionado a lo largo de los años para convertirse hoy en día en una verdadera amenaza mundial.

PALABRAS CLAVE

Influenza, A(H1N1), pandemia.

ABSTRACT

Influenza is a highly contagious acute respiratory disease caused by one of several influenza viruses belonging to *Orthomyxoviridae* family. These RNA viruses display a tremendous antigenic variability,

mainly on both surface glycoproteins Haemagglutinin (H) and Neuraminidase (N). This variability is related to annual epidemics and eventually to pandemic. The outbreak beginning on March 2009, caused by the novel influenza A (H1N1), has become the first great pandemic of XXI century. The replication system of these viruses show to be unique in nature, as well as the ability of adapting in various host animals, including the human being, key aspects that become crucial when taking decisions for designing new preventive and therapeutic strategies. This review addresses the biological and epidemiological aspects of influenza virus and a comprehensive list of relevant data to understand the way these viruses have evolved throughout the years to become a global threat.

KEY WORDS

Influenza, A (H1N1), pandemic.

INTRODUCCIÓN

Como enfermedad benigna o como flagelo de escala mundial, la gripe o influenza es una entidad patológica multiforme de origen viral cuyos principales misterios aún permanecen sin ser esclarecidos. Muchas interrogantes, como las diferencias de virulencia de acuerdo a cada epidemia y cepa o variante viral; las reactivaciones súbitas; la aparición de nuevas cepas; el origen de las epidemias anuales y las pandemias de 1918, 1957 y 1968 durante el siglo XX, así como la actual pandemia; continúan siendo motivo de preocupación, discusión y más allá, de intensa investigación en muchos laboratorios y principales centros mundiales de control de enfermedades infecciosas y epidémicas.

La influenza en los seres humanos es producida por algunos de los virus miembros de la familia de los ortomixovirus [1,2]. Son virus ARN envueltos, en cuya superficie presentan proteínas que permiten la entrada y la salida viral en las células susceptibles a la infección y que a su vez permiten clasificar e identificar las diferentes variantes víricas [1]. Estas famosas proteínas son la Hemaglutinina (HA ó H) y la Neuraminidasa (NA ó N), cuya información genética almacenada en el ARN viral es capaz de sufrir mutaciones importantes con relativa facilidad, lo que les confiere gran variabilidad, una de las varias razones por las cuales se producen epidemias y pandemias [1-3].

En efecto, los virus responsables de pandemias contienen componentes antigénicos particulares que les permiten evadir a la acción de la respuesta inmunitaria específica de los hospederos sin perder la capacidad de ser altamente contagiosos. Numerosos datos acumulados sobre los virus influenza humanos y de otros animales, señalan que las aves son los principales reservorios de virus a partir de las cuales éstos pueden pasar al ser humano bajo condiciones bien particulares, aunque aún difíciles de comprender [2-4]. Tanto los virus humanos, como los virus de las aves, son capaces de infectar cerdos. En estos animales pueden suceder fenómenos de intercambio de segmentos completos de ARN de los virus humanos y de las aves dentro de una misma célula porcina, dando origen a un nuevo tipo de virus influenza [4-8].

En este artículo de revisión se discuten los aspectos fundamentales de la virología de la influenza, así como algunos datos claves para la comprensión del comportamiento epidémico y pandémico de los virus responsables de esta enfermedad a lo largo de la historia.

Descripción general y taxonómica de los virus influenza.

Los virus influenza poseen como genoma de 7 a 8 segmentos separados de ARN monocatenario en sentido negativo (3'→5') [5]. En otras palabras, estos virus se ven en la obligación de fabricar ARN mensajero (ARNm) (en sentido positivo) a partir de su molde de ARN viral (ARNv), para sintetizar las proteínas virales [1, 5]. Los virus que poseen ARN en sentido negativo pertenecen al orden *Negavirales* y, como en este caso se trata de virus que tienen segmentos separados de ARN monocatenario, pertenecen al suborden *Multinegavirales* (a este suborden también pertenecen los arenavirus y los bunyavirus) (Tabla 1) [1]. Los virus influenza tienen la particularidad de multiplicarse en el núcleo de la célula infectada y de emplear en sus procesos de replicación y síntesis de ARN, una enzima ARN polimerasa dependiente de ARN, ausente en las células eucariotas de animales

(aunque presente en plantas) [1,5,11].

Estos virus pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* (del griego *orthos*, que significa “estándar, correcto” y de *myxa*, que significa “moco, mucosidad”) (Tabla 1). Esta familia de virus contiene a su vez cuatro géneros: influenza A, B, C y los thogotovirus (a veces llamados virus influenza D) (Tabla 1) [1]. Los virus influenza fueron llamados ortomixovirus por su capacidad de adherirse a las membranas mucosas (en donde participa activamente la Hemaglutinina viral) y para distinguirlos de otros virus envueltos y con ARN en sentido negativo (como los paramixovirus; ej.: virus de sarampión, entre otros) [1,5,12]. El nombre influenza proviene de la forma italiana del latín *influentia*, que significa “epidémico”, originalmente usado en la edad media cuando se pensaba que las epidemias estaban “influidas” por fenómenos astrológicos, naturales o por castigos divinos (“influenza di freddo”, influencia del frío, en la Florencia del siglo XIV) [9,13].

TABLA 1
Ubicación taxonómica y composición estructural de los virus Influenza [1].

Orden: <i>Negavirales</i>
Suborden: <i>Multinegavirales</i>
Familia: <i>Orthomyxovirus</i>
Géneros: <i>Influenzavirus A</i> , <i>Influenzavirus B</i> , <i>Influenzavirus C</i> ; con, respectivamente, <ul style="list-style-type: none"> • Tres tipos de virus gripales o de la influenza: A, B y C; diferenciados de acuerdo a la antigenicidad de la nucleoproteína • Un gran número de subtipos del virus tipo A, diferenciados según sus antígenos de superficie, Hemaglutinina (H1 a H16) y Neuraminidasa (N1 a N9) • Dos virus del tipo D o thogotovirus: los virus Thogoto y Dhori
Dimensiones: de 120 nm de diámetro (forma esférica o irregular)
Genoma: 8 segmentos de ARN negativo (virus A y B); 7 segmentos en los virus C y 6 segmentos en los thogotovirus
Cápside: tubular con simetría helicoidal, 9 nm de diámetro
Envoltura lipídica: derivada de la membrana plasmática de las células que infecta, con glicoproteínas de superficie (HA y NA en los virus A y B; Hemaglutinina Estearasa en el virus C y una glicoproteína aún mal caracterizada en los thogotovirus)
Receptor celular: ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico)
Replicación viral: dentro del núcleo de la célula infectada

Los virus influenza A se dividen en subtipos y el actual sistema de nomenclatura [10] incluye el organismo hospedero de origen, la localización geográfica del primer aislamiento viral, el número de la cepa y el año de aislamiento. Además, pueden añadirse los números correspondientes a la descripción antigénica de la Hemaglutinina y la Neuraminidasa entre paréntesis; tal y como se indica en el siguiente

ejemplo correspondiente a la nomenclatura del virus responsable de la actual pandemia: **Virus A/California/04/09 (H1N1)**. Nótese que por convención internacional [10], los virus humanos no indican los datos del organismo hospedero de origen, a diferencia de los virus cuyo origen sea otro animal diferente al hombre, como por ejemplo: **Virus A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1)** (“swine”, del inglés: cerdo).

Breve reseña histórica.

La historia de la influenza ha estado ligada, a lo largo de los años, a la de las grandes epidemias. Confundida en muchos casos con el resfriado común y otras infecciones respiratorias estacionales, el apelativo “gripe” parece proceder del franciscano “gripan” cuyo significado no es otro que el de “atrapar” [14,15].

Los reportes de epidemia por influenza son detallados a partir de 1729. Precisamente, la llamada quinta epidemia inglesa ocurrida a partir de 1733, tuvo consecuencias graves en Francia, Alemania e Italia. Diez años después, entre 1742 y 1743, la influenza afecta el 90% de la población de Europa del Este, al igual que en 1762 [1,9,14].

Una epidemia severa alcanzó toda Europa y el resto del mundo entre 1889 y 1900. La tasa de mortalidad de entonces fue elevada, particularmente en niños y ancianos [14]. Luego sobrevino la temible epidemia de la llamada “gripe española” que, entre 1918 y 1919, causó alrededor de 50 millones de muertes (al mismo tiempo que se reportaban unos 8,5 millones de muertes por la I guerra mundial) [16-20]. En 1931, el conocido virólogo Richard Shope descubrió en Estados Unidos el virus de la influenza de los cerdos y, poco después, entre 1933 y 1934, tres investigadores británicos, Smith, Andrews y Laidlaw, aislaron por vez primera al virus humano, llamado posteriormente A (H1N1) [1,9]. En 1940 se aísla un nuevo virus con el nombre de virus de tipo B y en 1947 se aísla el virus C [1,9,14]. Entre 1957 y 1958 ocurrió la famosa pandemia de gripe asiática (virus A [H2N2]), con punto de partida en Singapur alcanzó el mundo entero en un lapso de 4 meses. Se estima que esta epidemia afectó muchas más personas que la de 1918, pero con una tasa de mortalidad mucho menor [9,16,21].

En 1968-69 ocurrió la epidemia por la denominada gripe de Hong Kong, con una elevada tasa de mortalidad en ancianos (del 87%). El agente responsable fue un virus A (H3N2) [9,14,21]. Esta pandemia hizo tomar conciencia a la comunidad internacional sobre la importancia que tienen las mutaciones en el virus influenza. En 1977, apareció la última gran epidemia del siglo XX, llamada la gripe rusa. Esta vez se trataba nuevamente de un virus A (H1N1) que no reemplazó

al precedente como había ocurrido anteriormente y por ello, hoy en día circulan ambos subtipos de virus A, el H3N2 y el H1N1 [1,14,22]. Anualmente ocurren epidemias por estos virus llamados “estacionales”, a los que se agregan ocasionalmente los virus B y C [1].

La gripe aviar o avícola

Las aves silvestres son los hospederos naturales de todos los tipos, subtipos y variantes de virus influenza. Las cepas avícolas de alta virulencia llamadas “fowl plague” se conocen desde la década de los años 60 por producir brotes ocasionales en aves de corral [23,24]; sin embargo, desde 1994 los reportes fueron más frecuentes e importantes en varias regiones del mundo [23]. En 1997, en Hong Kong, se señala por primera vez la transmisión de una cepa H5N1 de alta virulencia de aves de corral a los seres humanos [23-26]. En esa oportunidad ocurrió en personas que estuvieron en contacto directo con aves enfermas en los mercados de esa ciudad y se reportaron 18 enfermos con un 66% de mortalidad [25-27].

Más tarde se informó sobre la aparición en 2003 de una nueva cepa de H5N1 de alta virulencia, con capacidad de producir enfermedad y generar la muerte de algunas especies de aves silvestres, situación que no había sido reportada anteriormente. Esta nueva cepa adquirió la capacidad de transmitirse al hombre produciendo enfermedad grave con una mortalidad cercana al 50% y se reportaron casos y muertes en varios países del extremo oriente que suscitaron la alarma general sobre la posibilidad de una nueva pandemia [28].

Estructura de los virus influenza.

Los virus de la influenza son virus envueltos de una doble capa de fosfolípidos, con 80 a 120 nm de diámetro, forma generalmente esférica y más raramente filamentosa. Poseen una cápside tubular de simetría helicoidal y ARN segmentado de polaridad negativa (Tabla 1 y Fig. 1) [1,5].

• Envoltura:

Se deriva de la membrana plasmática de la célula infectada y comporta en su superficie múltiples espículas formadas por glicoproteínas virales de membrana visibles por microscopía electrónica. Dos tipos de estas espículas, corresponden con las glicoproteínas Hemaglutinina (HA ó H) y Neuraminidasa (NA ó N) (Fig. 1). Estas dos glicoproteínas sólo están presentes en los virus influenza A y B, mientras que los de tipo C, sólo presentan una Hemaglutinina Estearasa (HE) [1,5,29]. Los virus de tipo A, como el de la nueva influenza responsable de la actual pandemia, se dividen en subtipos serológicos de acuerdo a la naturaleza de la H (H1 a H16) y de la N (N1 a N9). La H se presenta en forma trimérica, muestra hacia la superficie externa

de la partícula viral, un dominio globular que comporta el sitio de unión o enganche con el receptor celular, así como los segmentos de mayor antigenicidad. El otro extremo de la proteína o tallo, está insertado en la envoltura lipídica viral, tiene aspecto filamentoso y funciona como pieza de anclaje en el momento de la penetración del virus a la célula (Fig. 1) [1,5].

Por su parte, la proteína N se presenta en forma de tetrámero con aspecto de champiñón. Su porción globular tiene actividad enzimática de sialidasa, lo que le permite a la partícula viral despegarse de su receptor celular para emerger de la célula infectada e infectar nuevas células (Figs. 1 y 2). La proteína N también es altamente antigénica y es clave en el proceso de neutralización durante la respuesta inmunitaria [1]. La envoltura viral también puede presentar, aunque en cantidad mucho menor, una proteína integral transmembrana ó M2 (virus A) (Fig. 1), o su equivalente NB ó CM2 en los virus B y C, respectivamente [1,30].

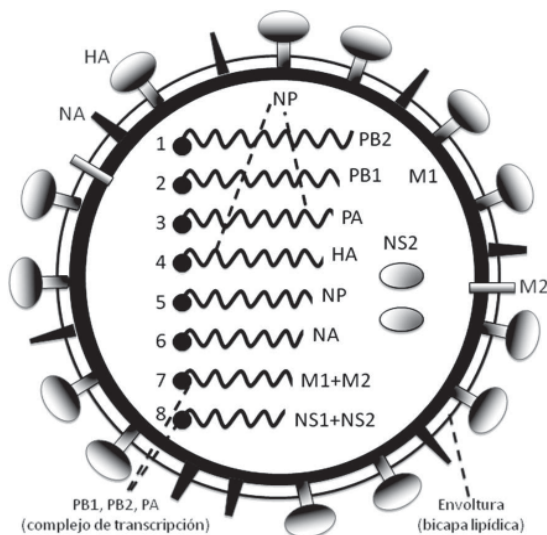


Fig. 1. Diagrama esquemático de la estructura de una partícula del virus influenza A. En su superficie posee tres proteínas de membrana, la Hemaglutinina (HA), Neuraminidasa (NA) y una proteína integral transportadora de calcio (M2); La proteína de matriz (M1) está adosada al interior de la envoltura lipídica y se asocia con las proteínas de superficie; existen 8 segmentos individuales de ARN viral asociados cada uno al complejo de transcripción (proteínas PB1, PB2 y PA). La proteína NS1 la sintetiza el virus sólo dentro de la célula infectada e inhibe la síntesis de ARNm celular. La NS2 es una proteína no estructural necesaria para la exportación nuclear de ribonucleoproteínas virales.

Genoma:

Está constituido por segmentos de ARN monocatenario de polaridad negativa (ARNv) [1,5]. Se cuentan 8 segmentos de ARNv en los virus A y B y 7 en los virus C. Los ARNv están recubiertos por moléculas

de una núcleo-proteína (NP) en una proporción de una molécula por cada 20 nucleótidos y se presentan entonces en forma de ribonucleoproteínas (RNP) de estructura helicoidal. La extremidad de cada uno de estos segmentos está a su vez asociada a un complejo de transcripción/replicación viral, constituido por las proteínas PB1, PB2 y PA (Fig. 1) [31].

• Proteína de matriz ó M1:

Esta proteína recubre internamente la envoltura viral (Fig. 1). Interactúa con los dominios internos de las glicoproteínas virales de superficie y a la vez con las RNP. Constituye el objetivo de fármacos antivirales tradicionales como la amantadina y más recientemente, la rimantadina [32]. La partícula viral comporta igualmente la proteína NEP ó NS2, cuya función está relacionada con el transporte de las RNP neosintetizadas del interior del núcleo al citoplasma de la célula infectada [33].

Multiplicación viral.

En los seres humanos circulan los virus influenza A, B y C; pero los virus A y B son responsables de las epidemias anuales y sólo los de tipo A se relacionan con el origen de pandemias como la actual. Los virus B y C infectan principalmente al hombre, aunque se ha demostrado su presencia en focas y leones marinos (tipo B) y en perros y cerdos (tipo C) [1,2,5]. Los virus tipo A tienen la capacidad de infectar varias especies de mamíferos terrestres (cerdos, caballos, visones) y marinos (focas, ballenas); sin embargo, son virus que infectan fundamentalmente las aves (son virus avícolas) [1,5,25]. Las aves acuáticas silvestres, en las que se han encontrado todos los subtipos virales A (16 especies de H y 9 de N), son consideradas los principales reservorios de la diversidad genética de estos virus [25].

Los virus pueden replicarse en varios modelos animales. También, cultivarse en líneas celulares como la MDCK (células epiteliales de riñón de perro), células Vero y SK; así como en líneas primarias de fibroblastos embrionarios de pollo y células epiteliales de riñón de mono [1]. El efecto citopático en estas células es variable: las células se hacen refringentes, redondeadas, terminan por despegarse del fondo de la placa de cultivo y se fragmentan (por apoptosis) [1,5].

Los virus de la influenza pueden igualmente ser cultivados en la cavidad amniótica o en la alantoidea de huevos de pollo embrionados [1,2,5,34]. De hecho, es el sistema que actualmente se emplea para la fabricación anual de vacunas anti-gripales humanas y como estándar de oro para el diagnóstico virológico.

• Ciclo de replicación:

Las etapas de la multiplicación viral son similares para los tres tipos de virus; por ello, se explicará la

multiplicación de los virus A como modelo (Fig. 2).

La primera etapa consiste en la adsorción viral a la célula por medio de la interacción entre la H y el receptor de ácido N-acetilneuramínico (AcNeu) o ácido siálico [1,2,5,34]. Los virus humanos tienen preferencia por AcNeu unidos por enlace glucosídico de tipo α 2,6 a la galactosa, mientras que los virus avícolas prefieren el enlace α 2,3. El virus penetra por endocitosis y el descenso de pH en el endosoma conduce a un cambio de conformación en H para la fusión de la envoltura viral y la membrana endosómica, con la consecuente liberación de las RNP en el citoplasma [1,5,31]. De allí, las RNP migran al núcleo de la célula infectada. Se inicia entonces la replicación del ARNv mediante la síntesis de ARN complementario (ARNc) en sentido positivo que sirven como molde para la síntesis de nuevas moléculas de ARNv y al mismo tiempo, pero por mecanismos distintos, los ARNm para la fabricación de proteínas virales (Fig. 2) [5,31]

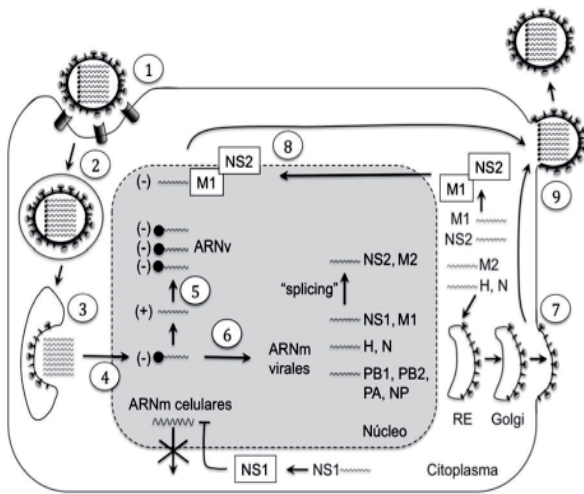


Fig. 2. Ciclo de replicación del virus influenza tipo A. 1) Fijación de la H en sus receptores celulares; 2) Penetración del virus por endocitosis; 3) Fusión entre la envoltura viral y la membrana del endosoma; 4) Translocación de las RNP hacia el núcleo; 5) Replicación de los ARNv; 6) Transcripción de los ARNm a partir de los ARNv; 7) Síntesis de proteínas de superficie e inserción de las mismas en la membrana citoplasmática; 8) Exportación de las RNP neoformadas hacia el citoplasma; 9) Ensamblaje y liberación por gemación de la nueva partícula viral. Para mayores detalles, leer el texto (adaptado de Lamb RA, Krug RM. *Orthomyxoviridae: the viruses and their replication*. En: Knipe DM, Howley PM. Eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2001. p 1487-1531 [1]).

Las proteínas virales necesarias para cumplir estos procesos de replicación y de transcripción son las tres sub-unidades del complejo de transcripción (PB1, PB2 y PA) y la NP [1,5,31] que interactúa con proteínas

celulares y a su vez con los ARNv y los ARNm para la construcción de nuevas partículas virales. La proteína PB1 se une a los extremos 5' y 3' de los ARNv y de los ARNc, constituyendo los promotores para la iniciación de la transcripción o de la replicación; esta proteína tiene actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN, responsable del fenómeno de elongación de los ARNm, ARNc y ARNv [31] (Fig. 2). Otra proteína viral clave es NS1, que se expresa muy tempranamente y juega un papel importante en la regulación de la expresión de los genes virales, al mismo tiempo que participa en la inhibición de la síntesis de ARNm y por ende de las proteínas propias de la célula infectada (Fig. 2) [1,5,31].

Los ARNv se asocian a las RNP recién sintetizadas y a la proteína de matriz (M1). Estos complejos son exportados al citoplasma gracias a la proteína NS2 viral [1,5,31]. El ensamblaje de nuevas partículas virales sucede justo después de la adecuada ubicación de las proteínas virales de superficie, unas 8 horas después del inicio de la infección. La proteína M1, que interactúa a la vez con la cola interna de las proteínas de superficie y las RNP, juega un papel clave en el proceso de salida por gemación de las partículas neoformadas [1,31,34]. Aún se desconoce el mecanismo por el cual se incluyen 8 segmentos de ARN en cada partícula viral. Para que la partícula viral sea liberada de la superficie celular, debe actuar la Neuraminidasa que gracias a su actividad de sialidasa, rompe la unión entre la H y el AcNeu, evitando la formación de agregados [1,34]. Es en este último proceso donde actúan los anti-gripales de última generación, inhibidores de la N: zanamivir y oseltamivir [35]. Finalmente, la célula infectada muere por apoptosis mediada por las proteínas NA, NS1 y PB1 [1,36].

Epidemiología.

Los virus influenza se transmiten eficazmente por vía respiratoria. La influenza ocurre en forma de epidemias anuales durante los meses fríos a partir de la mitad del otoño hasta la mitad de la primavera en los países templados; mientras que en los países tropicales no existe un patrón determinado y la enfermedad puede presentarse en cualquier época del año.

La circulación de los virus A y B puede ser intensa, como ocurrió durante los inviernos de 1989-90, o de circulación débil en 1986-87 [9,14,36,37]. Las epidemias pueden deberse a un solo virus o a la circulación concomitante de dos virus A (H1N1 y H3N2), inclusive de virus A y B [14,36,37]. En la actual pandemia, que ha azotado gravemente algunos países como Argentina, se ha reportado la circulación concomitante del nuevo virus A pandémico y del virus A estacional [14,36-38].

La influenza suele ser más grave en individuos con edades ubicadas en los extremos de la vida y en personas con enfermedades crónicas subyacentes. El total de personas anualmente afectadas por la influenza varía del 5 al 15% de la población mundial [9,36-39]. La mortalidad, ligada directamente a la infección o asociada a otro agente infeccioso (generalmente de origen bacteriano), oscila entre el 0,1 al 1% de los enfermos [36-40]. Las epidemias de influenza tienen un costo promedio aproximado superior a los cien millones de dólares por un millón de enfermos cada año, cabe decir, más de cien dólares por paciente [41].

• **Mecanismos de variabilidad antigénica:**

La variación en la composición antigénica de la H y N se lleva a cabo mediante dos mecanismos, uno menor o “deriva” antigénica y, uno mayor o “ruptura” antigénica.

La “deriva” (en inglés, “drift”) es un fenómeno que ocurre permanentemente y resulta de la acumulación de mutaciones puntuales durante el proceso de replicación viral y como consecuencia de la presión selectiva ejercida por el sistema inmunitario del hospedero [1,2,5,42]. De esta manera se explica que la evolución de los genes que codifican para las proteínas de superficie sea más rápida que en los genes de las proteínas internas. La variación en la H y N ocurre en el orden de 4×10^{-3} sustituciones nucleotídicas por sitio cada año para la H de los virus de tipo A (lo cual se traduce en una variación cercana al 1% de la secuencia en aminoácidos de la H de un año al siguiente); y menos frecuente en los virus tipo B (en el orden de $1,5 \times 10^{-3}$) [5,42,43]. Esta deriva antigénica obliga a un rediseño anual en la composición de las vacunas anti-gripales.

El otro mecanismo, el de variación antigénica mayor o “ruptura” (en inglés, “shift”) no se observa sino en los virus de tipo A. Esta “ruptura” antigénica, mucho más rara, genera la emergencia de nuevos sub-tipos virales, frente al cual la población humana no tiene anticuerpos, tal y como ocurre en estos momentos. La variación mayor ha sido el origen de las grandes pandemias de 1918-19; 1957 y la de 1968; con la emergencia de nuevos sub-tipos A (H1N1); A (H2N2) y A (H3N2), respectivamente [1,5,42]. En las pandemias de 1957 y de 1968, los virus en cuestión resultaron del mecanismo de ruptura antigénica por “renovación” o “reparto” genético (en inglés, “reassortment”) o intercambio de genes entre un virus avícola y uno humano, seguramente por el carácter segmentado del ARN de estos virus.

El ser humano es nada o poco susceptible a los virus influenza de origen avícola. Sin embargo, existen evidencias que señalan al cerdo como

organismo hospedador capaz de infectarse al mismo tiempo por tipos virales avícolas y humanos y así condicionar los eventos mayores de la ruptura antigénica por “reassortment”, antes de que el virus tenga las características que le permitan expandirse en la población humana [43,44]. Este mecanismo es precisamente el que se cree haya ocurrido para la emergencia de la nueva influenza A (H1N1), que golpea en estos momentos al mundo entero.

CONCLUSIONES

Los virus influenza son virus ARN envueltos de la familia *Orthomyxoviridae*. Están provistos de una capacidad inherente y única en la naturaleza para la variación genética y por ende antigénica, basada en dos factores fundamentales: (i) la presencia de un genoma segmentado, con ocho segmentos de ARN genéticamente independientes entre sí y, (ii) una elevada tasa de mutaciones puntuales, particularmente en sus proteínas de superficie Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). Estos emblemáticos factores moleculares acoplados a la extraordinaria capacidad de estos virus para adaptarse a una gran variedad de hospederos (humanos, animales domésticos y aves silvestres), los convierte en amenazas permanentes para la aparición de pandemias. De hecho, la aparición de un brote epidémico de influenza tiene el potencial de generar una pandemia toda vez que aparezca en el escenario un nuevo subtipo viral para el cual la población humana no tenga ningún tipo de experiencia inmunológica, tal y como sucede en estos instantes. El impacto definitivo de la pandemia es difícil de predecir: depende de la virulencia del virus, de la inmunidad en la población, de la protección cruzada por anticuerpos adquiridos a partir del contacto con el virus estacional y de factores inherentes a los hospederos, entre otros. El alto en la progresión de la nueva influenza 2009 A(H1N1), que rápidamente se ha expandido por todo el planeta, parece reposar en las medidas básicas de control y prevención, sin embargo, el conocimiento de los aspectos biológicos fundamentales de los virus Influenza podrá permitir el desarrollo de nuevas estrategias de lucha en contra de este flagelo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Lamb RA, Krug RM. *Orthomyxoviridae*: the viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM. Eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2001. p 1487-1531.
- [2] CDC. Influenza: The Disease [<http://www.cdc.gov>].

gov/flu/about/disease/index.htm]

[3] Khanna M, Kumar P, Choudhary K, Kumar B, Vijayan VK. Emerging influenza virus: a global threat. *J Biosci.* 2008; 33: 475-82.

[4] CDC. H1N1 Flu (Swine Flu) [<http://www.cdc.gov/swineflu>]

[5] Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM. Eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2001. p 1533-1579.

[6] WHO. Influenza A(H1N1). [<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>]

[7] Webster RG. Influenza: An Emerging Disease. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4:1-7.

[8] Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG. Capturing a killer flu virus. *Sci Am.* 2005; 292: 48-57.

[9] Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 9-14.

[10] WHO Memorandum. A revised system of nomenclature for influenza viruses. *Bull WHO* 1980; 58: 585-91.

[11] Dowdle WR. Influenza pandemic periodicity, virus recycling and the art of risk assessment. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 34-9.

[12] Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science.* 2006; 312: 4-13.

[13] Webster RG. Wet markets continuing source of severe acute respiratory syndrome and Influenza? *Lancet.* 2004; 363: 234.

[14] Institut Pasteur. La Grippe. Serie Pasteur Jeunes. Paris. 1995; pp 32.

[15] Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992; 56: 152-79.

[16] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 15-22.

[17] Hannoun C. La grippe espagnole (1918-1919). *Virologie.* 2002; 6: S83-90.

[18] Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002; 76: 105-15.

[19] Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 1651-56.

[20] Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, et al. Enhanced virulence of Influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature.* 2004; 431: 701-3.

[21] Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian to

human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol.* 1989; 63: 4603-8.

[22] van der Werf S. Structure et variations des virus grippaux. En: *Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures*. Freymuth F. Ed. Guides Médi/BIO. Elsevier, Paris. 2001; p 64.

[23] Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza type A subtype H5N1 disease. *Lancet.* 2004; 363: 617-9.

[24] Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthaathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005; 352: 333-40.

[25] Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zang X-W, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science.* 2005; 309: 1206.

[26] Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 3-8.

[27] Bonn D. Wild birds, poultry, and avian influenza. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 262.

[28] Chunsuttiwat S. Response to avian influenza and preparedness for pandemic influenza: Thailand's experience. *Respirology.* 2008; 13 Suppl 1: S36-40.

[29] Gulati U, Hwang CC, Venkatramani L, Gulati S, Stray SJ, Lee JT, et al. Antibody epitopes on the neuraminidase of a recent H3N2 influenza virus (A/Memphis/31/98). *J Virol.* 2002; 76: 12274-80.

[30] Wang C, Takeuchi K, Pinto LH, Lamb RA. Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block. *J Virol.* 1993; 67: 5585-94.

[31] Braam J, Ulmanen I, Krug RM. Molecular model of a eucaryotic transcription complex: functions and movements of influenza P proteins during capped RNA-primed transcription. *Cell.* 1983; 34: 609-18.

[32] Hay AJ. Amantadine and rimantadine-mechanisms. En: Richman DG, ed. *Antiviral drug resistance*. John Wiley & Sons Ltd. 1996; p 44.

[33] O'Neill RE, Talon J, Palese P. The influenza virus NEP (NS2 protein) mediates the nuclear export of viral ribonucleoproteins. *EMBO J.* 1998; 17: 288-96.

[34] Matrosovich M, Gambaryan A, Teneberg S, Piskarev VE, Yamnikova SS, et al. Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloigosaccharides and gangliosides and by a higher conservation of the HA receptor-binding site. *Virology.* 1997; 233: 224-34.

[35] Manuguerra J-C, van der Werf S. Les inhibiteurs

de neuraminidase: une nouvelle classe d'antiviraux contre la grippe. *Virologie*. 2002; 6: S129-38.

[36] Medeiros R, Naffakh N, Manuguerra J-C, van der Werf S. Structure et mécanismes de variation des virus grippaux. *Virologie*. 2002; 6: S63-72.

[37] Naffakh N, Manuguerra J-C, van der Werf S. Grippe: zoonose et transmission inter-especes. *Virologie*. 2002; 6: S73-82.

[38] Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science*. 2003; 302: 1519.

[39] Hilleman M. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002; 20: 3068-87.

[40] Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1839-42.

[41] Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, et al. Rates of hospitalisation

for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine*. 2006; 24: 102-8.

[42] Gething MJ, Bye J, Skehel J, Waterfield M. Cloning and DNA sequence of double-stranded copies of haemagglutinin genes from H2 and H3 strains elucidates antigenic shift and drift in human influenza to assure that this and future threats of pandemic influenza can be met. *Nature*. 1980; 287: 301-6.

[43] Castrucci MR, Donatelli I, Sidoli L, Barigazzi G, Kawaoka Y, Webster RG. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*. 1993; 193: 503-6.

[44] Yamada SH, Suzuki Y, Suzuqui T, Le M, Nidom CH, Sakai Y, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature*. 2006; 444: 378-82.