

Infecciones respiratorias virales: influenza

Aspectos virológicos

Segunda parte

- Dr. Adrián Valle de la O.¹
- Dr. Carlos Jorge Castillo Gómez²
- Dr. Arturo Travis Dade Reyes³
- Dr. Manuel Gil Ascencio⁴

En el número 20 de la Revista Avances publicamos la primer parte de este artículo acerca de los aspectos más importantes sobre la estructura y función del virus de la influenza, en esta ocasión presentamos la segunda parte de esta investigación.

Evolución del virus de la influenza

Una de las características más excepcionales y sobresalientes del virus de la influenza es su capacidad para evadir al sistema inmunológico del hospedero y causar epidemias anuales recurrentes de la enfermedad y, a intervalos infrecuentes y variados, una verdadera pandemia debido a la introducción de un virus antigénicamente nuevo en una población humana sin experiencia inmunológica para esa nueva cepa.

Fue esta habilidad del virus para cambiar sus características antigénicas lo que condujo a la Organización Mundial de la Salud a establecer un red de vigilancia global dedicada al monitoreo de los cambios antigénicos en los virus de la influenza durante todo el año en diferentes partes del mundo. Los principales centros coordinadores de este sistema mundial están localizados en Londres, Melbourne, Atlanta y Tokyo, junto con otros 110 centros nacionales localizados

en 83 países alrededor del mundo. Además de estos centros, hay otro centro de vigilancia localizado en Memphis, TN, que se dedica al estudio de los virus de la influenza en animales y aves, que funciona como una importante interfase para la rápida identificación de aislamientos humanos exóticos.¹ Los principales objetivos de este sistema de vigilancia son:

1. Detección temprana y caracterización de nuevos subtipos de influenza A con potencial pandémico aislados en humanos, tales como los recientes brotes de influenza H5N1 y H9N2 en Hong Kong.^{2,3}
2. Identificación de nuevas variantes antigénicas entre los virus de la influenza A y B, actualmente circulantes para asegurar que las vacunas de la influenza recomendadas contengan los componentes que reflejen las características antigénicas de los virus prevalentes.

La transmisión interespecies contribuye en gran medida a la divergencia evolutiva de estos virus. Sin embargo, cuando un determinado virus logra superar las barreras existentes para la transmisión interespecies, estas mismas barreras mantienen una separación de los conjuntos de genes de la cepa original y de la cepa nueva, permitiendo así la evolución independiente de ambas cepas especie-específicas.

Estas barreras contra la transmisión interespecies pueden estar relacionadas con:

¹ Profesor del Departamento de Ciencias Básicas de la División Ciencias de la Salud de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

² Médico especialista en Otorrinolaringología del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAA No. 65.

³ Residente de Otorrinolaringología del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE No. 134, Torreón, Coahuila.

⁴ Residente de Otorrinolaringología del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE No. 25, Monterrey, Nuevo León.

- a) La existencia de una baja probabilidad de contacto y transmisión del virus entre las diferentes especies debido a que éstas poseen diferente ecosistema, hábitat y/o nicho ecológico.
- b) Falta de infectividad de un determinado virus en una nueva especie.
- c) Interferencia secundaria a un virus previamente establecido, mediada por el sistema inmunológico del hospedero.

En el caso de los virus de la influenza aviar, la separación de los conjuntos de genes de distintos subtipos de virus aviares puede deberse a que las diferentes especies de aves tienen variadas rutas de vuelo, diferentes lugares de crianza o lugares de hibernación. Estos últimos mecanismos son los responsables, por ejemplo, de la divergencia evolutiva que se ha demostrado en los virus de la influenza aviar subtipo H4.⁴

Ahora bien, la transmisión interespecies no necesariamente da lugar en un flujo neto de información genética entre los diferentes conjuntos de genes especie-específicos. Cuando ocurren infecciones mixtas por dos cepas diferentes de un virus en las mismas células del hospedero, los segmentos genéticos se comportan como lo hacen los alelos en los organismos eucariotes; todas las posibles combinaciones genéticas son teóricamente posibles y generadas, pero sólo algunas de esas combinaciones son viables. Esto se debe a que los viriones resultantes del reordenamiento genético con nuevos genes, en comparación con los viriones genéticamente ya adaptados a la especie, pueden expresar baja replicación viral y eliminación/diseminación por parte de la nueva especie hospedera y, de esta manera, no pueden mantenerse y persistir en el ambiente.

Otro factor que contribuye a la formación de nuevas constelaciones de genes en los virus de la influenza es la evolución paralela del hospedero y del virus específico para ese hospedero. Un factor adicional para la formación de nuevos conjuntos de genes lo es también la "oportunidad"; el reordenamiento genético puede no disminuir la tasa de replicación viral y de eliminación/diseminación del virus, pero el reordenamiento no ocurre porque la segregación del virus especie-específico es tal, que existen muy pocas oportunidades para que ocurra la infección mixta de un hospedero dado con cepas de otro virus especie-específico.⁵

De esta manera, aunque la transmisión interespecies y el genoma segmentado del virus de la influenza facilita la generación de nuevos genotipos virales dentro de un determinado conjunto de genes virales dado, la introducción exitosa de los nuevos genes puede estar sujeta a factores que imposibilitan o hacen muy poco probable la generación de nuevos genotipos.

Los distintos genes virales pueden evolucionar en forma diferente en función de diferencias en la presión de selección a la que están sujetos. Los genes que codifican las glicoproteínas de superficie (HA y NA) pueden estar sujetas a una intensa presión de selección impuesta por los anticuerpos neutralizantes producidos por el sistema inmunológico del hospedero.

Debido a la presión de selección ejercida por el sistema inmunológico, es de esperar que las glicoproteínas de superficie evolucionen más rápidamente y sean reemplazadas frecuentemente mediante reordenamiento genético. Estos nuevos virus, con nuevos genes para las glicoproteínas de superficie, tienen entonces una ventaja selectiva sobre los virus que originalmente estaban circulando; el nuevo virus es capaz de escapar, al menos temporalmente, de la respuesta inmune del hospedero. Si estos virus son suficientemente infectocontagiosos pueden originar una pandemia y reemplazar a los virus previamente circulantes. Así, pues, no es de esperar que los genes para las glicoproteínas de superficie tengan una larga historia dentro de un hospedero (como por ejemplo, los seres humanos) que imponga una gran presión de selección sobre el virus mediante su sistema inmunológico.

Por su parte, los genes que codifican las proteínas internas del virus pueden no estar sujetos a esta intensa presión de selección, pero pueden experimentar una significativa evolución adaptativa especie-específica. Por ejemplo, los genes para la NP, los cuales muestran un alto grado de evolución especie-específica, cuando son sometidos a reordenamiento genético experimental con otros virus especie-específicos distintos, la nueva progenie resultante suele presentar atenuación en relación con el virus original y, por lo tanto, no se esperaría que presenten una elevada frecuencia de reordenamiento genético.^{6,7} Sin embargo, los genes para proteínas internas que no muestran un alto grado de evolución especie-específica (como por ejemplo, los genes para la proteína PB1 del virus de la influenza humano) pueden ser reemplazados más frecuentemente porque la progenie viral resultante con estos genes reordenados no muestra ningún grado de atenuación.⁸

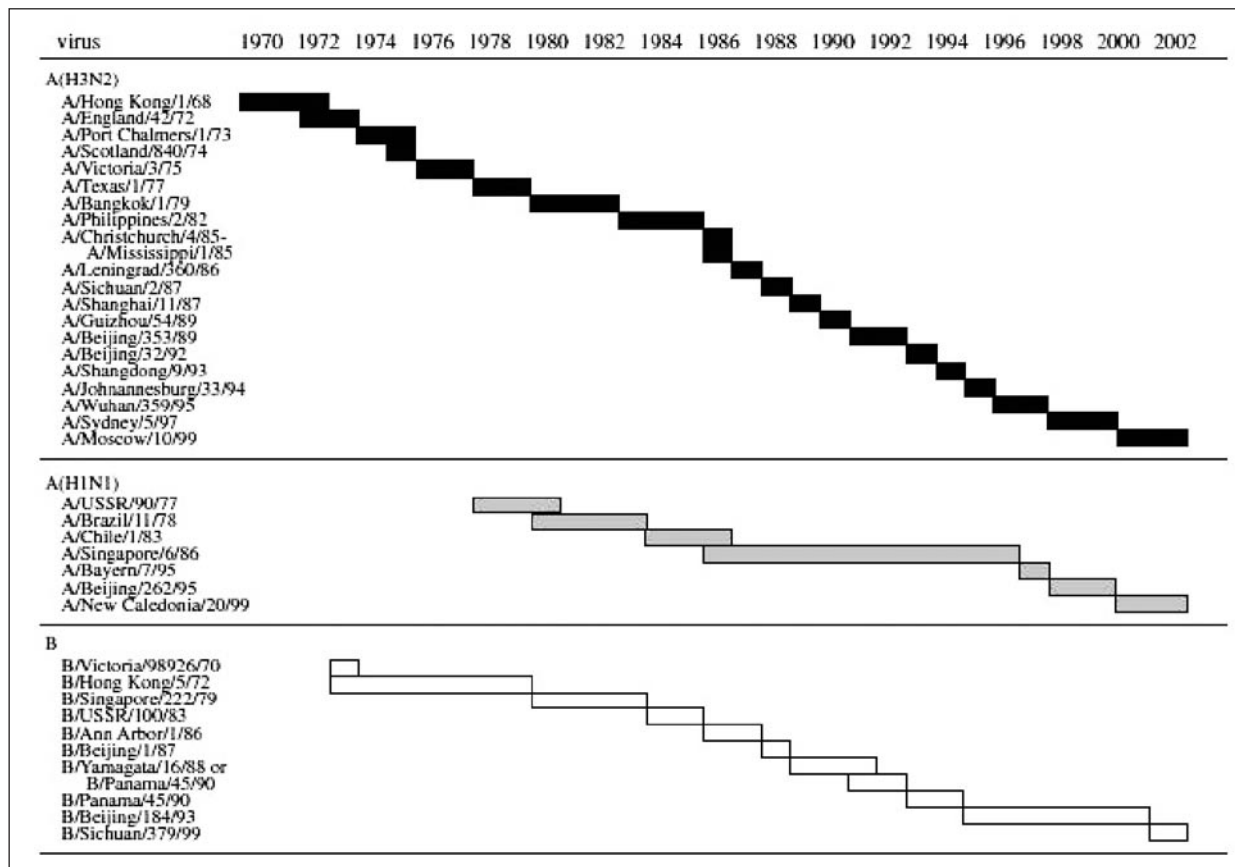
Ahora bien, la sincronización, rapidez y naturaleza de los cambios antigénicos es impredecible. Los cambios en la prevalencia de las variantes de un determinado subtipo de virus ocurren en la naturaleza con diferentes frecuencias. En el caso de los virus de la influenza A subtipo H3N2, los cambios en la prevalencia de sus variantes ocurre muy rápidamente; por ejemplo, los virus A/Sydney/5/97 (H3N2)-like se esparcieron a todo el mundo en un lapso de seis meses desde su detección inicial y rápidamente reemplazaron a los virus previamente prevalentes A/Wuhan/359/95-like.

La extensión de la variación de las propiedades antigénicas de los virus queda reflejada en el número de cambios recomendados en la composición de la vacuna anual (ver Figura 1). La alta variabilidad antigénica de los virus H3N2 ha requerido 19 cambios en la composición de la vacuna en un lapso de 29 años (de 1972 a 2001). Por el contrario, la tasa más lenta de cambios antigénicos de los virus de influenza B y de influenza A H1N1 queda reflejada en el hecho de que en este mismo periodo de tiempo se requirieron

sólo 10 cambios en la composición de la vacuna en relación al virus de influenza tipo B, y de únicamente 6 cambios para el virus A H1N1.

Los virus de la influenza evolucionan de forma constante mediante la acumulación de mutaciones puntuales en cada uno de sus 8 segmentos de RNA, lo que conduce a cambios en las proteínas virales y subsecuentemente a nuevas variantes antigénicas del virus, a este fenómeno se le conoce como “cambio antigénico menor” o “desviación antigénica” (*antigenic drift*). Los anticuerpos contra la HA del virus de la influenza, los cuales neutralizan la infectividad del mismo al prevenir la unión de la partícula viral a los receptores celulares de superficie específicos, son de gran importancia en la inmunidad contra este virus. Un cambio antigénico menor puede impedir que los anticuerpos del hospedero se unan a la nueva HA viral, disminuyendo de ese modo la inmunidad contra la infección subsecuente por la nueva variante antigénica.^{9,10}

Figura 1. Cambios en la composición de la vacuna contra la influenza recomendados por la OMS, 1973-2001



Los virus que se muestran son los prototipos recomendados para su inclusión en la vacuna bivalente o en la trivalente (de 1977 a la fecha).
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001;356(1416):1861-70.

Tabla 1. Cambios antigénicos menores en los Influenza virus A H3N2: títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación

| virus | Suero post-infección de hurón | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|
| | A/HK 1/68 | A/Eng 42/72 | A/Vic 3/75 | A/Tex 1/77 | A/Bk 1/79 | A/Phil 2/82 | A/Miss 1/85 | A/Shan 11/87 | A/Beij 352/89 | A/Beij 32/92 | A/Jhb 33/94 | A/Wuh 359/95 | A/Syd 5/97 |
| A/Hong Kong/1/68 | 1280 | 320 | < | < | < | < | < | < | < | < | < | < | < |
| A/England/42/72 | 40 | 640 | 40 | < | < | < | < | < | < | < | < | < | < |
| A/Victoria/3/75 | < | < | 640 | < | < | < | < | < | < | < | < | < | < |
| A/Texas/1/77 | 40 | 40 | 80 | 1280 | 320 | 160 | < | 40 | < | < | < | < | < |
| A/Bangkok/1/79 | < | 40 | 40 | 320 | 1280 | 160 | < | 80 | 40 | < | < | < | < |
| A/Philippines/2/82 | < | < | 40 | 80 | 80 | 640 | 80 | 160 | 80 | < | < | < | < |
| A/Mississippi/1/85 | < | < | < | 40 | 80 | 80 | 1280 | 160 | 80 | < | < | < | < |
| A/Shanghai/11/87 | < | 40 | < | 40 | 80 | 80 | 40 | 640 | 80 | < | < | < | < |
| A/Beijing/352/89 | < | < | < | < | < | < | < | 80 | 2560 | < | < | < | < |
| A/Beijing/32/92 | < | < | < | < | < | < | < | < | 80 | 640 | 80 | < | < |
| A/Johannesburg/33/94 | < | < | < | < | < | < | < | < | 40 | 80 | 640 | 80 | < |
| A/Wuhan/359/95 | < | < | < | < | < | < | < | < | < | 40 | 40 | 1280 | 160 |
| A/Sydney/5/97 | < | < | < | < | < | < | < | < | < | < | < | 160 | 2560 |

Los títulos homólogos están marcados en negrillas. (< = <40). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1416):1861-70.

La Tabla 1 muestra las diferencias antigénicas entre diferentes variantes sucesivas del virus H3N2 que son distinguibles mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación utilizando antisuero postinfección de hurón. Los hurones se infectan fácilmente con virus de la influenza humana, desarrollan síntomas comparables a los de la infección en humanos y producen anticuerpos que son particularmente útiles para distinguir variantes antigénicas que son de significancia epidemiológica en la población humana. La detección de diferencias antigénicas definidas de esta manera es uno de los criterios más importantes sobre los cuales se deciden los cambios en la composición de la vacuna.

La emergencia gradual de las principales variantes antigénicas queda de manifiesto al observar las relaciones filogenéticas entre los genes que codifican para la HA (ver Figura 2), las cuales muestran que los genes de las HA H3 han evolucionado como un linaje único desde la introducción de los virus H3N2 en la población humana en 1968, y que las variantes epidemiológicamente significativas permanecen cerca del tronco principal del árbol filogenético.

Además de las consecuencias directas de los cambios en la secuencia de aminoácidos, los cambios en la glicosilación son también muy importantes para modificar la unión de los anticuerpos a la HA. Esto queda reflejado en el incremento en el número de sitio de glicosilación en la superficie de la HA1 durante la evolución de los virus H3N2, existen 3 sitios

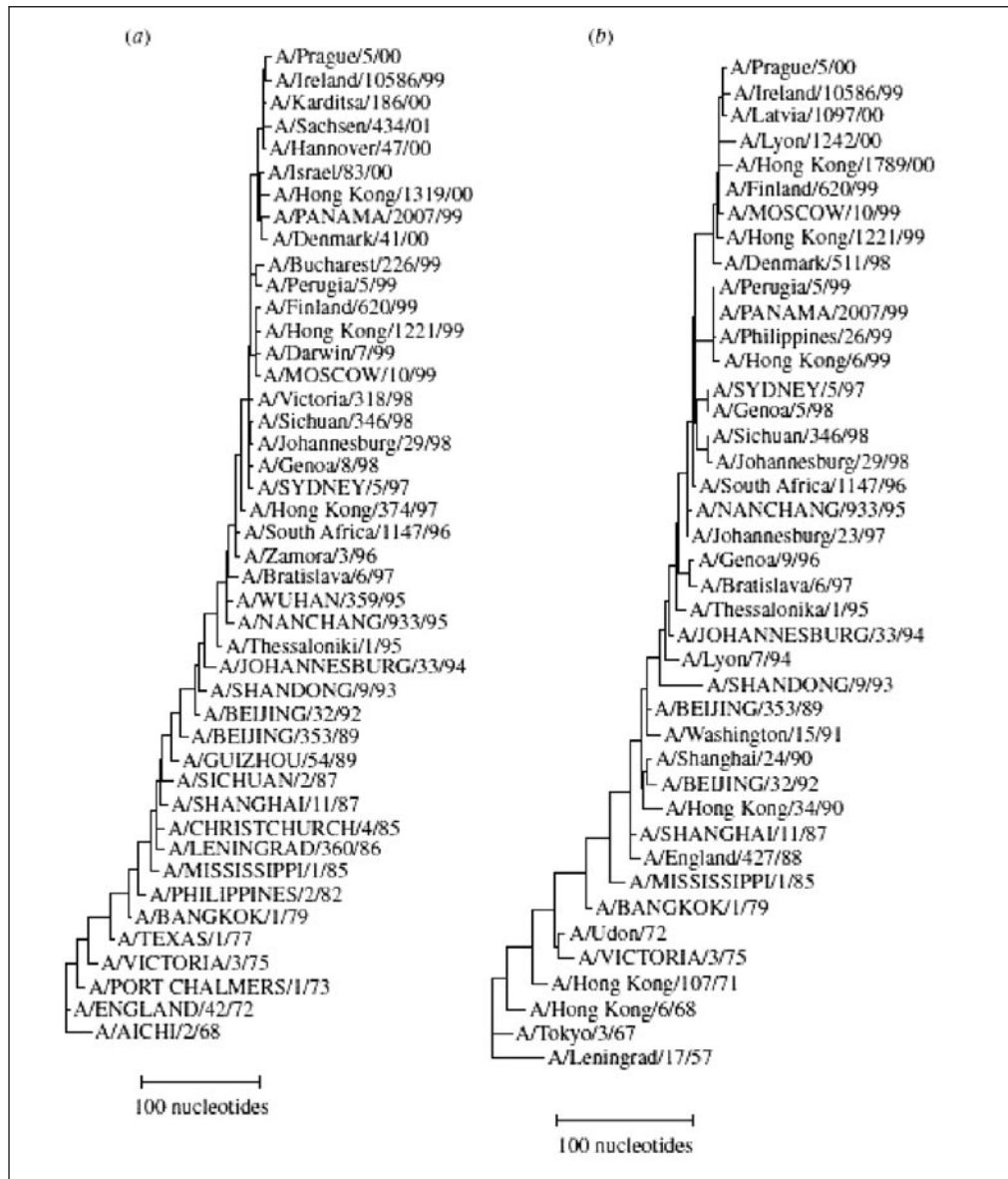
en el virus A/Hong Kong/68, y se incrementan a 7 en el virus A/Sydney/5/97-like. Actualmente, el virus A/Wellington/1/04(H3N2)-like posee 10 sitios potenciales de glicosilación en la HA.^{11,12}

Aunque los anticuerpos contra la NA no neutralizan la infectividad del virus, éstos tienen un papel importante en reducir la diseminación del virus y también imponen presión de selección. Los genes de la NA de los virus H3N2 muestran una relación filogenética similar a la que se observa con los genes de la HA (ver Figura 2b) y han presentado un grado similar de cambio durante los últimos 33 años.

Así, a pesar de las variaciones entre los virus H3N2 usualmente hay un alto grado de similitud entre ellos.

El interjuego que existe entre los cambios antigénicos de la HA y la NA no está del todo bien entendido. Sin embargo, es evidente que estos cambios pueden presentarse en forma independiente, y que incluso pueden presentarse cambios significativos en la NA sin que éstos tengan que coincidir necesariamente con los cambios ocurridos en la HA. También ha ocurrido reordenamiento genético entre los otros 6 genes del virus de la influenza H3N2, y se ha visto que los caminos evolutivos de estos 6 genes no están ligados con los cambios que ocurren en las glicoproteínas de superficie. Sin embargo, es poco lo que se sabe de la influencia de estas variaciones en el impacto de la enfermedad.^{10,13}

Figura 2. Relaciones filogenéticas de los genes de la (a) HA y (b) NA del influenza virus A H3N2



Las cepas que se han incluido en las vacunas aparecen con letras mayúsculas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1416):1861-70.¹⁰

En los virus H1N1 se presentaron pocos cambios en las propiedades antigénicas entre 1986 y 1995 (datos no mostrados). En contraste con los cambios antigénicos observados en los virus H3N2, las variantes antigénicas de los virus H1N1 que emergieron en 1986 (representada por A/Singapore/6/86) y 1995 (representado por A/Beijing/262/95) no evolucionaron directamente a partir de los virus circulantes previos.

La co-circulación de los virus H1N1 y H3N2 brinda la oportunidad para que emerjan nuevos subtipos

con diferentes combinaciones de HA y NA. Poco después de la reintroducción del virus H1N1 en 1977 surgieron, y fueron aislados en diversos países, virus H1N1 que poseían los genes para la HA, NA, M y NS del virus H1N1 previo y los genes para PB1, PB2, PA y NP procedentes de los virus H3N2 contemporáneos.¹⁴ Sin embargo, el único subtipo nuevo que surgió y empezó a circular fue el virus H1N2, el cual heredó 7 genes del virus H3N2 y circuló en China durante 1988 y 1989.¹⁵

Por su parte, la evolución de los virus de la influenza tipo B se ha caracterizado por la co-circulación de linajes genéticamente y antigénicamente distintos por grandes periodos de tiempo. A finales de la década de 1980 emergieron dos linajes del virus de la influenza B, los cuales están representados por los virus B/Victoria/2/87 y B/Yamagata/16/88, una variante que fue aislada en Japón en mayo de 1988, y desde entonces virus pertenecientes a estos distintos linajes han predominado en circulación en diferentes periodos de tiempo.^{16,17}

Origen de cepas pandémicas

Desde que el primer virus de la influenza humana fue aislado, nuevos subtipos del virus de la influenza humana tipo A han aparecido periódicamente. Los subtipos virales que causaron las pandemias de 1957 y 1968 fueron productos de reordenamiento genético entre los genomas de los virus previamente circulantes. El virus pandémico A/Singapore/1/57 (H2N2) de 1957 resultó de la adquisición de 3 genes de una fuente aviar (HA, NA y PB1). A su vez, el virus pandémico A/NT/60/68 (H3N2) de 1968 resultó de la adquisición, a partir de una fuente aviar, de los genes para la HA H3 y para la PB1. En 1977, como ya se ha mencionado, reapareció el subtipo H1N1.^{8,10,18}

Una de las principales preguntas a responder es de dónde vienen estas nuevas cepas pandémicas. Si esto pudiera contestarse, entonces podría haber forma de prevenir su aparición.

Los estudios seroarqueológicos nos han proporcionado evidencia indirecta sobre la presencia, en tiempos más remotos, de las cepas humanas actualmente en circulación. Los estudios realizados en sueros de personas de la tercera edad (y que vivieron antes, durante y después de los brotes pandémicos de influenza) que fueron colectados antes de la pandemia asiática de 1957 mostraron que el 26% de estas personas tenían anticuerpos contra un virus relacionado con el virus A/Japan/305/57 (H2N2); y el 90% de las personas nacidas antes de 1877 tenían anticuerpos que inhibían al virus A/Hong Kong/1/68 (H3N2). Estudios similares han proporcionado evidencia en relación a la circulación del virus de la influenza A H1N1 entre 1908 y 1919. Los estudios seroarqueológicos indican también que la NA N8 estuvo asociada a la HA H3 en 1900.^{19,20}

Aunque relativamente imprecisos, estos estudios seroarqueológicos han proporcionado evidencia de que:

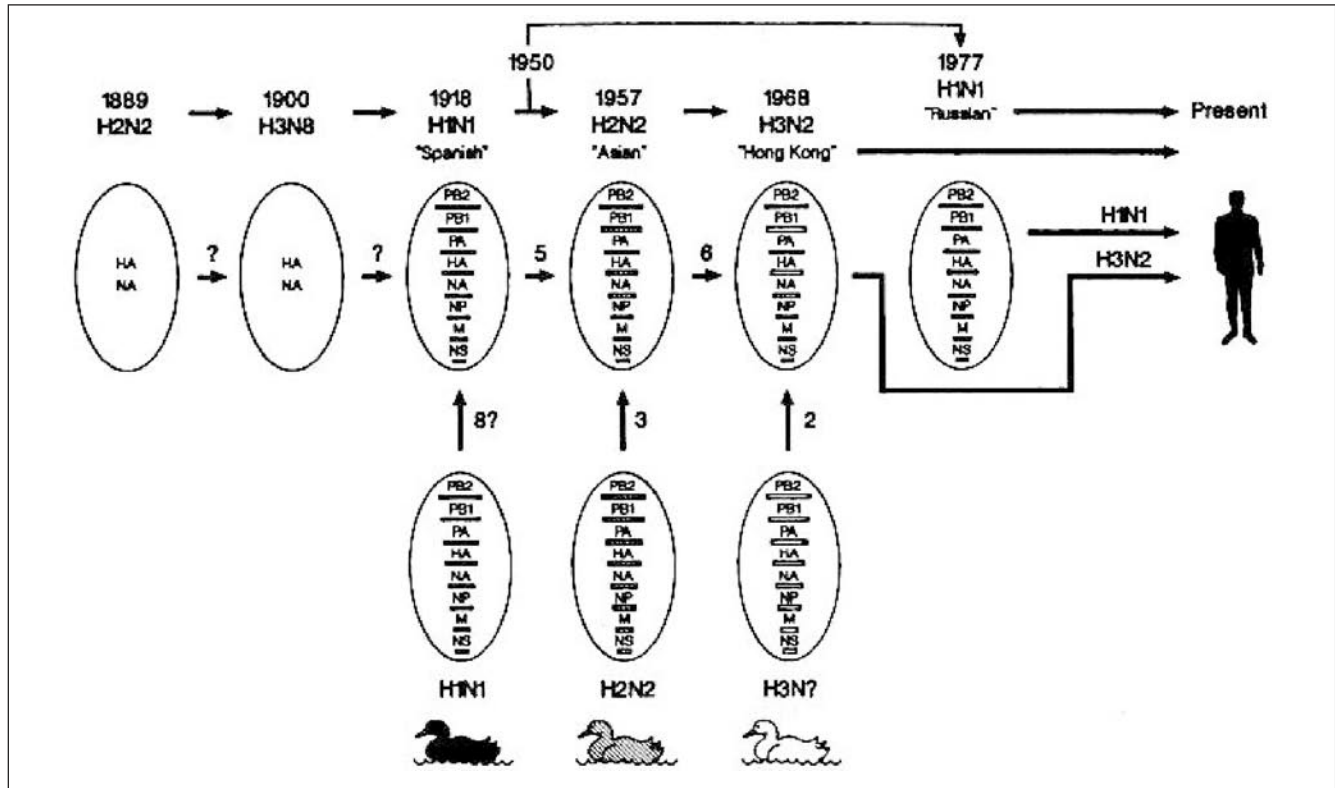
- a) Sólo los virus de la influenza de los subtipos H1, H2 y H3 han infectado a los humanos desde mediados del siglo XIX.
- b) Hay una aparente alternancia cíclica de los virus H1, H2 y H3 como la cepa predominante en los seres humanos.

Así, la evidencia serológica y virológica sugiere que desde 1889 han existido 6 episodios en los cuales ha ocurrido la introducción de un virus de la influenza tipo A con un subtipo de HA que había estado ausente de la población humana por cierto tiempo. En el caso de la HA, como puede observarse en la Figura 3, ha existido una aparición cíclica de los 3 subtipos humanos con cierta secuencia: H2, en 1889; H3, en 1900; H1, en 1919; H2, en 1857; H3, en 1968; y H1, otra vez en 1977. La naturaleza antigénica de la NA asociada al virus de 1889-1890, a diferencia de lo que sucede con los otros virus mencionados, no está establecida aún con absoluta certeza.²⁰

La comparación antigénica de los virus de la influenza humana H1, H2 y H3 con cepas que afectan a aves y animales inferiores ha establecido que cada uno de estos subtipos tiene su contraparte entre las diferentes especies de aves acuáticas. Las variantes H1N1 que circularon al inicio de la década de 1930 en humanos eran similares a los virus de influenza porcinos y, posteriormente, se demostró que eran antigénicamente similares a los virus aislados de patos salvajes.²¹ Por su parte, los virus de la influenza Asiática H2 resultaron ser antigénicamente similares a los virus de los patos, y los virus H3 de 1968 resultaron similares tanto al virus equino 2 como a los virus de los patos.

Asimismo, la evidencia genética también ha mostrado que la HA y la NA de las diferentes cepas pandémicas estaban más cercanamente relacionadas con las glicoproteínas correspondientes de los virus aviarios. Por ejemplo, la HA del virus H3 prototipo humano A/Aichi/2/68 está más cercanamente relacionada a la HA H3 aviar –posiblemente originada a partir de un gen ancestral común para los virus A/duck/Ukraine/63 y A/Aichi/2/68 que estuvo circulando entre 1949 y 1953 en una especie animal que funcionó como reservorio– que a la H3 correspondiente a los virus equinos. Así, ambas cepas pandémicas de 1957 y 1968 derivaron de reordenamiento genético entre virus humanos y virus aviarios.^{10,22,23}

Figura 3. Evolución de los virus de la influenza tipo A que actualmente circulan en la población humana



Los estudios seroarqueológicos sugieren que los virus H2N2 y H3N8 circularon entre la población humana en 1889 y 1900, respectivamente. Los estudios filogenéticos sugieren que un virus de la influenza tipo A con sus 8 segmentos genéticos de origen aviar fue transmitido a los humanos y los cerdos antes de 1918, y reemplazó a la cepa existente de 1900. Este virus mutó, fue transportado de Norteamérica a Europa por las tropas americanas, y causó la catastrófica pandemia de 1918. En 1957 el virus de la pandemia asiática adquirió 3 genes (HA, NA y PB1) de un virus de origen aviar de los patos salvajes mediante reordenamiento genético y conservó sus otros 5 genes de las cepas humanas circulante en esa fecha. Después de la aparición de esta nueva cepa asiática, el virus H1N1 desapareció de la población humana. En 1968 el virus pandémico en Hong Kong adquirió 2 genes (HA y PB1) a partir de los virus de influenza aviar de los patos mediante reordenamiento genético y conservó sus otros 6 genes del virus circulantes en humanos. Después de la aparición del virus de Hong Kong, la cepa asiática H2N2 dejó de ser detectada en humanos. En 1977, el virus de la influenza Rusa H1N1 que había circulado en la población humana en 1950, reapareció y se propagó entre pollos y adultos jóvenes humanos. Este virus posiblemente escapó de algún laboratorio y ha continuado circulando junto con el virus de la influenza H3N2 entre la población humana. *Microbiol Rev* 1992;56(1):152-179.⁵

En cuanto al virus responsable de la pandemia de 1918, los análisis genéticos sugieren que este virus tuvo un origen diferente del que tuvieron las cepas de 1905 y 1914. Las estimaciones obtenidas a partir de estudios filogenéticos indican que existe una muy cercana relación entre todos los genes de la influenza porcina H1N1 y los virus de la influenza A humana. Los resultados de estos estudios sugieren que entre 1905 y 1914 se originó el ancestro común para el virus de la influenza porcina clásica y el virus de la influenza humana, cuyos genes fueron de origen completamente aviar. Así, un virus H1N1 completamente nuevo de origen aviar (y no un virus obtenido por reordenamiento genético) apareció entre la

población humana y porcina antes de la pandemia de 1918 y reemplazó a la cepa humana previamente existente. Si el virus fue introducido directamente en los humanos y luego en los cerdos, o viceversa, es algo que aún se desconoce.^{5,24-26}

Los subtipos de virus de la influenza que han aparecido en humanos y se han asociado a pandemias tienen varias características en común:

1. Su aparición fue súbita.
2. Aparecieron primero en China.
3. Eran distintos de los virus circulando en la población humana.
4. Han estado confinados a los subtipos H1, H2 y H3.

La explicación más probable para la aparición de nuevas cepas pandémicas en humanos es que éstas derivan de virus de la influenza aviar, ya sea por: *a*) reordenamiento genético con los virus circulantes en ese momento, o *b*) por transferencia directa.

Como se describió previamente, los virus de 1957 y 1968 se originaron por reordenamiento genético; la cepa Asiática H2N2 de 1957 obtuvo los genes para la HA, NA y PB1 de un virus aviar, y los restantes 5 genes del virus H1N1 circulante en esas fechas. El virus pandémico de Hong Kong H3N2 de 1968 poseía la HA H3 y la PB1 de un virus aviar, y los demás genes provenían de la cepa H2N2 circulante.

Por otra parte, si un virus aviar o de alguna otra especie de mamífero se vuelve infeccioso para el ser humano, entonces esta cepa puede convertirse en pandémica. Este es el mecanismo a través del cual apareció el virus de la influenza española en 1918.

La transmisión periódica de virus de la influenza porcina a humanos, como sucedió en Fort Dix, y el aislamiento de partículas virales idénticas provenientes tanto de cerdos como de humanos, no dejó duda de que la transmisión de virus de la influenza porcina a humanos ocurre en la naturaleza, y puede ser más frecuente de lo que originalmente se pensaba. La mayoría de estos casos de transmisión son denominadas "transmisiones de punto muerto" en el sentido de que el virus no tiene capacidad (o si la tiene, es muy limitada) de transmitirse secundariamente a contactos humanos para así iniciar una epidemia. Sin embargo, el desastroso virus pandémico de 1918 sí tenía la capacidad de transmitirse eficientemente entre humanos.

Una tercera explicación para el origen de virus pandémicos es que el nuevo virus, el cual pudo haber causado una epidemia previamente muchos años atrás, permaneció oculto y sin cambios en algún lugar por cierto tiempo. La aparición de la influenza rusa H1N1 dio apoyo a este concepto. Este virus apareció en Anshan, en el norte de China, en mayo de 1977, y subsecuentemente se diseminó al resto del mundo. Este virus resultó ser virtualmente idéntico en todos sus genes al virus de influenza humana que causó epidemia entre los seres humanos en 1950. ¿Dónde estuvo este virus durante esos 27 años? Las explicaciones posibles incluyen: *a*) su preservación en estado congelado; *b*) su preservación en algún reservorio animal, o bien, *c*) permaneció integrado, aunque en una forma no detectada, en el material genético de un ser humano o de algún animal inferior.

La opción *b* es poco probable, pues la acumulación de mutaciones hubiera continuado ocurriendo en ese reservorio animal. En cuanto a la opción *c*, no existe evidencia de que ocurra integración del material genético del virus de la influenza en el genoma de un hospedero animal o humano. Por tanto, la explicación más probable es que en 1977 el virus de la influenza H1N1 fue reintroducido en la población humana a partir de una fuente en que se encontraba en estado de congelación.

De lo comentado hasta este momento, resulta evidente que hay múltiples vías por medio de las cuales puede surgir un virus de la influenza de tipo pandémico, y cada uno de estos mecanismos muy probablemente han tenido su rol en la evolución de los virus de la influenza actualmente en circulación.

El cerdo y su papel como "recipiente para reordenamiento"

Puesto que el cerdo es susceptible a la infección por virus tanto de la influenza humana como de la aviar, el reordenamiento genético entre los virus humanos y aviares puede ocurrir cuando esos virus co-infectan al cerdo.

Como se ha mencionado previamente, los virus que causaron las pandemias de 1957 y 1968 fueron virus originados por el reordenamiento genético entre virus de origen aviar y humano.²⁷ Sin embargo, aunque no sabemos con claridad cómo se originaron estos virus, podemos pensar en dos mecanismos para este reordenamiento:

1. El virus de influenza aviar se transmitió primero a los humanos y luego ocurrió el reordenamiento genético con virus humanos.
2. Tanto el virus humano como el aviar infectaron y sufrieron reordenamiento genético en un mamífero desconocido, por ejemplo, el cerdo; luego, el nuevo virus así originado se transmitió a los humanos.²⁸

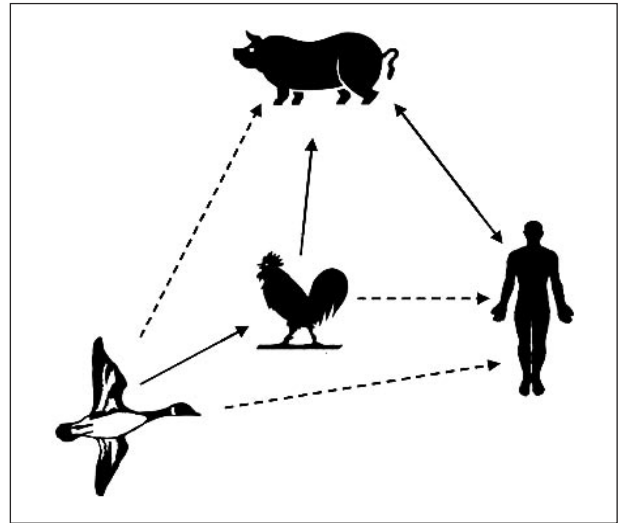
Si bien no hay evidencia contundente y directa de que los reordenamientos genéticos que condujeron a la formación de virus pandémicos ocurrió en los cerdos, el obvio potencial de esta especie como hospedero intermediario a través del cual puedan originarse nuevos virus mediante reordenamiento genético ha conducido a la teoría del "vaso de mezcla" (*mixing vessel theory*), propuesta por Scholtissek, la cual está basada en el entendimiento de que los virus de la influenza A humanos no se transmiten fácilmente a las aves y viceversa, así como en las similitudes

genéticas y antigénicas que existen entre ciertos tipos de virus de la influenza de origen aviar, humano y porcino.^{29,30}

Pero, ¿existe evidencia de que el cerdo haya transmitido, alguna vez, un virus con reordenamiento genético a un ser humano?

La respuesta a esta pregunta es afirmativa. Por mencionar sólo algunos casos, en 1998 surgió un brote de influenza H3N2 que rápidamente se diseminó entre la población porcina de Estados Unidos. Tres de estos virus (A/Swine/Texas/4199-2/98, A/Swine/Minnesota/9088-2/98 y A/Swine/Iowa/8548-1/98) tenían un triple reordenamiento genético único, con genes NP, M y NS del virus porcino clásico, genes HA, NA y PB1 procedentes del linaje de virus de influenza humanos, y finalmente genes PA y PB2 procedentes de aves. En enero del año 2005, aparecieron en Canadá virus H3N2 con triple reordenamiento genético (humano/porcino clásico/aviar), como los que habían surgido en Estados Unidos en 1998. De entre estos virus, el virus A/Ontario/RV1273/05 fue aislado de un espécimen nasal colectado de un granjero aparentemente sano en quien se desarrolló una enfermedad tipo influenza (ILI), 2 ó 3 días después del inicio de la ILI entre los cerdos de su granja.^{31,32} En este mismo año, se presentó en Wisconsin el caso de un joven de 17 años de edad con un cuadro de ILI, quien había estado en contacto con cerdos 72 horas antes del inicio de su enfermedad; en este caso, se confirmó la infección por el virus A/Wisconsin/87/2005 (H1N1).³³ Asimismo, en el año 2007 fue reportado el caso de un niño de 7 meses de edad que fue hospitalizado por presentar enfermedad respiratoria y de quien se aisló un virus designado como A/Canada/1158/2006. Se encontró también evidencia serológica de infección en 4 de 7 contactos miembros de la familia, así como en 3 de 46 contactos ajenos a la familia. El análisis genético de este virus mostró que estaba muy cercanamente relacionado con el virus A/swine/Ontario/33853/05 (H3N2), el cual a su vez comparte el mismo genotipo con triple reordenamiento genético que los virus H3N2 que emergieron en la población porcina de Estados Unidos en 1998.³⁴ En febrero del año pasado fue reportado el caso de un niño con parotiditis en Canadá, en quien se aisló el virus de la influenza A/Ontario/1252/2007, el cual estaba relacionado con el virus con triple reordenamiento genético H3N2 surgido en Estados Unidos en 1998; 3 contactos familiares de este niño fueron seropositivos para infección por el mismo virus.³⁵

Figura 4. Las aves acuáticas son el reservorio natural para los virus de la influenza A subtipos H1 a H16



Los virus aviarios de la influenza son frecuentemente transmitidos a aves domésticas a partir de reservorio natural en las aves salvajes, y también son transmitidos a los cerdos a partir de las aves domésticas. Los virus de la influenza aviar y humana pueden infectar a los cerdos, y en ellos puede ocurrir reordenamiento genético entre virus de la influenza A aviarios, humanos y porcinos. Los virus de la influenza porcina también pueden infectar al ser humano. Se ha postulado que los cerdos son el hospedero intermedio que puede funcionar como "recipiente de mezcla" para los virus de la influenza A. Los virus de la influenza aviar pueden ocasionalmente transmitirse a humanos. Líneas continuas = transmisión frecuente o confirmada. Líneas punteadas = transmisión ocasional o posible. *J Mol Genet Med* 2009;3(1):158-166.

Si bien es cierto que el cerdo ha mostrado poder transmitir este tipo de virus al ser humano, también lo es el que pudiera darse el caso de que algún hospedero animal, aún no identificado, sea el que ha dado origen a los virus con reordenamiento genético, y luego éste se los ha contagiado al cerdo.

Considerando lo anterior, entonces cabe preguntarse ¿existe evidencia de que virus aviarios puedan infectar al cerdo? ¿Se han aislado virus aviarios en este animal?

Una vez más, la respuesta es afirmativa. Numerosos laboratorios han aislado virus aviarios completos a partir del cerdo. Además, ha sido posible infectar experimentalmente al cerdo con los subtipos virales H1 a H13, y pueden bien ser susceptibles también a infección por los subtipos H14 a H16.³⁶

En 1979 se identificó un virus H1N1 de origen aviar en la población porcina del norte de Europa. Igual-

mente, en 1993 se encontró otro virus aviar H1N1, diferente al aislado en Europa, que se transmitió entre los cerdos del sur de China. Asimismo, los subtipos virales H4N6, H3N3 y H1N1 fueron aislados en la población porcina de Canadá en los años 1999, 2001 y 2003, respectivamente. También, y desde el año 2003, se ha encontrado circulando entre los cerdos de Canadá al subtipo viral H1N2. Otros investigadores han encontrado evidencia serológica de infección en los cerdos asiáticos por virus de influenza aviar subtipos H4, H5 y H9. Más recientemente, un virus de influenza aviar subtipo H9N2 fue aislado a partir de los cerdos en varias provincias de China, y el HPAI H5N1 se ha identificado en cerdos en varios países de Asia.³⁷⁻⁴⁴

Todas estas observaciones han conducido a la conclusión de que los cerdos pueden funcionar como un hospedero intermediario para muchos subtipos de virus de influenza aviar, incluyendo los HPAI H5 y H7. Sin embargo, afortunadamente, hay evidencia de que los cerdos domésticos tienen una baja susceptibilidad para infectarse con HPAI H5N1.^{44,45}

El reordenamiento genético requiere que ocurra infección simultánea de las células de un hospedero intermediario animal con un virus de la influenza humano y un virus de origen aviar. ¿Existe evidencia de que los virus de origen humano puedan transmitirse e infectar al cerdo?

La infección de los cerdos con virus completamente humanos también ha sido documentada. El primer caso confirmado ocurrió en cerdos taiwaneses en 1970, fue el virus humano A/Hong Kong/1/68 del subtipo H3N2 el implicado. Con el paso del tiempo, los virus H3N2 empezaron a ser regularmente aislados a partir de los cerdos, e incluso la infección subclínica de éstos por este virus ha sido detectada en todo el mundo. En el año 2008 se reportó en la población porcina de China la coexistencia de virus H3N2 completamente humanos con virus H3N2 con doble reordenamiento genético (con genes humanos para HA y NA y virus aviares para PA, PB1, PB2, NS, NP, y M) y con virus con triple reordenamiento genético (con genes humanos para HA y NA, gene porcino para NP y virus aviares para PA, PB1, PB2, NS y M). De igual manera, mediante estudios de vigilancia epidemiológica, se ha descubierto la presencia de virus de influenza humanos subtipo H1N1 en todo el mundo, y los muestreos serológicos sugieren que los virus humanos H1N1 prevaletentes se transmiten con facilidad a los cerdos; asimismo, bajo condicio-

nes experimentales se ha demostrado que es posible la transmisión cerdo a cerdo de los virus H1N1 humanos.⁴⁶⁻⁵⁰

Sin embargo, la identidad de la especie en la cual ocurrió el reordenamiento genético es aún desconocida. No hay hasta el momento una prueba suficientemente clara de que los reordenamientos genéticos que condujeron a la formación de virus pandémicos ocurrió en los cerdos, ni de que un virus de la influenza haya aparecido en los cerdos antes de que se iniciara una pandemia en humanos. El virus de la influenza subtipo H2 que causó enfermedad en humanos desde 1957 a 1968 nunca ha sido detectado en cerdos. El virus subtipo H3 de origen aviar y humano, que causó la pandemia de 1968, sí ha sido detectado en cerdos, pero no antes de 1968.

La campaña de vacunación masiva iniciada en Estados Unidos en respuesta al incidente de Fort Dix en 1976 fue fundamentada en la predicción de que un virus H1 causaría la siguiente pandemia; sin embargo, ese virus se extinguió rápidamente en la población humana. El virus tipo aviar H1N1 que emergió y se estableció en la población porcina en Europa era otro candidato para la próxima pandemia de influenza en humanos, pero si esto hubiera podido ser así, probablemente fue prevenido por la emergencia accidental de un verdadero virus humano subtipo H1N1 en 1977.

El reordenamiento genético en los cerdos puede permitir la generación de nuevos virus de la influenza. Los estudios de vigilancia virológica llevados a cabo en Hong Kong entre los años 1998 y 2000 mostraron que el virus aviar H9N2 estaba co-circulando con el virus humano A/Sydney/5/97-like H3N2 en la población porcina del sur de China, lo que brinda una excelente oportunidad para que ocurra reordenamiento genético.⁵¹ Es de interés el hecho de que en el año 2006 fueron reportados en cerdos de Missouri dos nuevos virus del subtipo H2N3: el virus A/Swine/Missouri/2124514/2006 (Sw/2124514), aislado en abril del 2006, y el virus A/Swine/Missouri/4296424/2006 (Sw/4296424), que se aisló en septiembre del mismo año, presentando entre ellos una homología del 99.3%-99.9% en su secuencia de nucleótidos. Estos virus poseían triple reordenamiento genético y su HA resultó ser muy similar a la del virus de influenza humana H2N2 que causó la pandemia de 1957. Más específicamente, el segmento genético para la HA estaba muy cercanamente relacionado con el de los patos salvajes de Norteamérica (identidad estructural

del 97.8%). Por su parte, el segmento genético para la NA estaba fuertemente relacionado con el del virus aviar H4N3 aislado del trullo (*Anas discors*), existía una identidad del 98.3% entre ambos genes; los genes internos de este virus eran derivados del virus de la influenza porcina con triple reordenamiento genético, actualmente circulando en Norteamérica (gene para PB1 de origen humano; gene para PB2 y PA de origen aviar; y genes NP, M y NS de origen porcino). El análisis molecular de la HA reveló que, en función de su estructura (residuo de leucina en posición 226 y de glicina en posición 228), estos virus tenían afinidad incrementada hacia los SA α 2,6. Este nuevo subtipo de virus fue capaz de causar enfermedad en cerdos y ratones y era altamente transmisible entre cerdos y hurones sin previa adaptación. Más importante aún es el hecho del substancial riesgo que significa este virus para el ser humano, puesto que los virus H2 han estado ausentes en especies de mamíferos desde prácticamente 1968, de modo que la gente nacida después de ese año no tiene, o tiene muy poca, inmunidad preexistente contra el virus.⁵²

Los datos anteriores ponen de manifiesto que los cerdos pueden servir como hospederos intermediarios para este fenómeno y, por lo tanto, debe prestárseles más atención, no sólo en relación a infección por los virus del subtipo H1 o H3, sino también en todo el rango de Has desde H4 a H16. En estudios experimentales en humanos, más del 25% de los voluntarios inoculados con altas dosis de virus de la influenza aviar (subtipos H4N8, H6N1 y H10N7) excretaron el virus y desarrollaron síntomas respiratorios leves, aunque no desarrollaron niveles detectables de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación.⁵³ El hecho de que el virus H1N1 porcino de Fort Dix no haya sido capaz de desplazar al virus de la influenza humana establecido A/Victoria/3/75 (H3N2), aun y cuando fue introducido en una población cerrada, relativamente hacinada y no inmune como lo era la comunidad de Fort Dix, sugeriría que los virus adaptados en cerdos no están, después de todo, lo suficientemente bien adaptados al ser humano hasta el momento, como podría pensarse.⁵

¿Por qué desaparecen las cepas virales del virus de la influenza?

Como ya hemos visto, una sorprendente característica en la historia de los virus de la influenza en humanos es que cuando un nuevo subtipo de virus aparece y causa pandemia, el subtipo previamente circulante desaparece. Entre los virus de la influenza

que afectan animales no existe algo paralelo a este fenómeno de reemplazo y extinción del virus anteriormente predominante que se observa en el hombre. Los virus humanos H3 han entrado periódicamente en la población porcina desde 1968, sin quitarle su lugar a los virus H1 como los virus predominantes en cerdos. En los caballos, los virus H7N7 y H3N8 han circulado simultáneamente por mucho tiempo, aunque eventualmente el virus H7N7 se volvió poco frecuente entre los caballos. Asimismo, en las aves acuáticas muchos subtipos de virus circulan simultáneamente en forma continua sin que ocurra reemplazo y/o extinción de los mismos.

Sin embargo, una notable excepción a este fenómeno de desaparición del virus previamente predominante en la población humana ocurrió en 1977, cuando se reintrodujo el virus H1N1 y no desapareció el virus previo del subtipo H3N2 predominante desde 1968. Desde entonces, ambos subtipos virales se encuentran circulando simultáneamente entre la población humana.

Sin embargo, surge inmediatamente la interrogante en relación al por qué de este fenómeno de reemplazo y desaparición. Hay diversas explicaciones para este notable fenómeno.

1. Presumiblemente la cepa original puede estar en relativa desventaja con la cepa nueva a pesar de los años de adaptación en humanos. Pero cabe preguntarse, ¿cuáles son las desventajas? Una desventaja obvia es que la cepa original, al pasar de los años, ya ha generado bastante inmunidad en la población humana. Otra hipotética desventaja podría ser que, después de años de evolución en la población humana, ha alcanzado su límite biológico, es decir, ya no puede producir variantes viables que difieran antigénicamente de la variante original o, alternativamente, las nuevas variantes pudieran tener una capacidad disminuida para desarrollarse eficientemente en el hospedero humano.⁵⁴

2. La desaparición de los virus de la influenza también puede explicarse mediante un mecanismo que conduzca a interferencia sistémica entre diferentes subtipos de virus. La infección con un determinado subtipo de virus de la influenza tipo A puede originar protección cruzada contra la infección por un virus de la influenza tipo A, tanto del mismo subtipo como de otro subtipo (esta interferencia no aplica contra virus de la influenza tipo B), o si la infección llegará a ocurrir, los síntomas de la misma son de menor se-

verdad y duración. Esta supresión da por resultado que, incluso si los síntomas se llegan a producir, la excreción de virus sea menor.^{55,56}

Esta supresión no es puramente mediada por anticuerpos anti HA, aunque los anticuerpos IgA secretados locales en vías respiratorias juegan un papel importante en la protección contra la enfermedad. El fenómeno de interferencia viral intrínseca y la interferencia mediada por interferón pueden proporcionar inmunidad cruzada, pero sólo durante unos cuantos días después de la infección inicial. Webster y cols. han propuesto que, en un periodo de aproximadamente 1 a 2 meses, esta supresión es mediada por la respuesta de linfocitos T CD8+ contra las proteínas internas compartidas de los virus de la influenza tipo A humana.^{5,57}

3. La respuesta de los linfocitos T CD8+ es importante para la recuperación de la infección por los virus de la influenza, pero no es protectora por sí misma contra una infección subsecuente. A diferencia de la inmunidad humoral contra la HA del virus, la respuesta de linfocitos T citotóxicos muestra reactividad cruzada contra diferentes subtipos del virus de la influenza tipo A. La inmunidad mediada por linfocitos T CD8+ disminuye en los meses siguientes a la infección, y el tiempo necesario para entablar una respuesta inmune mediada por células es prolongado, permitiendo que se establezca una infección subsecuente y evolucione a enfermedad (en ausencia de anticuerpos protectores). Sin embargo, durante un periodo relativamente breve de tiempo posterior a una infección aguda, la respuesta inmunológica mediada por linfocitos T CD8+ es aún lo suficientemente fuerte como para poder acortar eficientemente otra infección subsecuente por virus de la influenza tipo A.⁵⁸⁻⁶⁰

Un virus de un subtipo nuevo, sin embargo, puede propagarse sin restricciones y una nueva cepa pandémica puede infectar una fracción mayor de lo normal de hospederos humanos susceptibles. En un año pandémico, la nueva cepa será probablemente la primera en infectar a la mayoría de la gente. Si, como hemos visto, una infección previa por un virus de la influenza tipo A puede suprimir la infección subsecuente por otro virus de la influenza tipo A en el mismo año, el subtipo circulante previo estará en desventaja por la disminución en la susceptibilidad de los hospederos potenciales que de otra manera hubieran sido susceptibles (debido a concentración insuficiente de anticuerpos protectores), con la consecuente disminución en la producción total del viejo virus.^{59,60}

Pero, ¿sería todo lo anteriormente expuesto suficiente para causar la extinción de un viejo subtipo viral previamente circulante? Los eventos de 1977 a 1979 sugieren que muy probablemente así sea. En 1977, el virus de la influenza A H1N1 tenía apenas 20 años de haber desaparecido de la población humana; por lo tanto, aproximadamente la mitad de la población ya tenía cierto grado de inmunidad contra éste cuando nuevamente emergió. Dentro de esta mitad, la circulación del virus H3N2 procedió casi normalmente. Además de esto, en ese año una importante variante del virus H3N2, conocida como A/Texas/77, estaba reemplazando a la antigua variante viral, A/Victoria/75-like, la cual había sido la cepa predominante del virus H3N2. Aun así, a pesar de estas circunstancias favorables, los virus H3 casi desaparecieron completamente en el año siguiente. Sin esas circunstancias favorables ya mencionadas, los virus H3 hubieran desaparecido completamente de la población humana.⁵

¿Existe un "epicentro" para los virus de la influenza?

Otra interrogante importante que seguramente la mayoría nos hemos planteado es la siguiente, ¿en dónde se originan los virus de la influenza pandémicos? Es decir, ¿existe algún lugar (o lugares) en el mundo donde se den las condiciones necesarias para la generación de virus potencialmente pandémicos?

Los registros históricos sugieren que la mayoría de las pandemias de influenza se han originado en China. La excepción parece ser la influenza española que tomó este nombre debido a la gran cantidad de casos reportados inicialmente en España. El origen de la pandemia no se conoce, aunque diversos autores piensan que se originó en China. Sin embargo, los primeros brotes ocurrieron aproximadamente al mismo tiempo en Norteamérica, lo cual hace pensar que ésta pudo haberse originado en Estados Unidos y llevada a Europa por las tropas estadounidenses en 1918.^{61,62}

Es posible que, en efecto, el sur de China sea un epicentro para la generación de nuevos virus de la influenza. A diferencia de lo que sucede en las regiones templadas y subárticas, donde la influenza en humanos y en cerdos es una enfermedad de la época de invierno (cuando las aves acuáticas migratorias están ausentes), en las regiones tropicales y subtropicales de China la influenza ocurre durante todo el año. En China, todos los subtipos de influenza A son prevalentes en patos y en las aguas frecuentadas por éstos y los diferentes subtipos virales están presentes durante

todo el año, presentando durante el verano su pico de incidencia. En China y otras áreas del sureste asiático, los virus de la influenza A H1N1 y H3N2 son prevalentes en la población porcina también durante todo el año.^{63,64}

Las regiones tropicales y subtropicales del mundo incluyen el sureste asiático (incluyendo el sur de China), India (incluyendo Pakistán y Bangladesh), África Central y Centroamérica. Si examinamos la distribución de humanos, cerdos y patos en estos países, se encuentra que la población humana es más grande en China e India; más pequeña en África Central; y aún más pequeña en Centroamérica. La población de cerdos más grande está en China; en África Central, ésta es moderada; y en Centroamérica e India es pequeña. La población de patos domésticos es más grande en China que en otras regiones del mundo. Si los cerdos juegan un papel importante en la transmisión interespecies del virus de la influenza, entonces éstos podrían considerarse un factor limitante en la generación de nuevas cepas del virus de la influenza. Estas consideraciones dejan al sur de China, donde co-circulan los virus de la influenza en humanos, cerdos y patos, como una posible región donde existe la perfecta oportunidad para la transmisión interespecies y el intercambio de material genético entre diferentes subtipos de virus.

Comentarios finales

Desde el comienzo de la humanidad, las enfermedades infecciosas han representado una amenaza para nuestro bienestar y sobrevivencia. La influenza es tan sólo una de las muchas enfermedades transmitidas entre humanos y animales. Dado un incremento del 30% de enfermedades zoonóticas emergentes en el último tercio del siglo XX, muy bien pudiera ser el caso que otro virus diferente del de la influenza, como por ejemplo, los virus Ebola/Marburg/Zaire, el virus del oeste del Nilo, el virus del SARS o algún otro, puedan plantear un riesgo aún mayor que el virus de la influenza. Incluso, la gran variedad de reservorios aviares para este virus y la alta prevalencia de éste en sus reservorios aviares indican que la amenaza que representa esta enfermedad es significativa, y que la salud pública humana y las ciencias veterinarias deben verse como una red integrada.

A lo largo de la historia, los virus de la influenza A han sido de gran preocupación para la salud pública debido a su capacidad de provocar tanto epidemias como pandemias en humanos y animales. Las pande-

mias de influenza surgen a intervalos impredecibles y como consecuencia de la aparición de nuevos virus con antígenos de superficie de un subtipo totalmente diferente del de las cepas circulantes. La pandemia de 1918, de origen incierto, fue causada por un virus de influenza A subtipo H1N1; la pandemia de 1957, iniciada en Guizhou China, fue causada a un virus H2N2; y la pandemia de 1968, originada en Hong Kong, correspondió a un virus H3N2. En 1977 hizo su aparición, nuevamente, el virus de la influenza A H1N1 y, desde entonces, co-circula junto con el virus H3N2 en la población humana.¹⁸

Actualmente, los subtipos del virus H2, H5, H6, H7 H9 y H10 son considerados como potencialmente transmisibles y peligrosos para los humanos. Los que representan mayor riesgo son aquellos subtipos aviares que pueden infectar directamente a los humanos sin necesidad de adaptarse en un intermediario. Ejemplos de ellos son las cepas H7N7, H9N2 y H5N1.

Hasta hace no mucho tiempo, las diferencias en la especificidad de receptores entre los virus de la influenza humanos y aviares, junto con la presunta falta de receptores para virus aviares en el ser humano, condujo a pensar que proporcionaban una barrera absoluta contra la infección por virus de la influenza aviar. Actualmente, sabemos que este cuadro es inválido y los subtipos del virus H2, H5, H6, H7 H9 y H10 son considerados como potencialmente transmisibles y peligrosos para los humanos; son los de mayor riesgo aquellos subtipos aviares que pueden infectar directamente a los humanos sin necesidad de adaptarse en un hospedero intermediario. Ejemplos de ellos son las cepas H7N7, H9N2 y H5N1.

Asimismo, no debe perderse de vista a los cerdos, no sólo en relación a infección por los virus del subtipo H1 y H3, sino también en todo el rango de Has, desde H4 a H16. La susceptibilidad de los cerdos a los virus de la influenza humana y aviar ha proporcionado, y continúa haciéndolo, oportunidades para la introducción de nuevos genes en el conjunto de genes de los virus de la influenza porcina y la generación de nuevos virus mediante reordenamiento genético. Desde finales de la década de 1990, han emergido múltiples cepas y subtipos de virus de influenza porcina con triple reordenamiento genético, y actualmente estos son los virus predominantes en la población porcina norteamericana.

El reciente brote de influenza A H1N1 de origen porcino (SOIV, por sus siglas en inglés: *swine-origin*

influenza A virus) entre la población humana ha causado gran preocupación en la comunidad científica internacional. El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó la alerta de pandemia a nivel 6, lo que significaba que la pandemia ya estaba en curso, aunque en sus fases iniciales. La decisión de la OMS de declarar una alerta nivel 6 se basó en la diseminación de la enfermedad y no en la severidad de la misma.⁶⁵

El virus responsable de esta pandemia está caracterizado por una combinación única de genes que nunca antes había sido identificada. El análisis filogenético de la secuencia de los genes del virus A/California/04/2009 posee 6 genes (PA, PB1, PB1, HA, NP y NS) similares a los correspondientes de los virus porcinos con triple reordenamiento genético que actualmente circulan en la población porcina de Norteamérica. Por su parte, los genes para la NA y la proteína M están más cercanamente relacionados con los virus de influenza A, que en la actualidad circulan en Europa y Asia. La NA del SOIV tiene la homología más cercana con el virus de la influenza porcina A/swine/Belgium/1/83 (H1N1). Los genes de la NA de los linajes norteamericanos y europeos son altamente divergentes, con más de 77 diferencias en la secuencia de aminoácidos entre las NA de ambos linajes.^{66,67}

Hasta el reporte emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 27 de noviembre de 2009, se habían acumulado alrededor de 622,482 casos y 7,826 defunciones.⁶⁵ Para la primera semana de marzo del presente año, más de 213 países y territorios o comunidades habían reportado casos confirmados de infección por el virus pandémico de influenza A H1N1, y por lo menos 16,713 muertes han ocurrido.⁶⁸

No obstante, el estimar el número exacto de casos individuales de influenza es algo muy difícil de documentar por diversas razones. Muchos países han suspendido el conteo de casos individuales, particularmente de los casos de enfermedad leve, de modo que la cuenta del número de casos es muy probable que sea significativamente menor a la cuenta del número de casos reales. Asimismo, muchos pacientes con síntomas de influenza no buscan atención médica, y de los que la buscan, sólo a un muy pequeño porcentaje de ellos se le realizan pruebas de diagnóstico para confirmar el diagnóstico. Por otra parte, a la mayoría de los pacientes que son hospitalizados o mueren por causas relacionadas a infecciones respiratorias –tipo

influenza– se les realizan estudios de laboratorio para confirmar o desechar el diagnóstico; sin embargo, el subreporte de hospitalizaciones y muertes es algo que también ocurre.^{69,70}

Actualmente, la región más activa de transmisión del virus de la influenza pandémico es el sureste asiático. Sin embargo, el virus continúa circulando en otras partes de Asia y en Europa. Asimismo, existen datos que indican que en África Occidental está incrementándose la transmisión del virus.⁶⁹

ä

Aunque el virus pandémico continúa siendo el virus de influenza circulante predominante, la circulación del virus de influenza estacional tipo B sigue incrementando y diseminándose en Asia, partes de Europa Oriental y en África Oriental, pero más notablemente en China, Mongolia, Irán y la Federación Rusa. La Global Influenza Surveillance Network, Red de Vigilancia Global de Influenza, (GISN) continúa monitoreando la circulación global de los virus de la influenza, incluyendo el pandémico, el estacional, así como otros virus de la influenza que pueden infectar, o que tienen el potencial de infectar, a humanos, por lo que regularmente emite reportes de la actividad de influenza en diferentes regiones del mundo.^{69,71}

Los eventos recientes relacionados con el SOIV y la actual pandemia, así como el aislamiento y establecimiento de un virus subtipo H2N3 reordenado y adaptado a mamíferos a partir de cerdos en Estados Unidos debe recordar a científicos, médicos, veterinarios y profesionales en la crianza de cerdos, que la creación de un nuevo virus de influenza porcina con reordenamiento genético y potencial zoonótico y pandémico puede suceder también en las modernas instalaciones de los países industrializados de Norteamérica y Europa Occidental.

Los hallazgos actuales subrayan la necesidad de una comunicación y colaboración cercanas entre las agencias responsables de la vigilancia de la salud animal y humana para poder realizar esfuerzos coordinados destinados a la vigilancia, estudio, investigación, prevención y control de esta enfermedad. En el contexto de los recientes reportes de virus epidémicos de la influenza tipo A de origen porcino, y la preocupación global por la emergencia de esta nueva pandemia de influenza por un virus de origen animal, la vigilancia epidemiológica y de laboratorio de la transmisión interespecies de los virus de la influenza debería incrementarse, especialmente en los ambientes en los cuales los seres humanos, los cerdos y las aves se

encuentran en contacto rutinariamente. Consecuentemente, pudiera facilitar la identificación temprana y coordinar las respuestas de las diferentes agencias para contener un brote potencial antes de que ocurra una amplia transmisión en la comunidad.

No sabemos cuál será el curso de la actual pandemia de influenza. Pero lo que sí sabemos es que la generación de nuevos virus de la influenza mediante reordenamiento genético de los virus de la influenza porcina con los virus humanos, aviares o de otras especies, es inevitable.

Referencias bibliográficas:

- Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44:3-9.
- Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*. 1998;351(9101):472-7.
- Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, Subbarao K, Guan Y, Krauss S, Shortridge K, Webster R, Cox N, Hay A. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9654-9658.
- Donis RO, Bean WJ, Kawaoka Y, Webster RG. Distinct lineages of influenza virus H4 hemagglutinin genes in different regions of the world. *Virology* 1989;169(2):408-17.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56(1):152-179.
- Snyder MH, Buckler-White AJ, London WT, Tierney EL, Murphy BR. The avian influenza virus nucleoprotein gene and a specific constellation of avian and human virus polymerase genes each specify attenuation of avian-human influenza A/Pintail/79 reassortant viruses for monkeys. *J Virol* 1987;61(9):2857-63.
- Tian SF, Buckler-White AJ, London WT, Reck LJ, Chanock RM, Murphy BR. Nucleoprotein and membrane protein genes are associated with restriction of replication of influenza A/Mallard/NY/78 virus and its reassortants in squirrel monkey respiratory tract. *J Virol* 1985;53(3):771-5.
- 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(11):4603-8.
- Fleury D, Barrère B, Bizebard T, Daniels RS, Skehel JJ, Knossow M. A complex of influenza hemagglutinin with a neutralizing antibody that binds outside the virus receptor binding site. *Nat Struct Biol* 1999;6(6):530-534.
- Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1416):1861-70.
- Skehel JJ, Stevens DJ, Daniels RS, Douglas AR, Knossow M, Wilson IA, Wiley DC. A carbohydrate side chain on hemagglutinins of Hong Kong influenza viruses inhibits recognition by a monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(6):1779-1783.
- Bragstad K, Nielsen LP, Fomsgaard A. The evolution of human influenza A viruses from 1999 to 2006: a complete genome study. *Viol J*. 2008;5:40. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18325125>
- Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nerome R, Omoe K, Sugita S, Yamazaki Y, Takahashi T, Nerome K. Phylogenetic analysis of the entire genome of influenza A (H3N2) viruses from Japan: evidence for genetic reassortment of the six internal genes. *J Virol* 1998;72(10):8021-8031
- Young JF, Palese P. Evolution of human influenza A viruses in nature: recombination contributes to genetic variation of H1N1 strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(12):6547-6551.
- Guo YJ, Xu XY, Cox NJ. Human influenza A (H1N2) viruses isolated from China. *J Gen Virol* 1992;73(Pt 2):383-387.
- Yamashita M, Krystal M, Fitch WM, Palese P. Influenza B virus evolution: co-circulating lineages and comparison of evolutionary pattern with those of influenza A and C viruses. *Virology* 1988;163(1):112-122.
- Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990;175(1):59-68.
- Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S82-7.
- Masurel N, Marine WM. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man. *Am J Epidemiol* 1973;97(1):44-9.
- Kendal AP, Minuse E, Maassab HF, Hennessy AV, Davenport FM. Influenza neuraminidase antibody patterns of man. *Am J Epidemiol* 1973;98(2):96-103.
- Hinshaw VS, Webster RG, Turner B. Novel influenza A viruses isolated from Canadian feral ducks: including strains antigenically related to swine influenza (Hsw1N1) viruses. *J Gen Virol* 1978;41(1):115-27.
- Fang R, Min Jou W, Huylebroeck D, Devos R, Fiers W. Complete structure of A/duck/Ukraine/63 influenza hemagglutinin gene: animal virus as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 influenza hemagglutinin. *Cell* 1981;25(2):315-23.
- Kida H, Shortridge KF, Webster RG. Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Virology*. 1988;162(1):160-6.
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE et al. Initial genetic characterization of the 1918 Spanish influenza virus. *Science* 1997;275:1793-1796.
- Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005;437,889-893.
- Ma W, Kahn RE, Richt JA. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: Human and veterinary implications. *J Mol Genet Med* 2009;3(1):158-166.
- 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(11):4603-8.
- Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol*. 1998;72(9):7367-73.
- Scholtissek C. Pigs as the 'mixing vessel' for the creation of new pandemic influenza A viruses. *Med Principl Prac* 1990;2:65-71.
- Scholtissek C. Molecular evolution of influenza viruses. *Virus Genes* 1996;11:209-215.
- Olsen CW, Karasin AI, Carman S, Li Y, Bastien N, Ojick D, Alves D, Charbonneau G, Henning BM, Low DE, Burton L, Broukhanski G. Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005. *Emerg Infect Dis* 2006;12(7):1132-5.
- Robinson JL, Lee BE, Patel J, Bastien N, Grimsrud K, Seal RF, King R, Marshall F, Li Y. Swine influenza (H3N2) infection in a child and possible community transmission, Canada. *Emerg Infect Dis* 2007;13(12):1865-70.
- Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, Uyeki TM, Balish A, Shu B, Lindstrom S, Achenbach J, Smith C, Davis JP. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis* 2008;14(9):1470-2.
- Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, Swenson SL, Erickson G, Rossow K, Liu L, Yoon K, Krauss S, Webster RG. Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in American pigs. *J Virol*. 1999;73(10):8851-6.
- Bastien N, Bowness D, Burton L, Bontovics E, Winter AL, Tipples G, Minielly D, Gregg B, Cramer C, Schincariol C, Li Y. Parotitis in a child infected with triple-reassortant influenza A virus in Canada in 2007. *J Clin Microbiol* 2009;47(6):1896-8.

36. Kida H, Ito T, Yasuda J, Shimizu Y, Itakura C, Shortridge KF, Kawaoka Y, Webster RG. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994;75 (Pt 9):2183-8.
37. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, Li PH, Kawaoka Y, Webster RG. Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China. *J Virol* 1999;70(11):8041-6.
38. Karasin AI, Brown IH, Carman S, Olsen CW. Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J Virol* 2000;74(19):9322-7.
39. Karasin AI, West K, Carman S, Olsen CW. Characterization of avian H3N3 and H1N1 influenza A viruses isolated from pigs in Canada. *J Clin Microbiol* 2004;42(9):4349-54.
40. Karasin AI, Carman S, Olsen CW. Identification of human H1N2 and human-swine reassortant H1N2 and H1N1 influenza A viruses among pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J Clin Microbiol* 2006;44(3):1123-6.
41. Ninomiya A, Takada A, Okazaki K, Shortridge KF, Kida H. Seroprevalence evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet Microbiol*. 2002;88(2):107-14.
42. Xu C, Fan W, Wei R, Zhao H. Isolation and identification of swine influenza recombinant A/Swine/Shandong/1/2003(H9N2) virus. *Microbes Infect* 2004;6(10):919-25.
43. Yu H, Hua RH, Wei TC, Zhou YJ, Tian ZJ, Li GX, Liu TQ, Tong GZ. Isolation and genetic characterization of avian origin H9N2 influenza viruses from pigs in China. *Vet Microbiol* 2008;131(1-2):82-92.
44. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol*. 2005;79(16):10821-5.
45. Lipatov AS, Kwon YK, Sarmiento LV, Lager KM, Spackman E, Suarez DL, Swayne DE. Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *PLoS Pathog*. 2008 Jul 11;4(7):e1000102.
46. Kundin WD, Easterday BC. Hong Kong influenza infection in swine: experimental and field observations. *Bull World Health Organ* 1972;47(4):489-491.
47. Yu H, Zhang GH, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liao M, Tong GZ. Isolation and genetic analysis of human origin H1N1 and H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;356(1):91-6.
48. Katsuda K, Sato S, Shirahata T, Lindstrom S, Nerome R, Ishida M, Nerome K, Goto H. Antigenic and genetic characteristics of H1N1 human influenza virus isolated from pigs in Japan. *J Gen Virol* 1995;76 (Pt 5):1247-9.
49. Yu H, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liu HL, Li GX, Tong GZ. Genetic evolution of swine influenza A (H3N2) viruses in China from 1970 to 2006. *J Clin Microbiol* 2008;46(3):1067-75.
50. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet res* 2007;38:243-60.
51. Peiris JS, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster RG, Shortridge KF. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "human" H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol* 2001;75(20):9679-86.
52. Ma W, Vincent AL, Gramer MR, Brockwell CB, Lager KM, Janke BH, Gauger PC, Patnayak DP, Webby RJ, Richt JA. Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(52):20949-54.
53. Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991;119(1-2):37-42.
54. Whittaker RG, Underwood PA. A mechanism for influenza subtype disappearance. *Med Hypotheses* 1980;6(10):997-1008.
55. Sonoguchi T, Naito H, Hara M, Takeuchi Y, Fukumi H. Cross-subtype protection in humans during sequential, overlapping, and/or concurrent epidemics caused by H3N2 and H1N1 influenza viruses. *J Infect Dis* 1985;151(1):81-8.
56. Frank AL, Taber LH, Wells JM. Individuals infected with two subtypes of influenza A virus in the same season. *J Infect Dis* 1983;147(1):120-4.
57. Liew FY, Russell SM, Appleyard G, Brand CM, Beale J. Cross-protection in mice infected with influenza A virus by the respiratory route is correlated with local IgA antibody rather than serum antibody or cytotoxic T cell reactivity. *Eur J Immunol*. 1984;14(4):350-6.
58. McMichael AJ, Gotch FM, Dongworth DW, Clark A, Potter CW. Declining T-cell immunity to influenza, 1977-82. *Lancet*. 1983;2(8353):762-4.
59. McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR, Beare PA. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med*. 1983;309(1):13-7.
60. Tamura S, Tanimoto T, Kurata T. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their application to vaccines. *Jpn J Infect Dis* 2005;58(4):195-207.
61. Potter CW. Influenza. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD. Principles and practice of clinical virology, 5th edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.
62. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001;91(4):572-579.
63. Shortridge KF. Avian influenza A viruses of southern China and Hong Kong: ecological aspects and implications for man. *Bull World Health Organ* 1982;60(1):129-135.
64. Shortridge KF, Webster RG. Geographical Distribution of Swine (Hsw1N1) and Hong Kong (H3N2) Influenza Virus Variants in Pigs in Southeast Asia. *Intervirology* 1979;11:9-15.
65. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
66. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009;360(25):2616-25.
67. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360(25):2605-15.
68. Pandemic (H1N1) 2009 - update 76. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_11_27a/en/index.html
69. Pandemic (H1N1) 2009 - update 91. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2010_03_12/en/
70. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April 2009 – February 13, 2010. Disponible en: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm
71. The trend of proportions of different type and subtype influenza viruses infecting human. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/Virologicaldata_2010_03_12.pdf

Correspondencia:

Dr. Adrián Valle de la O.

Email: adrianvalle@usa.net