Artículo de revisión
Med Int Méx. 2016 mar;32(2):213-224.

Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México

Gutiérrez-Salinas J[1], Mondragón-Terán P[2], García-Ortíz L[3], Hernández-Rodríguez S[1], Romero-Domínguez E[4], Ramírez-García S[5], Núñez-Ramos NR[5]

Resumen

La pandemia de influenza causada por el nuevo virus H1N1 afectó a todos los continentes. En un mundo cada vez más globalizado, marcado por grandes inequidades sociales y con cambios climáticos evidentes, los virus de la influenza serán un riesgo permanente para la seguridad de la humanidad. Las enfermedades infecciosas permanecen entre las causas principales de muerte e incapacidad en todo el mundo. Los estudios de estas infecciones emergentes revelan las propiedades evolutivas de microorganismos patógenos y las relaciones dinámicas entre estos microorganismos, sus huéspedes y el ambiente. La respuesta adecuada ante una pandemia depende, en gran medida, de la detección oportuna, que puede lograrse mediante vigilancia epidemiológica eficiente. Desde el punto de vista de la salud pública, las áreas más vulnerables a la nueva pandemia de influenza son los países en vías de desarrollo y en especial los más pobres, por lo que, para ayudarlos, deben realizarse mayores esfuerzos.

PALABRAS CLAVE: A/H1N1, virus de la influenza, epidemia, pandemia, enfermedad emergente.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):213-224.

Human influenza virus as example of emergent disease in Mexico.

Gutiérrez-Salinas J[1], Mondragón-Terán P[2], García-Ortíz L[3], Hernández-Rodríguez S[1], Romero-Domínguez E[4], Ramírez-García S[5], Núñez-Ramos NR[5]

Abstract

The influenza pandemic caused by the new H1N1 virus affected all the continents. In a globalized world, with many social inequities and evident climate changes, influenza viruses are a permanent risk for mankind. Infectious diseases remain among the leading causes of death and disability worldwide. Studies of these emerging infections reveal the evolutionary properties of pathogenic microorganisms and the dynamic relationships between microorganisms, their hosts and the environment. During a pandemic, a rapid response relies on the capacity for early warning and diagnosis based on effective epidemiological surveillance. From a public health standpoint, most vulnerable areas for the new influenza pandemics include developing countries, particularly the poorest ones, so that the greatest effort must be made for helping these areas.

KEYWORDS: A/H1N1; influenza virus; epidemic; pandemic; emerging disease

[1] Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica.
[2] Laboratorio de Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos, División de Investigación Biomédica.
[3] División de Medicina Genómica.
[4] Laboratorio de Histocompatibilidad, Servicio de Laboratorio de Pruebas Especiales.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
[5] Uromédica OSF, Ciudad de México.

Recibido: 27 de agosto 2015

Aceptado: diciembre 2015

Correspondencia
Dr. José Gutiérrez Salinas
Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
San Lorenzo 502, 2º piso
03100 Ciudad de México
quauhtlicutli@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortíz L, Hernández-Rodríguez S y col. Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):213-224.

ANTECEDENTES

La influenza es una enfermedad respiratoria infecciosa aguda de origen viral que se propaga con rapidez y, aunque clínicamente suele aparentar una enfermedad benigna, suele provocar miles de muertes al año en todo el mundo. Una vez adquirida, los síntomas son muy parecidos a los del catarro común (o resfriado); pero estos síntomas se manifiestan abruptamente y suelen ser más severos, lo que provoca que el sujeto afectado deba ser hospitalizado porque suele complicarse con un cuadro de neumonía bacteriana.[1-3]

Los virus de la influenza o gripe son un conjunto de virus que pertenecen a la familia de los ortomixovirus, que son virus de ARN de sentido negativo agrupados en cinco géneros: *a)* influenzavirus A, *b)* influenzavirus B, *c)* influenzavirus C, *d)* thogotovirus y *e)* isavirus. Los virus de influenza tipo A son antigénicamente muy variables, con lo que consiguen eludir al sistema inmunológico de sus huéspedes y son los implicados con más frecuencia en los brotes epidémicos y pandemias. Los virus de influenza tipo A se clasifican en subtipos basados en la antigenicidad de sus moléculas de superficie: hemaglutininas (16 subtipos, de H1 a H16) y neuraminidasas (9 subtipos, de N1 a N9). Estos virus tienen la capacidad de infectar, además del hombre, a cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral y muchas especies de aves silvestres. El tipo B tiene menor variabilidad antigénica y sólo afecta al hombre, mientras que el tipo C es más estable y sólo causa enfermedad respiratoria leve que afecta principalmente a humanos, pero se ha aislado también en cerdos.[2-4]

Los estudios filogenéticos han demostrado que el virus de la influenza tipo A tiene un linaje de genes especie-específica en el que las aves acuáticas y costeras parecen ser los reservorios naturales y los portadores asintomáticos de este tipo de virus. En condiciones "salvajes", el virus de la influenza tipo A no produce enfermedad en las aves silvestres que son su reservorio natural, lo que indica que este tipo de aves han desarrollado un sistema adecuado de adaptación natural en el que todas las variedades de VI-A (las variedades que contienen los 16 tipos de hemaglutininas y los 9 tipos de neuraminidasas) se han detectado en poblaciones de aves acuáticas, principalmente patos y gaviotas.[5-7]

Los virus de la influenza A que afectan a las aves se conocen como virus de la influenza aviar y pueden establecerse entre las aves de corral y causar dos formas de enfermedad. La primera es la influenza de baja patogenicidad, que es la forma como normalmente transportan las aves silvestres y generalmente causan infecciones asintomáticas o una forma leve de enfermedad respiratoria. La segunda forma es la influenza de alta patogenicidad, que se origina por mutaciones en el virus de baja patogenicidad y que afecta principalmente a aves de corral. En este tipo de aves, el virus de alta patogenicidad puede provocar hasta 100% de muertes en los animales infectados. Asimismo, unos pocos virus de la influenza tipo A se han adaptado a los mamíferos, incluidos los humanos, los cerdos, los caballos y los perros. En estas especies de mamíferos, los virus de la influenza tipo A causan enfermedades respiratorias con índices de morbilidad altos, pero índices de mortalidad bajos. Pueden ocurrir casos más severos cuando están asociados con otras enfermedades o con el debilitamiento, así como también en la infancia o en la vejez.[1-3]

Aunque los virus de la influenza tipo A, B y C tienen una dinámica ecopidemiológica constante, los virus de la influenza tipo A (con todos sus subtipos) afectan a humanos, puercos y aves y son los mayores causantes de epizootias, endozootias, zoonosis y grandes pandemias y epidemias humanas que tienden a variar constantemente en el tiempo.[5-8] Además, estos virus circulan

por todo el mundo porque su diseminación se favorece a través de las migraciones humanas y animales, favorecidas por la globalización, la pobreza, el hacinamiento, los conflictos sociales y el cambio climático.[2-7]

Estructura molecular y mecanismo de infección

Las estructuras de los virus de la influenza A, B y C son muy similares entre sí. El virus tiene una forma esférica con diámetro de 80 a 120 nanómetros y coexiste como partículas aisladas; sin embargo, el virus tipo C puede mostrar una estructura filamentosa de hasta 500 micrómetros de longitud en la que los virus están asociados entre sí formando una estructura semejante a un cordón en la superficie de las células infectadas.[6-8] A pesar de estas variaciones, todos los tipos de virus tienen una composición igual entre sí (Figura 1). Los virus tienen una envoltura externa formada por dos tipos principales de glucoproteínas que rodean a una estructura central que contiene al genoma de ARN viral, así como otras proteínas. El ARN del virus de la influenza es de cadena única y su genoma está repartido en siete u ocho pequeños fragmentos de ARN "en sentido negativo" que contienen uno o dos genes cada segmento. El genoma del virus de la influenza tipo A contiene 11 o 12 genes repartidos en ocho segmentos de ARN, que a su vez codifican para 11 o 12 proteínas con diversas funciones para el virus.[7-9]

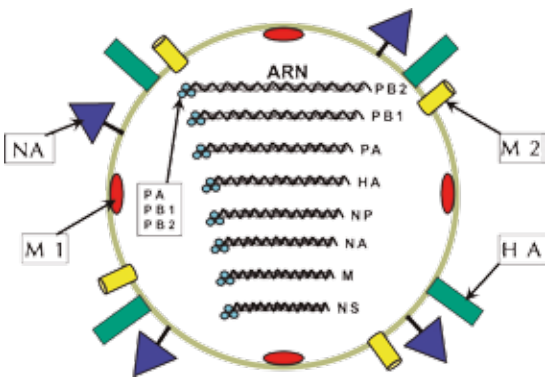

Figura 1. Esquema de la estructura general del virus de la influenza A. Las flechas indican los distintos tipos de proteínas, dentro del virus se ilustran los diferentes segmentos de ARN que codifican para las respectivas proteínas del virus. Los detalles pueden consultarse en el texto.

En el virus de la influenza tipo A, los segmentos de ARN son: el segmento llamado NS que codifica a la proteína para exportación nuclear (NEP, también conocida como NS2), y a la proteína no estructural antagonista de la respuesta viral en el huésped tipo 1 (NS1). El segmento M codifica a la proteína de matriz M1 y a la proteína M2 que es un canal de iones. Asimismo, la hemoaglutinina (HA, que es una proteína de unión a receptor), la neuraminidasa (NA, que es una enzima que degrada ácido siálico), la nucleoproteína (NP) y las proteínas PB1, PB2 y PA (que son los componentes del complejo de la polimerasa de ARN viral) son codificados por sus correspondientes segmentos génicos de ARN viral. Además, se ha identificado a una proteína conocida como N40 que se expresa del gen PB1 y cuya función aún no se conoce con exactitud. Por otro lado, algunos virus expresan una proteína proapoptósica (es decir, que induce apoptosis, también conocida como muerte celular programada) llamada PB1-F2, que es codificada por el gen PB1. Dentro del virón, cada uno de los ocho segmentos de ARN forman un complejo ARN-proteína en el que el ARN está rodeado de la proteína NP y en uno de los extremos se encuentra el complejo de la polimerasa.

Durante la infección por el virus de la influenza tipo A, la proteína HA se une a receptores celulares que contengan residuos de ácido siálico terminales (del tipo α-2,6 o α-2,3, que se encuentran en aves o humanos, respectivamente), lo que permite la entrada del virus por un proceso de endocitosis. Así, la HA es el principal blanco de

los anticuerpos en la respuesta inmunitaria del huésped y es, además, la principal proteína viral que tiene un cambio genético continuo, por lo que se ha usado como marcador en los distintos tipos de los virus de la influenza.[8,9]

Una vez que el virus ha ingresado por endocitosis, la HA se rompe por acción de proteasas intracelulares que permiten la fusión de la envoltura viral con la envoltura del endosoma celular, lo que permite la acidificación de la vesícula endocítica. El cambio de pH permite a la proteína M2 (canal de iones) activarse y acidificar el interior del virón que permite activar al complejo de proteínas unidas al ARN. El complejo de proteínas-ARN viral (que consiste en NPS y el complejo de la polimerasa con sus segmentos PB1, PB2 y PA) se libera al citoplasma de la célula y es traslocado al núcleo celular, lo que permite que la polimerasa viral inicie y mantenga el proceso de replicación del ARN viral. Los segmentos nuevos de ARN viral sintetizados por el complejo de la polimerasa son exportados fuera del núcleo hacia el citosol, en donde se efectúa la transcripción a proteínas virales que son empaquetadas en el citosol con ayuda de las proteínas virales M1 y NEP. Al mismo tiempo, la proteína NS-1 es sintetizada abundantemente para bloquear la acción del interferón, por lo que esta proteína se considera un modulador negativo de la respuesta inmunitaria del huésped. Una vez sintetizadas las proteínas virales en el citosol, éstas son empaquetadas para formar las nuevas partículas virales, que se acercan a la superficie de la membrana celular en donde sus residuos de ácido siálico son degradados por acción de la neuraminidasa (proteína NA) viral y, de esta manera, las nuevas partículas virales son liberadas de la célula e infectan otras más.[10-14]

Subtipos y nomenclatura de los virus

Los virus de la influenza se nombran taxonómicamente por un acrónimo en el que se incluye, en primer lugar, el tipo de virus (A, B o C), a continuación se indica el hospedero animal en el que se ha aislado, en caso de que la cepa no sea de origen humano; después se incluye el origen geográfico de la cepa aislada, seguido del número de laboratorio de la cepa y el año de su aislamiento, seguido entre paréntesis de la descripción antigénica del subtipo de HA y NA.[9,11-14]

Para los virus de la influenza tipo A, la proteína HA determina la antigenicidad y el tropismo según la existencia o ausencia en su genoma de sitios poligénicos de lectura y transcripción.[9,12-14] Así, en la actualidad y, de acuerdo con sus variaciones antigénicas, hay en la naturaleza 16 cepas de virus de la influenza tipo A, tomando en cuenta las variaciones en la proteína HA, y nueve cepas, tomando en cuenta a la proteína NA. En general, los subtipos de la proteína HA se clasifican en dos grupos (o linajes) basados en sus propiedades antigénicas y sus características estructurales mayores. El grupo 1 está formado por las cepas que contienen las envolturas de proteína HA tipo H1 (con sus variantes a y b) y tipo H9. A este grupo pertenece la cepa H1N1 responsable de la pandemia de 2009 en México y el mundo. El grupo 2 consiste en las cepas H3 y H7 con sus respectivas variantes (Figura 2).[9,11-14]

La evolución antigénica del virus de la influenza A ocurre debido a los cambios antigénicos que suceden en las diversas épocas del año que producen alteraciones genéticas (mutaciones) en las secuencias codificantes para las proteínas HA y NA del virus. Estos cambios en la antigenicidad del virus "retan" una inmunidad preexistente en el humano, que carece de defensa contra esta nueva cepa, por lo que puede ser responsable de una epidemia de influenza. Cambios más importantes en los subtipos de la proteína HA resultan en grandes cambios en la antigenicidad y patogenicidad del virus, lo que produce cepas de virus para las que el sistema inmunitario del huésped no está preparado, por lo que se han

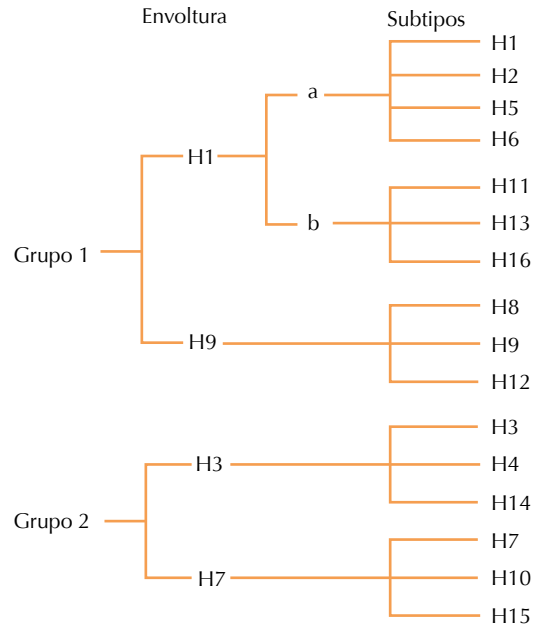

Figura 2. Esquema que ilustra las distintas subespecies del virus de la influenza A, tomando en cuenta los distintos tipos de proteínas HA.

asociado con las grandes epidemias y pandemias que han ocurrido a lo largo de la historia.[1,2,5,9]

En el caso del virus de la influenza tipo A, la proteína HA desempeña dos funciones esenciales en la infección viral: *a)* es responsable de la unión al receptor con residuos de ácido siálico que se encuentran en la superficie de la célula y *b)* determina la penetración del genoma viral a la célula al permitir la fusión de las membranas viral y celular. Además, la proteína HA es el antígeno viral más importante contra el que se dirige una parte importante de la respuesta inmunitaria del huésped, en donde el reconocimiento de los anticuerpos por la HA está sumamente correlacionado con los cambios conformacionales en los sitios antigénicos (epítopes) de la proteína. La proteína HA tiene cinco epítopes variables (A, B, C, D y E) de aproximadamente 20 aminoácidos cada uno y localizados en la superficie de la proteína HA. Asimismo, en la proteína NA (neuraminidasa) se han identificado cuatro sitios antigénicos con diversos epítopes contra los que se dirige la respuesta humoral del huésped. La NA tiende a distribuirse en la región de la envoltura del virus, por lo que ha servido como indicador antigénico y de clasificación de las diversas cepas de virus de la influenza tipo A.[15-20]

En términos generales, los virus de la influenza son nombrados tomando en cuenta varios detalles acerca de su aislamiento y composición antigénica (Figura 3). En primer lugar, se pone el tipo de virus del que se trate (tipo A, B o C), a continuación se pone el nombre del lugar o localidad de donde se aisló, seguido del código o número de cepa de donde se aisló, seguido por el año en que se identificó. Posterior a todo esto, se coloca el tipo antigénico, tomando en cuenta a las proteínas HA y NA.[15-20]

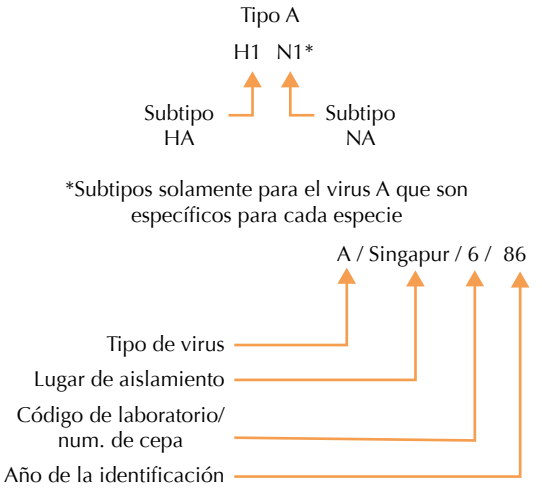

Figura 3. Nomenclatura general para el virus de la influenza. Del lado superior izquierdo se ilustra la manera en que se denotan los subtipos de acuerdo con las proteínas HA y NA. En el lado inferior derecho se ilustra un ejemplo de cómo se nombra a un virus.

En el caso de la epidemia y posterior pandemia surgida en México, la Secretaría de Salud en su manual "Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de influenza por laboratorio", en su edición 2013, menciona que el virus de la influenza que produjo tal pandemia debe nombrarse así: influenza A (H1N1)pdm09. Las siglas pdm se refieren a que se trata de la pandemia y el número 09 a que fue en 2009 cuando se diseminó en todo el país y el mundo.[15]

Reordenamiento genético

El reordenamiento genético es una forma de recombinación en donde dos o más virus de la influenza del mismo o diferente tipo coinfectan a una célula e intercambian segmentos de ARN para formar así un nuevo virus. El reordenamiento de los segmentos del genoma contribuye al aumento de la diversidad de los virus de la influenza y está asociado con la aparición de epidemias y pandemias severas en las que el genoma viral muestra importantes eventos de reordenamiento intersubtipo. Estos reordenamientos se observan cuando secuencias de diferentes segmentos de un mismo virus ocupan posiciones incongruentes en los árboles filogenéticos. Se pensaba que los reordenamientos sólo existían para las proteínas HA y NA; sin embargo, en años recientes se ha visto que estos reordenamientos pueden existir para otras proteínas internas del virus y para cepas del mismo subtipo que infectan al ser humano.[16-20]

La tasa de reordenamiento del virus ayuda a conocer acerca de la protección inmunológica cruzada, lo que es relevante en el diseño de vacunas. El reordenamiento entre cepas que pertenecen a diferentes tipos antigénicos significa que ambas infectan a una única célula, lo que significa que la protección inmunológica no es del todo completa porque el reordenamiento resulta en diferencias importantes en la estructura molecular de las proteínas del virus (principalmente HA y NA), lo que a su vez significa que existen diferentes y nuevos epítopes que el sistema inmunitario aún no ha detectado.[16-20]

En el caso de la influenza tipo A/H1N1 que produjo la pandemia de 2009, los investigadores piensan que fue el resultado de una introducción única en humanos; es decir, que se trata de un virus nuevo cuyo genoma no se había conocido previamente y que su predecesor posiblemente circulaba en cerdos sin ser detectado, lo que sugiere un reordenamiento de los linajes virales que ocurrió en cerdos años atrás, de donde surgió un precursor viral que infectó al ser humano. El análisis antigénico del virus confirmó la similitud entre este nuevo virus y el que circula en cerdos, pero con nuevos determinantes antigénicos en los que se detectó una cepa que contiene un triple reordenamiento génico en donde se presentaban marcadores del virus de la influencia aviar, porcina y humana.[9,19,21] Lo anterior se debe al gran tropismo que despliegan los virus, sobre todo en la proteína HA. En el caso de los virus de la influenza A tipo H1 y H3, sus receptores reconocen residuos α-2,6 de ácido siálico de los receptores superficiales de las células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias superiores. Además, el virus de la influenza aviar se une con receptores de células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias inferiores con residuos de galactosa con ramales α-2,3 de ácido siálico. Asimismo, en el cerdo coexisten los receptores con residuos α-2,6 de ácido siálico y residuos de galactosa con ramales α-2,3 de ácido siálico en su tráquea, por lo que los investigadores lo han propuesto como el "vaso de cultivo" para el reordenamiento genético del virus de la influenza A que generó la cepa responsable de la pandemia de 2009.[9,20-23] Sin embargo, estudios moleculares de los receptores virales demostraron que la nueva cepa de influenza A/H1N1 que produjo la pandemia de 2009 se une perfectamente a los residuos α-2,6 de ácido siálico y muy poco a los residuos de galactosa con ramales α-2,3 de ácido siálico. El virus detectado originalmente en California tiene una mutación en el gen que

codifica para la proteína HA, en donde esta proteína tiene una mutación en el lugar 225, en donde un resto de ácido aspártico está sustituido por un residuo de glicina. Se piensa que esa mutación es responsable de que la nueva cepa del virus de la influenza A sea más patógena y, por ello, haya causado mayor cantidad de muertes en todo el mundo. Asimismo, la nueva cepa pandémica aislada de pacientes mexicanos fue abreviada convencionalmente como virus A/México/INDRE 4487/2009 (H1N1), que muestra en su gen M una mutación de la serina-31 por asparragina. Una vez que la epidemia y posterior pandemia fueron un hecho comprobado, el virus se designó virus de influenza A(H1N1)pdm09. En el caso específico del ser humano, la especie porcina parece tener un papel importante como "reserva" y "caldo de cultivo" para las recombinaciones génicas que puede mostrar el virus de la influenza tipo A porque en esta especie existen receptores en las células epiteliales de las vías respiratorias que son compatibles con los subtipos de influenza A aviar y humana.[9,15,24-27]

Características clínicas de la infección

El virus de la influenza tipo A se replica en el epitelio columnar de las vías respiratorias y se trasmite de persona a persona a través de partículas de aerosol que se eliminan al estornudar, toser o hablar, así como también por contacto directo, y su periodo de contagio depende de la edad y del estado inmunitario, que puede iniciarse desde un día antes hasta cinco a siete días después de la aparición de los primeros síntomas. Una vez que ingresa al organismo, su periodo de incubación es de uno a cuatro días y el cuadro clínico se caracteriza por la aparición abrupta de los siguientes síntomas: fiebre (hasta 40º y se mantiene por un periodo no mayor a cinco días), escalofríos, cefalea, odinofagia, mialgias, anorexia y tos seca. El examen físico muestra un paciente de aspecto decaído, con rubicundez facial, conjuntivas y mucosas hiperémicas y rinorrea serosa, que refiere mialgias, anorexia y cefalea. La principal complicación pulmonar es la neumonía viral que tiene mortalidad alta y se manifiesta en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro febril. Se distingue por tos seca que luego se hace productiva, taquipnea, crépitos difusos, cianosis e insuficiencia respiratoria, lo que hace que en la radiografía de tórax se observen imágenes sugerentes de infección bacteriana. La neumonía bacteriana secundaria al proceso de infección viral es la complicación más frecuente. Esta infección bacteriana puede ser producida por neumococo, *S. aureus*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* hemolítico A y B, que tiene buena respuesta al tratamiento con antibióticos. Durante las epidemias anuales, los casos más graves y las defunciones se producen principalmente en niños, ancianos y personas debilitadas por enfermedades crónicas. Otras complicaciones respiratorias que pueden sobrevenir son: exacerbación de bronquitis agudas y cuadros de obstrucción bronquial, sobre todo en pacientes asmáticos. También se puede observar encefalitis posinfluenza, mielitis transversa, síndromes de Guillain-Barré, de Reye y de choque tóxico por infección bacteriana.[14,28-30]

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio que en la actualidad tienen sensibilidad alta. El aislamiento y cultivo del virus es la prueba considerada patrón de referencia; sin embargo, la demora en obtener resultados la hace poco práctica, por lo que se han desarrollado métodos, como la detección de proteínas virales circulantes o la detección serológica de inmunoglobulinas específicas. Sin embargo, en la actualidad se utiliza la detección de ácidos nucleicos virales mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y de punto final. Estas técnicas detectan la existencia de los ácidos nucleicos virales que se encuentran en las muestras de exudado faríngeo, nasofaríngeo o lavado bronquial, que se toman en las primeras 72 horas de iniciados los síntomas en el paciente ambulatorio y hasta siete días en el paciente grave y, cuando se trata de muestra

cadavérica, en biopsia pulmonar incluso después de siete días de iniciados los síntomas.[15]

Enfermedad infecciosa emergente y virus de la influenza A/H1N1: repercusiones

El término enfermedad infecciosa emergente define una enfermedad de origen infeccioso conocido o desconocido, cuya incidencia en humanos ha aumentado en las últimas dos décadas o amenaza con aumentar en un futuro próximo. La definición de "enfermedad emergente" la usaron por primera vez en 1981 Krause y Lederberg para describir a las enfermedades que incrementan su incidencia, efecto, distribución geográfica o rango de huéspedes y que pueden ser causadas por patógenos ya conocidos o nuevos o que han cambiado recientemente su manifestación clínica. Asimismo, el término "enfermedad reemergente" se aplica cuando una enfermedad ya tiene una ocurrencia histórica elevada en un determinado tiempo, pero no es significativo, y en un determinado momento su incidencia se eleva a niveles significativos por arriba de esa ocurrencia histórica. Los progresos en el campo de la epidemiología han reconocido a varios factores que inciden de manera directa o indirecta en el surgimiento de una enfermedad infecciosa emergente. Estos factores a veces pueden ser confusos porque tienden a traslaparse o combinarse entre sí; sin embargo, en un lugar donde existe una enfermedad infecciosa endémica, los factores más importantes para la aparición de una enfermedad emergente son los relacionados con el agente patógeno, el huésped, el vector y el medio ambiente.[31-35]

El factor más importante para la aparición de una enfermedad infecciosa emergente está relacionado directamente con el agente patógeno, que puede: *a)* evolucionar de un organismo patógeno existente, *b)* "inocularse" como un nuevo agente patógeno en una región donde previamente no existía, *c)* desarrollarse como una infección provocada por un patógeno ya existente entre la población, pero que por su naturaleza esporádica no era detectada, *d)* "resurgir" como una infección por un agente patógeno ya conocido que en un momento dado aumenta los índices de incidencia dentro de la población, cuando previamente habían declinado, *e)* surgimiento como agente patógeno nuevo. Es probable que las mutaciones en organismos patógenos que infectan al ser humano y que son trasmitidas a nuevas generaciones de patógenos sean el mecanismo principal por el que puede ocurrir una enfermedad emergente, porque esa mutación puede repercutir positivamente en la patogenicidad o en sus mecanismos de trasmisión.[33-36]

De acuerdo con lo anterior, la cepa de virus de la influenza tipo A/H1N1 que ocasionó la pandemia en 2009 y que inicialmente se detectó en abril de ese año en California, Estados Unidos, y posteriormente en México, es una enfermedad infecciosa emergente ocasionada por una nueva cepa de virus de la influenza tipo A/H1N1 y es el resultado de un triple reordenamiento genético que le permitió expandirse a todo el mundo con gran rapidez. Este nuevo tipo de virus contiene la combinación de segmentos de genes que no se habían detectado, aislado ni reportado en cerdos o humanos. Esta nueva combinación de genes son el resultado de un reordenamiento de genes del virus de la influenza A detectada en cerdos de Norteamérica, la influenza de cerdos de Asia-Europa, la influenza humana y la influenza aviar que no es del tipo H5. Este nuevo virus se aisló en humanos durante la pandemia y su composición genética es prácticamente homogénea con sólo mínimas diferencias de hasta cinco aminoácidos entre las diferentes cepas detectadas.[18,37,38]

En abril de 2009 se detectó la nueva cepa del virus de la influenza A/H1N1 y en octubre de ese mismo año, la ONU reportó como enfermas a cerca de medio millón de personas en todo el mundo y cerca de 5,000 muertes en 195 países. Por desgracia, muchos países en desarrollo no tenían (y siguen sin tener) los recursos técnicos

y laboratorios especializados necesarios para detectar esta nueva cepa, por lo que las cifras pudieron ser aún mayores. Lo anterior se complica si se toma en cuenta que no todas las personas que son infectadas con el H1N1 padecen la enfermedad y algunos manifiestan únicamente síntomas que hacen sospechar un problema catarral.[18,37,38]

En México, la epidemia tuvo su inicio en el poblado La Gloria (ubicado cerca de una granja porcícola), perteneciente al municipio de Perote, en el estado de Veracruz. El primer caso clínico detectado fue un niño de cinco años de edad, quien se recuperó totalmente. En abril, la OMS solicitó información del brote en Veracruz mientras que en el estado de Oaxaca fue hospitalizada una mujer con el diagnóstico de pulmonía grave y falleció al día siguiente. En términos clínicos se sospechó la posible existencia de un coronavirus neumotropo y virulento (SARS). Sin embargo, en ese mismo mes se reportó que los casos diagnosticados en California fueron causados por un virus porcino (swine) H1N1 y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la Secretaría de Salud (SS) informó también que, en el área de urgencias, ingresaban casos de neumonías graves registradas en adultos jóvenes, que mostraron que en ellos coexistían los virus A (H1N1) y H3N2. El Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) no identificó al nuevo virus por carecer de los protocolos de estudio de patógenos emergentes y se pensó que eran "cepas estacionales" ya conocidas. Para finales de ese mes, la Secretaría de Salud, a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), lanzó una alerta epidemiológica luego de realizar un recorrido por 23 hospitales públicos y privados de la Ciudad de México y tener identificados 120 casos ingresados por cuadros neumónicos graves y cinco personas fallecidas por esa causa. El inicio de la epidemia por el virus de la influenza A/H1N1 en México fue accidentado y difícil. En primer lugar, el INDRE trabajaba prácticamente sin recursos y técnicamente desactualizado, en donde la vigilancia epidemiológica es su actividad principal. El Laboratorio Nacional de Referencia tiene un papel indiscutible; sin embargo, la falta de infraestructura y equipos necesarios para procesar las numerosas muestras biológicas obligaron al gobierno federal a solicitar ayuda de organismos internacionales, como la ONU y la OMS.[18,37,38]

Las repercusiones inmediatas de la epidemia se notaron principalmente en el sector económico, a través de la Secretaría de Turismo, que reportó disminución de 35% en el transporte terrestre nacional y mayor a 50% en la Ciudad de México, en donde la cancelación de corridas de autobús, vuelos nacionales e internacionales, así como la clausura de puertos marítimos de destinos vacacionales nacionales e internacionales fueron comunes. De manera recíproca, varios países del mundo cancelaron sus viajes a nuestro país, restringieron o cancelaron los vuelos procedentes de México y sometieron a revisiones médicas muy meticulosas a los viajeros mexicanos. La caída en los niveles de ocupación hotelera nacional fue de 62% en comparación con el mismo periodo de 2008. La pandemia se extendió primeramente en Norteamérica, Europa Occidental, Centro y Sudamérica, países con los que México mantiene intercambio humano y comercial extenso y continuado, por lo que, para mayo de 2009, la OMS reconoció 4,379 contagiados en 29 países, con 49 defunciones.[38]

En México, la industria turística ocupa el cuarto lugar como generador de divisas, por lo que el efecto más inmediato en la economía de nuestro país fue la afectación del sector turístico, que reportó un estimado de 10 millones de dólares en pérdidas en el primer mes de haberse declarado la emergencia epidemiológica. Asimismo, la alerta sanitaria provocó compras de pánico en todo el país, lo que provocó el incremento en los precios de la canasta básica con disminución importante del producto interno bruto nunca vista en los últimos 15 años.[38]

En el Sector Salud, el entonces director del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) aseguró que la epidemia generó gastos adicionales por 600 millones de pesos y que la adquisición de antivirales costó 434 millones, además de los materiales necesarios para protección del personal y atención de los enfermos graves, y por pagos de horas extra al personal se gastaron 68 millones. Además, el IMSS dejó de recaudar 800 millones de pesos y 213 mil trabajadores que fueron dados de baja dejaron de pagar cuotas.[38]

En el aspecto social y educativo, la epidemia provocó una toma de conciencia jamás vista en nuestro país respecto a una enfermedad infectocontagiosa. En mayo de 2009, la Secretaría de Salud recomendó que se limpiaran y desinfectaran todas las escuelas del país, también se aplicó un cuestionario y filtro sanitario que obliga al lavado de manos. La Gaceta Oficial del Distrito Federal publicó los requisitos sanitarios mínimos para restaurantes y establecimientos públicos, en donde se señala el uso obligatorio de cubrebocas para meseros y empleados; mientras que en los actos públicos se recomienda guardar una distancia de 2.2 m entre cada asistente y evitar el saludo de beso o de mano. Se aplicaron medidas de distanciamiento social de manera temprana (cierre de escuelas, iglesias, actividades deportivas, etc.). Asimismo, debido a que inicialmente el virus se denominó como porcino, esto provocó enormes pérdidas económicas en el comercio internacional porque varios países cerraron las puertas a la compra de carne de puerco de origen mexicano, mientras que en nuestro país el consumo nacional interno de productos porcinos cayó cerca de 50% y 30% de los trabajadores de la industria porcícola fue despedido.[38]

Prevención y control

Para la prevención y control de la infección por el virus de la influenza A es de gran utilidad la aplicación de vacunas y la administración de fármacos antivirales; siempre y cuando estén disponibles. De cualquier manera, en los países en desarrollo es probable que sus habitantes y sus gobiernos no estén preparados adecuadamente para contener la pandemia porque las vacunas y los medicamentos antivirales no se encuentran en cantidades suficientes para atender a la población; también puede ser que el virus haya adquirido resistencia a los fármacos, además de que la producción de una vacuna contra la nueva cepa del virus puede tardar meses en desarrollarse, lo que le da al virus tiempo suficiente para diseminarse de manera global y colapsar los sistemas económico y de salud.[38-40]

En cuanto a los fármacos antivirales, se han administrado al menos dos tipos de éstos contra el virus: inhibidores del canal de iones e inhibidores de la neuraminidasa. Entre los inhibidores del canal de iones están los derivados de la amantadina (hidrocloruro de amantadina y rimantadina); sin embargo, los virus de la influenza A desarrollan rápidamente resistencia contra este tipo de fármacos. Asimismo, de los inhibidores de neuraminidasa, los más prescritos son oseltamivir y zanamivir, para los que se reporta una tasa baja de resistencia viral. Además, se han desarrollado nuevos medicamentos que tienen su acción como inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo, peramivir y CS-8958), o que actúan como análogos de nucleótidos al interferir con la actividad de la polimerasa viral (por ejemplo, el medicamento conocido como T-705).[38-40]

En el caso de la vacunación, el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra un componente del virus es un camino prometedor; sin embargo, aún está en desarrollo experimental. Asimismo, la aplicación de vacunas a partir de virus inactivados se ha usado durante décadas y tiene eficacia de 60 a 80% para prevenir la infección viral. Sin embar-

go, en los últimos tiempos se han desarrollado vacunas con virus atenuados que tienen la ventaja de manejar virus estacionales y tener mejores resultados de protección en comparación con las vacunas de virus inactivados porque activan al sistema inmunitario humoral y celular del receptor.[38-40] Por último, en la actualidad se desarrollan vacunas a partir de virus genéticamente modificados de manera que puedan generar vacunas más eficaces, específicas y con alto poder de protección. Desafortunadamente, este tipo de desarrollo tecnológico es muy costoso, por lo que su implementación está restringida a países económicamente fuertes y los países en desarrollo (como México) no tienen los recursos suficientes para su implementación.[38-40]

CONCLUSIONES

A pesar de que mucho se ha investigado acerca del virus de la influenza, aún existen varias preguntas que no han podido contestarse y cuyas respuestas es fundamental conocer para que las naciones puedan contener un brote epidémico o pandémico. Por ejemplo, ¿cuáles son los factures que determinan la trasmisión interespecie del virus?, ¿cuáles son los mecanismos exactos que determinan la variabilidad genética del virus?, ¿cuáles son los mecanismos moleculares que hacen que una cepa de virus tenga mayor virulencia y se disemine rápidamente?

Desde el punto de vista científico, en la actualidad se tiene la gran ventaja de vigilar en tiempo real los cambios moleculares-genéticos del virus, lo que a su vez permite vigilar su desarrollo y diseminación en un momento y lugar determinados y observar los factores que determinan su patogenicidad y trasmisibilidad. Todo lo anterior requiere un gran esfuerzo de laboratorios especializados, que a su vez requieren recursos financieros suficientes para trabajar en los aspectos preventivos de vigilancia epidemiológica y en el desarrollo de vacunas y medicamentos específicos, sin olvidar el gran esfuerzo que representa la tipificación molecular del virus. De esta manera, el desarrollo de nuevos antivirales y vacunas puede ser la pauta para detener y controlar un brote por virus de la influenza y así evitar, en lo posible, la afectación a los sistemas económicos, pero sobre todo, a la salud de la población.

Agradecimientos

El Dr. José Gutiérrez Salinas y el Dr. Paul Mondragón Terán agradecen el apoyo del Programa de Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE (Clave E015). La Dra. Liliana García Ortiz agradece el apoyo del CONACyT (Fondo Sectorial en Salud; Salud 2012-01-181582).

REFERENCIAS

1. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005;352:1839-1842.
2. Taubenberger JK, Morens D. 1918 influenza: The mother of all pandemics. Emerg Infect Dis 2006;12:15-22.
3. Kilbourne ED. Influenza pandemic of the 20th Century. Emerg Infect Dis 2006;12:9-14.
4. Swayne DE. Avian influenza. In: Foreign animal diseases. Boca Raton, FL: United States Animal Health Association, 2008;137-146.
5. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemic, warnings from current incidents. Nature Rev Microbiol 2005;3:591-600.
6. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992;56:152-179.
7. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. Nature Rev Microbiol 2004;2:909-914.
8. Lade KS, Sawant SD, Singh MC. Review on influenza with special emphasis on swine flu. Int J Curr Pharm Res 2011;3:97-107.
9. Medina RA, García-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. Nature Rev Microbiol 2011;9:590-603.
10. Watanabe T, Watanabe S, Kawaoka Y. Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. Cell Host Microbe 2010;7:427-439.
11. Mehle A, Doudna JA Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:21312-21316.

12. Wan H, Perez DR. Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses. Virology 2006;346:278-286.
13. Russell RJ, Stevens DJ, Haire LF, Gamblin SJ, Skehel JJ. Avian and human receptor binding by hemagglutinins of influenza A viruses. Glycoconj J 2006;23:85-92.
14. Writing Committee of the Second World Health Organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med 2008;358:261-273.
15. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de influenza por laboratorio. Influenza-RNLSP/InDRE Version Num. 01, 2013;1-152.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:467-470.
17. Narain JP, Bhatia R. Influenza A (H1N1): Responding to a pandemic threat. Indian J Med Res 2009;129:465-467.
18. Narain JP, Kumar R, Bhatia R. Pandemic (H1N1) 2009: epidemiological, clinical and prevention aspects. Natl Med J India 2009;22:242-247.
19. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science 2009;325:197-201.
20. Goñi-Mazzitelli N. Variabilidad genética y evolución molecular del virus de la influenza A en Uruguay. Tesis doctoral. Universidad de la República, Pedeciba Biología, Opción Microbiología, 2011;9-83.
21. Smith GJ. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature 2009;459:1122-1125.
22. Ito T, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. J Virol 1998;72:7367-7373.
23. Shinya K, et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature 2006;440:435-436.
24. Soundararajan V, et al. Extrapolating from sequence–the 2009 H1N1 'swine' influenza virus. Nat Biotechnol 2009;27:510-513.
25. Chen LM, et al. Receptor specificity of subtype H1 influenza A viruses isolated from swine and humans in the United States. Virology 2011;412:401-410.
26. Childs RA, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. Nat Biotechnol 2009;27:797-799.
27. Russell RJ, Stevens DJ, Haire LF, Gamblin SJ, Skehel JJ. Avian and human receptor binding by hemagglutinins of influenza A viruses. Glycoconj J 2006;23:85-92.
28. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. Emerg Infect Dis 2006;12:1657-1662.
29. Nelson MI, Holmes EC. The evolution of epidemic influenza. Nature Rev Genet 2007;8:196-205.
30. Talledo M, Zumaeta K. Los virus influenza y la nueva pandemia A/H1N1. Rev Peru Biol 2009;16:227-238.
31. Daszak P, Cunningham AA. Anthropogenic change, biodiversity loss, and a new agenda for emerging diseases. J Parasitol 2003;89:37-41.
32. Brown, C. Emerging zoonoses and pathogens of public health significance–an overview. Rev Sci Tech 2004;23:435-442.
33. Stramer SL, Hollinger FB, Katz ML, Kleinman S, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. Transfusion 2009;49:1-29.
34. Yale G. Bhanurekha V, Ganesan PI. Anthropogenic factors responsible for emerging and re-emerging infectious diseases. Current Sci 2013;105:940-946.
35. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis 1995;1:7-15.
36. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. Emerging infections: a perpetual challenge. Lancet Infect Dis 2008;8:710-719.
37. WHO. Pandemic (H1N1) 2009-update. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009.
38. Carrada Bravo T. Avances recientes en el diagnóstico, epidemiología y prevención de la influenza. Revisión crítica. Rev Mex Patol Clin 2010;57:4-53.
39. Osores FP, Gómez JB, Suárez LO, Cabezas CS, et al. Un nuevo virus A/H1N1, una nueva pandemia: influenza un riesgo permanente para una humanidad globalizada. Acta Med Per 2009;26:97-130.
40. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature 2009;459:931-939.