

Historia del virus de la influenza

¿Es la influenza una enfermedad emergente?

Por: Juan Francisco Contreras Cordero,
Claudia Bernardette Plata Hipólito

Introducción

La influenza es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos remotos. Su nombre tiene sus orígenes en la época medieval con la creencia popular de que las estrellas tenían una fuerte influencia sobre la salud de las personas. Las frecuentes epidemias de carácter respiratorio fueron decisivas para que el término influenza se consolidara entre la población. Hoy en día es el agente responsable de esta enfermedad es un virus que en su nombre mantiene el término acuñado para la enfermedad, el virus de la influenza (Figura 1).

Cada año durante las temporadas de otoño e invierno aparecen brotes epidémicos por este virus en lo que se denomina influenza estacional, produciendo cerca de 300,000 muertes por año alrededor del mundo. En ocasiones los brotes epidémicos se convierten en epidemias y/o pandemias que aparecen en lapsos de una o unas pocas décadas entre una y otra. Diversos estudios han dejado de manifiesto que la conjunción de factores como la presencia del agente infeccioso y la predisposición genética, fisiológica o inmunológica de las personas son las causas principales para la aparición de un brote epidémico. Si a lo anterior se presentan otras características como el aumento en la patogenicidad, la facilidad de transmisión del agente infeccioso y condiciones ambientales favorables, el brote epidémico puede convertirse en epidemia o pandemia. Desde 1500 a la fecha, la humanidad ha padecido aproximadamente 14 pandemias, seis de las cuales se registraron en los años 1889, 1918, 1957, 1968, 1977 y 2009 (Kilbourne *et al.*, 2006; Taubenberger y Morens, 2006; Jhung *et al.*, 2011). Ello da indicio de la capacidad del virus para mantenerse inactivo por largos períodos hasta que se dan las condiciones de emerger y diseminarse de forma masiva.

Descubrimiento del virus de la influenza

Durante la pandemia de 1918, se reportaron casos de influenza al mismo tiempo en humanos y en cerdos y desde entonces quedó claro que el virus de la influenza circula principalmente entre reservorios animales pero con el potencial para adaptarse e infectar a la población humana. Esta pandemia azotó a la población mundial cobrando cerca de 50 millones de vidas. En ese entonces, la comunidad médica y científica no conocía aún el verdadero culpable de esta enfermedad. A finales del siglo XVIII se relacionó una bacteria con la influenza, a la cual denominaron “bacilo de la influenza” y que inclusive se utilizó para preparar una vacuna durante la pandemia de 1918 (Leary *et al.*, 1918). Naturalmente, esta vacuna no fue efectiva y creó dudas sobre el verdadero agente causal de esta enfermedad (Jordan *et al.*, 1930). Fue en 1931 cuando se dieron los primeros pasos para encontrar al verdadero culpable. No fue sino hasta 1931 cuando se utilizó con éxito material filtrado (que retie-

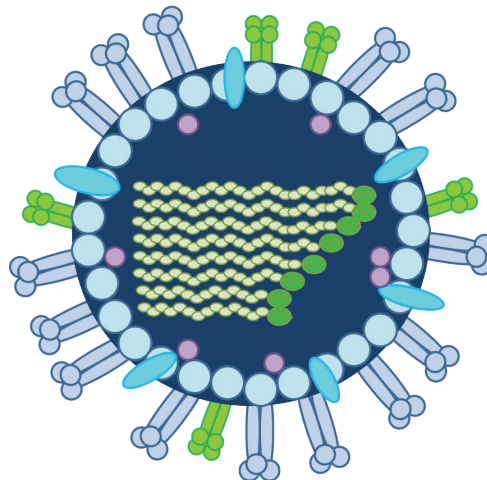


Figura 1. Esquema del virus influenza

ne bacterias) de cerdos con la enfermedad de la influenza en la reproducción de la sintomatología en cerdos sanos (Shope *et al.*, 1931) y fue en 1933 cuando se reproduce la enfermedad en hurones, utilizando material filtrado de pacientes con influenza (Smith *et al.*, 1933). Además, la observación de que hurones que previamente tuvieron contacto con el virus humano no mostraban completa inmunidad al virus del cerdo mostró indicios de una evolución diferente de este virus en los dos hospederos, lo que a la postre fue la base para comprender la alta variabilidad genética que presenta el virus de la influenza.

Poco tiempo después quedó confirmado que estos virus filtrables son los responsables respectivamente de la influenza humana y porcina (Shope *et al.*, 1934, Francis *et al.*, 1934). Para 1953 un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud sugirió que el virus influenza podría ser clasificado en tres grupos, denominados Influenza A, Influenza B e Influenza C tomando como base a los antígenos presentes en las ribonucleoproteínas del virus. Posteriormente, se estableció la prueba de inmunodifusión doble como una técnica universal para determinar antígenos de grupo y clasificar los diferentes aislados de virus que hasta esa fecha se habían detectado (Beard *et al.*, 1970). De esta forma, la nucleoproteína (NP) asociada al genoma y la proteína de matriz (M) son las proteínas responsables de presentar antígenos de grupo del virus de la influenza. Actualmente, el análisis de los genes de estas proteínas dan evidencia de un nuevo tipo del virus de la influenza circulando en ganado bovino y cerdo, el cual se ha llamado virus Influenza D (Figura 2). (Yu *et al.*, 2014; Collin *et al.*, 2015).

Con estos métodos de detección, pronto quedó evidenciado que el virus de la influenza circula además de los humanos, en múltiples hospederos animales como aves, equinos y cerdos. Actualmente existen múltiples evidencias de su circulación en diferentes especies de mamíferos y aves tanto terrestres como acuáticas.

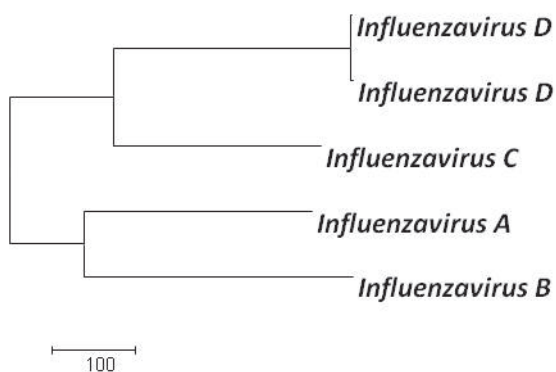


Figura 2. Análisis filogenético del gen NP del virus de influenza A, B, C y D.

Emergencia de subtipos del virus de la influenza

Con el advenimiento de pruebas inmunológicas de diversos tipos como neutralización cruzada, inhibición de la hema-

glutinación, fijación de complemento y absorción de anticuerpos rápidamente se acumuló evidencia mostrando que habían también diferencias antigénicas significativas entre las cepas del virus Influenza A (Hirst *et al.*, 1941, Friedewald *et al.*, 1944). Desde 1940, Hirst (1942) observó que los virus influenza tenían la capacidad de aglutinar glóbulos rojos, por lo que deberían de tener una proteína con esta actividad, lo que a la postre sería conocida como la hemaglutinina viral. Además, notó que a 37°C se perdía la capacidad del virus de aglutinar y se dispersaban los glóbulos rojos. Esta observación dio indicios de una actividad que destruía al receptor de la hemaglutinina. Eventualmente esta actividad fue identificada como la neuroaminidasa viral (WHO, 1971). Hoy en día es claro que el virus de la influenza presenta dos proteínas de superficie; la hemaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N), con características inmunológicas distintas ya que pasan por procesos independientes de variación antigénica y circulan en humanos y diferentes especies animales (WHO, 1980). Estas dos proteínas son las principales responsables de la variabilidad del virus y se convirtieron en la base para la clasificación del virus influenza A en subtipos. Estos subtipos se denominan con números arábigos tanto para la hemaglutinina como para la neuroaminidasa. A la fecha se han descubierto 18 hemaglutininas y 11 neuroaminidasas. Las aves acuáticas son los reservorios naturales de 16 de las hemaglutininas y 9 neuroaminidasas, mientras que las hemaglutininas 17 y 18 y neuroaminidasa 10 y 11 solo se han encontrado en murciélagos (Figura 3). Aunque cada virus de la influenza se describe como tipo A, B o C de acuerdo a los antígenos internos ya mencionados, la combinación de hemaglutininas y neuroaminidasas da lugar a una clasificación dual denominada subtipo; por ejemplo influenza A H2N2. De esta forma las cepas aisladas de murciélagos corresponden a los subtipos H17N10 y H18N11 (Tong *et al.*, 2012, Tong *et al.*, 2013). Un aspecto que se ha observado a través del tiempo es que la introducción de un subtipo a una comunidad tiene el potencial de producir epidemias o pandemias debido a la poca o nula inmunidad a ese subtipo.

Aunque hoy en día se ha detectado influenza en múltiples especies animales, las cepas prototipo fueron aisladas de cerdos, humano, aves, caballos y últimamente murciélagos. En cerdos circulan los subtipos de hemaglutininas H1 y H3 así como las neuroaminidasas N1, N2 y N3 principalmente en combinaciones H1N1, H1N2 y H3N2 la influenza clásica porcina está representada por el subtipo H1N1 que fue el subtipo que circuló en cerdos durante la gran pandemia de 1918. Observaciones en ese entonces de que la infección en el cerdo apareció en los Estados Unidos, Hungría y China poco tiempo después de su aparición en humanos, así como de recientes estudios de secuencia del gen de la hemaglutinina, indican la probabilidad de que en 1918 el subtipo H1N1 de cerdos fuera adquirido directamente de los humanos. No obstante, independientemente de quien fue el transmisor del virus, pronto quedó demostrado la circulación en las especies animales ya mencionadas (Taubenberger *et al.*, 1997).

El subtipo H1N1 ha sido de gran impacto en salud huma-

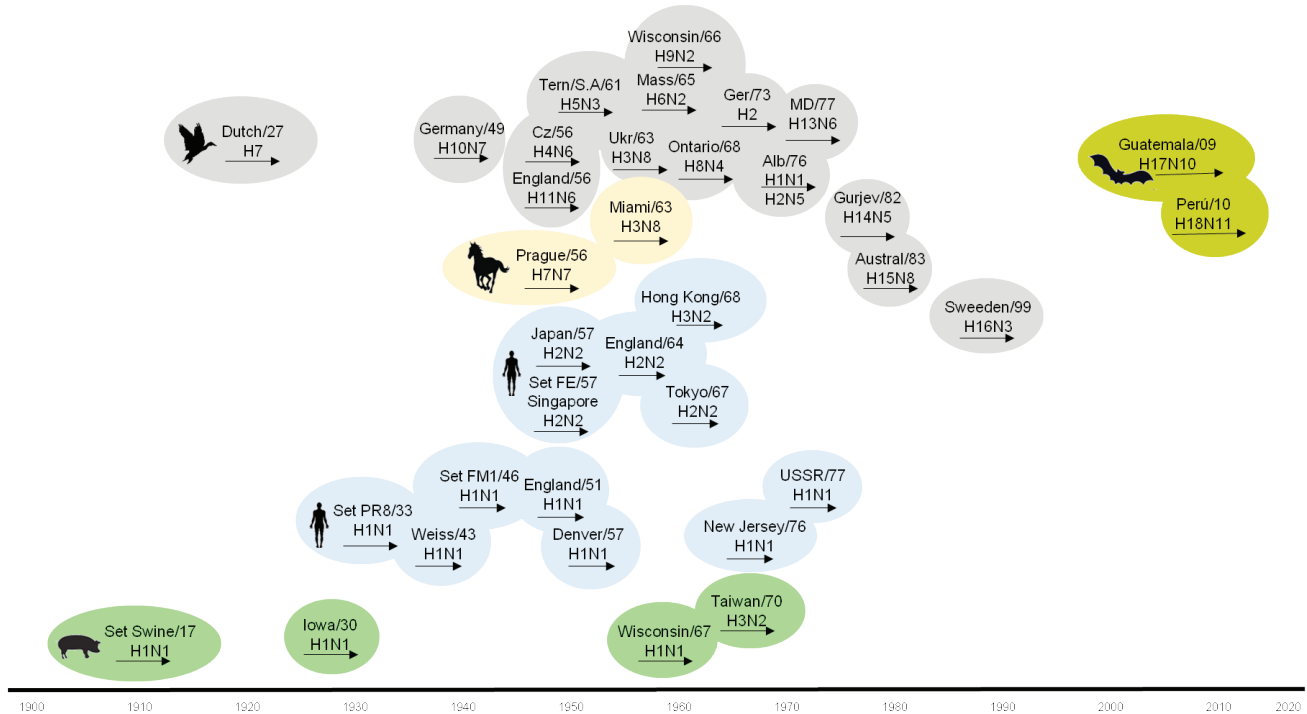


Figura 3. Subtipos de cepas de influenza A detectados en humanos y diferentes especies animales a través del tiempo.

na. Después de su primera detección, se siguió detectando hasta la década de los 50s en el siglo XX, desapareciendo por más de 20 años y nuevamente detectado en 1977. Un aspecto interesante es que afectó principalmente a jóvenes menores de 27 años, los cuales no contaban con exposición previa al virus y por lo tanto no tenían inmunidad hacia este subtipo viral. Estos virus continuaron circulando con pocos cambios antigénicos hasta 1995.

Tropismo del virus de la influenza

El aislamiento del virus de la influenza de varios reservorios condujo a un conocimiento importante, la identificación de los receptores celulares responsables de la infección. Se demostró que estos receptores son glicoproteínas y que en su composición incluyen a un monosacárido ácido denominado ácido sálico o ácido N-acetil neuroamínico. El virus de la influenza puede adherirse a una molécula de ácido siálico que esté a su vez unido a una galactosa a través del enlace α -2,3 o α -2,6 ácido siálico-galactosa. En el humano, en el epitelio respiratorio predomina el enlace α -2,6, y en las aves está presente el enlace α -2,3 en el epitelio intestinal, mientras que en el epitelio de la tráquea del cerdo se encuentran ambos enlaces (Figura 4). La presencia de ambos tipos de receptores en los cerdos, los hace susceptibles a infecciones simultáneas con cepas aviarias y humanas y por lo tanto una especie importante en el surgimiento de cepas recombinantes.

Pandemias

La historia de las epidemias y pandemias de la influenza tie-

nen su origen en la capacidad del virus de establecer rearrreglos o combinaciones de genes durante las co-infecciones. Por ejemplo, hoy en día, existe evidencia de que el subtipo H2N2 responsable de la pandemia asiática de 1957 fue una combinación del subtipo H1N1 con una cepa de influenza de origen aviar. Este nuevo subtipo adquirió los segmentos génicos aviarios que codifican para la hemaglutinina, la neuraminidasa y la subunidad PB1 de la polimerasa (Scholtissek et al., 1978; Kawaoka et al., 1989) y mantuvo los otros genes de la cepa H1N1. Es decir, cambió sus antígenos de superficie por lo que no existía inmunidad hacia ellos. Después de un plazo de dos años el subtipo H2N2 circuló de manera estacional y esporádica, desapareciendo por completo 11 años después cuando apareció la nueva cepa H3N2 en la pandemia de Hong Kong en 1968. Esta nueva cepa surgió como producto de un rearrreglo de la cepa circulante entre humanos H2N2 y un virus aviar. La combinación de segmentos permitió que el subtipo H3N2 tuviera una nueva hemaglutinina (H3) y una subunidad PB1 adquiridas

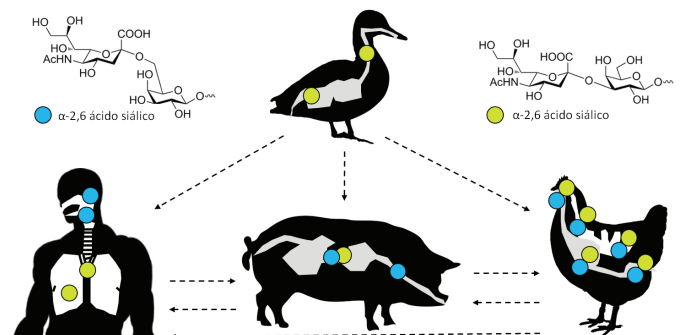


Figura 4. Receptores presentes en el humano y en diferentes especies animales que promueven el surgimiento de nuevas combinaciones de subtipos.

del linaje aviar, mientras que de los seis segmentos restantes la neuroaminidasa pertenecían a la N2 del subtipo H2N2 mientras que los cinco restantes pertenecían al linaje H1N1 del virus pandémico de 1918 los cuales habían permanecido en el subtipo H2N2 desde 1957. Hoy en día los subtipos H3N2 y H1N1 se mantienen co-circulando de manera endémica generando co-infecciones, incluyendo al subtipo H1N2 con apariciones esporádicas.

Vacunas

Desde el descubrimiento del virus influenza, se hizo evidente la necesidad de desarrollar una vacuna. Sin embargo la alta variabilidad genética y antigénica de las cepas circulantes es un factor que ha impedido el desarrollo de una vacuna universal eficaz contra todos los subtipos. Por este motivo, la vigilancia epidemiológica de los subtipos circulantes se convirtió en una necesidad para el desarrollo de nuevas vacunas en la prevención de nuevas epidemias y pandemias. La primera vacuna desarrollada contra el virus de la Influenza A se realizó en Rusia en 1936 y se utilizó para tal propósito un virus “atenuado” producido en huevo embrionado. La atenuación de la cepa se obtuvo propagando al virus con al menos 30 pasajes en huevo embrionado (Smorodintseff *et al.*, 1936). Sin embargo, el riesgo de utilizar una cepa atenuada con potencial para revertir al estado silvestre estimuló el desarrollo de las denominadas vacunas “inactivadas” donde a través de soluciones químicas se realiza la desnaturalización de la partícula viral, obteniendo una suspensión del virus sin capacidad de replicación. La primera de estas vacunas se reportó 1945 con la cepas PR8 (H1N1) del virus influenza A y la cepa Lee del virus influenza B previamente propagadas en huevo embrionado e inactivadas con formalina (Francis *et al.*, 1945). La vacuna mostró una efectividad cercana al 70%, superando a sus predecesoras (Salk *et al.*, 1945). Sin embargo, el conocimiento de que nuevas cepas pueden emerger a través de diferentes mecanismos de mutación (mutaciones puntuales y rearrreglos génicos) hace necesario la introducción de constantes cambios en el diseño de la vacuna de la influenza para poder adaptarla a las nuevas cepas en circulación. Esta situación se evidenció con la emergencia de la cepa H1N1 en 1978, por lo que la actualización de la vacuna se realizó con un arreglo trivalente de las cepas A/H1N1, A/H3N2 y tipo B/Lee (Hannoun, 2013). En la actualidad, de acuerdo a las recomendaciones del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, 2016), se cuenta con una vacuna tetravalente que incluye dos cepas de Influenza tipo A (A/H1N1 y A/H3N2), así como dos cepas del Influenza tipo B (B/Victoria y B/Yamagata).

Conclusión

No cabe duda de que el virus de la influenza tiene un alto grado de potencial para combinar y rearrreglar sus genes durante las co-infecciones. Este potencial conlleva a una forma más efectiva de transmisión y patogenicidad en humanos y animales. Los últimos eventos zoonóticos registrados en

Asia con los subtipos H5, H7 y H10 evidencian la facilidad con la que estos virus se adaptan a nuevas especies (Joseph *et al.*, 2016). El estudio de los mecanismos que estos virus utilizan para traspasar la barrera de especies, adaptarse de forma efectiva en un nuevo hospedero, así como los factores involucrados en el aumento de la patogenicidad del virus serán clave para coadyuvar en la elaboración de estrategias de prevención y control. Bajo este panorama, es claro que la influenza sigue siendo una enfermedad con potencial de emerger nuevamente como un virus pandémico.

Referencias

1. Beard, C. W. 1970. Demonstration of type-specific influenza antibody in mammalian and avian sera by immunodiffusion. *Bulletin of the World Health Organization*. 42:779-785.
2. Centers for Disease Control and Prevention. What you should know for the 2015-2016 Influenza season. Year: 2016. URL: <http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2015-2016.htm>
3. Chu, C., Dawson, I., Elford W. 1949. Filamentous forms associated with newly isolated influenza virus. *Lancet*. 1:602-602.
4. Collin, E.A., Sheng, Z., Lang, Y., Ma, W., Hause, B., Li, F. 2015. Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in cattle. *Journal of virology*. 89:1036-1042.
5. Elford, W. J., Andrewes, C. H., Tang, F. T. 1936. The sizes of the viruses of human and swine influenza as determined by ultrafiltration. *British journal of experimental pathology*. 17:51-53.
6. Francis, T. 1934. Transmission of influenza by a filterable virus. *Science*. 16:457-459.
7. Francis, T., Salk, J.E., Pearson, H.E., Brown, P.N. 1945. Protective effect of vaccination against induced influenza A. *Journal of clinical investigation*. 24:536-546.
8. Friedewald, W. 1944. Qualitative differences in the antigenic composition of influenza a virus strains. *Journal of experimental medicine*. 79: 633-647.
9. Hannoun, C. 2013. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Vaccines*. 12:1085-1094.
10. Hirst, G.K. 1942. Adsorption of influenza hemagglutinins and virus by red blood cells. *Journal of experimental medicine*. 76: 195-209.
11. Hirst, G.K. 1941. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *Journal of experimental medicine*. 75: 49-64.
12. Jhung, M.A., Swerdlow, D., Sonja, J., Olsen, S.J., Jernigan, D., Biggerstaff, M., Kamimoto, L., Kniss, K., Reed, C., Fry, A., Brammer, L., Gindler, J., Gregg, W.J., Bresee, J., Finelli, L. 2011. Epidemiology of 2009 pandemic Influenza A (H1N1) in the United States. 2011. *Clinical of infectious disease*. 52: 13-26.
13. Jordan, E.O. 1930. What we know of influenza and how we may add to our knowledge. *American journal of public health*. 20: 130-136.
14. Kawaoka, Y., Krauss, S., Webster, R. 1989. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in

the 1957 and 1968 pandemics. *Journal of virology*. 63:4603-4608.

15. Kilbourne ED. 2006. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerging Infectious Diseases*. 12:9-14

16. Leary, T. 1918. The use of influenza vaccine in the present epidemic. *American journal of public health*. 8:754-755.

17. Masoodi, T.A., Shaik, N.A., Shafi, G., Munshi, A., Ahmed, A.K., Masoodi, Z.A. 2011. Comparative analysis of hemagglutinin of 2009 H1N1 influenza A pandemic indicates its evolution to 1918 H1N1 pandemic. *Gene*. 491:200-204.

18. Medina, R.A., García-Sastre, A. 2011. Influenza A viruses: new research developments. *Nature*. 9:590-603.

19. Salk, J.E., Pearson, H.E., Brown, P.N., Francis, T. 1945. Protective effect of vaccination against induced influenza B. *Journal of clinical investigation*. 24:547-553.

20. Scholtissek, C., Rohde, W., Von Hoyningen, V., Rott, R. 1978. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology*. 87:13-20.

21. Shope, R. 1931. Swine influenza: Filtration experiments and etiology. *Journal of experimental medicine*. 54:373-85.

22. Shope, R. 1934. The infection of ferrets with swine influenza virus. *Journal of experimental medicine*. 60:49-61.

23. Smith, W., Andrewes, C. H., Laidlaw, P.P. 1933. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*. 222:66-68.

24. Smorodintseff, A.A., Tushinsky, M.D., Drobyshevskaya, A.I., Korovin, A.A., Osetroff, A.I. 1936. Investigation on volunteers infected with the influenza virus. *American journal of medical sciences*. 194:159-170.

25. Taubenberger, J., Reid, A., Krafft, A., Bijwaard, K., Fanning, T. 1997. Initial genetic characterization of the 1918

“spanish” influenza virus. *Science*. 21:1793-6.

26. Taubenberger, J., Morens, D.M. 2006. Pandemic influenza—including a risk assessment of H5N1. *Revue scientifique et technique*. 28:187-202.

27. Tong, S., Li Y., Rivallier, P., Conrardy, C., Castillo, D.A., Chen, L.M., Recuenco, S., Ellison, J.A., Davis, C.T., York, I.A. 2012. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the national academy of sciences*. 109:4269-4274.

28. Tong, S., Zhu, X., Li, Y., Shi, M., Zhang, J., Bourgeois, M., Yang, H., Chen, X., Recuenco, S., Gomez J. 2013. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathogens*. 9:e1003657.

29. Joseph, U., Su, Y.C.F., Vijaykrishna, D., Smith, G.J.D. 2016. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza and other respiratory viruses*. 1:1-11.

30. WHO. 1971. A revised system of nomenclature for influenza viruses. *Bulletin of the World Health Organization*. 45: 119-124.

31. WHO. 1980. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum*. *Bulletin of the World Health Organization*. 58:585-591.

32. Yassine, H.M., Lee, C.W., Saif, Y. 2011. Interspecies transmission of Influenza A viruses between swine and poultry. *Current topics in microbiology and immunology*. 370:227-240.

33. Yu, J.M., Zhuang, Q.Y., Hou, G.Y., Liu, S., Li, J.P., Chen, J.M. 2014. Identification of a potential novel type of influenza virus in bovine in China. *Virus genes*. 49:493-496.



**Comisión de Difusión y Divulgación
de la Red Mexicana de Virología**

Selene Zárate Guerra
Martha Yocupicio Monroy
Juan Ludert León
Carlos Sandoval Jaime

Diseño: Alfredo Padilla Barberi