

Inmunopatología de la influenza A H1N1

Immunology of the Influenza A H1N1 infection

Odalys Orraca Castillo¹, Laura Margarita González Valdés², María de la Caridad Casanova Moreno³, Daimarelis Guerra del Valle⁴, José G. Sanabria Negrín⁵.

¹Especialista de Primer Grado en Inmunología, Instructora. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Pinar del Río.

²Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Master en Enfermedades Infecciosas, Instructora, Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Pinar del Río.

³Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral, Master en Longevidad Satisfactoria, Profesora Auxiliar. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Pinar del Río.

⁴Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Instructora, Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Pinar del Río.

⁵Doctor en Ciencias Biológicas. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Pinar del Río.

RESUMEN

Se realiza una actualización sobre la virología e inmunología en la infección por el virus A H1N1. La primera epidemia del siglo XXI fue declarada por la OMS el 9 de junio de 2009. H1N1 es un nuevo virus de la influenza A con elevada contagiosidad lo que ha influido en la velocidad de propagación de la infección entre los diferentes países y ha propiciado una alta morbimortalidad. La característica de su genoma (ARN), al estar constituido por 8 fragmentos, interviene en la replicación viral defectuosa y en el proceso de flujo y cambio antigénico, con rearrreglo genético que causa la aparición de nuevas cepas del virus. La inducción ineficiente de interferón

por la célula hospedera, el débil papel de los anticuerpos neutralizantes en la primoinfección, y la liberación de citoquinas proinflamatorias, sumado a las sobreinfecciones bacterianas condicionan la alta morbilidad y mortalidad que se incrementa en determinadas condiciones de comorbilidad de los individuos infectados. Los cambios que ocurren en los antígenos virales impiden el reconocimiento por el sistema inmune., y ahí radica la dificultad para la preparación definitiva de una vacuna. Entender la inmunopatología de la infección, así como divulgar esta información a la comunidad científica, constituye el paso inicial para la toma de decisiones a favor de evitar la propagación de la infección.

Palabras clave. Gripe humana/prevención & y control, Virus de la Influenza A/inmunología/pathogenicidad, MUTACIÓN/genética

ABSTRACT

An update about the virology and immunology of the Influenza A H1N1 infection is made. The first epidemic of the XXIth century was addresses by WHO on June 9th, 2009. H1N1 is a new virus of the Influenza A, showing increased infection, thereby influencing on the spreading speed of the infection among different countries leading to high morbidity and mortality. The viral genome (RNA), being formed of 8 fragments, works for a defective viral replication and on the process of antigenic flux and change, having a genetic rearrangement causing the appearance of new viral strains. The inefficient induction of interferon, the weak role of neutralizing antibodies in the prime-infection, and the release of pro-inflammatory cytokines, added to the bacterial superimposed infections will condition the high morbidity and mortality that are increased in certain comorbid conditions of the infected individuals. Changes occurring on viral antigens avoid the reconnaissance of the virus by the immune system, then the difficulty to make a proper vaccine. Understanding the immunopathology of this infection, so as the divulgation of this information to the scientific community, are the initial steps for the taking of decisions to favor the avoiding of the infection spreading.

Key words: Human influenza/prevention & control, Influenza A virus/inmunology/pathogenicity, MUTATION/genetics.

INTRODUCCIÓN

El 11 de junio de 2009 la Dra. Margaret Chan, directora general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia de influenza del siglo XXI.

En sólo 9 semanas la nueva cepa de influenza A (H1N1) se distribuyó ampliamente por todos los continentes.^{1, 2}

Existen contradicciones entre los términos gripe e influenza. La verdadera influenza es una enfermedad infecciosa aguda causada por un miembro de la familia de ortomixovirus: los virus de la influenza A, B, o, el virus de la influenza C (en menor medida). Sin embargo, el término "gripe" es con frecuencia utilizado para cualquier enfermedad respiratoria febril con síntomas sistémicos que pueden ser causados por agentes bacterianos o virales, así como por virus de la influenza.³

En las pandemias de gripe que han provocado una elevada mortalidad, se observaron complicaciones que se debieron principalmente a sobreinfecciones bacterianas, en especial neumocócicas, estafilocócicas y por gérmenes gram negativos, y/o a una hiperrespuesta inflamatoria que causaba una enfermedad de membranas hialinas y un síndrome de distrés respiratorio de mal pronóstico, requiriendo tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos.^{4, 5}

El principal factor determinante de la severidad de una pandemia de gripe, medida por el número de casos de enfermedades graves y muertes que provoca, es la inherente a la virulencia del virus.⁶

Un virus provoca una pandemia de influenza cuando es totalmente nuevo o no se ha distribuido reciente y extensamente en la población humana. Esto crea una vulnerabilidad casi universal a la infección. Si bien, no todas las personas resultan infectadas durante una pandemia, casi todas las personas son susceptibles a la infección. La contagiosidad del virus influirá también en la velocidad de propagación, tanto dentro de los países, como internacionalmente, lo que puede repercutir también en la gravedad, pues una propagación muy rápida puede socavar la capacidad de los gobiernos y los servicios de salud para hacerle frente.⁴

Las pandemias por lo general tienen un impacto negativo particular en determinados grupos de edades. Si la enfermedad y la muerte se concentra en los jóvenes económicamente productivos la pandemia será más perjudicial para las sociedades y las economías que cuando son los muy jóvenes o los muy viejos los más gravemente afectados, como se ha visto durante las epidemias de gripe estacional.⁷

La vulnerabilidad general de la población puede desempeñar un papel importante. Por ejemplo, las personas con enfermedades crónicas subyacentes, como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, el asma, la diabetes, la artritis reumatoide, y otras, tienen más probabilidades de sufrir infecciones graves o letales. La prevalencia de estas enfermedades, junto con otros factores como el estado nutricional, puede influir en la severidad de una pandemia de manera significativa.⁸

La cepa del virus H1N1 causante del brote actual es un nuevo virus que no se ha visto anteriormente, ni en seres humanos ni en animales. La inmunidad preexistente al virus es baja o nula, o muy limitada a los grupos poblacionales más viejos. H1N1 parece ser más contagioso que la gripe estacional. La tasa de ataque secundario de la gripe estacional oscila entre un 5% y un 15%. Los estimados actuales de la tasa de ataque secundario del H1N1 varían entre el 22% y el 33%.⁹

A diferencia de los virus de la influenza B y C, la capacidad del virus de la influenza A para usar como reservorios animales, donde el genoma viral lleva a cabo rearrreglos que le permiten reinfectar humanos a intervalos irregulares, y la respuesta inmune que se desencadena para su eliminación, hace que este virus se encuentre en la mira como causante de gran pandemia potencialmente asociada con una alta morbilidad y eventualmente millones de muertes.^{3, 4}

Este artículo tiene como objetivo exponer brevemente las características generales, estructurales y genéticas del virus H1N1, enfatizando en la respuesta inmune e inmunopatología de la infección. Se hacen consideraciones de los elementos, del virus y de la respuesta inmunitaria, que favorecen la severidad de la morbilidad.

DESARROLLO

Historia

El término "influenza" existe desde la época medieval, y se utilizaba para distinguir un grupo de enfermedades diferentes, las cuales se creía eran originadas por la influencia de los astros. El término "gripe", que deriva del francés, suele usarse como sinónimo. Aunque existe controversia entre autores, podría ser que la primera descripción histórica de la influenza datara del año 1485, cuando Enrique Tudor derrotó a Ricardo III en la Batalla de Bosworth Field; al regresar a Londres el ejército vencedor fue atacado por una gripe que causó la muerte de cientos de soldados, por lo que la ceremonia de coronación tuvo que cancelarse momentáneamente. Los soldados enfermos presentaron fiebre alta, cefalea, dolor articular y sudor maloliente, este último probablemente relacionado con la escasa higiene que tenían, por lo que se le conoció como sudor anglicus o transpiración inglesa.^{10, 11,12}

Estructura y características generales del virus de la Influenza

El virus de la influenza pertenece a la familia de los Orthomyxoviridae. Esta familia se divide en cinco géneros diferentes: Influenzavirus A, Influenzavirus b, Influenzavirus c, Isavirus, Thogotovirus. Los principales brotes de influenza en los humanos se relacionan con el género a y b, siendo una infección más severa la causada por el tipo a.^{4, 11, 12,13}

El virus de la Influenza tiene una forma esférica (**figura 1**), posee una envoltura derivada en parte de la membrana plasmática celular. Esa envoltura contiene moléculas o sustancias antigénicas en forma de bastoncillos de dos tipos: la "Hemaglutinina" (HA) y la "Neuraminidasa" (NA). Ambas son importantes para que el virus pueda reconocer a una célula humana e infectarla, es decir, con estas moléculas el virus penetra en las células de un organismo sano.^{3, 4,14}

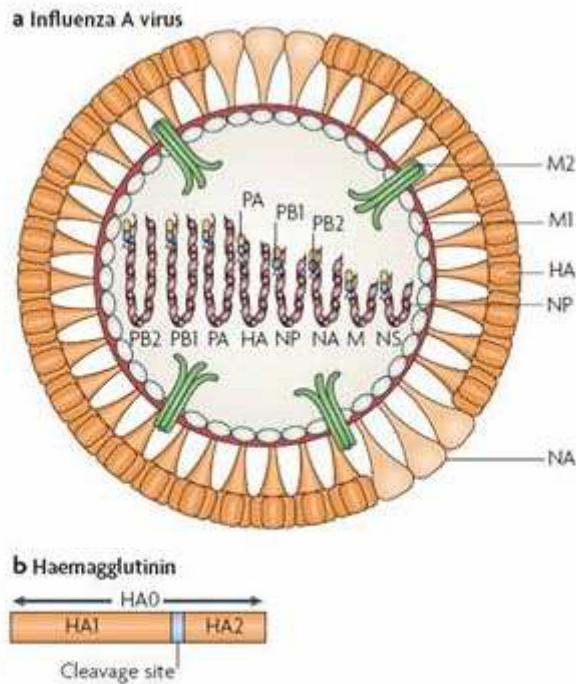


Fig. 1 Estructura del virus Influenza A

Por debajo de la envoltura tiene una estructura que le da forma al virus (la "cápside") y un "genoma", es decir un ácido nucleico que lleva toda la información genética y que, en este caso, es ácido ribonucleico (ARN).^{3, 4}

La caracterización de los diferentes virus se hace por sus distintas Hemaglutininas o Neuraminidasas. De ese modo, dentro del tipo A existen virus como el H1N1 (es decir que contienen "Hemaglutinina" del tipo 1 y "Neuraminidasa" del tipo 1), el H3N2, el H5N1 entre otros.⁴

Segmentos que componen el genoma del virus de la influenza A^{3, 4, 5}

Proteína polimerasa B1 (PB1)

Proteína polimerasa B2 (PB2)

Proteína polimerasa A (PA)

Hemaglutinina (HA) 16 subgrupos

Proteína de la nucleocápside (NP)

Neuraminidasa (NA) 9 subgrupos

Proteína Matriz (M1, M2)

Proteínas no estructurales (NS1, NS2)

Los antígenos internos (proteínas M1 y NP) determinan si un virus particular es A, B o C.^{3, 4}

La proteína M1 de todos los miembros de cada tipo muestra reactividad cruzada. La proteína NP de todos los miembros de cada tipo también muestra reactividad cruzada.³

La proteína NS1 favorece la replicación viral antes de ser detectado por el Sistema Inmune, y evita la liberación de citoquinas proinflamatorias (interferones y otras).^{15, 16}

La molécula NS2 acelera la producción viral, dado que participa en el transporte de las moléculas virales recién sintetizadas.¹⁴

Los antígenos externos (HA y NA) muestran más variación y son los antígenos subtipo y cepa_específicos. Estos se usan para determinar la cepa particular de la influenza A responsable del brote epidémico.⁵

Patogenia

Las vías de transmisión se resumen de la siguiente forma: ^{13,17}

1. Por vía respiratoria. El virus ingresa por vía respiratoria, a partir de los estornudos o de la tos de los pacientes infectados. Como las partículas no permanecen suspendidas en el aire, es necesario el contacto cercano entre las personas.
2. Por contacto de los virus que hubieran quedado en picaportes, dinero u otras superficies que impregnarían las manos. Al llevarse las manos a la boca, la nariz o los ojos se produce el contagio.

Las gotas de tos o estornudos tienen más de 5 nm de diámetro. Se ha calculado que 0.1 µl de secreción nasal en forma de aerosol contienen alrededor de 100 partículas virales. La dosis infectiva del virus de influenza en el humano es de alrededor de 100 a 1000 partículas virales.⁴

La mayoría de los casos cursan simplemente como una gripe localizada en el aparato respiratorio superior, pero a veces el virus llega a los pulmones y produce una "neumonía intersticial" ⁽¹⁸⁾. Puede ocurrir que el paciente se sobreinfecte con una bacteria provocando una "neumonía bacteriana". Esto puede llevar a una insuficiencia respiratoria y a la muerte. Los ancianos, los pacientes con enfermedades respiratorias o cardíacas, y los niños malnutridos o muy pequeños son los que presentan complicaciones graves con más frecuencia.^{4, 8}

*Replicación viral en el hospedero (Secuencia de eventos):*¹⁴

1. Entrada al hospedero por contacto o por vía aérea.
2. Penetración a la capa de mucina del tracto respiratorio: Su blanco principal es la célula del epitelio columnar del tracto respiratorio. La unión ocurre a través del antígeno viral HA y la galactosa del ácido siálico de la célula hospedera.
3. Endocitosis del virus.
4. Acidificación de la vesícula endocítica en su camino al interior de la célula por la entrada de protones (H⁺) y cambios conformacionales en la membrana. En este proceso participa la molécula viral M2.

5. Liberación del genoma viral al citoplasma celular.
6. Transporte del ARN al núcleo de la célula (Mecanismo dependiente de ATP)
7. Procesos de transcripción y traducción por las enzimas y ribosomas de la célula hospedera. Como resultado se producen cientos de partículas virales nuevas.

Cambio o mutaciones.

Una característica distintiva de los virus de la gripe es que en los ocho segmentos de genes, y en particular en el gen de hemaglutinina, se producen frecuentes mutaciones y de una manera imprevisible. No puede descartarse la aparición de un virus de naturaleza más virulenta durante el curso de una pandemia. Sin embargo, los genes del virus de la influenza que confieren o facilitan la transmisión eficiente de cepas epidémicas o pandémicas en humanos aún no están identificados.¹⁹

La replicación del virus ocurre en forma bastante deficiente. Esto quiere decir que la partícula viral no puede controlar muy bien la eficacia de la duplicación de su ARN. Como consecuencia de esto, en los animales portadores ocurren frecuentemente "mutaciones", es decir "cambios" en el genoma viral. Esas mutaciones se traducen en alteraciones de la Hemaglutinina, de la Neuraminidasa o de una proteína llamada "M1", lo que hace que el nuevo virus mutante sea más infectivo o, eventualmente, menos infectivo. Debido a que las mutaciones se producen al azar pueden favorecer o no la mayor diseminación viral. Continuamente ocurren mutaciones pequeñas, por ejemplo en los virus Influenza que circulan entre los humanos. Por eso hace falta vacunarse contra la Influenza todos los años.

En cambio, si ocurriera una gran mutación por reordenamiento de genes (sobre todo en la Hemaglutinina) el virus es entonces completamente nuevo. La acumulación de mutaciones se denomina *flujo antigénico* y el proceso de reorganización se conoce como *cambio antigénico*.^{3, 4,20}

El virus de la Influenza A H1N1 presenta en su genoma segmentos de virus Influenza humano, porcino y aviar⁽²⁰⁾. La especificidad de la unión HA-ácido siálico es considerada la principal razón por la cual el virus de la influenza aviar se transmite pobremente entre humanos, por el contrario el virus de la influenza porcina es mejor transmitido en humanos, debido a la similitud entre el ácido siálico de las células del tracto respiratorio de cerdos y humanos.²¹ El ácido siálico es una molécula altamente conservada entre algunas especies, pero diferente entre el ave y el humano, por lo que el virus de la influenza aviar debe presentar una alta tasa de mutaciones en el sitio de unión al ácido siálico humano para lograr cruzar la barrera interespecie; los cerdos coexpresan los polimorfismos del ácido siálico de las aves y de los humanos, por lo que una coinfección en los cerdos con los virus de influenza humana y aviar puede originar un nuevo virus con un rearrreglo genético que permite coinfectar ambas especies.⁴

Como consecuencia de estas mutaciones puede ocurrir:²⁰

1. Que surja un virus mutante que por sus características sólo produzca una "epizootia", es decir, una epidemia entre los animales, por ejemplo, entre los cerdos.
2. Que el virus mutado fuera recombinante entre el genoma de un virus Influenza animal y un virus Influenza humano. En este caso el contagio de los humanos sólo ocurre si contactan con los cerdos.

3. Que el virus mutante contenga no sólo parte del genoma del virus animal y del virus Influenza humano sino que, además, la mutación fuera de tal magnitud que le permitiera al virus reconocer como "blancos" a las células humanas, con gran afinidad por las mismas. En este caso el virus pasaría no solamente de un animal a un humano sino que, luego, podría diseminarse entre humanos. Esto es lo que ocurre con el virus mutante de la "Influenza porcina" (H1N1).

Mecanismos de defensa frente al virus, Inmunopatología:

El organismo humano posee mecanismos de defensa o protección que le permite identificar y eliminar al virus: la inmunidad innata (mecanismos inespecíficos de defensa) y la inmunidad adaptativa (mecanismos específicos de defensa).

1. Inmunidad Innata (Barrera mecánica, física y química): ^{4,16,17,22}

- Capa mucociliar, pH del estómago, enzimas como colagenasa, hialuronidasa y tripsina.
- Activación de células de la inmunidad innata en el pulmón por moléculas virales que son reconocidas a través de Toll Like Receptors 8 (TLR8) presentes en las mismas.
- Destrucción del virus por macrófagos y células dendríticas por el efecto del pH y de productos derivados del oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, óxido nítrico).
- Tormenta de citocinas: liberación de IL-1, TNF- α , IL-6, IFN, IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP-1) y proteínas de fase aguda en el pulmón. La liberación de citoquinas se produce de manera autocrina y paracrina. Las células hospedadoras envían señales a los linfocitos CD4+ y otros leucocitos a través de la producción de citoquinas para su reclutamiento en el tejido pulmonar.
- Producción de prostaglandinas, en especial la 2.
- Las partículas virales HA y NA actúan como pirógenos.
- Liberación de citocinas proinflamatorias, hiperreactividad del sistema bronquial y obstrucción de las vías aéreas.
- Infiltrado de leucocitos, destrucción células infectadas, aumento de citocinas y quimiquinas (Proceso Inflamatorio).

2. Inmunidad adaptativa

- Respuesta Inmune mediada por anticuerpos (neutralización viral). Los anticuerpos (Ac) anti-HA tienen la función de neutralizar al virus impidiendo la unión de la HA al ácido siálico. Además, estos Ac neutralizantes dejan marcado al virus para el proceso de opsonización. Los anticuerpos anti-NA, reducen la eficiencia de liberación del virus de las células infectadas, ya que el papel de la NA es la liberación de las partículas virales del ácido siálico.^{23,24}
- Respuesta inmune celular: La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T, los cuales han sido clasificados en dos grupos de acuerdo a sus receptores de superficie: CD8+ o linfocitos citotóxicos, y CD4+ o cooperadores, éstos se diferencian a su vez en Th1 y Th2, de acuerdo a las citocinas que liberan al medio.

Ante el virus de la influenza se liberan citocinas inflamatorias, es decir, Th1. Las células T antígeno específicas activadas producen varias moléculas efectoras para la eliminación de la infección y a su vez favorecen la inflamación y el daño tisular. Los linfocitos T efectores CD4+ y CTL (linfocitos T citotóxicos) expresan marcadores específicos de las células T convencionalmente conocidas como tipo 1 (Th1), y producen simultáneamente IL-10 y citoquinas proinflamatorias propias de este patrón celular en sangre periférica y en los pulmones durante la infección aguda (IL-2; IL-12 y FNT: factor de necrosis tumoral).²⁵ La inmunidad adaptativa celular es más compleja que la humoral, pues para que el virus sea reconocido por los linfocitos T es necesario que sea digerido por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas); el virus es desintegrado en el interior de estas células hasta formar ciertos péptidos que se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) las cuales los llevarán a la superficie celular donde serán reconocidos por el linfocito T específico para esos péptidos. Este mecanismo (exclusivo de los linfocitos T) se conoce como presentación antigénica y se lleva a cabo de la siguiente manera: las células dendríticas presentes en las vías aéreas adquieren los antígenos virales mediante fagocitosis, maduran y migran del pulmón hacia los ganglios linfáticos, donde activarán a los linfocitos T vírgenes específicos contra estos antígenos. Para poder activar a los linfocitos, la célula dendrítica digiere mediante enzimas al virus, convirtiéndolo en péptidos pequeños, los cuales, en el interior de estas células, se unirán a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y serán presentados como moléculas de superficie a los linfocitos T que las reconocerán a través de su receptor. Posterior a la presentación del antígeno, los linfocitos T, después de ser estimulados, se activan, proliferan y migran de los ganglios linfáticos a los pulmones para poder destruir a las células infectadas.^{18, 26} Como parte de la diferenciación celular se forman células de memoria.²⁶

La inmunopatología o mecanismo de hipersensibilidad se refiere a la enfermedad o síntomas causados por el sistema inmune cuando realiza su trabajo de protección contra el virus de la influenza. Es la respuesta inmune exagerada que causa daño por la liberación de citocinas, cambios a nivel endocrino y sanguíneo locales, así como la limpieza que deben llevar a cabo las células del sistema inmune del sitio de inflamación.

¿Qué aspectos favorecen el avance o gravedad de la infección viral?

A. Acorde a las características virales:

1. Genoma viral (ARN) segmentado en ocho fragmentos separados.
2. Dificultad en la replicación del virus.
3. Errores en la replicación.
4. Dificultad para la rectificación de errores por la RNA polimerasa.
5. Coexpresión de los polimorfismos del ácido siálico de las aves y de los humanos en cerdos, provocando rearrreglo genético.
6. Cambio y flujo antigénico.
7. La proteína NS1 viral actúa como antagonista de la respuesta del IFN alfa/beta, ya que funciona como un secuestrador del RNA viral para evitar que sea detectado por las células hospederas. El virus usa la proteína NS1 para su replicación durante 48 horas después de la infección y antes de su detección por el Sistema Inmune.

8. Inaccesibilidad del Sistema Inmunitario a la glicoproteína HA dado por la propia estructura de esta molécula antigénica.

B. Acorde a las características de la respuesta inmune al virus:

1. Inducción ineficiente de IFN:

Una infección viral en cualquier célula induce la liberación de IFN para proteger a las células contiguas de la infección, así como para inhibir la replicación viral. Sin embargo, la proteína NS1 viral actúa como antagonista de la respuesta del IFN α/β , ya que funciona como un secuestrador del ARN viral para evitar que sea detectado por las células hospederas y se libere IFN α/β como señal de alerta y activación del sistema inmune.^{3, 4, 16,23}

2. Tormenta de citoquinas (hiperrespuesta inflamatoria):

La liberación de citocinas proinflamatorias durante la infección de influenza puede producir hiperreactividad bronquial, obstrucción de las vías aéreas y, por tanto, una disminución en la capacidad de difusión de gases, por lo que se desarrolla un proceso inflamatorio en el tracto respiratorio tanto superior como inferior con una pérdida de células ciliadas, además de áreas hiperémicas o hemorrágicas en las membranas hialinas. Durante este proceso inflamatorio llegan al sitio de la infección, por efecto quimiotáctico, mayor número de neutrófilos y células mononucleares; este infiltrado celular tiene como finalidad la destrucción del virus y de las células infectadas, por lo que al activarse liberan al medio el contenido de sus gránulos, incrementando la concentración de citocinas y quimiocinas, así como de factores preformados que incrementan la permeabilidad vascular, producen vasodilatación o, en algunos casos, vasoconstricción. Generalmente estas respuestas son muy controladas, pero si se mantienen por periodos prolongados conducen a un proceso inflamatorio crónico que se asocia con daño en el tejido y dificulta la recuperación del individuo.²⁰

3. Sobreinfección bacteriana:

Es común que la influenza se asocie con infecciones bacterianas, lo que incrementa la morbimortalidad. Esta sobreinfección bacteriana es causada debido al daño que causa el virus de la influenza y a la respuesta inmune en el epitelio columnar, disminuyéndose el movimiento ciliar, por lo que se incrementa la adherencia bacteriana.²³

4. Demora natural en la respuesta inmune (sistema inmune adaptativo):

El sistema inmune adaptativo no es de activación inmediata, ya que requiere de algunos días; la finalidad de la inmunidad adaptativa es eliminar el virus y generar una respuesta de memoria contra futuras infecciones por el mismo virus para poderlo detectar y eliminar más rápidamente. En algunas infecciones virales se ha observado que la memoria inmunológica puede reaccionar contra virus que tienen antígenos similares (es lo que se conoce como reacción cruzada), pero para el caso del virus de la influenza estas respuestas de reacción cruzada son muy poco frecuentes entre subtipos del virus. Una respuesta humoral de anticuerpos es la mayor fuente de protección. Los anticuerpos IgG e IgA sólo son importantes en la protección contra reinfección, tal es así que estos anticuerpos son detectados en la sangre de los pacientes dos semanas después de la infección. Los anticuerpos a la proteína HA son más importantes puesto que pueden neutralizar el virus y prevenir que inicie la infección. La neutralización frecuentemente implica el bloqueo de la fijación del virus a la célula huésped y puede funcionar en otros pasos de la entrada

y pérdida de envoltura del virus. Los anticuerpos a la proteína NA tienen algunos efectos protectores puesto que parecen retardar la diseminación del virus. La IgG persiste por más tiempo que la IgA y por eso juega un papel más importante en la inmunidad a largo plazo.³

5. Inconveniencia para la realización de una vacuna definitiva:

Las vacunas contra la influenza tienen como finalidad la producción de anticuerpos neutralizantes contra HA, pero debido a la alta tasa de mutaciones presentes en esta molécula sólo son específicos contra la cepa viral para la cual fueron producidos. Pensando en desarrollar una vacuna contra la influenza que no deba aplicarse cada año, se han probado los antígenos no variables del virus de la influenza, como es el caso de las proteínas NP, M1 y NS1; de esta forma se confiere inmunidad contra todos los serotipos de influenza A. El gran inconveniente es que los anticuerpos formados por la vacuna no encontrarán a los antígenos correspondientes por no estar expuestos al sistema inmune, pues se encuentran en el interior de los virus. Por tanto, en el futuro, debe pensarse en la producción de vacunas que activen la inmunidad celular, específicamente por la vía de las células T CD8+, que despiertan una respuesta citolítica.^{24, 27}

6. Patologías y/o condiciones asociadas:

La respuesta Th2 propia de enfermedades como el Asma Bronquial, la disminución de los niveles de IFN en la Diabetes Mellitus y los cambios propios del Embarazo constituyen, sin dudas, factores que favorecen la gravedad en la infección por el virus de la influenza.⁸

CONCLUSIONES

Las pandemias de influenza surgen como consecuencia de una variación antigénica del virus ante la cual la población mundial no tiene inmunidad. En estos casos, la enfermedad se difunde rápidamente infectando millones de personas y causando a la vez millones de enfermedades graves y víctimas mortales con grandes pérdidas económicas.

Lo que hace peculiar al virus de la gripe es que sus antígenos: la neuraminidasa y la hemaglutinina, cambian, produciendo cepas nuevas del virus. Estas mutaciones explican que no nos hayamos hecho inmunes al ataque del virus de la influenza, por tanto, el sistema inmune no puede recurrir a los anticuerpos de anteriores infecciones, porque los antígenos del virus de la influenza son otros y el organismo no los reconoce. Por esta razón resulta tan difícil preparar una vacuna eficaz y definitiva contra el virus, con la que erradicar la enfermedad, aún conociendo el genoma completo del nuevo virus.

Las características estructurales y funcionales del virus, sumado a la respuesta inmune ineficiente en la primoinfección, la hiperrespuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso y ciertas condiciones patológicas propician o favorecen la severidad de la enfermedad.

Conocer las características y propiedades del virus de la influenza A, entender la inmunopatología de la infección, así como divulgar esta información a la comunidad científica de la salud pública del mundo, constituye el paso inicial para la toma de decisiones de los gobiernos a favor de evitar la propagación de la infección. Sin dudas el intercambio de información entre los países ayuda a la prevención de la enfermedad y sus complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collin N, Briand S. Influenza vaccine: globalization of public health stakes. Med Trop [revista en Internet] 2009 Aug. [19 de octubre de 2009]; 69(4):322. Disponible en : <http://www.euro.who.int/influenza/AH1N1/RSSReader?PrinterFriendly=1>
2. Raude J, Setbon M. Lay perceptions of the pandemic influenza threat. Eur J Epidemiol [revista en Internet] 2009. [20 de noviembre de 2009]; 24(7):339-42. Disponible en : <http://pesquisa.bvsalud.org/h1n1>
3. Margaret Hunt. el virus de la influenza (ortomixovirus). Virología Microbiología e Inmunología on line [monografía en Internet]. MEDICAL MICROBIOLOGY, PAMB 650/720 FALL 2006 [25 de octubre de 2009]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluvirus.htm>
4. Soto Vega E. Influenza, ¿por qué algunos mueren? Elementos [revista en Internet] 2009. [12 de diciembre 2009] 75 53-60. Disponible en: <http://www.elementos.buap.mx/num75/pdf /Elem75.pdf>
5. Shuo Liu, Kang Ji, Jiming Chen, Di Tai, Wenming Jiang, Guangyu Hou, Jie Chen, Jinping Li, and Box Huang. Panorama Phylogenetic Diversity and Distribution of Type A Influenza Virus. PLoS One [revista en Internet] 2009 abril. [13 de noviembre 2009]; (4)5022. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info:doiF10.1371Fjournal.pone.0005022>
6. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. PLoS One [revista en Internet] 2009 agosto. [13 de noviembre 2009]; 4(8) 6852. Disponible en: <http://plaza.umin.ac.jp/~infepi/hnishiura.htm>
7. Khiabani H, Farrell GM, St George K, Rabadan R. Differences in patient age distribution between influenza A subtypes. F. journal [revista en Internet] 2009 agosto. [13 de noviembre 2009]; 4(8) 6832. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info:doiF10.1371>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States. [revista en Internet] 2009 April-August. [2 de diciembre 2009]; 58(34):941-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730406>
9. WHO | Assessing the severity of an influenza pandemic. [revista en Internet] 2009 Mayo. [10 de octubre 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_2009051/en/index.html
10. Dyer A. The English sweating sickness of 1551: an epidemic anatomized. Med Hist. [revista en Internet] 1997 Mayo. [10 de noviembre 2009]; 41 (3) 362-384. Disponible en: <http://www.medtrad.org/wg-cgi/webglimpse.cgi?ID=2&query=sickness>

11. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Manual para la vigilancia epidemiológica de Influenza. [revista en Internet] 2007 Mayo. CENAVECE [20 de septiembre 2009]; 970 (721) 911-6. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/infoepi/ManualInfluenza-conanexos-feb2007.pdf>
12. Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. Antivir Ther [revista en Internet] 2007 agosto. [20 de septiembre 2009]; 50 (12)581-590. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2391305>
13. Behrens G, Stoll M, Kamps BS, Hoffman C, Preisser W. Pathogenesis and immunology. [Monografía en Internet]. Flying Publisher. Cologne, Holland; 2006. [19 de diciembre de 2009]. Disponible en: <http://iai.asm.org/cgi/content/abstract/12/6/1313>
14. Gürtler L, Kamps BS, Hoffman C, Preisser. Virology of human Influenza. Influenza [Monografía en Internet]. Flying Publisher. Cologne, Holland; 2006. [19 de diciembre de 2009]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/664248>
15. Moltedo B, López CB, Pazos M, Becker MI, Hermesh T, Moran TM. Cutting edge: stealth influenza virus replication precedes the initiation of adaptive immunity. J Immunol. [revista en Internet] 2009 Septiembre. [20 de septiembre 2009]; 15; 183(6):3569-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717515>
16. Fernández-Sesma A, Marukian S, Ebersole BJ, Kaminski D, Park MS, Yuen T, Sealfon SC, García-Sastre A, Moran TM. Influenza virus evades innate and adaptive immunity via the ns1 protein. Elements [revista en Internet] 2006 marzo. [20 de septiembre 2009]; 80, 90 (2) 6295-6304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775317>
17. Taubenberger JK, Morens DM. The Pathology of Influenza virus infections. Ann Rev Pathol. [revista en Internet] 2008 marzo. [20 de diciembre 2009]; 3, 499-522, Disponible en: <http://www3.niaid.nih.gov/labs/aboutlabs/lid/respiratoryVirusesSection/Taubenberger.htm>
18. Woodland DL, Randall TD. Anatomical features of anti-viral immunity in the respiratory tract. Semin Immunol. [revista en Internet] 2004. [20 de diciembre 2009]; 16, 163-170. Disponible en: <http://www.urmc.rochester.edu/strategic-plan-in-action/documents/RandallCV.pdf>
19. Van Hoeven N, Pappas C, Belser JA, Maines TR, Zeng H, García-Sastre A, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM. Human HA and polymerase subunit PB2 proteins confer transmission of an avian influenza virus through the air. PubMed [revista en Internet] 2009 marzo. [24 de diciembre 2009]; 106(9):3366-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211790>
20. Ricardo Farfán Cueto. Consideraciones sobre la Gripe A (H1N1). Globedia [revista en Internet] 2009 abril. [13 de noviembre 2009]. Disponible en: <http://inmunologiayalergias.blogspot.com/2009/05/consideraciones-sobre-la-gripe-ah1n1.html>
21. Kasson PM, Ensign DL, Pande VS. Combining molecular dynamics with bayesian analysis to predict and evaluate ligand-binding mutations in influenza

hemagglutinin. J. Am. Chem. Soc. [revista en Internet] 2009 agosto. [13 de diciembre 2009]; 131(32):11338-40. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?termClinical=Avianinfluenza&precision=specificity&strategy=diagnosis&filters=&orig_db=PubMed&db=pubmed&cmd=Search&term=\(Avianinfluenza\)AND\(specificityBTtitleFAbstractD\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?termClinical=Avianinfluenza&precision=specificity&strategy=diagnosis&filters=&orig_db=PubMed&db=pubmed&cmd=Search&term=(Avianinfluenza)AND(specificityBTtitleFAbstractD))

22. Brydon EW, Morris SJ, Sweet C. Role of apoptosis and cytokines in influenza virus morbidity. FEMS Microbiol Rev. [revista en Internet] 2005. [13 de diciembre 2009]; 25, 837-850. Disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/content/.../1743-422x-6-91.xml>

23. Palladino G, Mozdzanowska K, Washko G, Gerhard W. Virus neutralizing antibodies of immunoglobulin G (IgG) but not IgM or IgA isotypes can cure influenza virus pneumonia in scid mice. J. Virol [revista en Internet] 1995. [13 de octubre 2009]; 69, 2075-2081. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC165237>

24. Carragher DM, Kaminski DA, Moquin A, Hartson L, Randall TD. A novel role for non-neutralizing antibodies against nucleoprotein in facilitating resistance to influenza virus. J. Immunol [revista en Internet] 2008. [13 de noviembre 2009]; 181, 4168-4176. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/content/full>

25. Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. Nat. Med [revista en Internet] 2009 marzo. [25 de noviembre 2009]; 15(3):277-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234462>

26. Woddland DI, Scott I. T cell memory in the lung airways. Proc Am Thorac. [revista en Internet] 2005. [25 de noviembre 2009]; 2, 126-131. Disponible en: <http://pats.atsjournals.org/cgi/content/full/2/2/126>.

27. Guillonneau C, Mintern JD, Hubert FX, Hurt AC, Besra GS, Porcelli S, Barr IG, Doherty PC, Godfrey DI, Turner SJ. Combined NKT cell activation and influenza virus vaccination boosts memory CTL generation and protective immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. [revista en Internet] 2009 Marzo. [25 de noviembre 2009]; 106(9):3330-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211>

Recibido: 4 de Diciembre de 2009.

Aprobado: 13 de Enero de 2010.

Dra. Odalys Orraca Castillo. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Pinar del Río. Isabel Rubio final S/N. Reparto Raúl Sánchez. Pinar del Río. Cuba. E- mail: anadalys@princesa.pri.sld.cu.