

## PATOGENESIS DE LAS INFECCIONES VIRALES

Por: Ana E. Arango y Jorge E. Ossa

Se entiende por patogénesis la serie de eventos que se suceden desde el momento en que un agente nosológico se pone en contacto con un huésped susceptible. En nuestro caso el agente nosológico es el virus el cual debe infectar la célula para replicarse, algunas veces produce enfermedad y finalmente abandona a este huésped para proseguir su ciclo infeccioso. En el capítulo sobre patogénesis se tratará de cubrir todos los eventos, desde la entrada hasta la salidad del virus.

La infección y la enfermedad dependen de tres factores principales a saber: el huésped, el parásito y el medio ambiente.

El huésped contribuye con su genética ya que la susceptibilidad o no a la infección depende de la presencia de receptores específicos para el virus, lo cual es una característica de la especie. La genética también está relacionada con la capacidad individual de cada huésped para producir una mayor o menor respuesta inmunológica contra el virus; adicionalmente podemos decir que el huésped contribuye con su estado fisiológico (stress, embarazo, lactancia, etc.), en la medida en que éste afecta la susceptibilidad de las células y la capacidad de respuesta inmune. El virus contribuye igualmente con su genética, ya que es a nivel de los ácidos nucleicos donde se encuentra la explicación de la patogenicidad (receptores virales y proteínas citotóxicas). El medio ambiente es de la mayor importancia, porque éste determina la probabilidad de que virus y huéspedes se pongan en contacto y determina además la cantidad de virus que penetra al organismo en un momento dado.

Hablando de enfermedades infecciosas se recurre muy frecuentemente a los términos **patogenicidad** y **virulencia**, y

existe la tendencia a confundirlos o a considerarlos sinónimos. Se llama patogenicidad a la capacidad que tiene un agente para producir daño, es decir, para producir enfermedad. Virulencia, en cambio, es el mayor o menor grado de patogenicidad de un agente. Podríamos decir que patogenicidad es un término cualitativo mientras que virulencia es un término cuantitativo; así, podríamos encontrar que entre dos virus patógenos uno es más virulento que el otro (será más virulento aquél que requiera menor cantidad de partículas virales para causar la enfermedad). Igualmente debemos diferenciar la patogenicidad y la virulencia de la **infecciosidad**; ésta se refiere a la capacidad que tiene el virus para transmitirse de un huésped a otro, independientemente de la patogenicidad y de la virulencia. El caso clásico para ilustrar esta situación es el virus de la Rabia en hombre, donde la virulencia es mucha, pero la infecciosidad es escasa.

Con estas aclaraciones podemos entrar a considerar el tema propuesto en una forma general y simple. Empecemos recordando las vías de transmisión o vías de entrada de los virus. El huésped posee dos grandes puertas de entrada para los agentes infecciosos: la piel y las mucosas. A nivel de las mucosas debemos considerar la ocular, la respiratoria, la digestiva y la mucosa del aparato genitourinario. Desde el punto de vista de la patogenicidad, las enfermedades se pueden clasificar en dos grandes grupos. Primero las **localizadas**, que son aquéllas donde la replicación del virus y el daño ocurren a nivel de la "puerta de entrada"; tal es el caso de la influenza, la queratoconjuntivitis, el herpes simplex tipo 2, los rotavirus y las verrugas, que tienen como puerta de entrada la mucosa respiratoria, la mucosa ocular, la mucosa genital, la mucosa digestiva y la piel, respectivamente.

En segundo lugar las **generalizadas**, donde las lesiones se producen en órganos distantes de la puerta de entrada como es el caso del sarampión, de la poliomielitis, del Sida y de la rabia; que luego de penetrar por la mucosa respiratoria, la mucosa digestiva, el sistema circulatorio y la piel respectivamente, se replican a nivel de los pulmones (el sarampión), del sistema

nervioso central (la poliomielitis y la rabia), y del sistema inmunológico (el Sida).

Los signos y los síntomas de una infección viral no son todos causados directamente por el virus, ya que las proteínas de la fase aguda y particularmente la interleuquina -1 y el interferón pueden ser los responsables de algunas de las manifestaciones clínicas comunes a todas las infecciones virales como son la fiebre, el malestar, los dolores musculares, etc. Por esta razón, aun en las infecciones localizadas se van a producir síntomas aparentemente no relacionados con el sitio donde el virus está produciendo el daño.

Para empezar a entender la patogénesis debemos recordar los eventos relacionados con la replicación viral a nivel celular. Los virus empiezan a producir daño desde el momento en que penetran a la célula, dejando a nivel de la membrana celular restos de envoltura y posibles modificaciones estructurales que pueden ser reconocidas por el sistema inmunológico. Algunos virus tienen la capacidad de inhibir, más tarde o más temprano, la síntesis de macromoléculas, lo cual conduce a la muerte celular. En el momento de la liberación viral la célula muere necesariamente, cuando se trata de virus que rompen la célula para ganar su libertad. En cambio, cuando los virus salen por gemación, la célula no siempre muere y en este caso es el sistema inmunológico el encargado de producir la citotoxicidad, ante el estímulo de las membranas celulares alteradas con proteínas virales (ver capítulo sobre los virus y el sistema inmune).

Al microscopio de luz, en tejidos fijados y coloreados, es posible identificar los llamados corpúsculos de inclusión que están asociados con algunas infecciones virales. En el caso de los herpesvirus se presentan los corpúsculos intranucleares llamados de Cowdry, en el caso de los poxvirus se encuentran los corpúsculos intracitoplasmáticos de Guarnieri, en la Rabia se presentan los corpúsculos de Negri, en la Fiebre Amarilla los corpúsculos de Councilman. Estas estructuras que están formadas por exceso de proteínas o de ácidos nucleicos, anterior-

mente se consideraban patognimónicas, pero ahora se consideran sólo como un elemento coadyuvante para el diagnóstico de la infección viral.

### ¿Cómo se diseminan los virus en el organismo?

Los virus que producen infecciones localizadas se diseminan, bien replicándose en una célula y liberándose hacia la luz de la cavidad infectada, donde con ayuda del líquido que baña la mucosa pueden propagarse a las células vecinas, como ocurre en la gran mayoría de los casos; o bien el virus infecta células de la capa basal de la epidermis, pero la replicación viral no tiene lugar hasta cuando la célula infectada no asciende a los estratos más superficiales y sufre la queratinización; tal es el caso particular de los papilomavirus causantes de las verrugas. En el primer caso el período de incubación de la enfermedad será muy corto y más prolongado en el segundo.

Los virus que producen infecciones localizadas pueden ser captados por células fagocíticas para ser llevados hasta los ganglios linfáticos regionales, donde generalmente termina la diseminación.

En el caso de las infecciones generalizadas, los virus sufren un ciclo de replicación a nivel de la puerta de entrada, produciendo poco o ningún daño, para luego diseminarse hasta el órgano de choque u órgano blanco. Para tal efecto los virus pueden utilizar la circulación linfática, la circulación sanguínea o el sistema nervioso. En cualquiera de estos casos el virus debe invadir tejidos subepiteliales o submucosos, los cuales poseen abundante irrigación sanguínea, linfática y nerviosa.

Las razones que se aducen para que no todos los virus se diseminen, son entre otras las siguientes: 1- La temperatura corporal que podría limitar la infección a regiones donde la temperatura no es tan alta; 2- La polaridad en la liberación del virus, es decir que ésta sólo ocurra hacia un polo de la célula limitando la infección de las células en el polo opuesto y 3- La no susceptibilidad de algunas células.

Con relación a este último punto, es importante mencionar que cada virus tiene un **tropismo** particular y esto determina el patrón de enfermedad. Así, se habla de virus neurotrópicos como el de la Rabia, linfotrópicos como el de la Inmunodeficiencia humana o Sida, epiteliotrópico como el de la varicela, hepatotrópico como el de la hepatitis, etc. En resumen, podemos decir que la sintomatología y las lesiones propias de las infecciones virales están asociadas al tropismo particular que tenga el virus. Algunos virus tienen un tropismo muy restringido y por lo tanto la lesión será muy circunscrita (rinovirus); en otros casos, el tropismo del virus es más amplio y se pueden presentar lesiones en varios órganos (sarampión) y finalmente tenemos el caso de virus cuyo tropismo es por una célula que puede estar presente en todos los órganos, por ejemplo las células endoteliales (enteritis hemorrágica del pato, donde las lesiones se pueden presentar en todos los órganos); adicionalmente, en forma indirecta, se pueden producir lesiones generalizadas como en la Fiebre Amarilla, donde, debido al daño hepático se reducen los niveles de protrombina y esto da origen a hemorragias generalizadas. Es importante considerar, en este contexto, los casos del virus del polio en el cerebro, el virus coxsackie en el corazón y el virus de las paperas en los testículos. El tropismo primario de estos virus no es por los tejidos señalados pero, ocasionalmente, se pueden producir infecciones de ellos, dando lugar a cuadros clínicos de mucha gravedad. En estos tres casos particulares, los órganos respectivos podrían considerarse “órganos accidentales”, pues a pesar de que los virus infectan estas células y les producen daño, el ciclo de replicación en ellas es incompleto (compárese con el concepto de “huéspedes accidentales” en el capítulo de ecología de la infección viral).

Los virus que viajan por la linfa lo pueden hacer extracelularmente o en asociación con células histiocíticas (monocito-macrófago), estos llegan hasta los ganglios linfáticos y luego a la sangre a través del conducto torácico. Los virus que viajan por la sangre pueden viajar libres en el plasma o asociados a las células, bien porque las hayan infectado o bien porque se hayan adsorbido pasivamente. Este paso por la sangre

se llama **viremia primaria** y de aquí el virus alcanza su blanco en unos pocos minutos, llegando hasta el cerebro (poliovirus), hasta el hígado (hepatitis A) hasta la piel (varicela), hasta glándulas salivares (paperas), etc.

Después de que los virus se han replicado, produciendo de paso un daño o efecto citopático, estimulando la inflamación y la respuesta inmune, se producen los síntomas propios de la enfermedad. En este momento termina el período de incubación (el período de tiempo transcurrido entre la infección y la presentación de los síntomas). Algunos virus regresan a la sangre después de su replicación en el órgano blanco, produciendo una **viremia secundaria** como es el caso del sarampión y de la viruela. Después de esta viremia secundaria es cuando el virus se disemina a la piel en los dos ejemplos citados.

Los virus que penetran directamente a la sangre, como los virus transmitidos por artrópodos y por instrumentos contaminados (dengue, hepatitis B, etc.) podríamos decir que llegan de una vez al punto de la viremia primaria, buscan su órgano blanco (los endotelios capilares en el dengue y los hepatocitos en la hepatitis B), para luego producir una viremia secundaria más intensa.

### ¿Cómo se excretan los virus?

Para su excreción los virus utilizan principalmente las superficies corporales (piel y mucosas). A nivel de las mucosas los virus salen con las excreciones y secreciones naturales (orina, heces, saliva, leche, etc.). A nivel de la piel, los virus pueden ser excretados con el sudor, como en la Fiebre Aftosa de los bovinos y el virus del sida, o con la descamación celular como en los papilomavirus y la viruela; si bien en la viruela el virus se puede excretar más eficientemente de los pulmones. A nivel de piel debemos considerar también la transmisión por vectores, generalmente artrópodos hematófagos. Estos vectores pueden ser **mecánicos** o **biológicos**; la diferencia consiste en que en los primeros la transmisión ocurre por simple contaminación de los mosquitos con sangre o secreciones contaminadas con el virus, mientras que en la transmisión

biológica el virus sufre uno o varios ciclos de replicación en las células del mosquito antes de que éste pueda transmitirlo a otro huésped (los virus en esta categoría se conocen también con el nombre de arbovirus).

Los mecanismos de transmisión que hemos considerado hasta este momento son mecanismos de **transmisión horizontal**. También existen mecanismos de **transmisión vertical**, que se refieren a la transmisión de padres a hijos por la vía germinal (a través de óvulos o espermatozoides infectados) o a través de la placenta por infección de la madre durante el embarazo. Ejemplos del primer caso, a través de la línea germinal, no han sido caracterizados hasta el presente en el hombre, si bien el virus de la Leucemia T del adulto es un fuerte candidato; para el segundo caso, o sea por la vía transplacentaria, los ejemplos más típicos son la rubeola, la varicela, el citomegalovirus y el sarampión.

Finalmente, a manera de resumen, preguntémonos cuáles son los diferentes eventos que pueden ocurrir después de la infección viral a un huésped susceptible. (Fig. 1).

El paciente susceptible que se infecta tiene dos posibilidades: o se enferma o no se enferma. El segundo evento es el más común.

El paciente que enferma tiene igualmente dos posibilidades: o se alivia o se muere. Desde el punto de vista epidemiológico, el segundo caso es el menos problemático, pues si el paciente muere se asegura que no habrá más transmisión de la infección a partir de éste individuo (por lo menos en humanos donde los entierros son solemnes y seguros).

En la gran mayoría de los casos los pacientes que no mueren, se curan totalmente y quedan inmunizados. En otros casos el paciente infectado, bien que haya enfermado o no, sigue siendo un portador sano del virus (infecciones crónicas). Los virus en este estado pueden excretarse permanentemente, como sería el caso del virus de la hepatitis B en humanos o

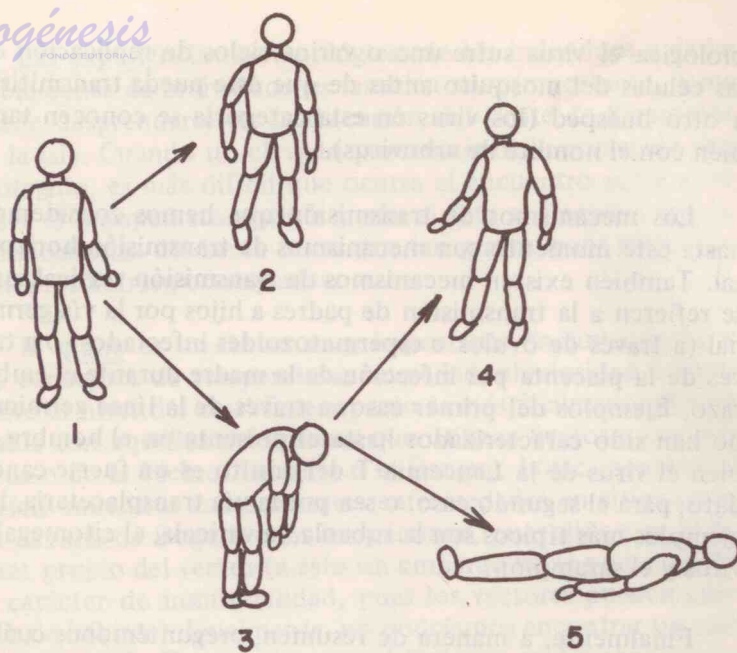


Fig.1 Posibles eventos en interacción de un virus con un huésped susceptible. Los individuos 2 y 3 son transmisores del virus a corto plazo, mientras sufren la infección subclínica y clínica respectivamente. A largo plazo, los individuos 2 y 4 pueden ser los reservorios del virus si se trata de infecciones crónicas (latentes o persistentes).

el virus de la anemia infecciosa equina; estas son **infecciones crónicas persistentes**. En cambio otros virus se excretan sólo de vez en cuando, como el herpes simplex; entonces hablamos de **infecciones crónicas latentes**.

Otro tipo de infecciones que es importante tener en cuenta, son las **infecciones lentas**: estas se caracterizan porque el período de incubación de la enfermedad no se mide en días, sino en meses o años; ejemplos de estas son el Maedi en ovejas, que tiene un período de incubación de dos a tres años y el Kuru en humanos donde la enfermedad se presenta cuarenta o cincuenta años después de la infección. Estas infecciones se caracterizan además por ser progresivas y conducir finalmente a la muerte del huésped.