Biogénesis
FONDO EDITORIAL

Capítulo 9

PATOGÉNESIS DE LAS INFECCIONES VIRALES

Ana E. Arango R. y Fabio N. Zuluaga T.

Se entiende por patogénesis a la serie de eventos que suceden desde el momento en que un agente nosológico se pone en contacto con un hospedero 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 hospedero para proseguir su ciclo infeccioso; si bien, en algunos casos, el virus permanece produciendo o nó enfermedad, y muere finalmente con el hospedero. En este capítulo se tratará de cubrir todos los eventos, desde la entrada hasta la salida del virus.

La infección y la enfermedad dependen de tres factores principales a saber: el hospedero, el parásito y el entorno. El hospedero contribuye con su genética, ya que la susceptibilidad o resistencia 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 hospedero para producir una mayor o menor respuesta específica o inespecífica, contra el virus; adicionalmente podemos decir que el hospedero contribuye con su estado fisiológico (estrés, 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 (ligandos virales y funciones citopáticas). El entorno es muy importante, porque ofrece la probabilidad de que virus y hospederos se pongan en contacto, y ofrece además la cantidad de virus que penetra al organismo en un momento dado.

Para hablar de las 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

Biogénesis FONDO EDITORIAL

es un término cuantitativo; así, podríamos encontrar que entre dos virus patógenos uno sea más virulento que el otro. 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 hospedero a otro, independientemente de la patogenicidad y de la virulencia. El caso clásico para ilustrar esta situación es el virus de la rabia en el 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 hospedero 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. Veamos algunas características de estas puertas de entrada:

Piel: normalmente la piel es una barrera efectiva contra la infección viral, siempre que se encuentre intacta. La infección se da cuando el virus logra penetrar esta barrera por diferentes medios: traumas pequeños o grandes, inoculación directa de la piel, artrópodos picadores, etc. Aquellos virus que solamente infectan las células de la epidermis, producen infecciones localizadas en la piel. Si logran penetrar a la dermis en donde hay gran cantidad de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, el virus puede diseminarse por cualquiera de esas rutas dependiendo de sus preferencias.

Tracto respiratorio: puede ser afectado directamente o servir de punto de partida para la diseminación a otros órganos. Las infecciones virales respiratorias son las de mayor frecuencia y pueden presentarse con muy diferentes grados de intensidad. El virus penetra a través de pequeñas gotas de inóculo producidas durante la tos, el estornudo, etc. Las partículas más grandes quedan atrapadas en la nariz y los virus son eliminados con el moco, pero también pueden llegar a establecer una infección allí. Las más pequeñas logran pasar esta barrera inicial, y a menor tamaño, mayor profundidad pueden alcanzar, llegando hasta el alvéolo pulmonar. Aquí existen diferentes mecanismos de defensa: el moco, las células ciliadas que constantemente barren hacia afuera lo que logre penetrar hasta allí, los macrófagos alveolares, los anticuerpos secretorios (tipo IgA principalmente), células linfoides de las amígdalas y adenoides, etc.

Tracto gastrointestinal: para lograr establecer una infección gastrointestinal, el virus debe ser capaz de resistir las condiciones extremas de acidez, sales biliares y enzimas proteolíticas que se encuentran como mecanismos de defensa de este sistema. También se presentan mecanismos inmunológicos de defensa como la IgA , macrófagos y células inmunes de las placas de Peyer. Algunos virus que logran infectar al organismo por esta vía, son incluso favore-

Biogénesis

cidos por la presencia de ácidos o enzimas que actúan sobre las proteínas de la superficie viral, realizando cambios conformacionales que son necesarios para que el virus pueda ingresar a la célula. Con excepción de los coronavirus entéricos, los otros virus que usan esta vía de entrada son virus desnudos. La infección puede ser localizada al tracto digestivo o servir de sitio de replicación inicial para virus que logran diseminarse a otros órganos, como el virus de la poliomielitis.

Otras superficies mucosas: el tracto genitourinario es el sitio de entrada de virus como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el herpes simplex y los papilomavirus. Los mecanismos de defensa están constituidos por el moco, el pH, la acción de limpieza de la orina y la presencia de IgA. Este tracto adquiere importancia cuando se consideran las infecciones congénitas.

En la conjuntiva ocular pueden presentarse infecciones virales localizadas, iniciadas generalmente por la inoculación directa del virus allí, como ocurre con el uso de instrumentos oftalmológicos, por un trauma o por agua de piscinas contaminadas. Rara vez esta vía es utilizada por virus para establecer infecciones sistémicas. En otras oportunidades, la conjuntiva se ve afectada como resultado de infecciones sistémicas con manifestaciones oculares como sucede en el sarampión. Los mecanismos de defensa del hospedero son las lágrimas y el movimiento de los párpados.

Desde el punto de vista de la patogenicidad, las enfermedades se pueden clasificar en dos grandes grupos. Primero las localizadas, que son aquellas en las cuales 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, en las cuales 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 o la mucosa genital 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 inmune (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.

Biogénesis FONDO EDITORIAL

Para entender la patogénesis debemos tener presentes 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 inmune. 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 inmune 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, anteriormente se consideraban patognomónicas, 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 (tiempo transcurrido entre la infección y la presentación de los síntomas) de la enfermedad será muy corto, y en el segundo, más prolongado.

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

Biogénesis

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). 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, lo cual 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 "hospederos 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), luego llegan hasta los ganglios linfáticos y posteriormente 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, como ocurre con los glóbulos rojos y el virus de la peste porcina africana. 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),

Biogenesis FONDO EDITORIAL

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. Algunos virus regresan a la sangre después de su replicación en el órgano blanco, produciendo una viremia secundaria, como es el caso de los virus 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 monocitos y los macrófagos en el dengue y los hepatocitos en la hepatitis B), para luego producir una viremia secundaria más intensa.

¿Cómo se transmiten los virus?

Los virus utilizan principalmente las superficies corporales (piel y mucosas) para su excreción. A nivel de las mucosas, los virus salen con las excreciones y secreciones naturales (orina, heces, saliva, leche, etc.). A través de la piel, los virus pueden ser excretados con el sudor, como el virus de la fiebre aftosa o el virus del sida, si bien esta vía no parece ser muy importante epidemiológicamente; o con la descamación celular, como los papilomavirus y el virus de la viruela; aunque en la viruela el virus se puede excretar más eficientemente de los pulmones. En la 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; en animales se ha demostrado en la leucosis aviar; 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 rubéola, la varicela, el citomegalovirus y el sarampión.

Biogénesis

Finalmente, a manera de resumen, preguntémonos cuáles son los diferentes eventos que pueden ocurrir después de que un virus infecta a un hospedero susceptible. El paciente susceptible que se infecta tiene dos posibilidades: o se enferma o no se enferma. El segundo evento es el más común; pero aunque no haya enfermedad es posible, en algunos casos, que el hospedero siga siendo portador crónico de la infección, como puede ser el caso con herpes y hepatitis B y C. El paciente que se 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 se muere, se asegura que no habrá más transmisión de la infección a partir de este individuo. 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 asintomático 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 el virus de la anemia infecciosa equina; éstas 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: éstas se caracterizan porque el período de incubación de la enfermedad no se mide en días, sino en meses o años; ejemplos de éstas son el maedi en ovejas, que tiene un período de incubación de dos a tres años, y en humanos el kuru, la paraparesia espástica y el mismo SIDA, donde las enfermedades se presentan más de 10 años después y hasta cincuenta años posterior a la infección inicial. Estas infecciones se caracterizan además por ser progresivas y por conducir, finalmente, a la muerte del hospedero.

Patogénesis molecular

Antes de finalizar el presente capítulo, es necesario considerar un último punto de gran importancia. Con el advenimiento de la tecnología y herramientas de la biología molecular, se ha avanzado enormemente en el conocimiento de los mecanismos mas íntimos de la patogénesis viral, aunque todavía queda mucho por investigar. A continuación se dará una serie de ejemplos que ilustran cómo la biología molecular ha abierto el nuevo campo de la patogénesis molecular.

Comencemos diciendo que la mayoría de los genes virales codifican proteínas que son esenciales para la replicación viral, como son aquellas que se requieren para la entrada a la célula, la replicación del genoma, el ensamblaje y la liberación de la nueva partícula viral. Otros de los genes virales pueden favorecer o inhibir la expresión de ciertos genes celulares en etapas específicas de la replicación viral, lo que es utilizado por el virus para hacer

Biogénesis FONDO EDITORIAL

más efectiva su infección a la célula. Adicionalmente a estos genes, recientemente han sido descritos otros tipos de genes que no parecían necesarios en la replicación viral, pero que ahora se sabe que sus productos tienen la función especial de suprimir algunas de las distintas formas de la respuesta inmune, permitiendo la diseminación y mayor permanencia del virus en el organismo. Estos productos de genes han sido llamados viroquinas.

Dentro de los genes que favorecen la replicación están los llamados enhancers (aumentadores o potenciadores), los cuales son activadores de genes que aumentan la eficiencia de la transcripción de otros genes bajo el control de un promoter (promotor) especial. Los potenciadores son secuencias de 50 a 100 pares de bases, a menudo repetidas en tandem (una después de la otra) y situadas en diferentes posiciones en el RNA o DNA. Los promotores son secuencias de 100 pares de bases, situados inmediatamente corriente arriba del sitio de transcripción de un grupo de genes en particular. Por ejemplo, se sabe que el SV40 y los poliomavirus tienen elementos potenciadores que les dan algún grado de especificidad celular. Cuando el potenciador del SV40 y un promotor temprano son unidos a un gen marcador como el gen CAT (cloramfenicol acetiltransferasa), la expresión del gen es cerca de cinco veces mayor en células de mono comparadas con células de ratón. Estos elementos se encuentran también en otros virus como en el VIH (en su región LTR), en los herpesvirus, en los papilomavirus, etc.

Las viroquinas influencian la patogénesis viral in vivo, aunque in vitro no tengan ningún papel importante. Muchas de ellas simulan o imitan estrechamente las moléculas celulares normales, como las citoquinas y los receptores de citoquinas, ejerciendo así su función en la patogénesis. Solo unos pocos genes de viroquinas han sido identificados hasta el momento, pero pueden ser agrupados en: 1) inhibidores de la citotoxicidad de células T, por unión con la proteína del CMH clase I naciente; 2) inhibidores de citoquinas tales como IL-1, IFN gamma y TNF; 3) inhibidores de la cascada del complemento; 4) inhibidores de la citolisis mediada por anticuerpos; y, 5) imitación de citoquinas como la IL-10.

Una de las principales aplicaciones que se le ha dado a la patogénesis molecular es la de tratar de intervenir en la virulencia de los virus con el fin de obtener cepas atenuadas para vacunas o encontrar medicamentos que interfieran con esos genes responsables de la virulencia. Veamos algunos ejemplos:

En el caso de la influenza, las cepas aviares no virulentas tienen la HA1 y la HA2 unidas por una sola arginina, mientras que las cepas virulentas tienen

Biogénesis
FONDO EDITORIAL

en ese sitio varios aminoácidos básicos que son más fácilmente clivados por las proteasas celulares. Ese clivaje de la hemaglutinina es esencial para iniciar la replicación viral en la célula.

Los reovirus son un modelo importante para mostrar cómo los genes afectan el tropismo y la virulencia. En ratones, la cepa de reovirus T1 Lang y la T3 Dearing (neurovirulenta) difieren entre sí en su tropismo por el sistema nervioso central. Los estudios moleculares han demostrado que el gen S1 es el responsable del tropismo viral por las neuronas, lo que conduce a una encefalitis con alta mortalidad.

Finalmente, los estudios con la cepa de polio 1 vacunal y salvaje han mostrado que mutaciones en los genes de la proteína de la cápside VP1 y en la región 5' no codificante, contribuyen a la neurovirulencia en primates. En el polio tipo 3, que es la cepa que con mayor frecuencia revierte virulencia en la vacuna, las dos mutaciones mas importantes con respecto a la neurovirulencia son la sustitución de un solo nucleótido en la posición 472 en la región 5´no codificante y una sustitución de un aminoácido en VP3 el cual representa una mutación ts (sensible a la temperatura) que desestabiliza la cápside.

Bibliografía

- Fields B, Knipe D, Howley P. Virology. 3 rd ed. Lippincott Raven, Philadelphia. 1996.
- Webster RG, Granoff A. Encyclopedia of virology. Vol. 3. Academic press. 1994.
- White DO , Fenner FJ. Medical virology. 4 th ed. Academic press. 1994.