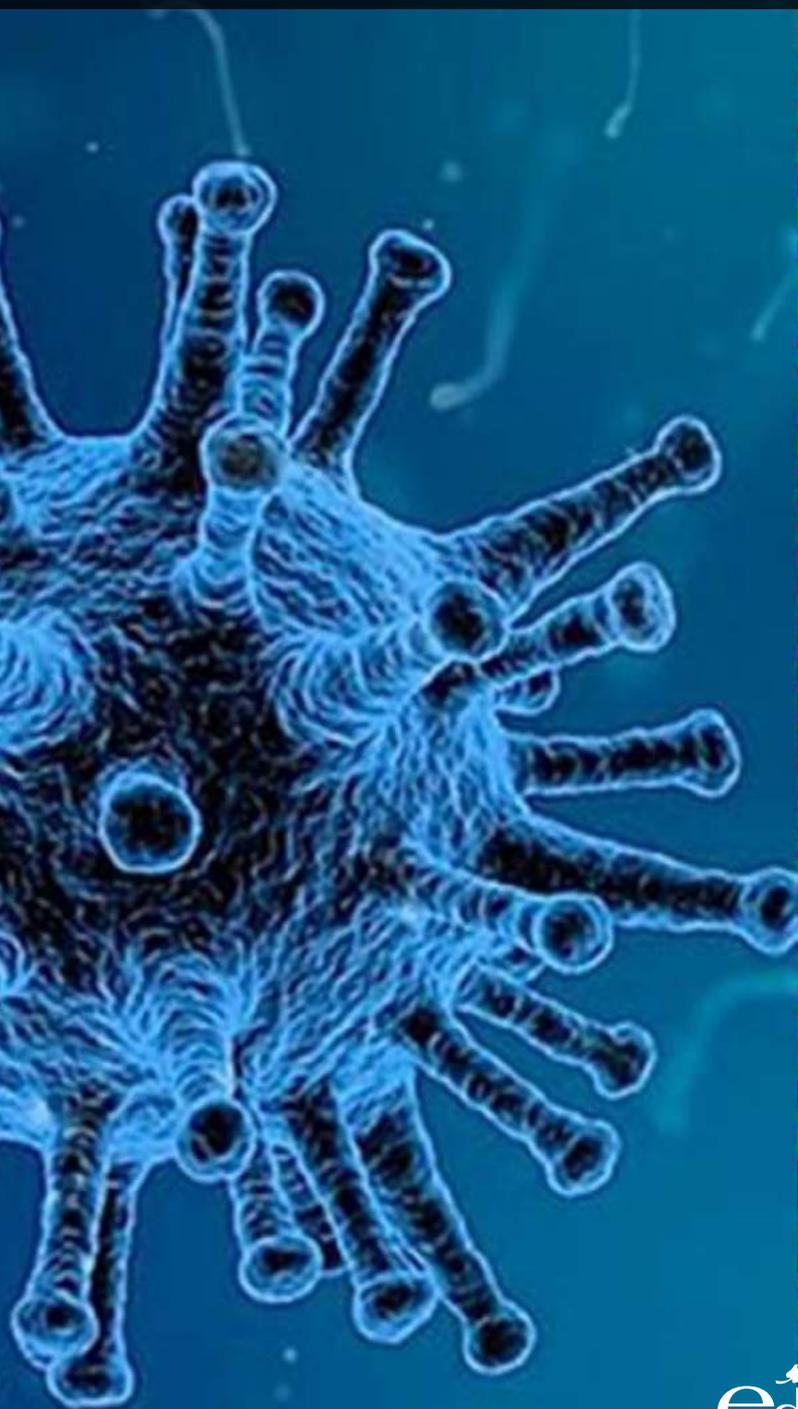


GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

# ENFERMEDADES POR VIRUS Y PRIONES



## **ENFERMEDADES POR VIRUS Y PRIONES**

# **ENFERMEDADES POR VIRUS Y PRIONES**

**GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO**

Cónsole Avegliano, Gloria M.  
Enfermedades por virus y priones / Gloria M. Cónsole Avegliano. -  
1a ed. - La Plata : EDULP, 2021.  
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online  
ISBN 978-987-8475-00-4

1. Medicina. 2. Epidemiología. I. Título.  
CDD 616.92

## **ENFERMEDADES POR VIRUS Y PRIONES**

Gloria M. Cónsole-Avegliano



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDULP)  
48 N.º 551-599 4º piso / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina  
+54 221 644-7150  
edulp.editorial@gmail.com  
www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2021  
ISBN 978-987-8475-00-4

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723  
© 2021 - EduLP

*A mi esposo Dr. Hugo Avegliano*

*A mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo*

*A la editorial de la UNLP (EDULP) y a su Director Lic. Facundo Ábalo*

*A Julieta Lloret por su esfuerzo en la compaginación de la obra*

*A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación docente-investigadora  
y vencer los numerosos obstáculos que me permiten valorar los logros obtenidos*

# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	7
<b>Capítulo 1</b> .....	8
Virus. Generalidades. Clasificación	
<b>Capítulo 2</b> .....	21
Virosis respiratorias	
<b>Capítulo 3</b> .....	37
Virosis digestivas y hepáticas	
<b>Capítulo 4</b> .....	58
Virosis cutáneas.	
<b>Capítulo 5</b> .....	77
Virosis hemolinfáticas	
<b>Capítulo 6</b> .....	92
Virosis neurológicas	
<b>Capítulo 7</b> .....	114
Virosis cardíacas	
<b>Capítulo 8</b> .....	129
Priones. Generalidades	
<b>Capítulo 9</b> .....	142
Enfermedades priónicas	
<b>Capítulo 10</b> .....	151
Vacunas y sueros antivirales	
<b>Capítulo 11</b> .....	166
Pandemias virales	

# Prólogo

La presente obra integra aspectos microbiológicos, histopatológicos, inmunológicos, genéticos, epidemiológicos y clínicos de las principales enfermedades por virus y priones.

Para ello, se han reunido trabajos de virólogos, patólogos, infectólogos, genetistas, clínicos y epidemiólogos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Inmunología, Histología y ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular, dedicación exclusiva, Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

También ha desarrollado actividades de Investigación en el área de Neuroendocrinología en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas Bs. As. (CICBA).

En la actualidad es Profesora Extraordinaria Categoría Consulta de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP.

Ha publicado varios libros:

- Atlas de Histología. Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica.
- Embriología molecular de las cardiopatías congénitas.
- Enfermedades moleculares: embriogénesis, genética y epigenética.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la salud, que deseen actualizar aspectos de las virosis y enfermedades priónicas.

**CAPÍTULO 1**  
**VIRUS**  
**GENERALIDADES. CLASIFICACIÓN**

Los virus (del latín virus, en griego *ιός* “toxina” o “veneno”) son agentes infecciosos de tamaño reducido (10 a 300 nm) y parásitos intracelulares obligados. Se diferencian de las bacterias y eucariotas porque no presentan organización celular. Los virus infectan a humanos, animales, hongos, plantas, protistas, bacterias y arqueas. También infectan a otros virus (virófagos). Los virus son medios naturales para transferir genes entre diferentes organismos. En el cuadro 1.1 se ven las diferencias básicas entre virus, eubacterias, micoplasmas, clamidias y rickettsias.

Cuadro 1.1	VIRUS	BACTERIAS	MICOPLASMAS	CLAMIDIAS	RICKETSIAS
Tamaño	20-300 nm	0.1-10 $\mu\text{m}$	250 nm	300 nm	1 $\mu\text{m}$
Ácido nucleico	ADN ó ARN	Ambos	Ambos	Ambos	Ambos
Fisión binaria	No	Si	Si	Si	Si
Enzimas del metabolismo	No	Si	Si	No	Si
Ribosomas	No	Si	Si	Si	Si
Replicación en medios	No	Si	Si	No	No

Los virus se diseminan de diversas maneras. Llamamos *vectores de transmisión* a los organismos vivos que los transportan de una persona a otra, o de un animal a una persona (o viceversa). Los virus que afectan a los vegetales se propagan mediante insectos que se alimentan de savia, mientras que los que afectan a animales suelen propagarse por medio de insectos hematófagos.

Existen virus que no precisan de vectores: el virus de la gripe (ortomixovirus) y el del resfriado común (rinovirus y coronavirus) se propagan por el aire a través de los estornudos y la tos. Los norovirus son transmitidos por vía fecal-oral, o por contacto con manos, alimentos y agua contaminada. El VIH es uno de los muchos virus que se transmiten por contacto sexual o por exposición a sangre infectada.

No todos los virus provocan enfermedades, ya que muchos se reproducen sin causar ningún daño al organismo infectado. En los animales es frecuente que las infecciones virales den lugar a una respuesta inmunitaria que confiere una inmunidad permanente. Eso se pretende lograr con las vacunas.

### 1. Estructura (fig. 1.1):

Presentan **envoltura, cápside y centro**.

Hay virus desnudos (sin envoltura) y con envoltura lipoproteica.

La cápside está formada por capsómeros.

El centro tiene el material genético: ADN ó ARN (ácidos nucleicos).

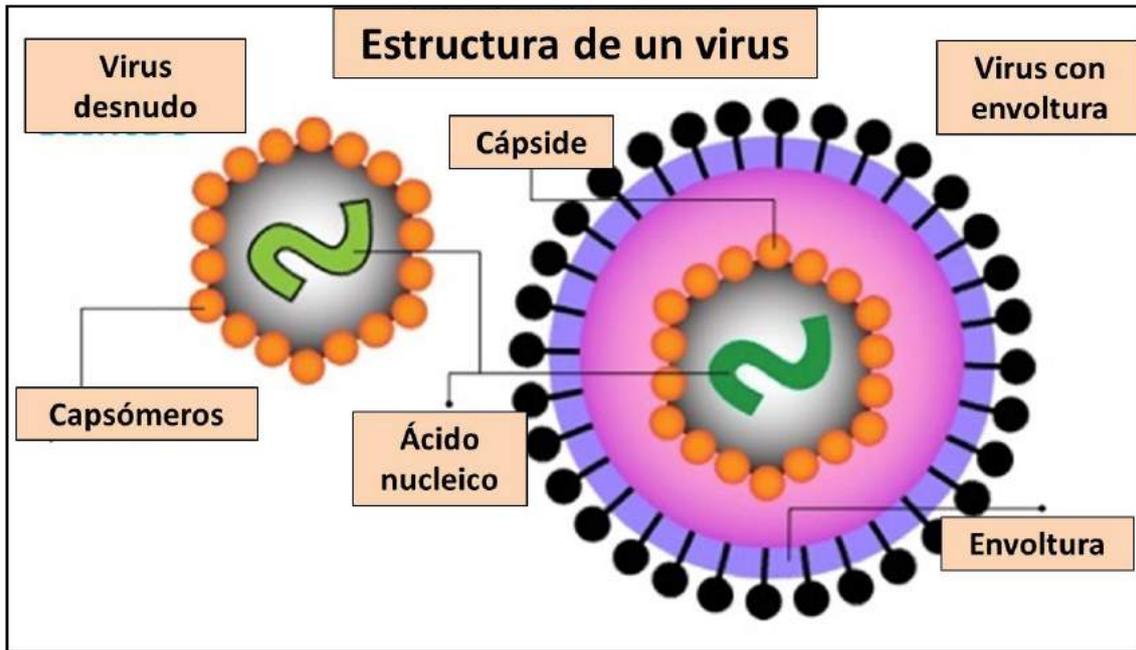


Fig. 1.1 Estructura de un virus (slideshare).

**A. Envoltura externa:** membrana lipoproteica que los virus adquieren a partir de la membrana plasmática celular de la célula que infectan. Dicha **envoltura** presenta afinidad con los **receptores celulares** y determina el tropismo del virus por determinados tejidos e induce en el huésped una respuesta inmune mediada por anticuerpos neutralizantes. Los virus pueden tener envoltura o estar desnudos.

**B. Cápside:** cubierta protectora proteica/glucoproteica.

**Capsómeros:** unidades morfológicas que se observan en el microscopio electrónico sobre la superficie de las partículas víricas icosaédricas (icosaedro: 20 caras). Los capsómeros están formados por subunidades y pueden ser hexaméricos o pentaméricos (**fig. 1.2**).

- Capsómero hexamérico (6 monómeros): en centro de las caras de la cápside.
- Capsómero pentamérico (5 monómeros): en los vértices de la cápside.

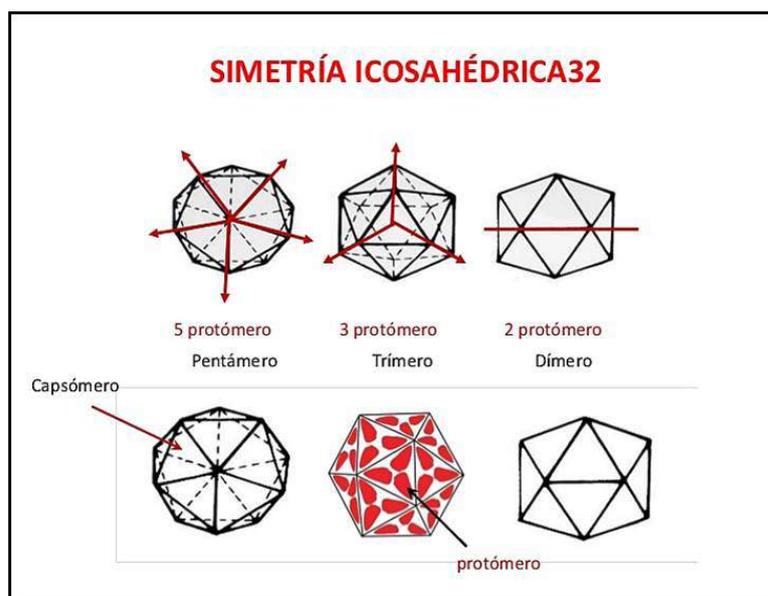


Fig. 1.2 Cápsides icosaédricas (slideshare)

### Arquitectura de las cápsides:

- **Helicoidal:** en espiral o hélice.

Las cápsides helicoidales se componen de un único tipo de capsómero apilado alrededor de un eje central para formar una estructura helicoidal que puede tener una cavidad central o un tubo hueco. Esta formación produce viriones en forma de barra o de hilo, que pueden ser cortos y rígidos o largos y flexibles. El material genético, por lo general ARN monocatenario (a veces ADN monocatenario) queda unido a la hélice proteica por interacciones entre el ácido nucleico con carga negativa y la carga positiva de las proteínas. Ejemplos: tubo rígido y sin envoltura: virus del mosaico del tabaco; tubo flexible: regular: ortomyxovirus y rabdovirus; irregular: paramixovirus.

- **Icosaédrica:** 20 caras.

La mayoría de los virus que infectan a los animales son icosaédricos o casi-esféricos. Un icosaedro regular es la mejor manera de formar una carcasa cerrada a partir de subunidades. El número mínimo requerido de **capsómeros** idénticos es doce, cada uno compuesto de cinco subunidades idénticas. Muchos virus, como los rotavirus, tienen más de doce capsómeros y parecen esféricos, manteniendo esta simetría. Los ápices de los capsómeros están rodeados por otros cinco capsómeros y reciben el nombre de **pentones**. Las caras triangulares de éstos también se componen de otros seis capsómeros y reciben el nombre de **hexones**.

- **Compleja:** sin simetría regular.

Los virus tienen una cápside que no es ni puramente helicoidal, ni puramente icosaédrica, y que puede poseer estructuras adicionales como colas proteicas o una pared exterior compleja. Algunos bacteriófagos tienen una estructura compleja que consiste en un cuerpo icosaédrico unido a una cola helicoidal con una base hexagonal y fibras caudales proteicas que sobresalen. Ejemplos: bacteriófago, poxvirus.

**C. Centro:** constituido por material genético (ADN o ARN) que forman 1 o 2 hebras: formas mono o bicatenarias. Existen **virus ADN** de cadena simple, doble cadena y circular (simple/doble cadena) y **virus ARN** de cadena simple (ARN+/ARN-), doble cadena y doble cadena segmentada.

**Nucleocápside:** cápside + núcleo.

- Los virus poseen un solo tipo de ácido nucleico: ADN o ARN.
- El ADN viral puede ser monocatenario (ej. parvovirus) o bicatenario (ej. herpes virus).
- El ARN viral puede ser monocatenario (polio), bicatenario (rotavirus), o diploide oseudodiploide (retrovirus).
- La mayoría de los virus ADN patógenos para el hombre tienen un ADN bicatenario (2 cadenas).
- La mayoría de los virus ARN patógenos para el hombre son monocatenarios (1 cadena). El ácido nucleico constituye el *genoma viral* y su función es contener la información genética (genes), necesaria para la síntesis de las proteínas virales.

**Proteínas del virus:** dan consistencia a la estructura viral, posibilitan la adherencia a la célula huésped para inducir infección y permiten la síntesis de moléculas para la reproducción de nuevos virus intracelulares.

- Proteínas de la superficie:
  - Proteínas de la cápside (capsómero).
  - Proyecciones de la envoltura (peplómeros): glicoproteínas con enzimas.
  - Restos de las proteínas de la membrana de la célula huésped.
- Proteínas internas:
  - Proteína M de la cara interna de la envoltura.
  - Capsómeros de la cápside interna.
  - Proteínas asociadas a ADN/ARN (proteínas básicas tipo histonas).
  - Transcriptasas asociadas a la nucleocápside

### Estructura viral con microscopía electrónica:

A) Complejo no envuelto (bacteriófago T4).

- B) Helicoidal desnudo (virus de mosaico del tabaco).
- C) Envuelto forma de bala (rhabdovirus).
- D) Icosaédrico desnudo (adenovirus).

## 2. Clasificación (figs. 1.3- 1.6):

De acuerdo con la teoría celular los virus no son organismos vivos, por lo cual son excluidos de los sistemas de clasificación biológica. En 1962, se desarrolló una forma de clasificación de los virus, basada en el sistema jerárquico linneano. Este sistema basa la clasificación en dominios, reinos, filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies.

La estructura general de la taxonomía es la siguiente:

Dominio (-*viria*).

Reino (-*virae*).

Filo (-*viricota*).

Subfilo (-*viricotina*).

Clase (-*viricetes*).

Orden (-*virales*).

Suborden (-*virineae*).

Familia (-*viridae*).

Subfamilia (-*virinae*).

Género (-*virus*).

Especie (-*virus*).

Los virus fueron agrupados según sus propiedades compartidas y el tipo de ácido nucleico del que se compone su genoma.

**Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV):** el 7º Informe del ICTV formalizó por primera vez el concepto de especie vírica como el taxón más bajo de una jerarquía ramificada de taxones de virus. Sin embargo, en la actualidad, solo se ha estudiado una pequeña parte de toda la diversidad de los virus.

**Clasificación de Baltimore:** se basa en el mecanismo de producción de ARN mensajero (ARNm). Los virus deben generar ARNm de su genoma para producir proteínas y replicarse, pero cada familia de virus utiliza mecanismos diferentes. El genoma de los virus puede ser monocatenario (ss) o bicatenario (ds), de ARN o ADN, y pueden utilizar o no la transcriptasa inversa. Además, los virus ARN monocatenarios pueden ser: positivos (+) o negativos (-), según su polaridad.

Esta clasificación reparte los virus en siete grupos:

**Tipo I:** ADN bicatenario, ADN 2c: adenovirus, herpesvirus, poxvirus.

**Tipo II:** ADN monocatenario, ADN 1c: microvirus, parvovirus (**Fig. 1.3**).

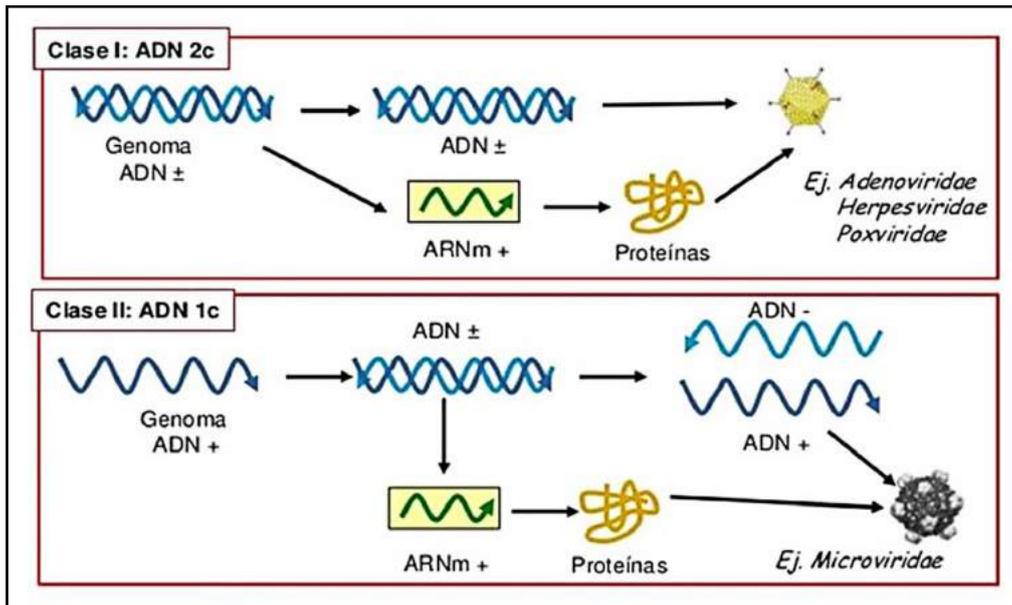


Fig. 1.3 Virus clase I y II (ParaMicroBio).

- **Tipo III:** ARN bicatenario, ARN 2c, se transcribe de ARN a ARN: reovirus.
- **Tipo IVa:** ARN monocatenario, ARN 1c (+), no necesita transcripción y se lee como ARNm: picornavirus (Fig. 1.4).

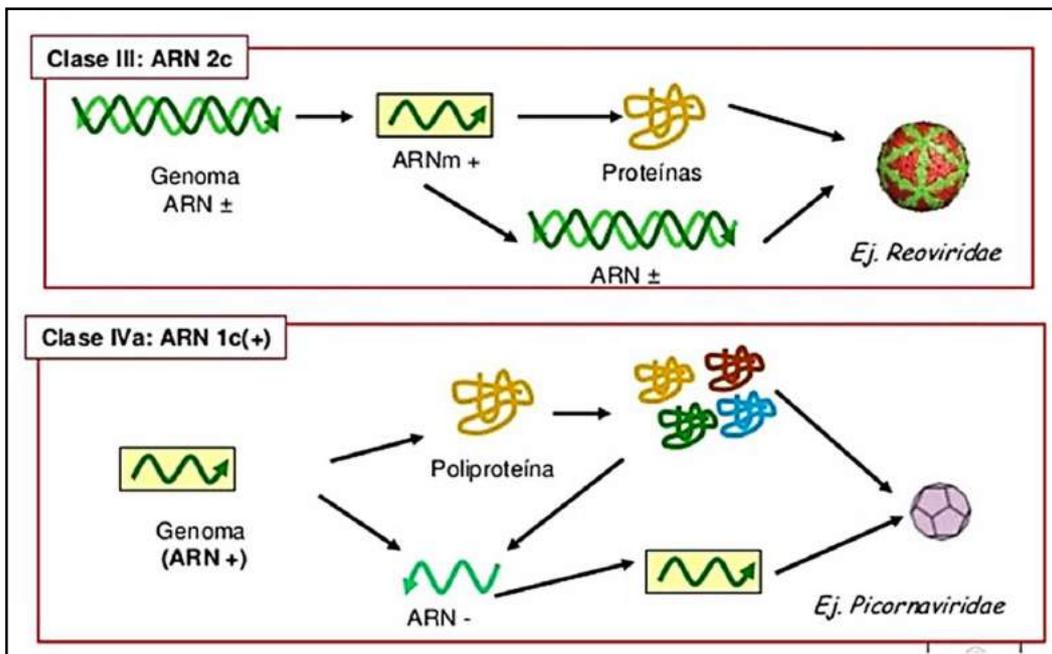


Fig. 1.4 Virus clase III y IVa (ParaMicroBio).

- **Tipo IVb:** ARN monocatenario, ARN 1c (+): togavirus.
- **Tipo V:** ARN monocatenario, ARN 1c (-). El ARN viral debe ser transcrito a ARNm: ortomixovirus (fig. 1.5).

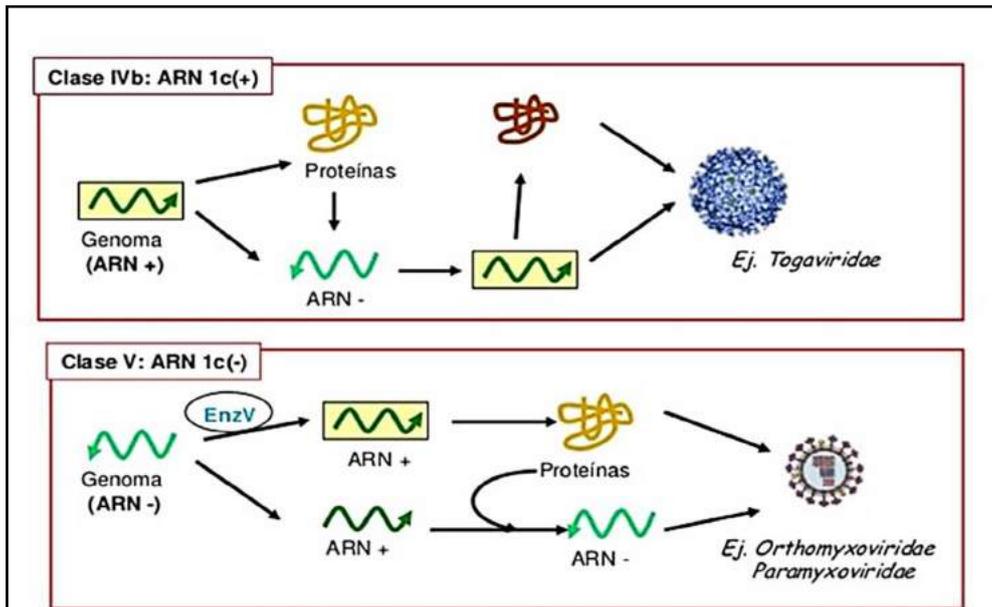


Fig. 1.5 Virus clase IVb y V (ParaMicroBio).

- **Tipo VI:** ARN monocatenario, ARN 1c (+)/ADN. El ARN es transcrito a ADN mediante transcriptasa inversa. Luego el ADN sintetizado es transcrito a ARN: retrovirus.
- **Tipo VII:** ADN 2c/ADN: hepadnavirus (Fig. 1.6).

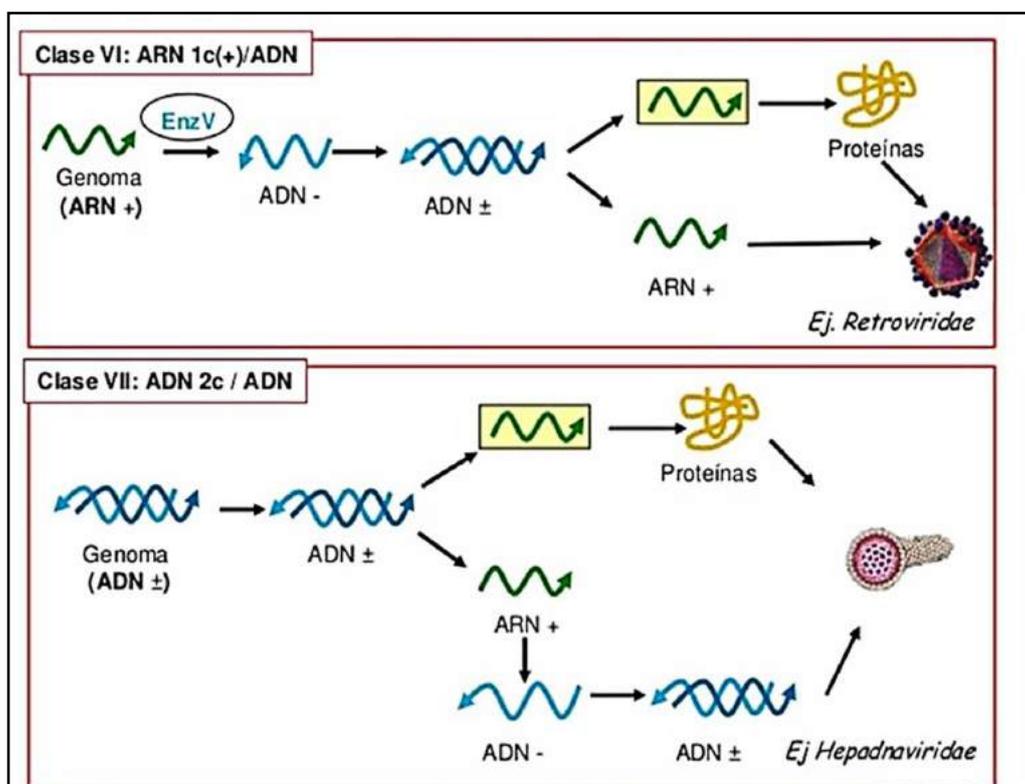


Fig. 1.6 Virus clase VI y VII (ParaMicroBio).

**Familias de virus (fig. 1.7)**

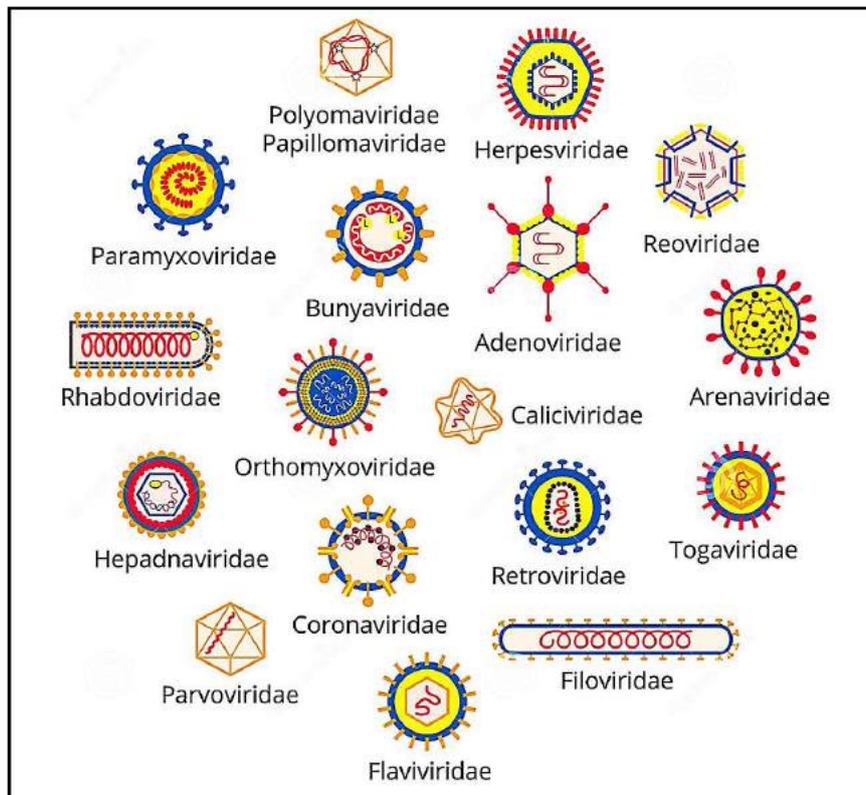


Fig. 1.7 Familias de virus (Dreamstime.com).

**3. Variedad de formas virales (fig. 1.8):**

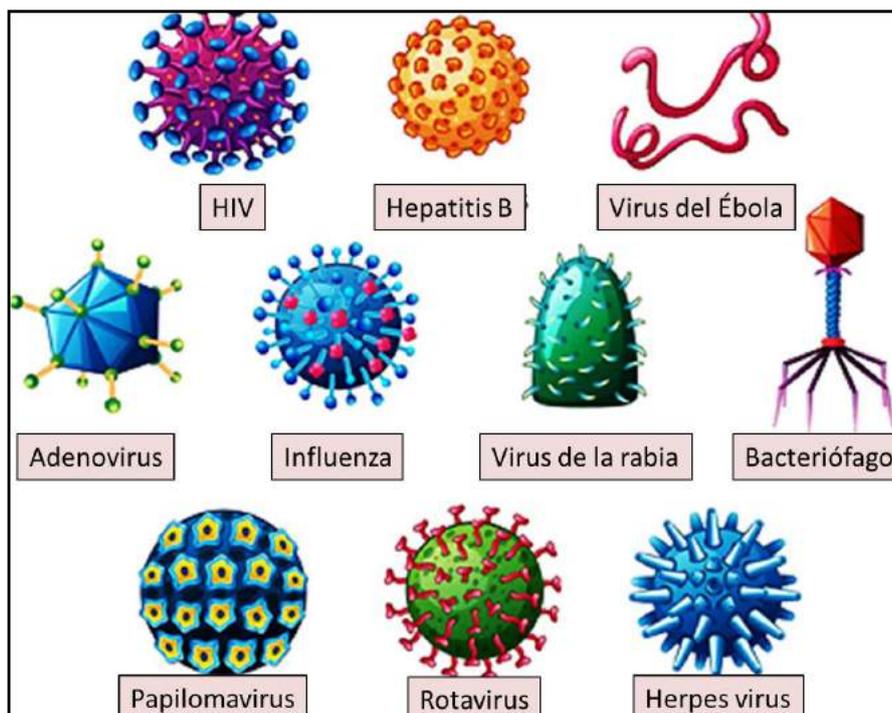


Fig. 1.8 Formas de virus (123RF).

**a. Virus helicoidales:** cápsides alargadas con capsómeros dispuestos en forma helicoidal. Infeccionan células vegetales.

**b. Virus icosaédricos:** presentan cápsides redondeadas poliédricas con capsómeros triangulares. Infeccionan células animales.

**c. Virus complejos:** cápsides con una zona icosaédrica seguida de otra zona helicoidal. Infeccionan bacterias (bacteriófagos).

#### 4. Replicación viral:

**A. Ciclo lítico:** el virus se libera de la célula huésped con lisis.

**B. Ciclo lisogénico:** el material genético viral se integra al de la célula huésped. Cada vez que se reproduce la célula huésped lleva el virus en su propio material genético, de generación en generación. No implica la lisis de la célula huésped.

##### Fases de ciclo lítico (Fig. 1.9):

**1. Unión y penetración:** el virus se adhiere a los *receptores específicos* de la membrana plasmática de la célula mediante *las proteínas de la cápside o las glucoproteínas de las espículas de la envoltura*. El virus inyecta en el interior de la célula huésped su material genético. Formas de penetración: los virus desnudos introducen toda la nucleocápside en la célula:

a. Por *perforación* de la membrana con enzimas hidrolíticas.

b. Por *endocitosis o viropexis*, formando una invaginación (vesícula) alrededor del virus.

**2. Descapsidación y liberación del ácido nucleico:** se libera el ácido nucleico viral dentro de la célula.

**3. Transcripción y traducción de proteínas tempranas:** en esta fase el genoma viral controla el metabolismo de la célula huésped obligándola a sintetizar todos sus componentes. Se sintetizan las proteínas del virus en el citoplasma de la célula huésped y se replica el ácido nucleico viral, a nivel del citoplasma o en el núcleo de la célula huésped.

**4. Replicación del genoma:** se replica el ácido nucleico viral, a nivel del citoplasma o en el núcleo de la célula huésped. Los virus con ARN replican el material genético sin necesidad de pasar por ADN, actuando cada cadena de ARN como molde para la síntesis de su cadena complementaria.

Los retrovirus constituyen una excepción a lo dicho, ya que su ARN sintetiza un ADN bicatenario que realizará la síntesis de nuevos ARN víricos.

##### 5. Síntesis de proteínas estructurales.

**6. Maduración:** las proteínas y el ácido nucleico recién sintetizados se ensamblan para formar nuevos virus. Los capsómeros se reúnen para formar la cápside. El ácido nucleico se pliega en el interior de la cápside junto con las enzimas.

**7. Liberación de la progenie viral:** se liberan los viriones mediante dos mecanismos:

**a. Gemación:** en los virus con envoltura lipoproteica.

**b. Exocitosis:** los virus sin envoltura lipoproteica salen sin arrastrar ningún resto de la membrana plasmática, bien sea abriendo una brecha en la membrana, o bien aprovechando los mecanismos de *exocitosis*. Provocan la muerte celular por lisis, ya que liberan una enzima llamada *endolisina*.

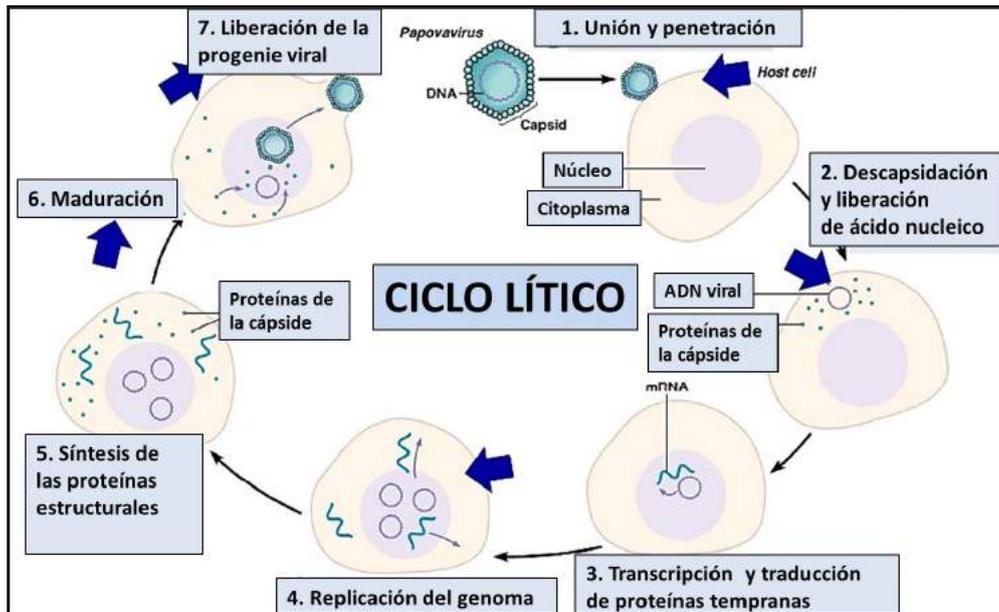


Fig. 1.9 Ciclo lítico (slideshare)

### B. Ciclo lisogénico (fig. 1.10):

**1. Fijación y penetración:** los bacteriófagos se unen a los receptores de la superficie bacteriana, por medio de sus fibras caudales y su placa basal. Los bacteriófagos perforan la pared celular con una lisozima que está en la placa basal, e inyectan el ADN en el citoplasma de la célula huésped. La cápside queda por fuera de la célula. A través de la rotura, el tubo central inyecta el ácido nucleico. La cápsula vacía queda en el exterior y el ácido nucleico en el citoplasma.

**2. Integración:** la bacteria continúa sus funciones vitales y al duplicarse su ADN también lo hace el ADN del virus, llamado **profago** o virus atenuado. La bacteria produce nuevas moléculas del ADN viral, proteínas para la cápside y para las piezas del virus.

**3. Replicación viral y lisis:** el genoma viral pasa a las bacterias hijas. Por cuestiones ambientales (ej.: luz UV), el virus se activa y entra en ciclo lítico. Los fagos salen al exterior por acción de la endolisina que lisa la bacteria. Los nuevos fagos infectan otras células.

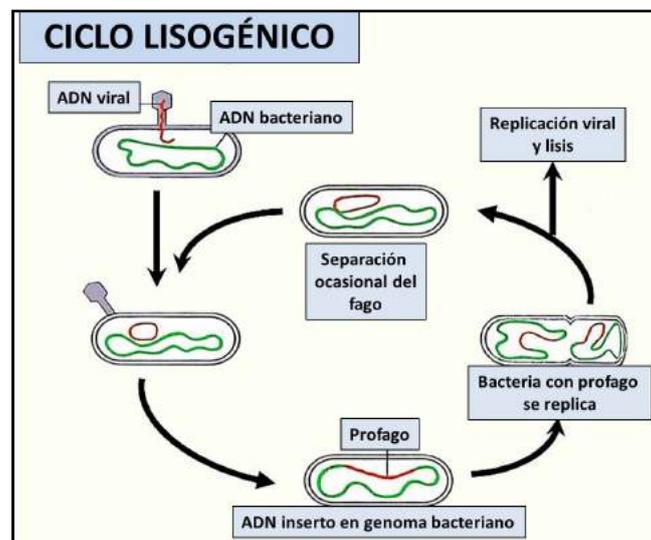


Fig. 1.10 Ciclo lisogénico (slideshare)

La **figura 1.11** muestra ambos ciclos: lítico y lisogénico.

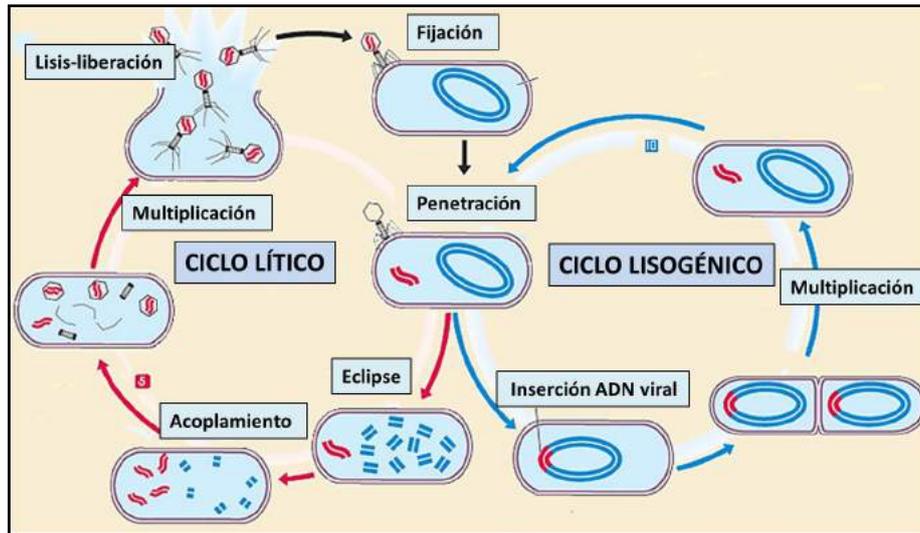


Fig. 1.11 Ciclos lítico y lisogénico (geopaloma.com).

**5. Virosis:** ejemplos de virus ADN y ARN (**cuadro 1.2**):

VIRUS ADN	Estructura	Envoltura	Tamaño	Enfermedad	Tratamiento
<i>Parvoviridae:</i> Parvovirus B19	Icosaédrica	No	20 nm	Eritema infeccioso	Sintomático
<i>Hepadnaviridae:</i> Virus hepatitis B	Icosaédrica	Si	42 nm	Hepatitis B. Cirrosis Hepatocarcinoma	Ig, vacuna, adefovir interferón. Quimiot.
<i>Papilomaviridae:</i> Papiloma virus	Icosaédrica	No	40-60 nm	Verrugas Cáncer cuello útero	láser, interferón, cirugía
<i>Poliomaviridae:</i> Polioma virus	Icosaédrica	No	40-60 nm	Nefropatía Merkeloma	Quimioterapia
<i>Herpesviridae:</i> Herpes simple: HSV-1	Icosaédrica	Si	80-120 nm	Encefalitis, resfriado herpes labial	aciclovir, famciclovir
<i>Herpesviridae:</i> Herpes simple: HSV-2	Icosaédrica	Si	80-120 nm	Herpes genital Encefalitis	<u>aciclovir, famciclovir</u>
<i>Herpesviridae:</i> Varicela/zoster: HZV-3	Icosaédrica	Si	150-200 nm	Varicela Herpes Zoster	aciclovir famciclovir
<i>Herpesviridae:</i> Epstein Barr: EBV	Icosaédrica	No	150 nm	Mononucleosis Linfoma Burkitt	Sintomático Quimioterapia
<i>Herpesviridae:</i> virus sarcoma de Kaposi: HVK	Icosaédrica	No	150 nm	Sarcoma de Kaposi Linfomas B	Quimioterapia

<i>Herpesviridae:</i> Citomegalovirus: CMV	Icosaédrica	No	150 nm	Mononucleosis infecc. Hepatitis. Neumo- nitis	ganciclovir cidofovir
<i>Herpesviridae:</i> Herpes virus 6: HHV-6	Icosaédrica	No	200-300 nm	Roséola Neumonitis	Sintomático
<i>Herpesviridae:</i> Herpes virus 7: HHV-7	Icosaédrica	No	200-300 nm	Roséola like	Sintomático
<i>Poxviridae:</i> Virus Pox	Compleja	Si	220-350 nm	Viruela Molusco contagioso	Vacuna
<i>Adenoviridae</i> Adenovirus	Icosaédrica	no	70-90 nm	Bronquiolitis. Neu- monía Gastroenteritis Conjuntivitis	Sintomático

<b>VIRUS ARN sentido positivo</b>	<b>Estructura</b>	<b>Envoltura</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Tratamiento</b>
<i>Picornaviridae</i> Poliovirus	Icosaédrica	Si	330 A	Poliomielitis	Vacuna
<i>Matonaviridae</i> Virus de rubeola	Icosaédrica	Si	50-70 nm	Rubeola	Sintomático
<i>Arenaviridae</i> Virus Junín	Icosaédrica	Si	50-300 nm	Fiebre hemorrágica argentina	Plasma convalecien- tes
<i>Flaviridae</i> Virus f. amarilla	Icosaédrica	Si	40-60 nm	Fiebre amarilla	Vacuna Sintomático
<i>Flaviridae</i> Virus hepatitis C	Icosaédrica	Si	50 nm	Hepatitis. Cirrosis Hepatocarcinoma	interferón $\alpha 2$ ribavirin
<i>Retroviridae</i> VIH	Icosaédrica	Si	100-120 nm	Inmunodeficiencia: SIDA	Haart
<i>Coronaviridae</i> Coronavirus	Icosaédrica	Si	60-220 nm	SARS, MERS, COVID-19	Sintomático
<i>Astroviridae</i> Astrovirus	icosaédrica	No	28-30 nm	Gastroenteritis aguda	Sintomático

<b>VIRUS ARN cadena doble</b>	<b>Estructura</b>	<b>Envoltura</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Tratamiento</b>
<i>Reoviridae</i> Reovirus	Icosaédrica	No	75 nm	Gastroenteritis infantil	Sintomático

## Referencias

- Sevana M et al. Principios de la estructura del virus. Módulo de referencia en Ciencias de la Vida : B978-0-12-814515-9.00033-3, 2020.
- McKenna M, McKenna R, ed. Virología estructural. Cambridge: RSC Publishing, 2011.
- Carballal G, Oubiña JR. Virología médica. 4ta ed. CABA. Argentina, Corpus Editorial, 2015.
- Carter JB y Saunders VA. Virology: Principles and Applications. West Sussex, England John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- Chiu W, Johnson JE (eds) Estructura del virus. Advances in protein chemistry, vol. 64. Academic Press, Nueva York, 2003.
- Collier L, Oxford J. Propiedades generales de los virus. En: Virología humana. 3° Edición. México: McGraw Hill, 2008.
- Flint S, Enquist L, Racaniello V, Skalka A. Principles of Virology. 2nd ed. Washington, USA, ASM Press, 2004.
- Loutan J. Estructura y clasificación de virus. Virología humana esencia: 19-29, 2016.
- MacLachlan NJ y Dubovi EJ. Fenner's Veterinary Virology, 4th ed. New York, USA, Elsevier, 2011.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Capítulo 44: Clasificación, estructura y replicación vírica. En: Microbiología Médica. 7° Edición. Barcelona: Elsevier España SL, 2014.
- Rossmann MG, Rao VB (eds) Viral molecular machines. Avances en medicina y biología experimental, vol 726. Springer, Nueva York, 2012.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Virus, Viroides y Priones. En: Introducción a la Microbiología. 9° Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007.
- Virus Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2020.

**CAPÍTULO 2**  
**VIROSIS RESPIRATORIAS**

**Virosis respiratorias:** ejemplos de virus respiratorios:

1. Virus de la influenza (A, B, C) (AH1N1, AH1N2).
2. Virus de la parainfluenza (1, 3).
3. Metapneumovirus humano (HMPV) (A, B).
4. Adenovirus respiratorio (ADV).
5. Virus sincitial respiratorio (VSR).
6. Rinovirus (RNV) (A, B).
7. Coronavirus (SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2).

En el **cuadro 2.1** se presentan las principales virosis respiratorias.

<b>Cuadro 2.1: VIRUS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>CUADRO CLÍNICO</b>
Influenza (gripe) <i>Orthomyxoviridae</i>	Virus ARN Tipos A, B y C	Influenza (gripe)
Parainfluenza <i>Paramyxoviridae</i>	Virus ARN Tipos 1 y 3	Bronquitis, neumonía
Metapneumovirus <i>Paramyxoviridae</i>	Virus ARN Grupos A y B	Bronquiolitis
Adenovirus respiratorio <i>Adenoviridae</i>	Virus ADN 55 serotipos	Bronquiolitis, neumonía
Virus sincitial respiratorio (VSR) <i>Paramyxoviridae</i>	Virus ARN A y B	Bronquiolitis, neumonía
Rinovirus <i>Picornaviridae</i>	Virus ARN A, B, C 120 serotipos	Bronquiolitis, neumonía
Coronavirus <i>Coronaviridae</i>	Virus ARN Grupos 1 y 2	Bronquiolitis, neumonía

**1. Virus de la influenza (gripe)** (A, B, C) (AH1N1, AH1N2). Epidemias estacionales.

**Etiología:** virus ARN, familia *Orthomyxoviridae*. Mide 80-120 nm (**fig. 2.1**).



Fig. 2.1: Virus de la influenza (Dreamstime).

Los virus influenza son de tres tipos: A, B y C.

**Virus tipo A:** es ARN con un genoma de ocho segmentos e infecta a humanos y animales. El virus A es el principal agente etiológico de los brotes de la influenza humana.

**Virus tipo B:** menor infectividad.

**Virus tipo C:** no produce infección en los humanos. Huésped natural de las aves.

**Estructura del virus:** es ARN de sentido negativo, lineal, con envoltura, nucleocápside helicoidal y genoma segmentado con cadenas simples que codifican diez proteínas: HA, NA, NP, M1, M2, NS1, NS2, PA, PB1 y PB2 (fig. 2.2):

**HA,** codifica una *hemaglutinina*. La seriedad de la infección en un organismo está determinado por HA.

Los virus de influenza se desprenden de la superficie apical de células epiteliales (ej: las células bronquiales) y tienen tropismo pulmonar.

La razón es que HA se adhiere a una enzima (triptasa) que está restringida al epitelio pulmonar. Sin embargo los subtipos de HA, llamados H5 y H7, permiten adherirse a otras enzimas que les da acceso a otros órganos.

**NA,** codifica una *neuraminidasa*.

**NP,** codifica una *nucleoproteína*.

**M,** codifica dos proteínas de la matriz: M1 y M2.

**NS,** codifica dos proteínas no-estructurales: NS1 y NS2.

**PA,** codifica una *ARN polimerasa*.

**PB1,** codifica una *ARN polimerasa*: la proteína PB1-F2 que induce apoptosis en la célula huésped.

**PB2,** codifica otra *ARN polimerasa*.

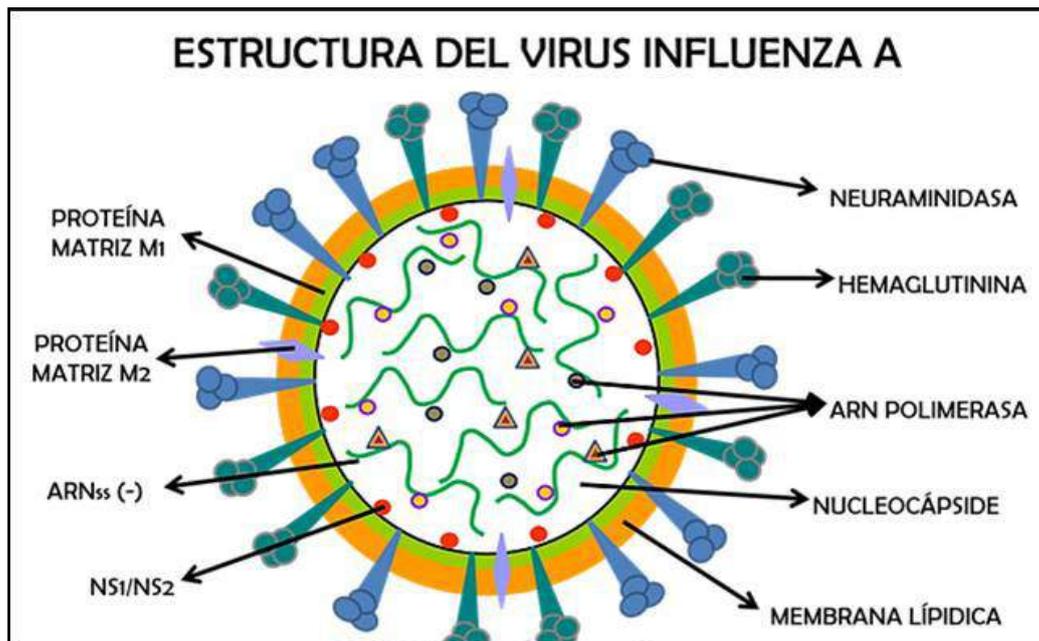


Fig. 2.2 Estructura del virus de la influenza A (Dreamstime).

En la **figura 2.3** se observa la organización genómica del virus de la influenza A: 8 segmentos de ARN (-), transcripción, ARNm, traducción y síntesis de proteínas.

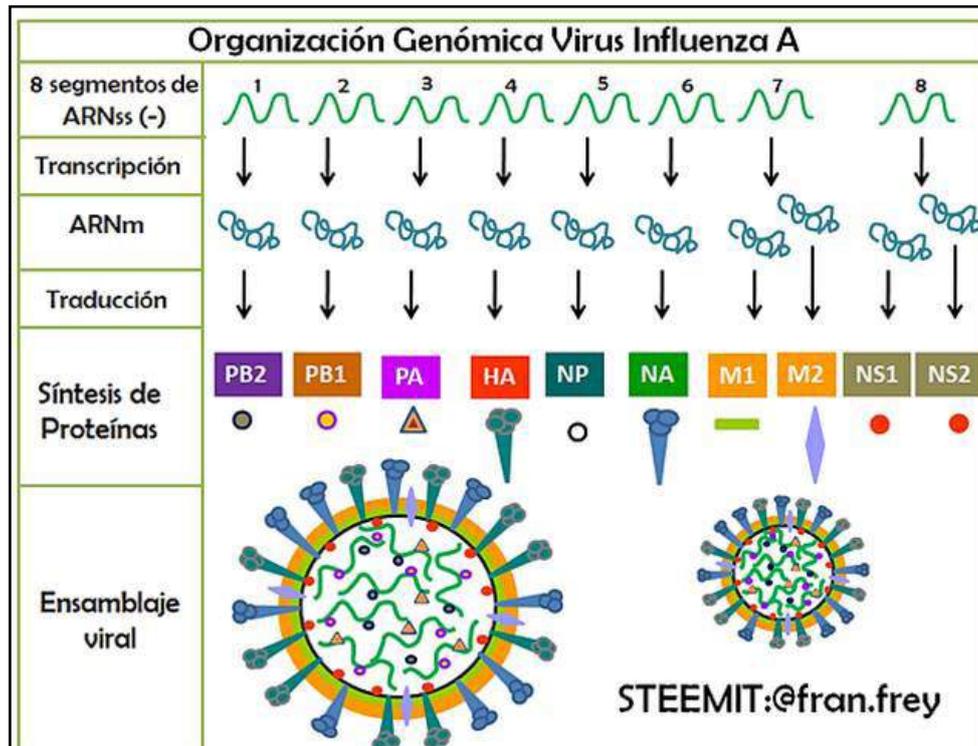


Fig. 2.3 Genoma del virus de la influenza (Steemit).

**Epidemiología:** las pandemias por este virus se han producido con una periodicidad aproximada de 10-15 años. En la época invernal hay brotes epidémicos o pandémicos. La OMS ha reportado que el virus de la influenza estacional es la causante en el mundo de 3 a 5 millones de casos anuales graves y de 250.000 a 500.000 muertes. Las epidemias comienzan de forma brusca, alcanzan su máximo en dos o tres semanas y ceden en unos meses. En la actualidad, los transportes en aviones contribuyen a la expansión geográfica del virus. La tasa de personas con enfermedad oscila entre 10 y 20% de la población general. Las cepas H1N1 y H1N2 que han circulado en los últimos años se considera que han sido menos virulentas, causando una enfermedad menos grave (figs. 2.4-2.5).

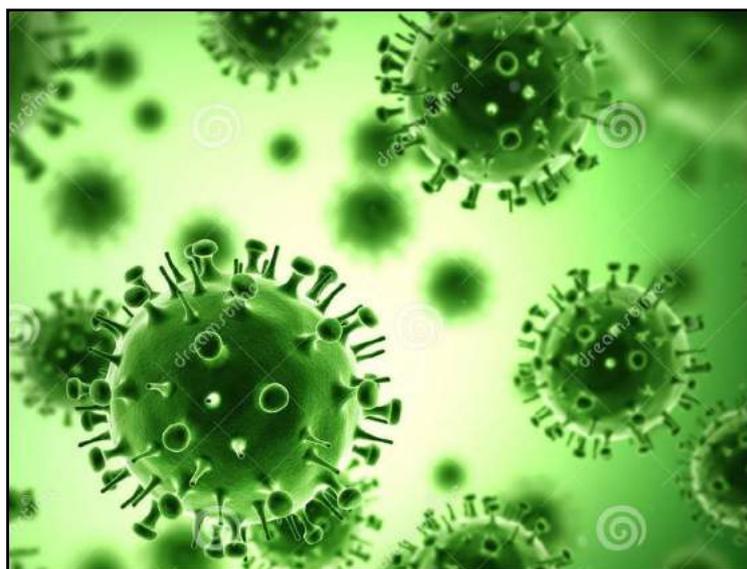


Fig. 2.4 Virus de la influenza H1N1 (Dreamstime).

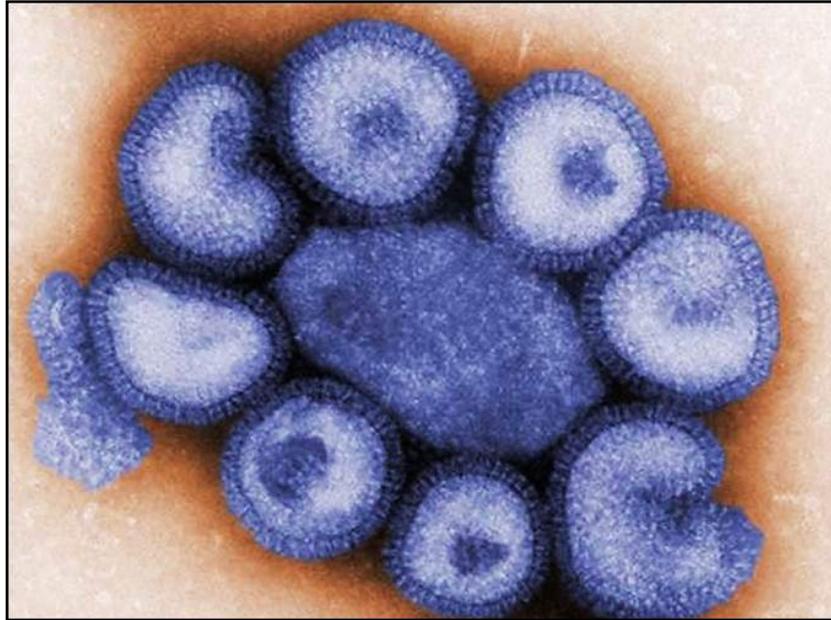


Fig. 2.5 Virus de la influenza H1N2 (News Medical).

**Clínica:** para la mayoría de personas la influenza es una *enfermedad del tracto respiratorio superior* que dura varios días.

**Influenza no complicada:** se caracteriza por la presencia de un cuadro febril agudo de 38 a 40° C con una duración de tres a cinco días, escalofríos, cefalea, mialgias y artralgias. Se acompaña de síntomas respiratorios: secreción nasal, tos seca y odinofagia. La evolución natural de este síndrome lleva a una recuperación entre tres a cinco días, añadido a la presencia de un síndrome asteniforme postinfeccioso.

**Influenza complicada:** en el 1% de la población afectada y añadida a ciertos cofactores de riesgo, la influenza puede tener un curso grave caracterizado por una neumonía con complicaciones extra pulmonares y muerte.

**Diagnóstico:** cultivo viral, detección de: anticuerpos séricos, antígenos virales (hemaglutinina, neuraminidasa) y genomas del virus para determinar los subtipos. Rx tórax.

**Tratamiento:**

**a. Prevención: Vacunas:** es la medida principal para prevenir la influenza. Son seguras y efectivas en la prevención de brotes. Es recomendable que las personas mayores y de alto riesgo sean vacunadas, ya que se ha contribuido a reducir la morbilidad en un 60% y la mortalidad en un 70-80%. Los cambios genéticos continuos en los virus Influenza, determinan que la composición vírica de la vacuna deba ser ajustada anualmente, para incluir nuevas cepas de influenza A (H3N2), A (H1N1) y B.

**b. Antivirales:** importantes coadyuvantes de la vacunación para el tratamiento y prevención de la influenza. Sin embargo, no son sustitutos de la vacunación. Los antivirales deberían usarse en aquellos pacientes con inmunosupresión. Antivirales: zanamivir, oseltamivir. Drogas caras, poco disponibles.

**c. Antipiréticos.**

**d. Antibióticos:** no juegan un rol en el tratamiento de la Influenza, aunque son usados para tratar complicaciones.

**e. Soporte respiratorio:** en casos graves.

**2. Parainfluenza:** virosis estacional que afecta las vías respiratorias superiores e inferiores.

**Etiología:** virus de la parainfluenza, familia *Paramixoviridae*. Mide 100 a 200 nm (fig. 2.6).

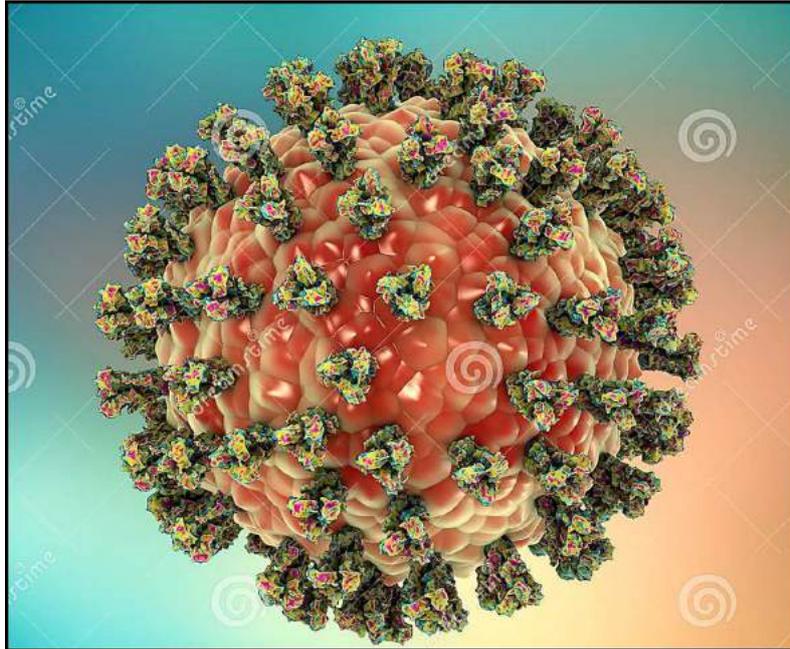


Fig. 2.6 Virus de la parainfluenza (dreamstime).

**Estructura del virus:** presenta un ARN (-) lineal, con nucleocápside helicoidal y envuelto. Contiene neuroaminidasa, hialuronidasa y hemaglutinina. Tiene capa bilipídica y proteínas: de matriz, de fusión, fosfoproteína y proteína de la nucleocápside (fig. 2.7).

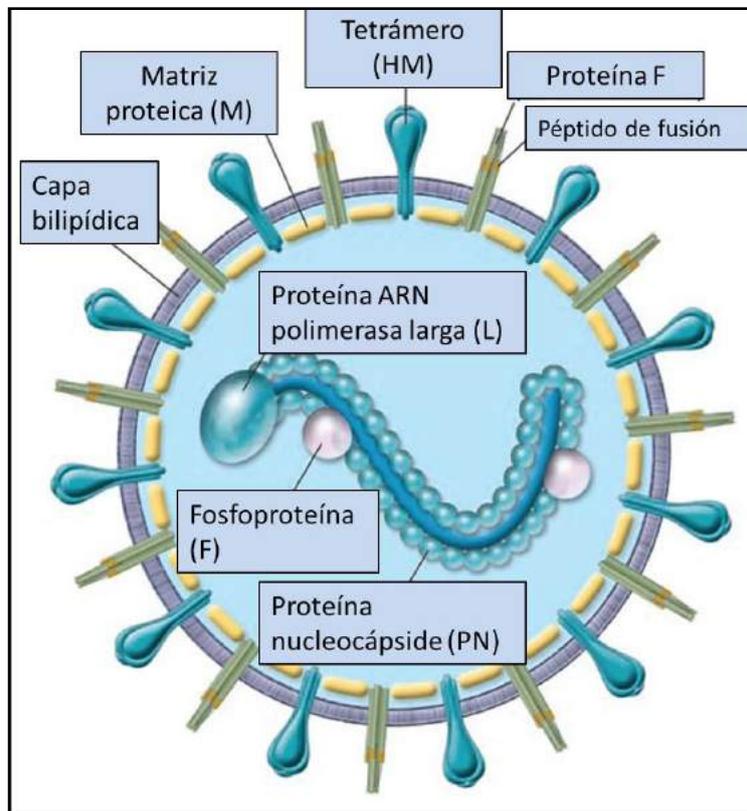


Fig. 2.7 Estructura del virus de la parainfluenza (dreamstime).

En la **figura 2.8** se pueden observar los componentes de la cápside y del centro.

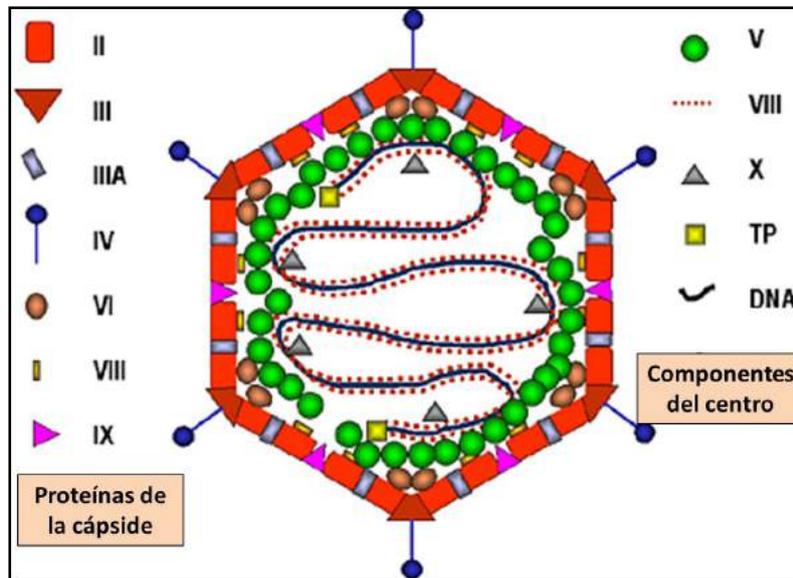


Fig. 2.8 Estructura del virus de la parainfluenza (Microbiology on line).

**Epidemiología:** ataca a niños. Serotipos: 1, 2, 3, 4. El serotipo más frecuente es el 3. A los 5 años, el 90% tiene anticuerpos. Es de alta incidencia en otoño e invierno.

**Clínica:** a. Resfriado común: rinorrea, cefalea, fiebre. b. Crup: edema de vías respiratorias, laringitis (disfonía), traqueítis, bronquitis. c. Bronquiolitis: dificultad respiratoria. d. Neumonía: cianosis, disnea.

**Diagnóstico:** ELISA, inmunofluorescencia, PCR.

**Tratamiento:** humidificación del aire, epinefrina, crup severa: corticoides.

**3. Metapneumovirus humano (HMPV):** produce virosis respiratorias muy frecuentes en niños lactantes y adultos de alto riesgo de más de 65 años.

**Etiología:** virus ARN (-), familia *Paramyxoviridae*. Mide 150-600 nm (**fig. 2.9**).

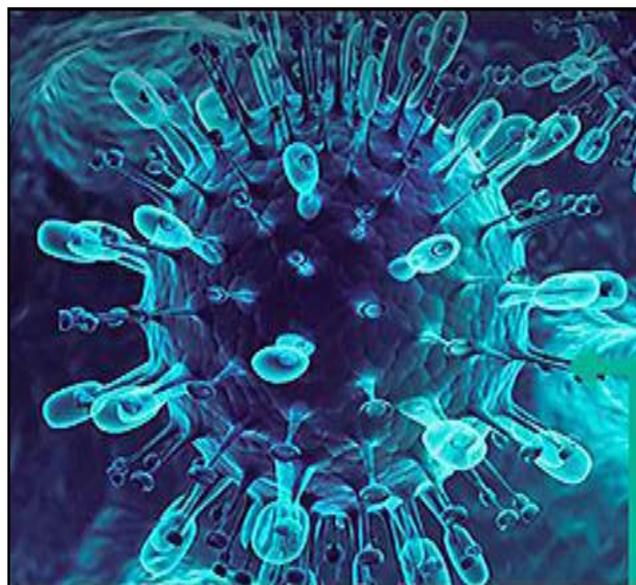


Fig. 2.9 Metapneumovirus humano (Biotec).

**Estructura del virus:** es ARN de sentido negativo, estructura icosaédrica, capa bilipídica, genoma de hebra simple (**fig. 2.10**).

Presenta proteínas:

G: glucoproteína.

F: fusión.

SH: hidrofóbica pequeña.

N: nucleoproteína.

M: de matriz.

L: polimerasa (centro).

F: fosfoproteína.

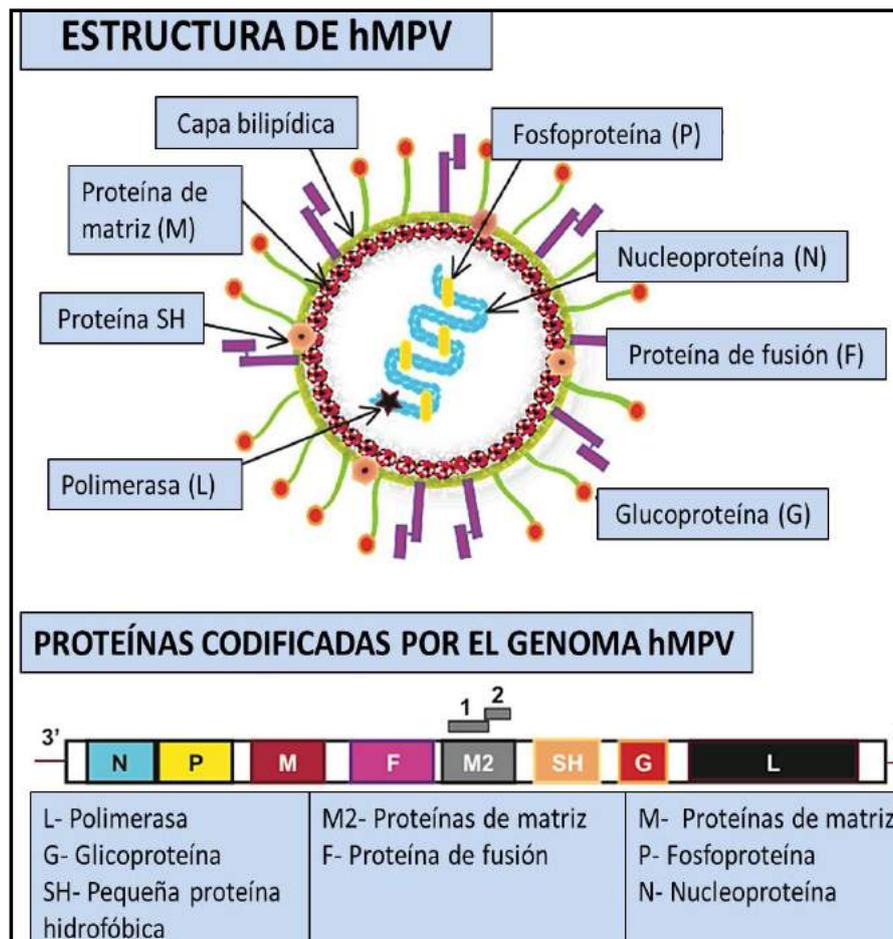


Fig. 2.10 Estructura del metapneumovirus humano (es.gaz).

**Epidemiología:** afecta a niños y adultos mayores. Constituye 5-40% de las infecciones respiratorias. Es estacional. Niños expuestos a los 5 años: 90%.

**Clínica:** incubación: 4-6 días. Infecciones respiratorias: fiebre, tos, estridor, mialgias, disnea, cefalea. Causa bronquiolitis en niños y neumonía en adultos.

**Diagnóstico:** PCR, Rx.

**Tratamiento:** humidificación del aire, paracetamol. Neumonía: tratamiento específico.

**4. Adenovirus respiratorio (ADV):** produce una virosis respiratoria (10% en la infancia).

**Etiología:** virus ADN de cadena doble, familia *Adenoviridae*. Mide 70-90 nm (**fig. 2.11**).

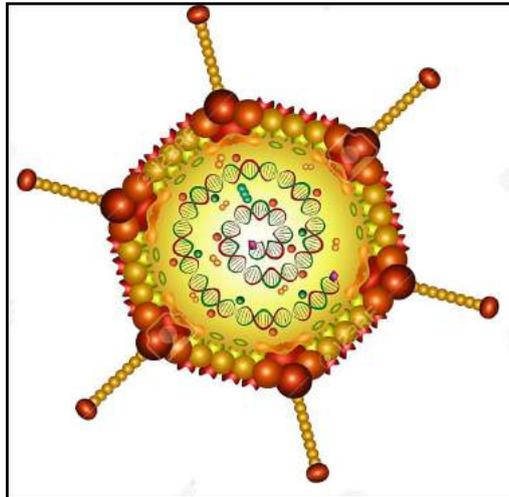


Fig. 2.11 Adenovirus (123RF).

**Estructura del virus:** tiene un ADN lineal de cadena doble (bicatenario), sin envoltura. Presenta estructura icosaédrica: cápside de 20 caras triangulares y 12 fibras ubicadas en los vértices de los pentones. En las **figuras 2.12-2.13** se observan centro con ADN, penton, hexon y fibras.

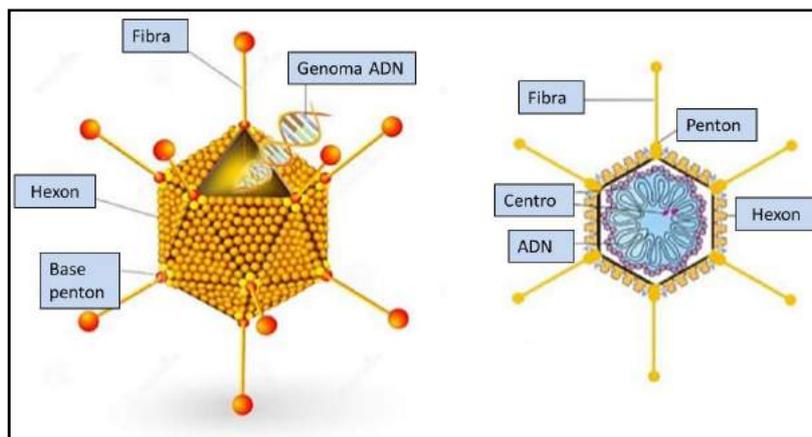


Fig. 2.12 Adenovirus (slideshare).

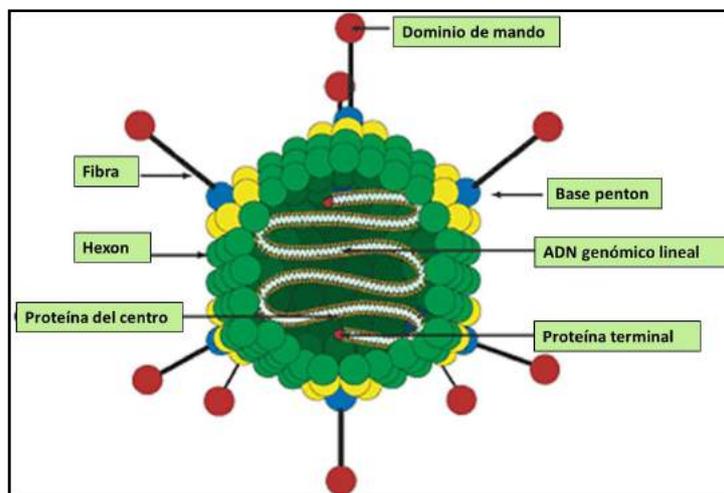


Fig. 2.13 Estructura del adenovirus (blogspot).

**Epidemiología:** se transmite mediante aerosoles, por vía fecal-oral o a través de objetos contaminados. Puede permanecer latente durante años. Los pacientes inmunodeprimidos pueden eliminar el virus durante meses (heces, orina), siendo asintomáticos.

**Clínica:** rinitis, faringitis, bronconeumonía, neumonía.

**Diagnóstico:** PCR.

**Tratamiento:** paliativo.

#### 5. Virus sincitial respiratorio (VSR):

**Etiología:** virus ARN, familia *Paramixoviridae*. Tamaño: 150-200 nm. Tipos A y B (fig. 2.14).

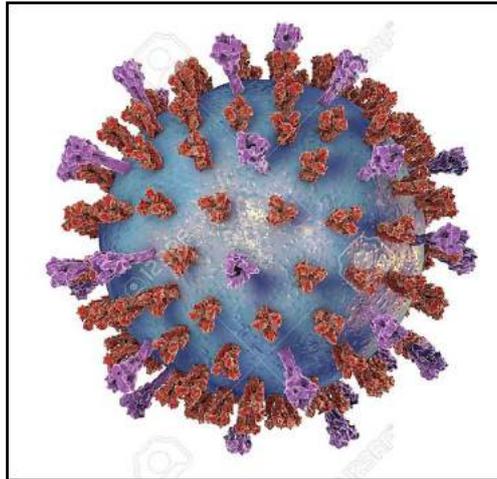


Fig. VSR (123RF).

**Estructura del virus:** es ARN de sentido negativo, lineal monocatenario (cadena simple), no segmentado y nucleocápside helicoidal. Muestra proteína de adhesión (G), proteína de fusión (F), pequeña proteína hidrofóbica (SH), capa bilipídica, nucleoproteína y complejo polimerasa (fig. 2.15).

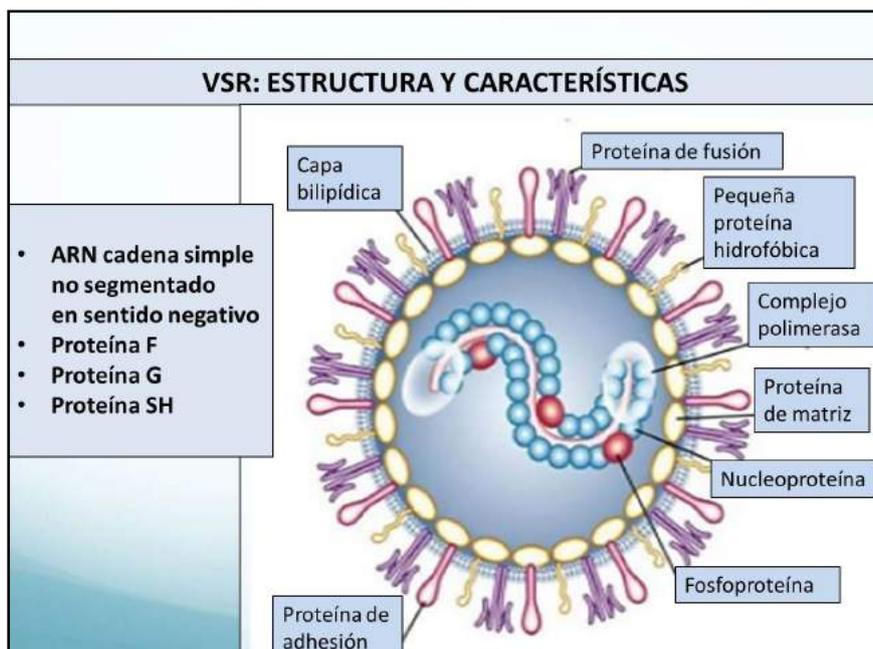


Fig. 2.15 Estructura del VSR (slideshare).

**Epidemiología:** el virus entra por ojos y nariz. Mayor incidencia en otoño.

**Clínica:** rinitis, faringitis, laringotraqueitis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía.

**Diagnóstico:** ELISA.

**Tratamiento:** sintomático: soporte respiratorio, broncodilatadores, humidificación del aire. Ribavirina.

**6. Rinovirus (RNV):** produce virosis en la vía respiratoria superior: resfriado común.

**Etiología:** virus ARN (-), familia *Picornavirus*. Mide 15-30 nm, 120 serotipos (**fig. 2.16**).

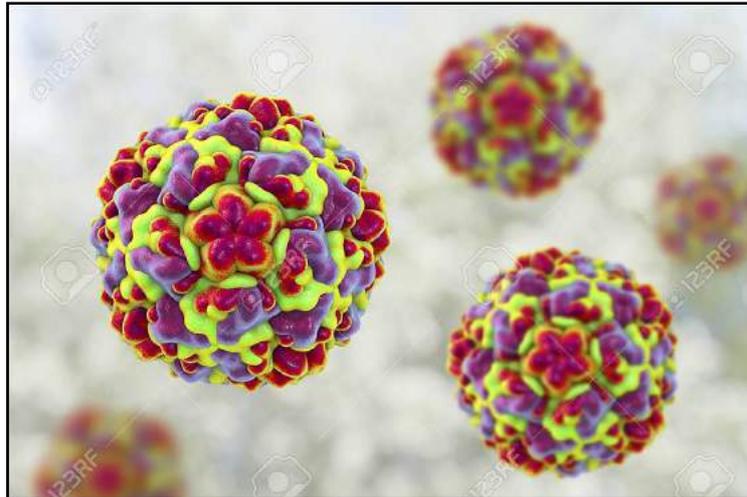


Fig. 2.16 Rinovirus (123RF).

**Estructura del virus:** es ARN de cadena negativa, monocatenario, sin envoltura. Estructura icosaédrica con 12 vértices pentaméricos con 5 unidades protoméricas de naturaleza proteica. Tiene 32 capsómeros y 24 protómeros. Los protómeros tienen 4 polipéptidos: VP1 a VP4. Se compone de una hebra con una secuencia poli-A en el extremo 3' y una pequeña proteína VPg unida al extremo 5' que potencia la infectividad del ARN. (**fig. 2.17**).

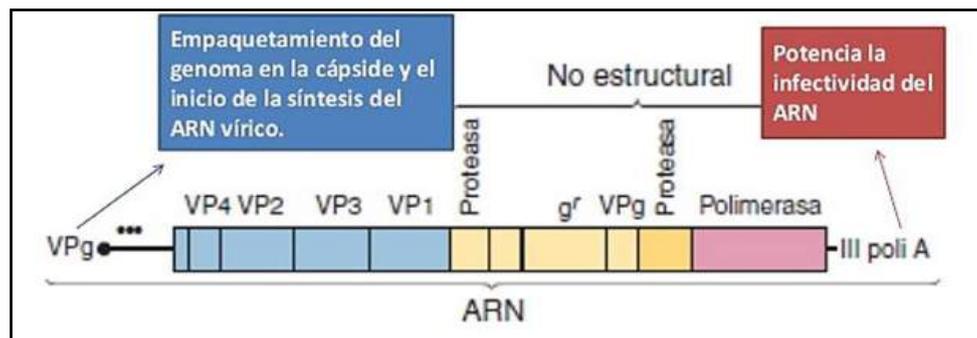


Fig. 2.17 Genoma del rinovirus (slideshare).

**Epidemiología:** distribución mundial. Afecta a personas de todas las edades. Se transmite por secreciones mucosas. Incubación: 2-4 días. Contagio: gotitas respiratorias, manos, mucosa nasal y conjuntival. Niños: muy susceptibles. Mayor incidencia en otoño.

**Clínica:** rinorrea, disfonía, tos, cefalea, fiebre.

**Diagnóstico:** serología.

**Tratamiento:** higiene de manos, vacunas, antihistamínicos, antiinflamatorios, antivirales.

## 7. Coronavirus: SARS, MERS, COVID-19.

**Etiología: virus SARS-CoV-2:** ARN sentido positivo. Mide 60 a 220 nm (promedio: 100 nm). Familia *Coronaviridae* (fig. 2.19):

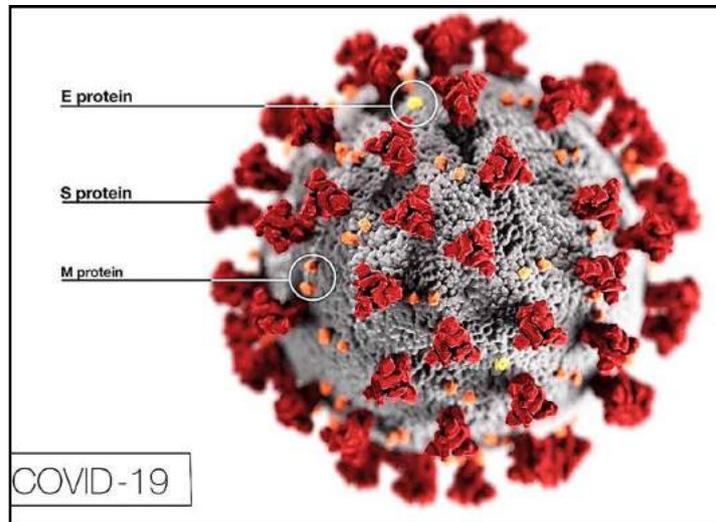


Fig. 2.19 SARS-CoV-2 (as.com).

**Estructura del virus:** es ARN monocatenario de sentido positivo, icosaédrico, con envoltura. Partículas pleomórficas. Proteína: S de pico o espícula; E: proteína de envoltura; M: membrana proteica; N: proteína de nucleocápside (fig. 2.20).

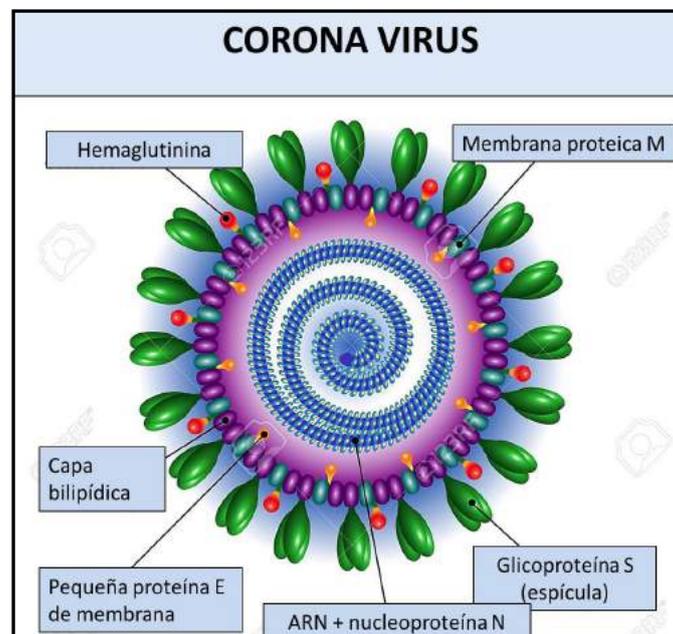


Fig. 2.20 Estructura del SARS-CoV-2 (123RF).

**Composición de ARN genómicos y subgenómicos de SARS-CoV-2:** los ARN del SARS-CoV-2 consisten en ORF1a, ORF1b, ORFS, ORFE, ORFM, ORFN, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF10. Hay 9 ARN subgenómicos (S, E, M, N, 3a, 6, 7a, 7b, 8) transcritos a partir de ARN genómicos. Entre ellos, los ARN S, E, M y N se traducen en cada proteína formando una estructura de partículas virales (fig. 2.21).

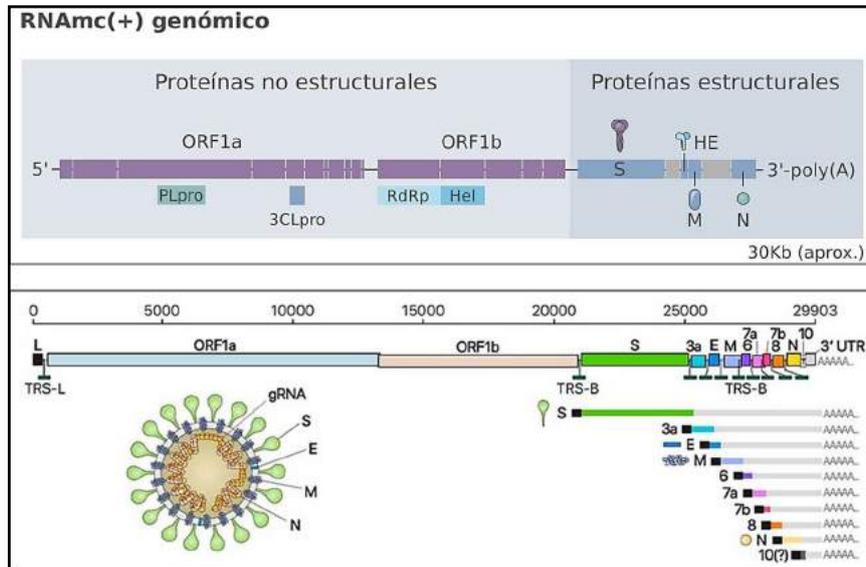


Fig. 2.21 ARN genómico y subgenómico del SARS-CoV-2 (microBIO).

En la **figura 2.22** se observa la filogenia del SARS-CoV-2.

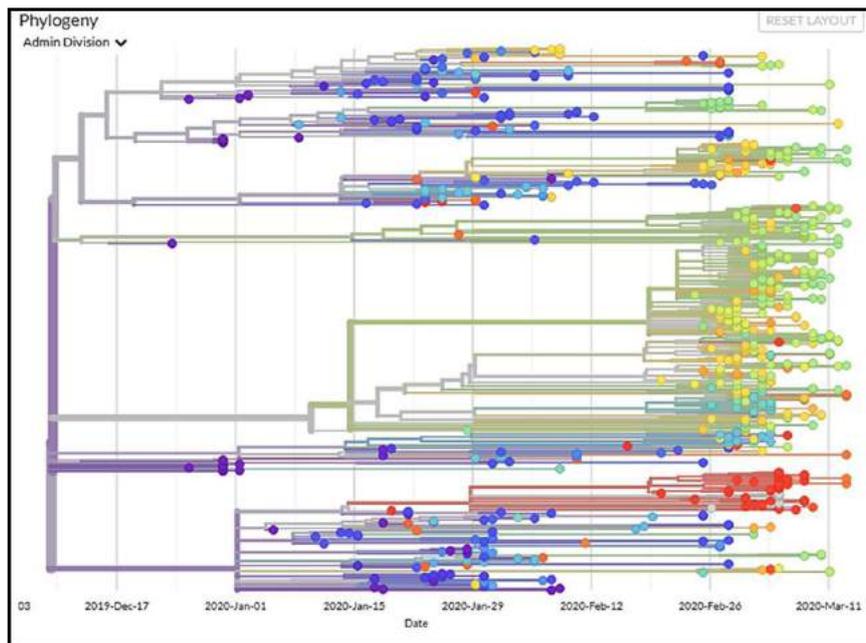


Fig. 2.22 Filogenia del SARS-CoV-2 (Genotipia).

**Epidemiología:** la familia de los coronavirus se encuentra muy extendida en el reino animal y es una de las causas más frecuentes de resfriado en humanos. La gran agresividad de este nuevo virus contrasta con las especies conocidas de esta familia. Se caracteriza por una importante capacidad de mutabilidad, lo que dificulta la previsión epidemiológica y el posible desarrollo de una vacuna. La tasa de mortalidad global se cifra en el 9,2%, aunque con importantes variaciones en relación con la edad (pacientes mayores de 65 años: más del 50%), el sexo (en varones hay mayor mortalidad), la presencia de comorbilidad, el hábito tabáquico, la coinfección con otros patógenos y los protocolos terapéuticos. La mayoría de los casos se han contagiado por un contacto estrecho, exposición a fluidos infectados, partículas expulsadas

por los enfermos al toser o estornudar. Estas partículas entran en contacto con las mucosas del nuevo paciente o se depositan en objetos.

**Clínica:**

- **SARS (síndrome respiratorio agudo):** comenzó en Asia en el 2002 y es producido por un coronavirus: SARS-CoV-1.

- **MERS (síndrome respiratorio de Medio Oriente):** el nuevo virus MERS-CoV se detectó en septiembre de 2012.

- **COVID-19:** provocada por el **SARS-CoV-2**, cuya expansión provocó una pandemia. Se descubrió y se aisló por primera vez en Wuhan, China (2019). Tiene un origen zoonótico, es decir, se transmitió de un huésped animal a uno humano.

**Clínica:** infecta principalmente el tracto respiratorio y gastrointestinal superior. Se conocen siete cepas del coronavirus que infectan a los humanos.

**COVID-19:** síndrome respiratorio agudo que puede evolucionar a un síndrome multisistémico.

- fiebre
- tos
- cansancio
- pérdida del gusto o del olfato
- falta de aire o dificultad para respirar
- dolores musculares
- escalofríos
- dolor de garganta
- goteo de la nariz
- cefalea
- dolor en el pecho
- conjuntivitis

**Diagnóstico:** clínica, Rx, PCR.

**Tratamiento:** no hay tratamiento específico hasta la actualidad. Vacunas en desarrollo.

Se han ensayado:

- **Antivirales:** actúan a nivel de la replicación viral, impidiendo su unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y, dentro de la célula, impidiendo la utilización de su maquinaria para sintetizar proteínas y ARN virales. Ej.: **remdesivir**.

- **Anticuerpos monoclonales (AMN):** se crean en el laboratorio y actúan a nivel extracelular, impidiendo la entrada del virus en el interior de las mismas e impidiendo su unión a ACE2.

- **Inhibidores de la respuesta inflamatoria: uso de corticoides** que neutralizan los efectos desencadenados por el coronavirus sobre el sistema inmune vía la cascada de citoquinas, llegando incluso a una situación de hiperinflamación conocida como “tormenta de citoquinas”, responsable del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SARS).

- **Plasma de convalecientes: anticuerpos formados en enfermos** actúan directamente sobre el virus neutralizándolo e indirectamente impidiendo su unión a los receptores ACE2.

- **Vacunas:** generadoras de una respuesta inmunológica duradera.

- **Anticoagulantes:** para evitar la trombosis. Ej.: **heparina**.

- **Apoyo respiratorio y posición en pronación.**

## Referencias

- Albert RH. Diagnóstico y tratamiento de la bronquitis aguda. *Am Fam Physician* 82:1345-1350, 2010.
- Azhar EL et al. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Boucher HW, Zumla A and DSC Hui. *Emerging and Re-emerging Infectious Diseases - Clinics Rebiew Articles*. Philadelphia : Elsevier: 891-905, 2019.
- Belongia EA et al. Eficacia variable de la vacuna contra la influenza por subtipo: una revisión sistemática y metanálisis de estudios de diseño de prueba negativa. *Lancet Infect Dis* 16:942-951, 2016.
- Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Tropismo ocular de virus respiratorios. *Microbiol Mol Biol Rev* 77:144-156, 2013.
- Berghezán Suárez A y Suárez Rodríguez MA. Tratamientos potenciales para COVID-19 (infección por SARS-CoV2). 2020. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>
- Binder AM et al. Human adenovirus surveillance-United States, 2003-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66:1039-1042, 2017.
- Blanken MO et al. Herramienta de puntuación de riesgo para predecir el sincitial respiratorio Hospitalización por virus en bebés prematuros. *Pediatr Pulmonol* 53: 605-612, 2018.
- Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza virus infection. *Semin Resp Crit Care Med* 37:538-554, 2016.
- Chang JC. El síndrome de dificultad respiratoria aguda como fenotipo orgánico de la enfermedad microtrombótica vascular: basado en la teoría hemostática y la patogénesis molecular endotelial. *Clin Appl Thromb Hemost* doi: 10.1177/1076029619887437, 2019.
- Cherukuri A et al. Los adultos de 65 años o más tienen un número reducido de células T de memoria funcional a la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio. *Clin Vaccine Immunol* 20:239-247, 2013.
- CDC. MERS transmission. Centers for Disease Control and Prevention, 2019. Virus respiratorio sincitial, metapneumovirus y virus parainfluenza humanos: cuadro clínico y fisiopatología
- Freymuth F. Virus respiratorio sincitial, metapneumovirus y virus parainfluenza humanos: cuadro clínico y fisiopatología. *EMC Pediatr* 42 (4):1-9, 2007.
- Galiano M y col. Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina. *J Med Virol* 72:299-303, 2004.
- García-García ML et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Arch Dis Child* 91: 290-5, 2006.
- Gorbalenya, AE et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group bioRxiv, 2020.
- Greenberg SB et al. Diagnóstico de laboratorio de enfermedades respiratorias. Ed. Coordinadora, Drew WL, Rubin SJ. Sociedad Americana de Microbiología, Washington.
- Hall CB. La propagación de la influenza y otros virus respiratorios: complejidades y conjeturas. *Clin Infect Dis* 45:353-359, 2007.
- ICTV Taxonomy history: Alphainfluenzavirus. International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020.
- Jiang, Shibo et al. A distinct name is needed for the new coronavirus. *The Lancet* 395 (10228):949, 2020.
- Liao RS et al. Un brote de infección grave del tracto respiratorio debido a metapneumovirus humano en un centro de atención a largo plazo para ancianos en Oregon. *J Clin Virol* 53:171-173, 2012.
- Lin C, Ye R, Xia YL. Metaanálisis para evaluar la efectividad de la PCR en tiempo real para el diagnóstico de nuevas infecciones por coronavirus. *Genet Mol Res* 14:15634-15641, 2015.
- Lim, YX et al. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases* 4 (3): 26. ISSN 2079-9721. PMC 5456285. PMID 28933406.

- Meissner HC. Bronquiolitis viral en niños. *N Engl J Med* 374:62-72, 2016.
- Ng DL et al. Hallazgos clínico-patológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales de un caso fatal de infección por coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio en los Emiratos Árabes Unidos, abril de 2014. *Am J Pathol* 186:652-658, 2016.
- Novel Coronavirus 2019 (nCoV-2019), Wuhan, China.
- Organización Mundial de la Salud. Aviar influenza - Fact sheet UniProtKB/Swiss-Prot entry P09345 Complete sequence of a cDNA clone of the hemagglutinin gene of influenza A/Chicken/Scotland/59 (H5N1) virus: comparison with contemporary North American and European strains.
- Pintos P. et al. Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Medicina (Madr)* 12 (56):3291–3297, 2018.
- Ruuskanen O et al. Neumonía viral. *Lancet* 377:1264-1275. doi: 10.1016/S0140-6736 (10) 61459-6.
- Scott JA et al. La definición de neumonía, la evaluación de la gravedad y la estandarización clínica en el estudio Pneumonia Etiology Research for Child Health *Clin Infect Dis* 54 (Suppl 2):S109-S116, 2012.
- Shi T et al. Factores de riesgo para el virus respiratorio sincitial asociado a la infección aguda de las vías respiratorias inferiores en menores de cinco años: revisión sistemática y metaanálisis. *J Glob Health* 5, 2015. doi:10.7189/jogh.05.020416.
- Siddell SG. “Coronaviridae”. *Intervirology* (en inglés) (National Center for Biotechnology Information) 20 (4):181-9. PMID 6654644. doi:10.1159/000149390.
- Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impacto de la enfermedad grave causada por el virus sincitial respiratorio en niños que viven en países desarrollados. *Pediatr Infect Dis J* 22:S13-S18, 2003.
- Sooryanarain H, Elankumaran S. Papel ambiental en los brotes del virus de la influenza. *Annu Rev Anim Biosci* 3:347-373, 2015.
- Soto V et al. Pathological Changes Associated with the 2009 H1N1 Virus. *N Engl J Med* 361:2001-2003, 2009.
- Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor». *Science* 309 (5742):1864-1868, 2005.
- Virus Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses, 2018.
- WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China». [www.who.int](http://www.who.int), 9 de enero de 2020.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Xepapadaki P et al. Metapneumovirus humano como agente causante de bronquiolitis aguda en lactantes. *J Clin Virol* 30:267-270, 2004.
- Xinhua/huaxia, ed. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. [www.xinhuanet.com](http://www.xinhuanet.com), 2020.
- Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270-273, 2020.

**CAPÍTULO 3**  
**VIROSIS DIGESTIVAS Y HEPÁTICAS**

**Virosis digestivas y hepáticas:** ejemplos de virus digestivos y hepáticos:

1. Rotavirus (A, B, C, D, E, F, G, H).
2. Norovirus (virus de Norwalk).
3. Astrovirus (HAstV).
4. Adenovirus (ADV) entérico.
5. Hepadnavirus: virus de la hepatitis A, B, C, D, E, G.

Cuadro 3.1: ejemplos de gastroenteritis agudas virales.

GASTROENTERITIS ETIOLOGÍA	EDAD	VÓMITOS FIEBRE DIARREA	TRASMISIÓN	DURACIÓN
Rotavirus ARN cadena doble 60-80 nm	lactantes niños adultos	frecuentes	fecal/oral agua	5-7 días
Norovirus ARN (+) 50 nm	adultos	frecuentes	fecal/oral agua	12-60 hs
Astrovirus ARN (+) 30 nm	niños ancianos	frecuentes	fecal/oral	3-4 días
Adenovirus entérico ADN 70-90 nm	niños pequeños	frecuentes	fecal/oral agua	8-12 días

**1. Rotavirus:** es el causante más común de gastroenteritis en los niños. Los virus causan alrededor del 70 % de los casos de diarrea infecciosa en el grupo de edad pediátrica.

**Etiología:** virus ARN. Familia *Reoviridae*. Mide 60-80 nm. El rotavirus A causa más del 90% de las infecciones en humanos (fig. 3.1).



Fig. 3.1 Rotavirus (scielo).

**Estructura del virus (fig. 3.2):** tiene ARN bicatenario (cadena doble), estructura icosaédrica, sin envoltura y segmentado. Hay 8 grupos: A, B, C, D, E, F, G y H. El rotavirus A es el más común y causa más del 90 % de las infecciones en humanos y animales. Los rotavirus son virus desnudos y su cápside presenta 3 capas (externa: VP8-5-7), media (VP6) e interna (VP2). El genoma tiene 11 segmentos de ARN que codifican por 6 proteínas estructurales VP y 6 no estructurales.

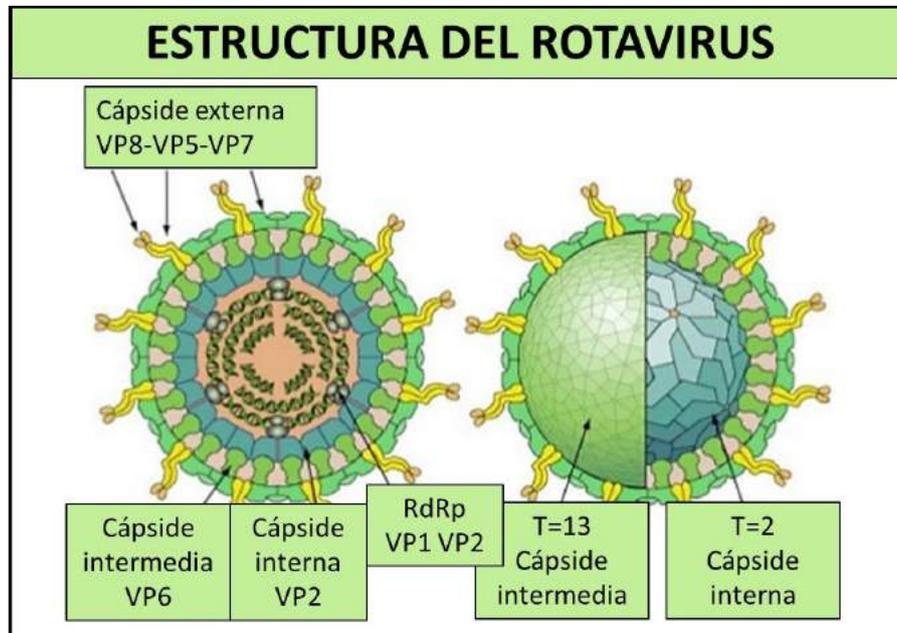


Fig. 3.2 Estructura del rotavirus (ViralZone).

Tiene un aspecto de rueda, cuando es visualizado mediante microscopio electrónico (fig. 3.3).

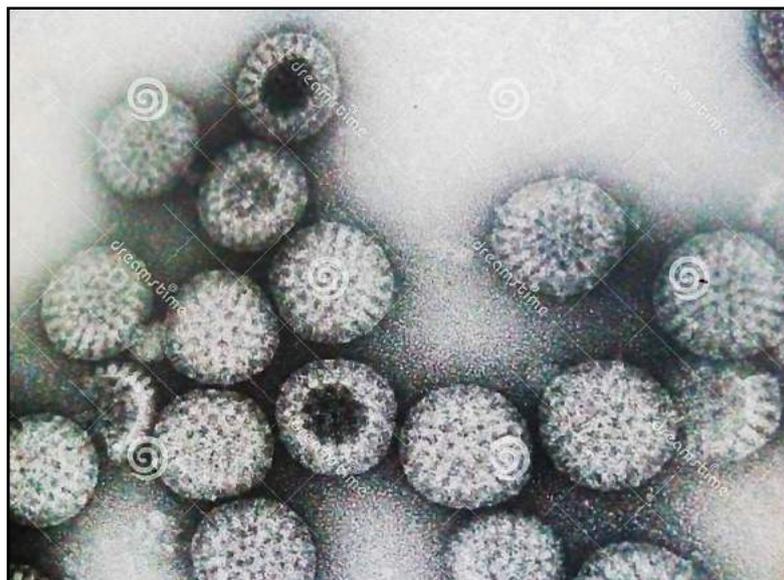


Fig. 3.3 M/E del rotavirus (dreamstime).

**Epidemiología:** la infección por rotavirus es de distribución universal. Afecta a niños entre los 3 y 5 años de edad. También puede ocurrir en adultos, aunque es menos común y menos severa. Incubación:

2 días. Contagio: vía fecal-oral. Virus resistente a la desecación (manos, objetos). Tiene un patrón estacional y los picos ocurren en los meses de invierno.

**Clínica:** vómitos, diarrea acuosa y fiebre leve. La deshidratación es más común en la infección por rotavirus que en la mayoría de las infecciones causadas por bacterias patógenas. Los síntomas más graves tienden a producirse en niños de 6 meses a 2 años, ancianos y personas inmunodeprimidas.

**Diagnóstico:** enzimoimmunoanálisis, PCR, ELISA.

**Tratamiento:** infección aguda: sintomático, hidratación. Prevención: vacunas.

**2. Norovirus (virus de Norwalk):** causa principal de la gastroenteritis entre los adultos (90%).

**Etiología:** virus ARN (+) entérico pequeño. Familia *Caliciviridae*, mide 50 nm (**fig. 3.4**).

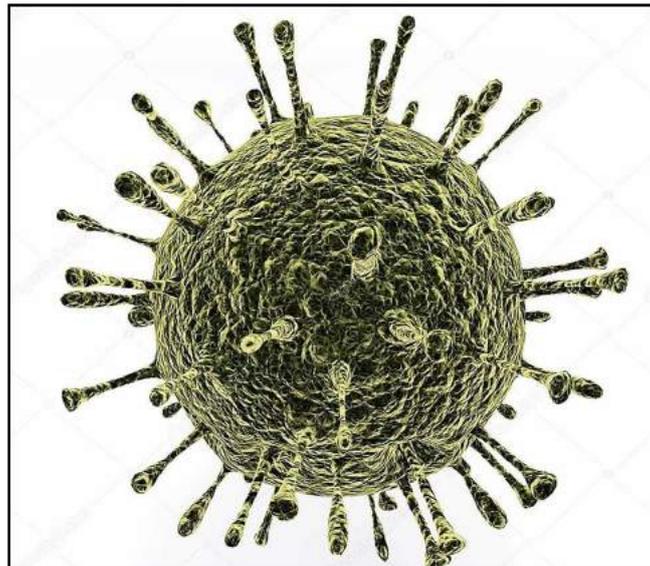


Fig. 3.4 Norovirus (depositphotos).

**Estructura del virus:** virus pequeño, esférico, ARN sentido positivo, cadena simple, mide 40 nm y presenta cápside desnuda (**fig. 3.5**).

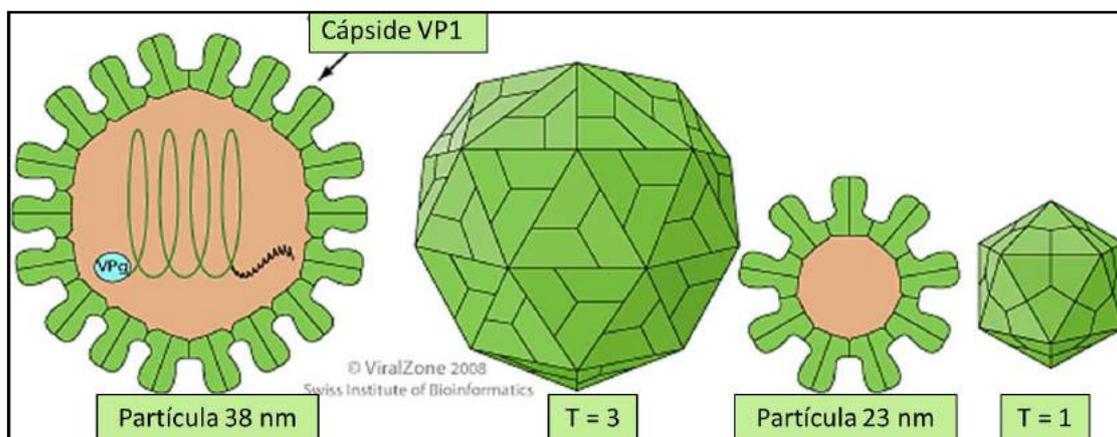


Fig. 3.5 Estructura del norovirus (ViralZone).

En la **figura 3.6** se observa la microscopía electrónica.

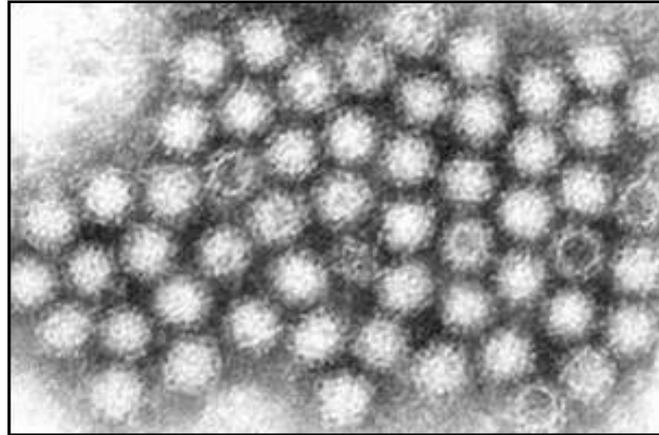


Fig. 3.6 M/E del norovirus (Pixnio).

**Epidemiología:** causa más común de gastroenteritis aguda en adultos. Transmisión: fecal-oral y persona-persona. Brotes en poblaciones cerradas donde pueden enfermar 10.000-60.000 personas (ejemplo: cruceros). Patrón estacional: primavera.

**Clínica:** la gastroenteritis ocasiona diarrea y vómitos. Inicio rápido, corta duración (12-60 hs). También se observa: fiebre, fatiga, cefalea, mialgias. La deshidratación es una complicación común de la diarrea.

**Diagnóstico:** ELISA, anticuerpos, RCP.

**Tratamiento:** sintomático, rehidratación, antieméticos.

### 3. Astrovirus (HAstV):

**Etiología:** virus ARN (+), forma de estrella, pertenecen a la familia *Astroviridae*. Mide 30 nm.

**Estructura del virus:** es ARN desnudo, de sentido positivo, monocatenario no segmentado y lineal. Cápside: icosaédrica con 5-6 puntas (forma de estrella). Contienen 8 serotipos. El genoma está organizado en tres ORF: ORF1a, ORF1b, ORF2. Codifica proteínas estructurales: VP25, VP27 y VP34 (**fig. 3.7**).

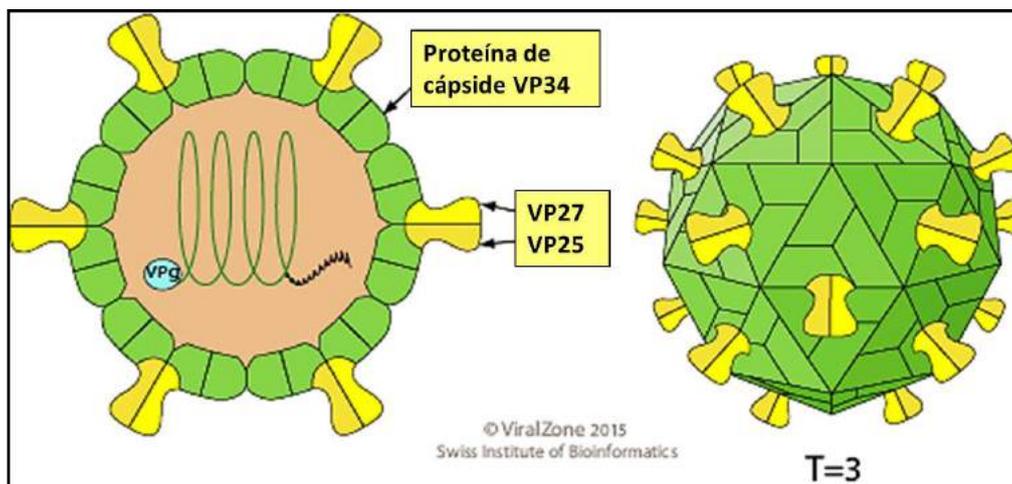


Fig. 3.7 Estructura del astrovirus (Viral Zone).

En la **figura 3.8** se observa su estructura al microscopio electrónico.

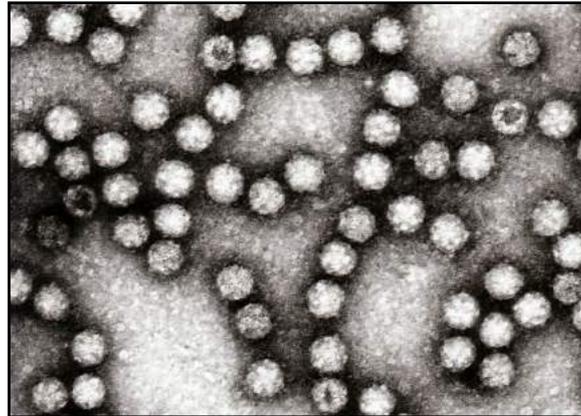


Fig. 3.8 M/E de astrovirus (web).

**Epidemiología:** los astrovirus se asocian con 5-9% de los casos de gastroenteritis en niños pequeños. Afecta a humanos de todas las edades, pero los niños, los ancianos y los inmunodeprimidos son los más vulnerables. Transmisión: vía fecal-oral. Mayor incidencia en invierno. Regiones tropicales: temporada de lluvias.

**Clínica:** diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, anorexia, malestar general y dolor abdominal. Sólo en algunos casos conduce a deshidratación. Dura 3-4 días.

**Diagnóstico:** microscopía electrónica, ELISA, inmunofluorescencia (IF) y PCR.

**Tratamiento:** sintomático.

**4. Adenovirus (ADV) entérico:** se aisló por primera vez en *adenoides*. Afecta: vías respiratorias, conjuntivas, vejiga y tubo digestivo. Los adenovirus se utilizan como vectores en terapia génica.

**Etiología:** virus ADN envuelto. Familia: *Adenoviridae*. Mide 70-90 nm, 100 serotipos (**fig. 3.9**).

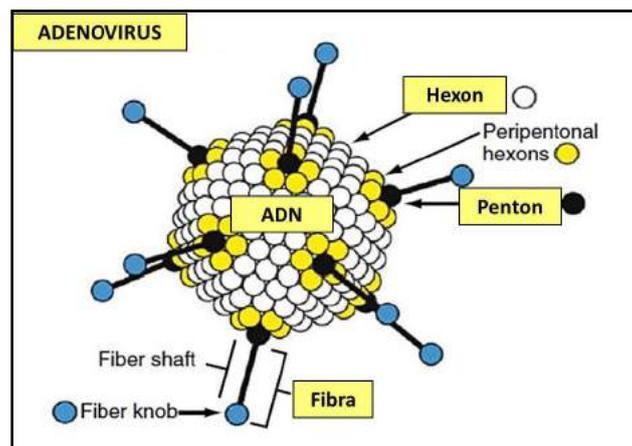


Fig. 3.9 Adenovirus (slideplayer).

**Estructura del virus:** es ADN bicatenario lineal, no segmentado, estructura icosaédrica, con proteína terminal y 240 capsómeros con forma hexagonal (hexones) y pentagonal (pentones). Tanto el penton como la fibra son inmunógenos. El centro contiene el ADN vírico y al menos dos proteínas principales. En el virión del adenovirus existen 11 polipéptidos. Una característica del genoma viral es que tiene una proteína terminal (55 KDa) asociada con cada una de las terminaciones 5' del ADN lineal, que son usa-

das como iniciadores en la replicación viral y aseguran que los extremos del genoma lineal del virus se repliquen de forma adecuada. Las 12 pentonas se localizan en cada uno de los vértices y se componen de una base penton y una fibra que contiene proteínas de adherencia vírica y puede actuar como hemaglutinina (fig. 3.10).

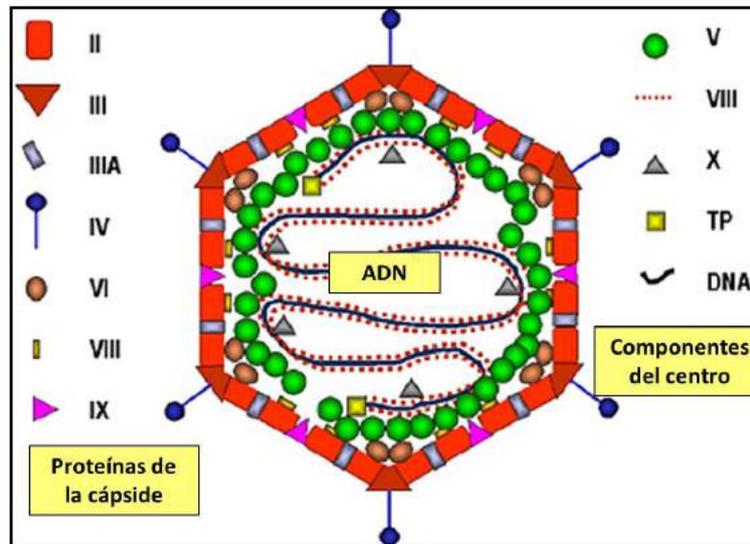


Fig. 3.10 Estructura del adenovirus (Microbiology).

En la **figura 3.11** se observa la estructura del adenovirus en microscopía electrónica.

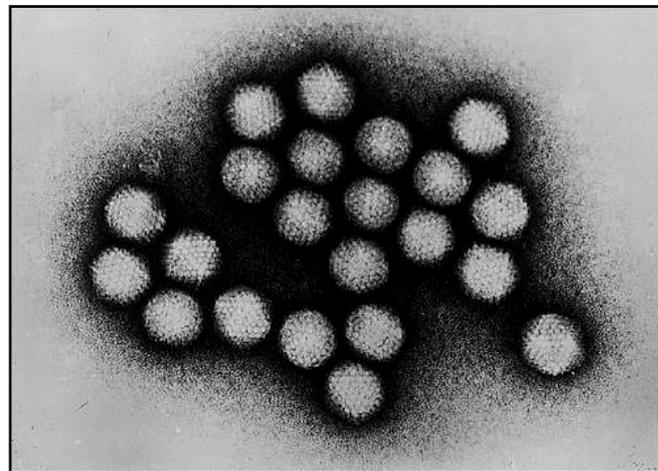


Fig. 3.11 Adenovirus: M/E (wikiwand).

**Epidemiología:** el virus es resistente a la inactivación. Se transmite por contacto directo, vía oral-fecal y objetos. Tiene distribución mundial sin incidencia estacional. Es más frecuente la afectación en niños y en instituciones cerradas. Tiene alta inmunogenicidad. Se aplica en terapia génica: es uno de los vectores génicos más utilizados en los ensayos clínicos.

**Clínica:** gastroenteritis: vómitos, diarrea, fiebre.

**Diagnóstico:** microscopía electrónica, ELISA, PCR.

**Tratamiento:** sintomático.

**5. Hepadnavirus:** familia de virus que causan infecciones en hígado de humanos y animales. Familia *Hepadnaviridae*. Los hepadnavirus son hepatotróficos y causan hepatitis.

- **Hepatitis A:** virus ARN (+) de la familia *Picornaviridae* (fig. 3.12).



Fig. 3.12 Hepatitis A (slideshare).

**Etiología (VHA):** hepadnavirus ARN, con estructura esférica icosaédrica y proteínas de cápside VP. Mide 27-32 nm (fig. 3.13).

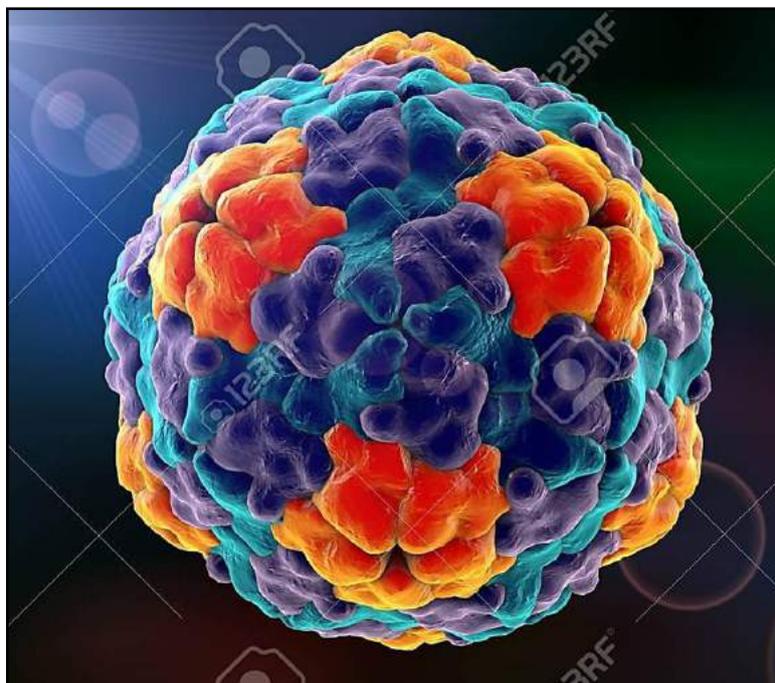


Fig. 3.13 Virus de la hepatitis A (123RF).

**Microscopía electrónica del virus (fig. 3.14):**

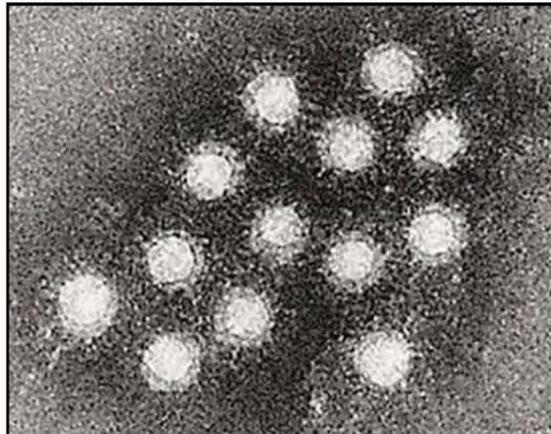


Fig. 3.14 Virus hepatitis A. Microscopía electrónica (slideshare).

**Estructura del virus VHA:** su genoma está formado por ARNs positivo que se divide en tres zonas:

**Z1:** ubicada en la región 5' del ARN. Posee la proteína VPg.

**Z2:** es el genoma codificante propiamente dicho, este se divide en tres partes: P1 que codifica las proteínas estructurales de la nueva progenie viral y P2-P3 que codifican proteínas no estructurales.

**Z3:** ubicada en la región 3' del ARN, es una larga cadena de compuesta por adenosín monofosfato (fig. 3.15).

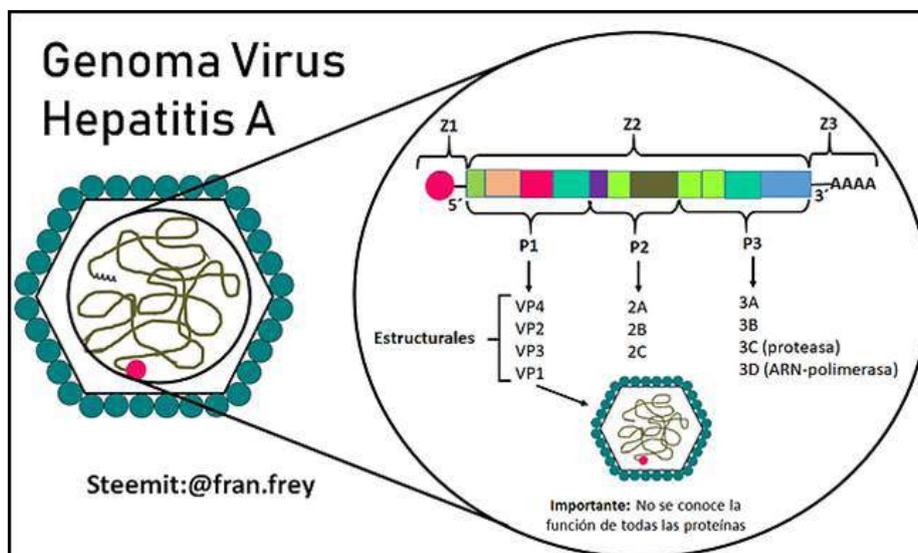


Fig. 3.15 Genoma de virus de hepatitis A (Steemit).

**Epidemiología:** la hepatitis A es una de las principales causas de ictericia en el mundo. Se estiman alrededor de 1,4 millones de casos anuales a nivel mundial. Vías de transmisión: fecal-oral, contacto persona-persona, sexual, parenteral, anal-oral. Incubación: 15-45 días. Prevalencia: en niños y poblaciones hacinadas. Es cosmopolita.

**Clínica:**

*Fase preictérica:* epigastralgia, náuseas, vómitos, anorexia, cansancio, fiebre.

*Fase icterica:* ictericia (ojos, piel amarillos), coluria, acolia.

**Diagnóstico:** detección en heces, sangre: IgM-VHA (fase aguda), IgG-VHA (fase crónica).

**Tratamiento:** reposo, no a las bebidas alcohólicas.

**- Hepatitis B:**

**Etiología (VHB):** virus ADN de la hepatitis B. Familia: *Hepadnaviridae*. Mide 42 nm. Es oncogénico (fig. 3.16).



Fig. 3.16 Hepatitis B (slideshare).

La **figura 3.17** muestra el virus de la hepatitis B.

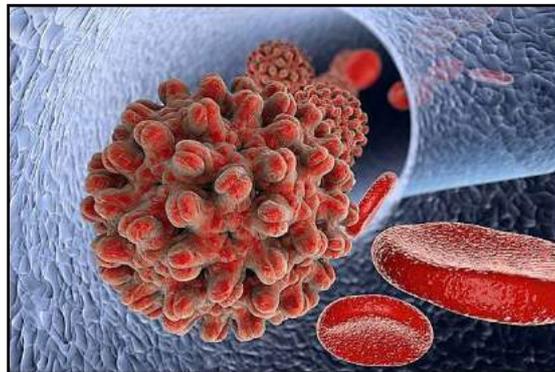


Fig. 3.17 Virus de la hepatitis B (iStock).

Microscopía electrónica (M/E) del virus de la hepatitis B (**fig. 3.18**):

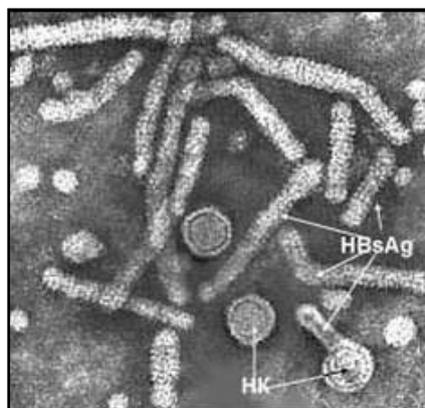


Fig. 3.18 Virus de la hepatitis B: M/E (blogger).

**Estructura del virus VHB:** genoma constituido por una molécula de ADN circular de pequeño tamaño, parcialmente de doble cadena, que consta de una cadena larga de unas 3.200 bases (cadena negativa) y una cadena corta (positiva), de 1.700 a 2.800 bases. Contiene 4 marcos de lectura abierta (ORF) (C, P, S y X) solapados que se transcriben en 5 ARNm (ARNpre-core, ARNcore, ARNpreS1, ARNpreS2/S y ARNX) para formar las 7 proteínas del VHB (pre-core, C, P, preS1, preS2, S y proteína X). Los ARNpre-core y ARNcore tienen una longitud mayor que el propio genoma (3,5 kb), con una redundancia en el extremo 3'. La traducción del ARNpre-core da lugar a la proteína pre-core, precursora del HBeAg. El ARNcore expresa las proteínas C y P; además, tiene función como ARN pregenómico y sirve de molde para la síntesis del ADN genómico mediante un proceso de retrotranscripción catalizado por la proteína P. Los distintos ARNm difieren en su extremo 5', pero el extremo 3' es una señal poliadenilada (TATAAA) común.

Presenta antígenos de superficie (AgHBs: S1 y S2), ARN polimerasa P y X inductor de replicación viral y carcinoma hepatocelular. Su estructura es icosaédrica y tiene proteínas de superficie: pequeña, mediana y grande (**fig. 3.19-3.20**).

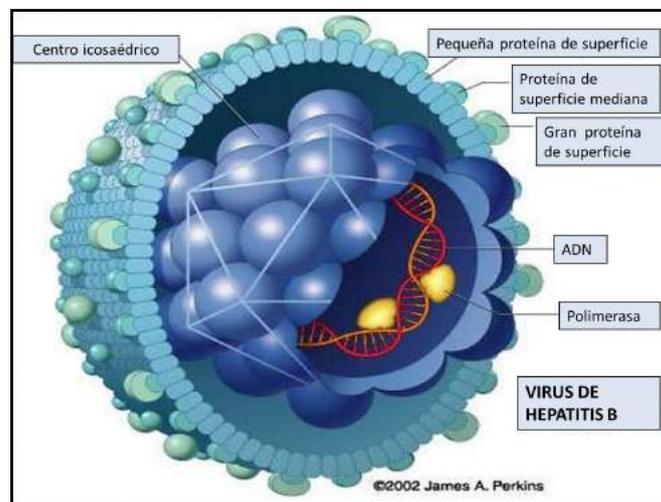


Fig. 3.19 Virus de la hepatitis B (slideshare).



Fig. 3.20 Estructura del virus de la hepatitis B (slideshare).

**Epidemiología: período de incubación:** 45 a 180 días. La transmisibilidad es entre 50 y 100 veces superior a la del VIH. Según la OMS 2.000 millones de personas se han infectado por el virus de la hepatitis B y **más de 360 millones son portadores crónicos.**

a) *Endemicidad baja:* 0,1-0,5%: Europa, Norteamérica, Méjico, Sudamérica y Australia.

b) *Endemicidad intermedia:* 2-7%: este de Europa, zona mediterránea, norte de África, Rusia, parte de Oriente Medio, Asia Central y sur-oeste asiático, áreas del Caribe, Centroamérica y Sudamérica.

c) *Endemicidad alta:* 8-20%: sudeste asiático, África tropical, zonas de Oriente Medio, islas del Pacífico, cuenca del Amazonas, Groenlandia, zonas rurales del norte de Canadá y algunas regiones de China.

La hepatitis B se puede prevenir mediante vacunas que son seguras y eficaces.

**Clínica:**

Fase preictérica: (fig. 3.21).

Anicteria

Coluria

Acolia

Artralgias

Exantema

Vómitos

Anorexia

Intolerancia a grasas.

Fase ictérica: (fig. 3.22).



Fig. 3.21 Fase preictérica de la infección (slideshare).

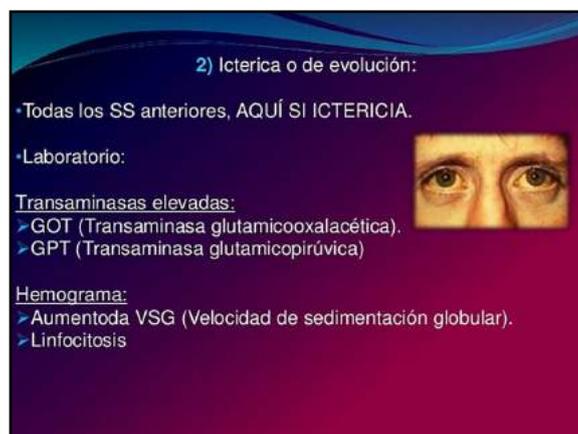


Fig. 3.22 Fase ictérica (slideshare).

**Diagnóstico:** transaminasas elevadas, eritrocitos aumentados, linfocitosis.

- Hepatitis subclínica (1-2 meses): AgHBs: infección aguda.
- Infección reciente: anti-HBc IgM.
- Infección en resolución: anti-HBc IgG.
- Hepatitis más de 5 meses: infección crónica: Ag HBs.
- Período muy contagioso: Ag HBe.
- Infección crónica: anti-HBc IgG.

**Tratamiento:** sintomático, reposo absoluto.

Cirrosis o carcinoma hepatocelular: trasplante de hígado.

**Prevención:** vacunas.

**Infección crónica:** fármacos antipolimerasa (lamivudina), interferón alfa.

**Infección aguda:** inmunoglobulinas (fig. 3.23).



Fig. 3.23 Hepatitis B (slideshare).

- **Hepatitis C (VHC):** virus ARN de la familia *Flaviviridae* (fig. 3.24).

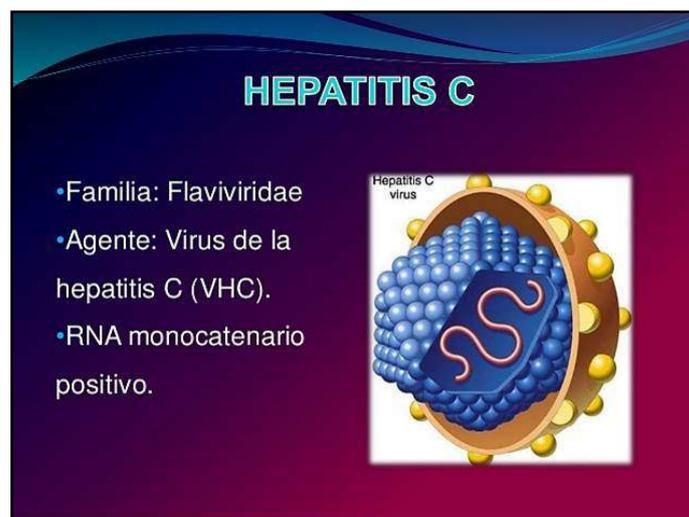


Fig. 3.24 Hepatitis C (slideshare).

**Etiología (VHC):** virus ARN de la hepatitis C. Mide 50 nm (**fig. 3.25**).

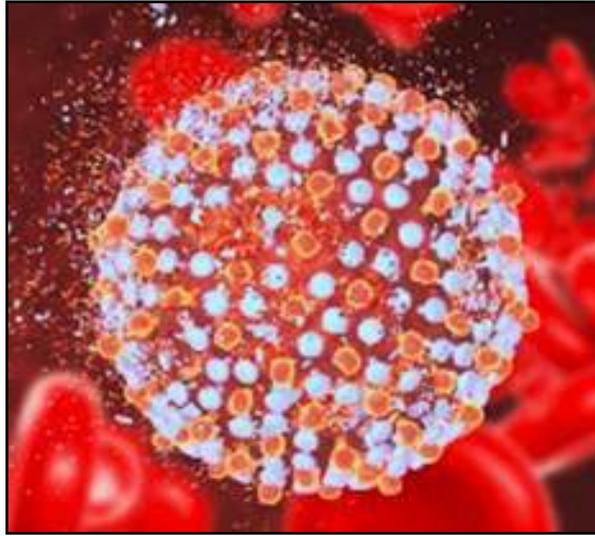


Fig. 3.25 Virus de la hepatitis C (MedlinePlus).

Microscopía electrónica del virus (**fig. 3.26**):

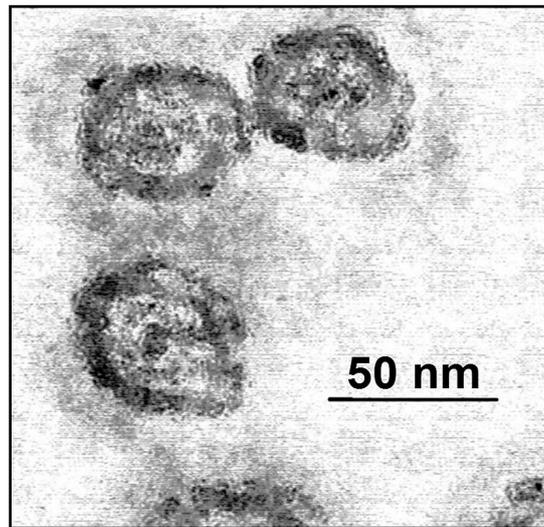


Fig. 3.26 Virus de la hepatitis C (M/E) (web).

**Estructura del virus (VHC):** es ARN, monocatenario, sentido positivo. Cápside icosaédrica y envoltura lipídica que contiene dos glicoproteínas E1 y E2. Genes estructurales: core: proteínas de la cápside, E1 y E2: codifican glicoproteínas de la envoltura.

Genes no estructurales: NS1: canal iónico, NS2: proteína con actividad proteasa, NS3: proteína con actividad proteasa, ATPasa, helicasa. NS4A-5A y B: proteínas reguladoras. NS5B: actividad replicasa.

El marco de lectura está flanqueado por 2 regiones no traducidas en los extremos 5' y 3', las cuales tienen una conservada estructura secundaria. Estas 2 regiones del virus son esenciales para la replicación y la traducción del ARN. El extremo 5' actúa como sitio interno de entrada al ribosoma desde el cual se puede iniciar la síntesis proteica (**fig. 3.27**).

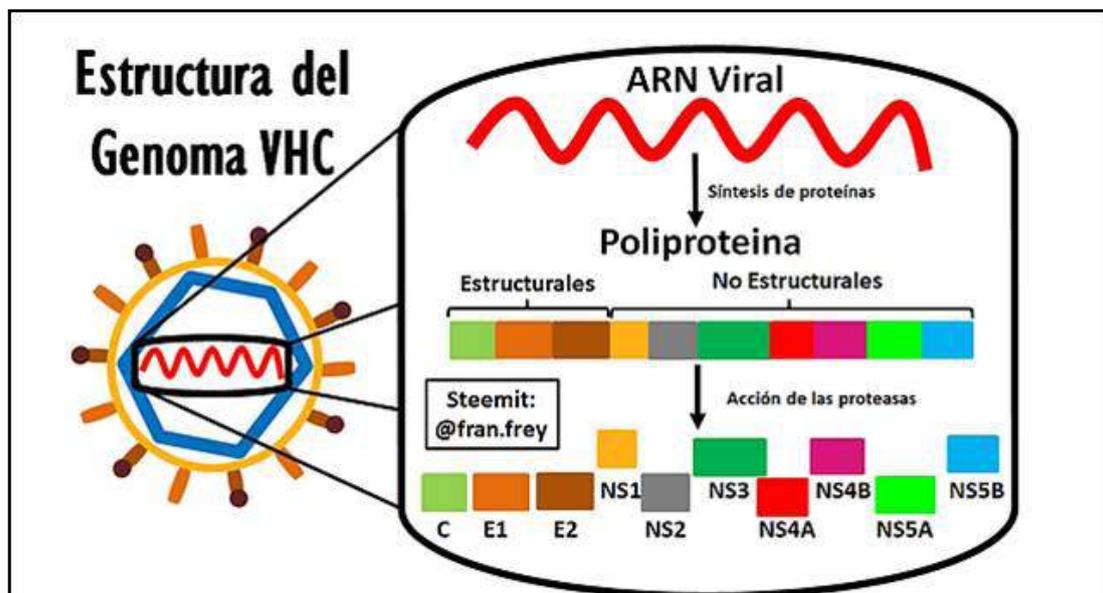


Fig. 3.27 Genoma del virus de la hepatitis C (Steemit: fran.frey)

**Epidemiología:** llega a los hepatocitos mediante los receptores CD81 y SR-BI. Incubación: 6-12 semanas. Vía parenteral. Prevalencia: 80% de las infecciones son crónicas. Distribución: cosmopolita. Reservorio: portadores crónicos. Cada año mueren 400.000 personas por hepatitis C, por cirrosis y carcinoma hepatocelular.

**Clínica:** 80% de los pacientes no presentan síntomas.

Cuando aparecen hay: ictericia, fatiga, cansancio, prurito, anorexia, cirrosis. Pocas veces: acolia y coluria.

**Diagnóstico: serología:** anti HVC por ELISA y pruebas moleculares: PCR.

**Tratamiento:** interferón alfa -2a y 2b, terapia combinada: ribavirina oral + interferón.

- **Hepatitis D:** virus ARN simple (circular o lineal), no se replica a sí mismo, requiere del VHB. Capa de AgsHD y un antígeno interno único. Transmisión: igual que el VHB (**fig. 3.28**).



Fig. 3.28 Hepatitis D (slideshare).

**Etiología (VHD):** virus de la hepatitis D. Es un virus ARN. Familia: *Deltaviridae* (fig. 3.29).

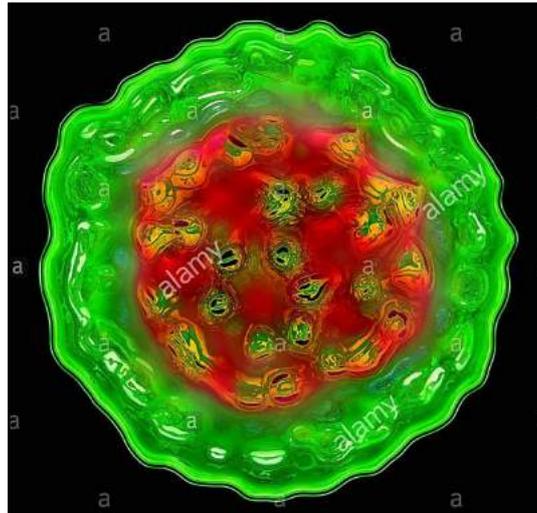


Fig. 3.29 Virus de la hepatitis D (alamy).

**Estructura del virus:** es ARN monocatenario (ssARN) pequeño (1.700 nucleótidos), circular, polaridad negativa. El antígeno delta (HDAg) es una fosfoproteína (L-HDAg y S-HDAg). Presenta una envoltura lipoproteica que contiene las 3 proteínas del antígeno de superficie (pequeña: S-HBsAg, mediana: M-HBsAg, grande: L- HBsAg). La cápside es icosaédrica (fig. 3.30).

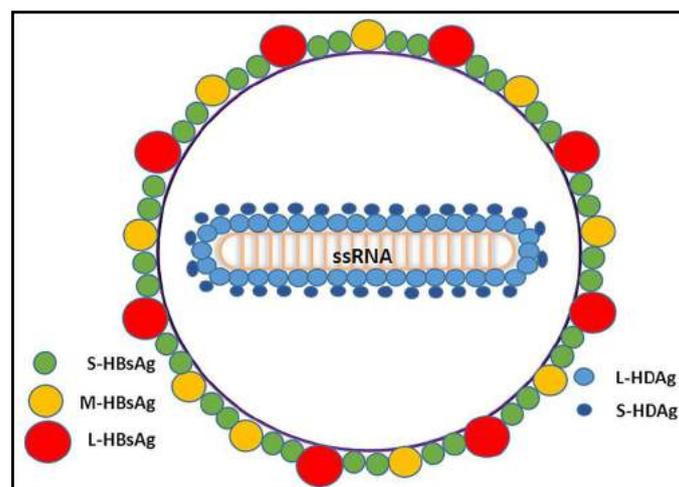


Fig. 3.30 Estructura del virus de hepatitis D (web).

**Epidemiología:** vías de transmisión: percutánea, contacto sexual, parenteral. Prevalencia: alta en África y Sudamérica. Tasas de mortalidad: oscilan entre el 2% y el 20%. Debido su severidad, los casos de hepatitis D no pasan desapercibidos. La infección aguda (coinfeción) ocurre en el 1-3%, mientras que la superinfección alcanza el 80%.

**Clínica:** fase preictérica con fiebre, cefalea, fatiga, vómitos. Sobreinfección: hepatitis crónica severa, hepatitis fulminante, coluria.

**Diagnóstico:** identificación de anti-VHD (ELISA), pruebas de funcionamiento hepático.

**Tratamiento:** no es específico. Reposo. Falla hepática: trasplante.

- **Hepatitis E:** producida por el virus ARN (+), familia *Calciviridae*. Mide 27-34 nm (fig. 3.31).

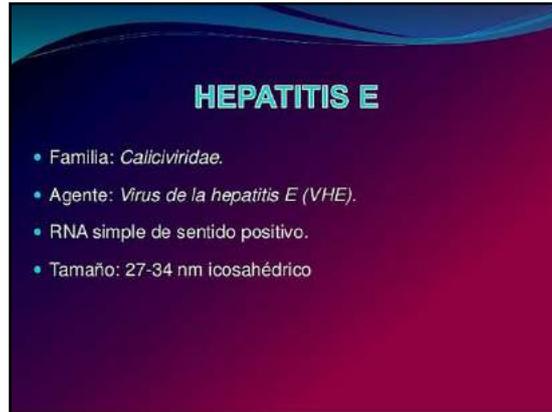


Fig. 3.31 Hepatitis E (slideshare).

**Etiología (VHE):** virus de la hepatitis E. Es un virus ARN de sentido positivo (**fig. 3.32**).

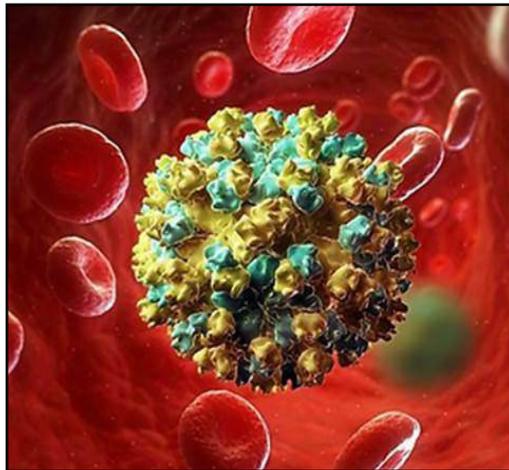


Fig. 3.32 Virus de la hepatitis E (alamy).

Microscopía electrónica del virus de la hepatitis E (**fig. 3.33**):



Fig. 3.33 M/E del virus de hepatitis E (alamy).

**Estructura del virus:** ARN (+), cadena simple. Cápside icosaédrica (**fig. 3.34**).

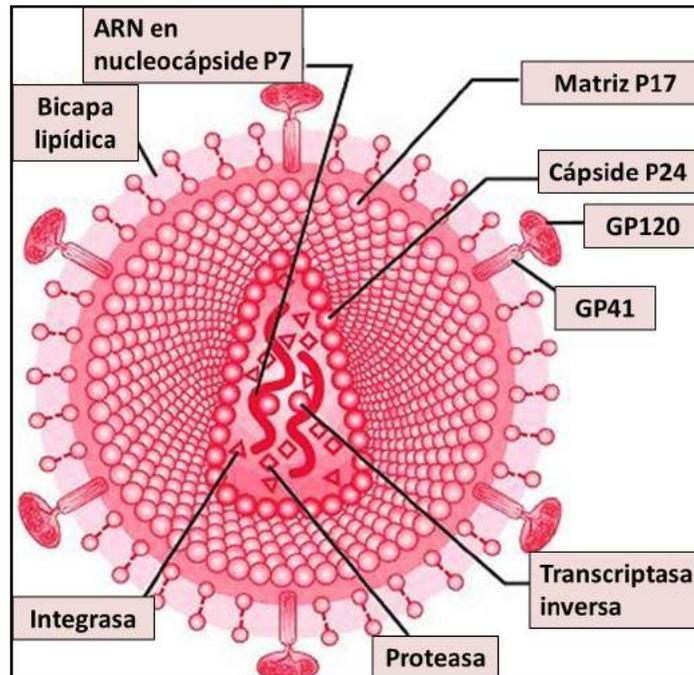


Fig. 3.34 Estructura del virus de la hepatitis E (slideshare).

**Epidemiología:** se transmite por agua contaminada y vía fecal-oral. Incubación: 4-8 semanas. Reservorio: monos. Cada año hay unos 20 millones de casos de infección por el VHE.

**Clínica:** curso similar al de la hepatitis A. No hay formas crónicas. Presenta: ictericia, fatiga, náuseas, dolor en hipocondrio derecho, fiebre baja, hepatomegalia.

**Diagnóstico:** serología: Ac IgM anti HVE, Ac IgG anti HVE.

**Tratamiento:** no es específico. Medidas similares a la hepatitis A.

- **Hepatitis G:** forma nueva de hepatitis (VHG). Virus ARN, familia *Flaviridae* (fig. 3.35).



Fig. 3.35 Hepatitis G (slideshare).

**Etiología (VHG):** el virus E es ARN y pertenece a la familia *Flaviridae* (fig. 3.36).



Fig. 3.36 Virus de la hepatitis G (iStock).

**Estructura del virus:** cadena simple de ARN de sentido positivo y de alrededor de 9.5 kb. Simetría: nucleocápside icosaédrica (**fig. 3.37**).

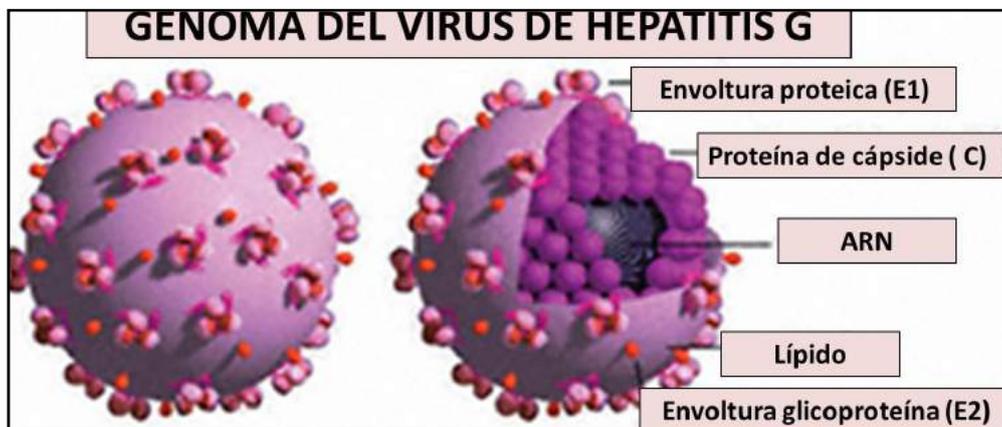


Fig. 3.37 Estructura del virus de la hepatitis G (iStock).

**Epidemiología:** el VHG se transmite por: sangre (transfusiones, hemoderivados), uso de drogas intravenosas, vía sexual. El VHG ha sido identificado en población en apariencia sana con una frecuencia de 1%-10% según los países. La prevalencia es más elevada en multitransfundidos, hemodiálisis, en adictos a drogas intravenosas y en pacientes con SIDA.

**Clínica:** puede ser asintomática. Existen portadores sanos. No es severa y su duración es breve.

Produce mínimo daño a los hepatocitos. Sin embargo, se han comunicado algunos casos de hepatitis aguda fulminante por VHG.

No se ha demostrado asociación con hepatitis crónica, cirrosis o carcinoma hepatocelular.

**Diagnóstico:** serología: Ac anti-HVG y PCR. En la mitad de los pacientes la transaminasa es normal.

**Tratamiento:** sintomático. No hay vacunas.

## Referencias

- Alcolea A y col. Diarrea aguda. En: Decisiones en Gastroenterología Pediátrica. Madrid: Ergon: 189-196, 2013.
- Alter, MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 23(1):39-46, 2003.
- Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *WJG* 13(17):2436-41, 2007.
- Bass DM and Shiqiang Qiu. Proteolytic Processing of the Astrovirus Capsid. *J Virol* 74:1810 – 1814, 2000.
- Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 13:48-64, 2007.
- Cheung A, Paul Kwo P. Hepatitis viral distinta a A, B y C: evaluación y manejo. *Clin Liver Dis* 24 (3):405-419, 2020.
- Connor BA. Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *Am J Med* 118 Suppl 10A: 58S-62S, 2005.
- Da BL et al. Infección por hepatitis D: desde el descubrimiento inicial hasta las terapias en investigación actuales. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 7(4):231–245, 2019.
- Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 30(1):63-4, 2011.
- Desselberger U, Huppertz HI. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *The Journal of Infectious Diseases* 203 (2): 188-95, 2011.
- Eckardt AJ, Baumgart DC. Viral gastroenteritis in adults. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery* 6 (1): 54-63, 2011.
- Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *New England Journal of Medicine* 359(14):1486-1500, 2008.
- Eckardt AJ, Baumgart DC. Viral gastroenteritis in adults. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery* 6 (1): 54-63, 2011.
- Elliott, EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ (Clinical research ed.)*334 (7583):35-40, 2007.
- Gaggero A et al. Prevalence of Astrovirus Infection among Chilean Children with Acute Gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 36:3691-3693, 1998.
- Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 13(1):22-38, 2007.
- Goto K et al. Virus de la hepatitis C y carcinoma hepatocelular: cuando el huésped pierde el control. *Int J Mol Sci* 21(9):3057, 2020.
- Guarino A et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases: Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *JPGN* 46:S81-S122, 2008.
- Hahn JA. Sex, Drugs, and Hepatitis C Virus. *J Infect Dis* 195(11):1556-9, 2007.
- Harry R, Dalton HR, Izopet J. Transmisión y la epidemiología de la hepatitis E virus genotipo 3 y 4 Infecciones. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8(11):a032144, 2018.
- Hepatitis C. WHO/OMS. 2019.
- Hepatitis E. Organización Mundial de la Salud.
- Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology* 51(5):939-48, 2009.
- Hu J et al. Hepadnavirus assembly and reverse transcription require a multi-component chaperone complex, which is incorporated into nucleocapsids. *EMBO J* 16:59-68, 1997.
- Kay, A, Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res* 127:164-76, 2007.
- Maheshwari A et al. Acute hepatitis C. *Lancet* 372 (9635): 321-32, 2008.
- Marshal JA, Bruggink LD (April de 2011). The dynamics of norovirus outbreak epidemics: recent insights. *Int J Env Res Publ Health* 8 (4): 1141-9, 2011
- Marshall JA, Bruggink LD. The dynamics of norovirus outbreak epidemics: recent insights. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8 (4): 1141-9, 2011.

- Max Ciarlet et al. Initial Interaction of Rotavirus Strains with N-Acetylneuraminic (Sialic) Acid Residues on the Cell Surface Correlates with VP4 Genotype, Not Species of Origin. *J Virol* 76: 4087-4095, 2002.
- Nilsson M et al. Evolution of Human Calicivirus RNA In Vivo: Accumulation of Mutations in the Protruding P2 Domain of the Capsid Leads to Structural Changes and Possibly a New Phenotype. *J Virol* 77:13117-24, 2003.
- Orito E et al. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:7059-62, 1989.
- Pallerla SR et al. Infección por el virus de la hepatitis E: circulación, epidemiología molecular e impacto en la salud mundial. *Patógenos*. 2020 Oct; 9(10): 856, 2020.
- Parashar U et al. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerg Infect Dis* 9(5):565-572, 2003.
- Patel, MM et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 30 (1 Suppl): S1-5, 2011.
- Rasche A et al. Biología evolutiva de los virus de la hepatitis humana. *J Hepatol* 2019 Mar; 70 (3): 501–520, 2019.
- Rybicka M, Bielawski KP. Avances recientes en la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Microorganismos* 8(9):1416, 2020.
- Shin E et al. El comienzo de finalización de la hepatitis C virus: un resumen de la 26ª Simposio Internacional sobre hepatitis C Virus and related virus. *Virus* 12 (3):302, 2020.
- Shouval D. La historia de la hepatitis A. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 16 (Supl. 1):12–23, 2020.
- Tate JE et al. “2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis”. *The Lancet Infectious Diseases* 12(2):136-41, 2012.
- Tate JE et al. “2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis”. *The Lancet Infectious Diseases* 12(2):136-41, 2012.
- Wai CT, Fontana RJ. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, variants and mutants. *Clin Liver Dis* 8:321-52, 2004.
- Wassenaar TM et al. Genómica comparativa de la hepatitis A virus, la hepatitis C virus, y la hepatitis E virus proporciona información detallada sobre la historia evolutiva de *hepatovirus* especies. *Microbiologyopen* 9(2):e973, 2020.
- Webb, GW et al. Hepatitis A y Hepatitis E: características clínicas y epidemiológicas, diagnóstico, tratamiento y prevención. *Clin Microbiol Newsl* 42(21):171-179, 2020.
- Webb, A; Starr, M. Acute gastroenteritis in children. *Australian family physician* 34 (4): 227-31, 2005.

**CAPÍTULO 4**  
**VIROSIS CUTÁNEAS**

**Virosis cutáneas:** ejemplos de virus dermatológicos:

1. Virus del herpes simple (HSV-1 y HSV-2).
2. Virus zoster-varicela (VZV-3).
3. Virus herpes 5: citomegalovirus (CMV).
4. Virus herpes 6 (HSV-6): roséola.
5. Virus herpes 7 (HSV-7): roséola-like.
6. Papovavirus: papilomavirus (HPV) y polioma virus (PyV).
7. Poxvirus.
8. Virus del sarampión.
9. Virus de la rubéola.
10. Parvovirus B19.

**Herpesviridosis:**

- Estomatitis: herpes labial, gingivoestomatitis herpética.
- Genital: balanitis, vulvovaginitis herpética.
- Otros: por inoculación, proctitis herpética, herpes perianal, queratoconjuntivitis, panadizo herpético, eczema herpético.

**Familia *Herpesviridae*:** clasificación (fig. 4.1).

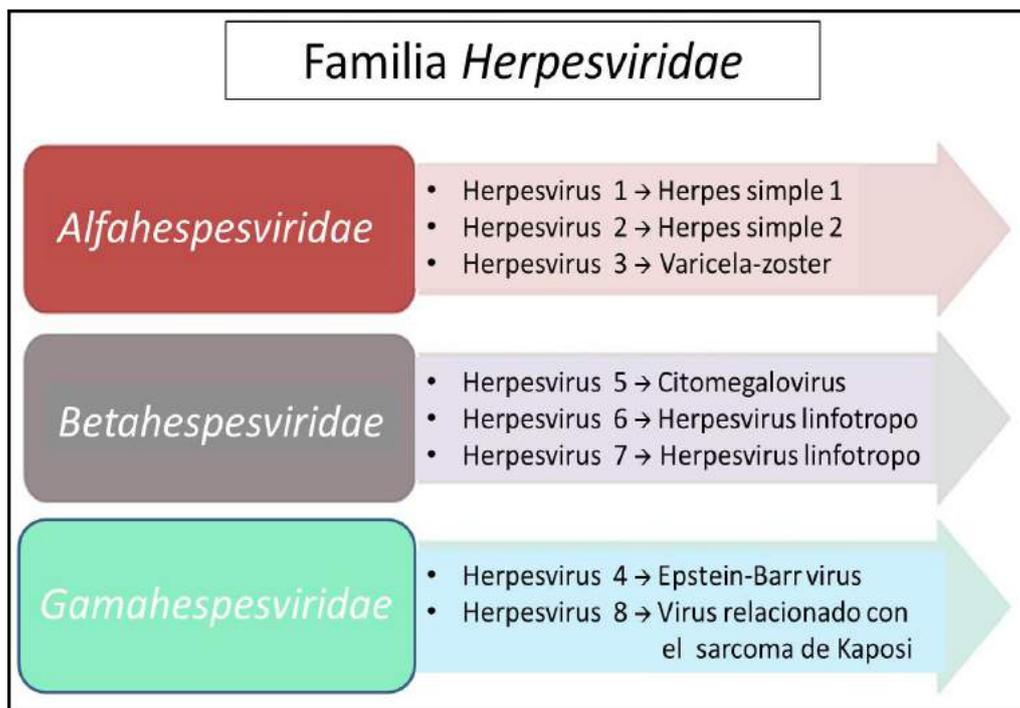


Fig. 4.1 Familia *Herpesviridae* (alamy).

**1. Virus del herpes simple tipos 1 y 2:** virosis con pequeñas vesículas agrupadas en racimo con base eritematosa: familia Herpesviridae, subfamilia *Alfaherpesviridae*.

**Etiología: virus herpes simple tipo I (HVS-1):** desencadena el herpes mucocutáneo: cara, labios, boca, faringe y tórax. Familia *Herpesviridae*. Mide 80-100 nm (fig. 4.2).

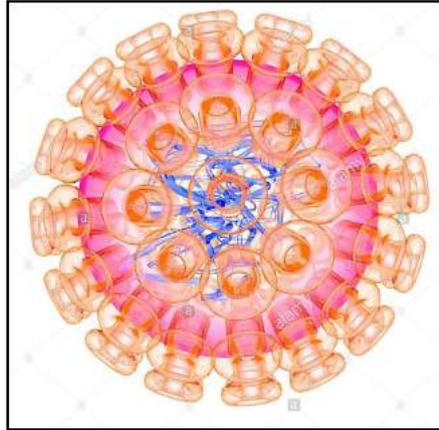


Fig. 4.2 VSH-1 (alamy).

- **Etiología: virus herpes tipo II (HVS-2):** afecta genitales y parte inferior del cuerpo (**fig. 4.3**).

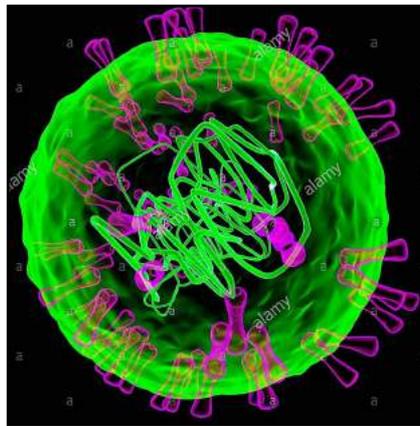


Fig. 4.3 VSH-2 (alamy).

Estructura de los virus HSV1-2: cadena doble de ADN lineal, con envoltura. Cápside icosaédrica.

Epidemiología: VSH-1: por contacto. VHS-2: vía sexual. VSH-1: 67% de personas < 50 años. VHS-2: 13% de personas de 15-49 años infectadas.

Clínica: a. Herpes labial (HSV-1): vesículas → pústulas → úlceras → costras. (fig. 4.4).



Fig. 4.4 Herpes labial (iStock).

Latencia en neuronas por lo que recidivan ante luz UV, menstruación, estrés, inmunosupresión

Histopatología del herpes labial: a. Ampolla intraepidérmica, con necrosis epitelial. b. Núcleos de los queratinocitos: muestran cromatina marginada, balonización y aspecto de vidrio esmerilado. c. Citoplasma de los queratinocitos: vacuolización (fig. 4.5).

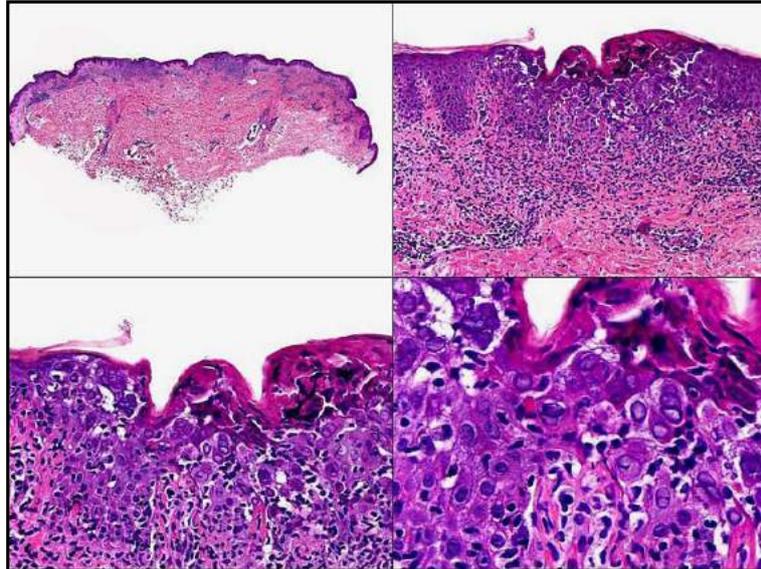


Fig. 4.5 Histopatología del herpes labial (actasdermo.org).

b. Herpes genital (HVS-2): produce lesiones ulcerosas en genitales (fig. 4.6).

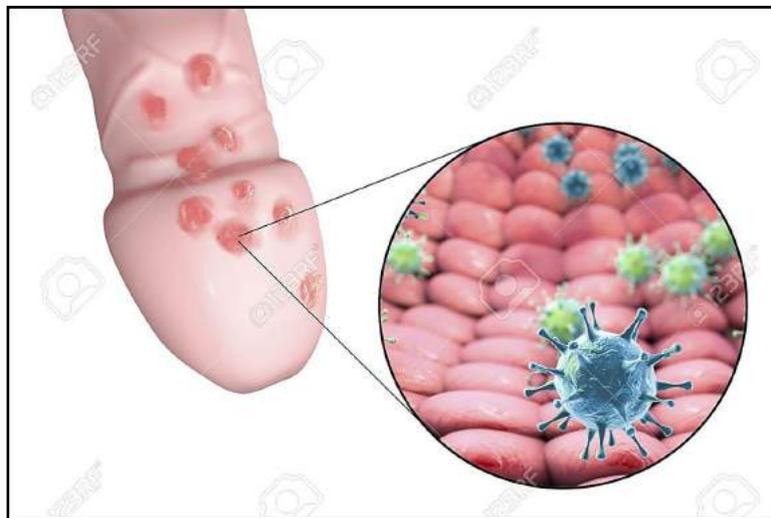


Fig. 4.6 Herpes simple genital (123RF).

Histopatología del herpes simple genital:

- Ampolla intraepidérmica con necrosis epitelial.
- Núcleos de los queratinocitos: muestran cromatina marginada, balonización y aspecto de vidrio esmerilado.
- Citoplasma de los queratinocitos: vacuolización (fig. 4.7).

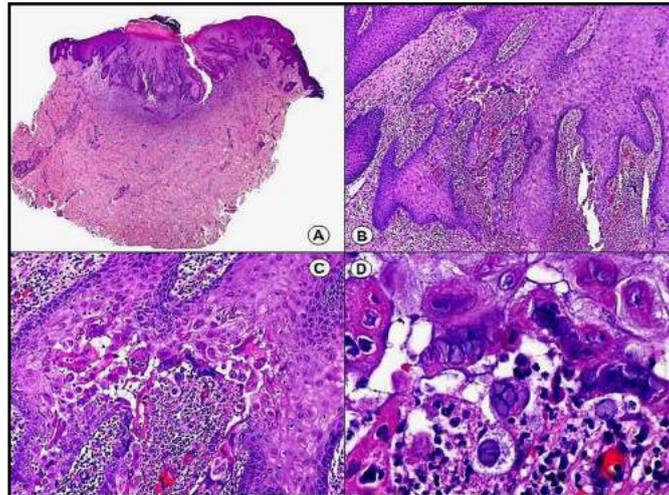


Fig. 4.7 Histopatología del herpes simple genital (actasdermo.org).

**Clínica:** herpes genital: fiebre y malestar general, dolor muscular y escozor al orinar.

**Diagnóstico:** clínica, PCR, serología, citodiagnóstico de Tzank.

Tratamiento: aciclovir tópico, analgésicos. No tocar las lesiones, evitar contacto sexual. Corticoides: contraindicados.

**2. Virus zoster-varicela (HZV-3):** familia: *Herpesviridae*. Agente responsable de producir:

a. Varicela: niños, jóvenes.

b. Herpes zóster: adultos, ancianos (**fig. 4.8**).



Fig. 4.8 Virus herpes zoster-varicela (123RF).

**Etiología (VZV-3):** virus ADN lineal de doble cadena, estructura icosaédrica: 162 capsómeros, Familia: *Herpesviridae*. Subfamilia: *Alfaherpesviridae*. Mide 150-200 nm.

**Estructura del virus:** ADN bicatenario lineal, estructura icosaédrica. El genoma posee dos isómeros predominantes, lo que depende de la orientación del segmento S, de P (prototipo) y de  $I_s$  (S invertido). El segmento L también puede estar invertido, lo que dará como resultado un total de cuatro isómeros lineales ( $I_L$  e  $I_{Ls}$ ). Hay 70 marcos de lectura en el genoma.

**Epidemiología:** enfermedad distribuida por todo el mundo. Países templados: mayor incidencia entre los 5-9 años y en más del 90 % de los casos se da antes de los 20 años. Zonas tropicales: incidencia

máxima en adultos. La enfermedad ocurre en forma de endemia intercalada por brotes epidémicos con predominio en invierno-primavera. Transmisión: contacto directo.

**Clínica:** a. Herpes zóster o culebrilla: erupción vesiculosa en un trayecto nervioso. Después de tener varicela, el virus permanece en el cuerpo y cuando se envejece puede reaparecer como zoster. Se forman vesículas → pústulas → ulceraciones → costras. Hay ardor/dolor punzante y hormigueo/picazón en el dermatómera: parte media del tórax (T3-L2) o trigémino (V par). Complicación: neuralgia posherpética (fig. 4.9).



Fig. 4.9 Herpes zoster (123RF).

Histopatología del herpes zóster: ampolla con vasculitis leucocitoclástica dérmica (fig. 4.10).

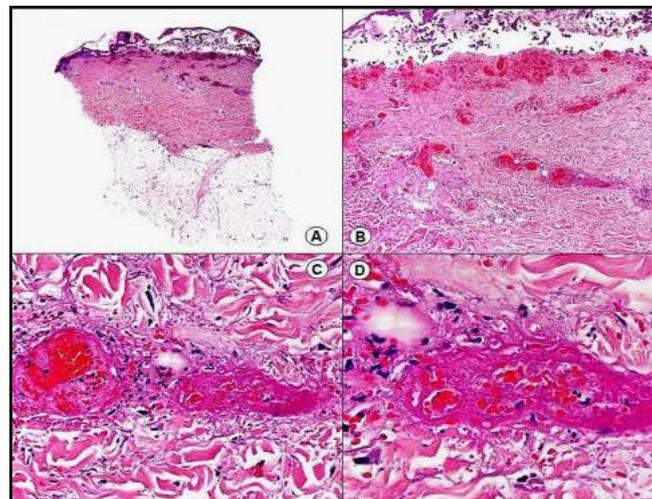


Fig. 4.10 Histopatología del herpes zoster (actasdermo.org).

**b. Varicela:** la infección primaria por HZV causa **varicela** con erupción pruriginosa que pasa por etapas: mácula-pápula-vesícula-costra en brotes sucesivos. Se extiende: cara, cuero cabelludo, tronco, extremidades. Raras veces: encefalitis o neumonía. El virus puede permanecer latente en el área del nervio trigémino y del ganglio espinal. Se reactiva para provocar **herpes zóster**.

**Diagnóstico:** clínico, test de Tzank.

**Tratamiento:** zoster: aciclovir, famciclovir, valaciclovir. Analgésicos. Varicela: sintomático.

**3. Virus herpes 5/citomegalovirus (CMV):** nombre debido al tamaño de las células infectadas.

**Etiología:** virus ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia: *Betaherpesviridae*. Mide 120-200 nm (fig. 4.11)

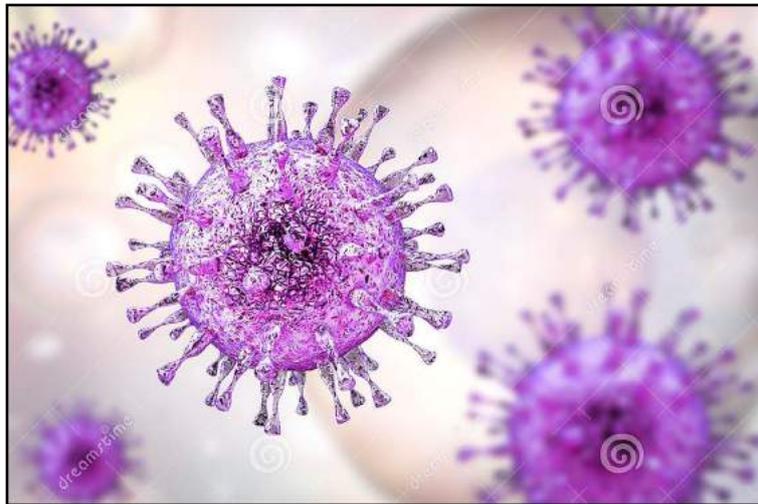


Fig. 4.11 Citomegalovirus (dreamstime).

**Estructura del virus:** es ADN lineal de doble cadena dentro de una cápside icosaédrica (162 capsómeros). Complejos de glicoproteínas incrustadas en la envoltura lipídica. Es un virus linfotropo y neurotrópico (fig. 4.12).

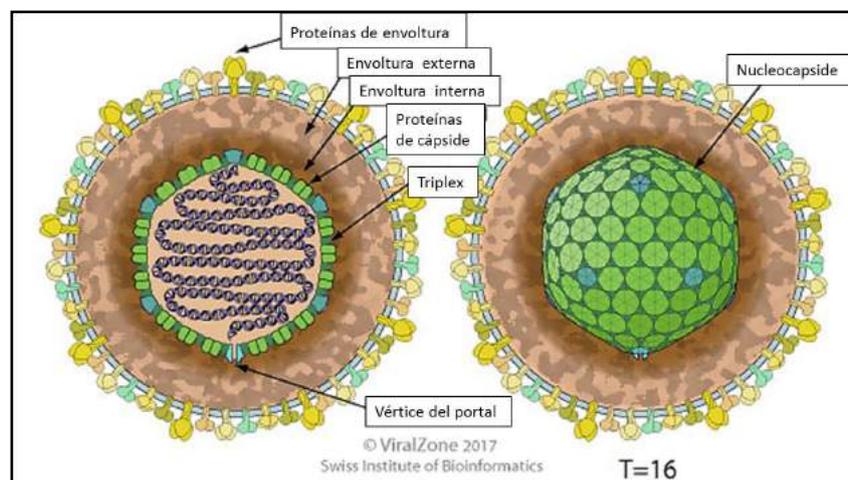


Fig. 4.12 Estructura del citomegalovirus (ViralZone).

**Epidemiología:** afecta a niños y adultos. Recién nacido: vía transplacentaria, leche materna. Es la causa más común de infección congénita y de hipoacusia no genética. Adultos: parenteral, sexual.

**Clínica:** hepatoesplenomegalia, retardo del crecimiento intrauterino, ictericia, hipoacusia, pérdida de visión.

**Diagnóstico:** histopatología: muestra en células epiteliales una gran inclusión nuclear rodeada de aureola: ojo de buho (fig. 4.13). PCR, ELISA.

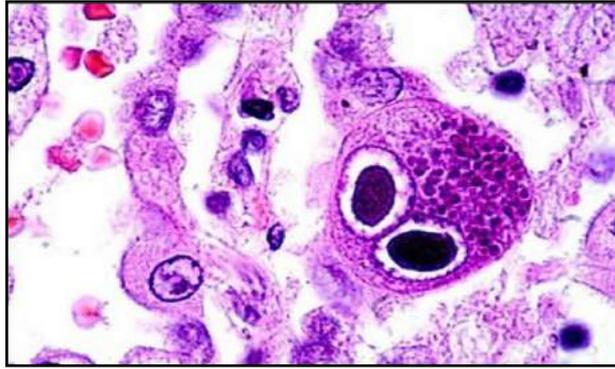


Fig. 4.13 Ojo de buho (slideshare).

**Tratamiento:** ganciclovir, foscarnet, cidofovir.

**4. Virus herpes 6 (HVS-6): roséola:** enfermedad de los niños con fiebre y exantema que dura 3 días.  
Etiología: virus ADN. Familia *Herpesviridae*. Subfamilia *Betaherpesviridae* (fig. 4.14).

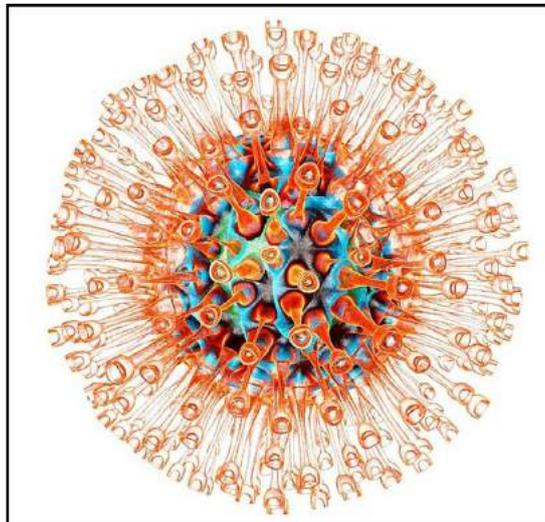


Fig. 4.14 Virus herpes 6 (web).

**Estructura del virus:** es ADN con envoltura, cápside icosaédrica, masa cilíndrica.

**Microscopía electrónica (M/E)** del virus de la roséola (fig. 4.15).

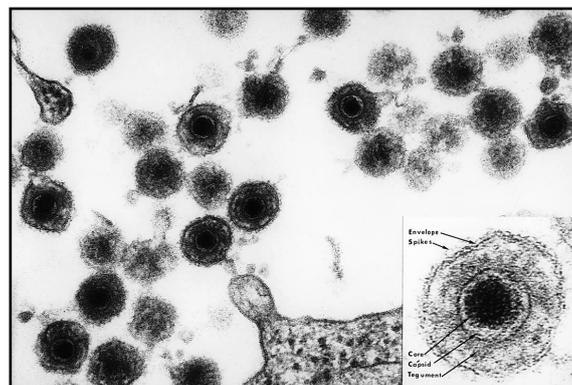


Fig. 4.15 M/E del virus de la roséola (web).

**Epidemiología:** es cosmopolita. La infección se adquiere durante la infancia.

**Clínica:** roséola: enfermedad de los niños menores de 3 años, cuyas manifestaciones exteriores se suelen limitar a fiebre y a un exantema que dura 3 días. Comienza con una fiebre alta repentina (39 a 40°C). A veces, causa convulsiones febriles. Luego de la aparece una erupción de color rosa que comienza en el tronco, extendiéndose hacia el cuello y extremidades superiores, para terminar llegando a las piernas y por último a la cara. La erupción no da prurito y dura entre 1 y 2 días (**fig. 4.16**).



Fig. 4.16 Roséola (web).

**Diagnóstico:** ELISA, IF, cultivo.

**Tratamiento:** sintomático. Antivirales.

5. **Virus herpes 7 (HVS-7):** produce roséola like.

**Etiología:** virus ADN. Familia *Herpesviridae*. Subfamilia *Betaherpesviridae*.

**Estructura del virus:** es ADN con envoltura y estructura icosaédrica.

**Epidemiología:** cosmopolita.

**Clínica:** erupción roséola-like.

**Diagnóstico:** PCR, serología, cultivo.

**Tratamiento:** sintomático. Antivirales.

6. **Papovavirus: Papovaviridae:** 2 géneros: papilomavirus (**HPV**) *Papillomaviridae* y poliomavirus (**PyV**): *Polyomaviridae*.

**Etiología:** HPV: virus ADN bicatenario. Mide 52-55 nm (**fig. 4.17**).

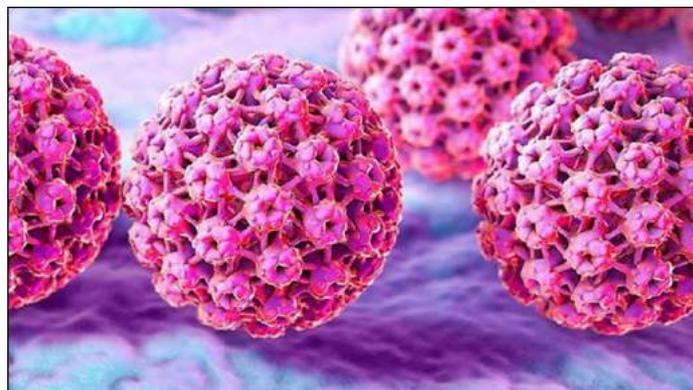


Fig. 4.17 Virus del papiloma (cibic).

**PyV:** la mayoría de los poliomavirus no afectan a los seres humanos. Se conocen 14 especies de poliomavirus que infectan humanos. El género delta se detecta en la piel (fig. 4.18).

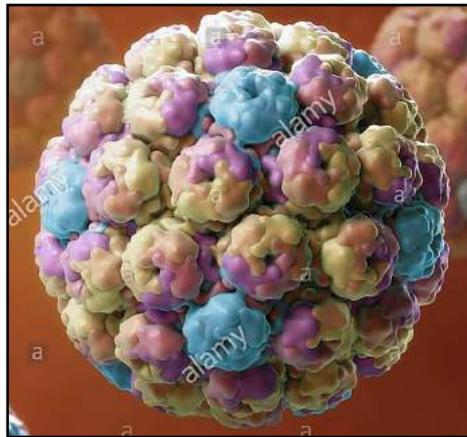


Fig. 4.18 Polioma virus (alamy).

**Estructura de los virus:**

HPV: virus ADN bicatenario circular, estructura icosaédrica, sin envoltura. Se replican en el núcleo de las células epiteliales escamosas. Se conocen más de 100 tipos víricos. Hay expresión de genes temprana y tardía (fig. 4.19).

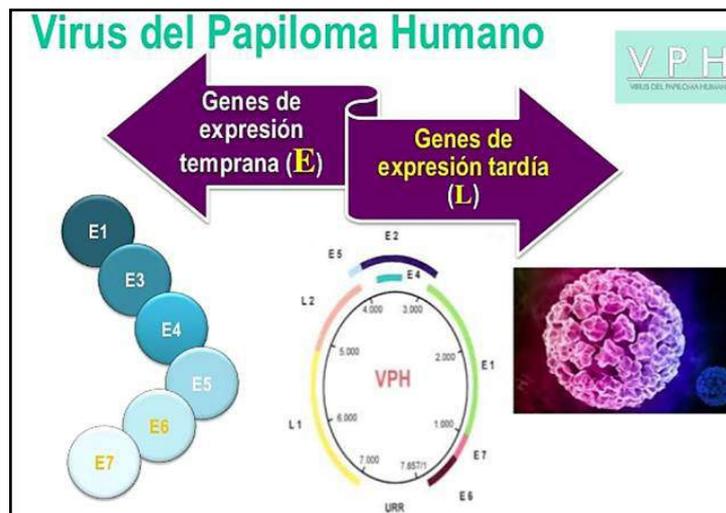


Fig. 4.19 Expresión de genes en HPV (slideshare).

**PyV:** virus ADN de cadena doble, circular. Tamaño: 40-50 nm, forma icosaédrica y carecen de envoltura de lipoproteína. Son potencialmente oncogénicos.

**Epidemiología:**

HPV: vía de transmisión sexual. Las infecciones ocurren a nivel mundial. El 70 % de las infecciones desaparecen en 1 año y el 90 % en 2 años. Sin embargo, cuando la infección persiste (5-10% de las mujeres infectadas) existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello del útero que puede progresar a cáncer cervical invasivo. Este proceso lleva entre 15-20 años, dando oportunidad a la detección y al tratamiento de las lesiones precancerosas, con altas tasas de curación.

HPV de bajo riesgo (6-11) y alto riesgo (16-18) (figs. 4.20-4.21).



Fig. 4.20 HPV de bajo y alto riesgo (slideshare).



Fig. 4.21 HPV de bajo y alto riesgo (slideshare).

HPV cutáneos: los tipos 1 y 2 de VPH causan verrugas.

HPV genitales: aumentan con el inicio de las relaciones sexuales. El tipo 16 causa entre 41-54 % de los cánceres cervicales.

PyV: luego de la primoinfección el virus persiste de forma latente en los riñones y se puede reactivar luego de muchos años. La reactivación ocurre no solo en presencia de inmunosupresión.

**Clínica:**

HPV: causa verrugas o condilomas y cáncer de cuello uterino, de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer del ano y pene en hombres.

a. Verrugas cutáneas (fig. 4.22).

- **Verrugas comunes:** sésiles, filiformes, papilomas. Algunos tipos cutáneos de VPH, como las VPH-1 y VPH-2, causan verrugas comunes: manos, pies, rodilla y codo. Son verrugas en coliflor.

- **Verrugas plantares:** base del pie y crecen hacia adentro, causando dolor al caminar.

- **Verrugas subungueales o periungueales:** debajo o alrededor de la uña.

- **Verrugas planas:** se ubican en los brazos, cara o nuca. Como las verrugas comunes, las planas se presentan más en niños y adolescentes.



Fig. 4.22 Verrugas comunes (Geosalud).

**b. Verrugas genitales o anales:** son condilomas. Los tipos 6 y 11 dan cerca del 90 % de todos los casos (fig. 4.23).



Fig. 4.23 Verrugas genitales (Geosalud).

**PyV:** sólo un tipo produce merkeloma en piel.

**Diagnóstico:**

**HPV:** clínica, Papanicolaou, IHQ, PCR.

**PyV:** clínica, ELISA.

**Tratamiento:**

**HPV:** cirugía, crioterapia, laser, podofilina. Prevención: vacuna.

**PyV:** análogos de bases nucleotídicas.

**7. Poxvirus:** familia *Poxviridae*.

- Orthopoxvirus: produce viruela.
- Parapoxvirus: virus de los nódulos de los ordeñadores.
- Molluscipoxvirus: molusco contagioso.

**1. Etiología:** virus ADN. Mide 230 de diámetro y 300 nm de longitud (fig. 4.24).

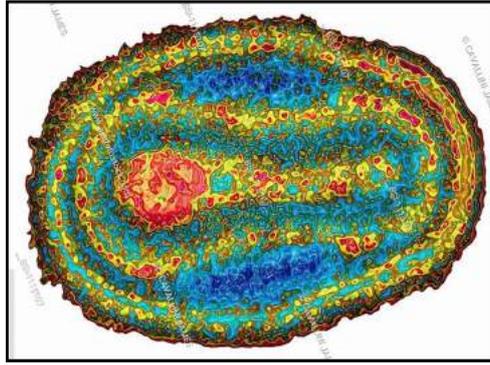


Fig. 4.24 Virus Pox (agefotostock).

**Estructura del virus:** es ADN de doble cadena lineal, con cobertura (fig. 4.25).

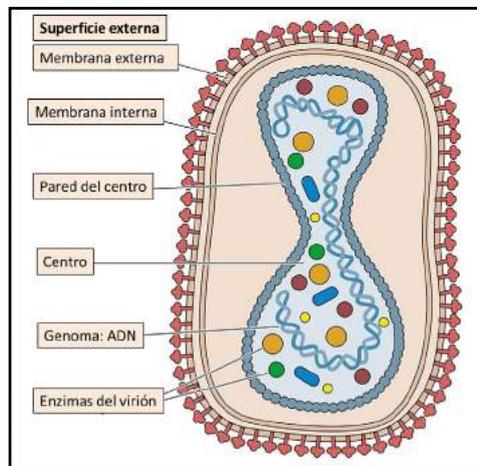


Fig. 4.25 Estructura del virus Pox (ViralZone).

**Epidemiología:** viruela: antes de la erradicación de la viruela, era frecuente utilizar cepas de virus vivo de vaccinia en la vacunación contra la viruela. Trasmisión: aire, saliva, secreciones nasales, lesiones de piel.

**Clínica:** viruela: fiebre, malestar y dolor de espalda, seguido de la aparición de úlceras orales y un brote cutáneo: mácula-pápula-vesícula-pústula-costra-cicatriz (fig. 4.26).

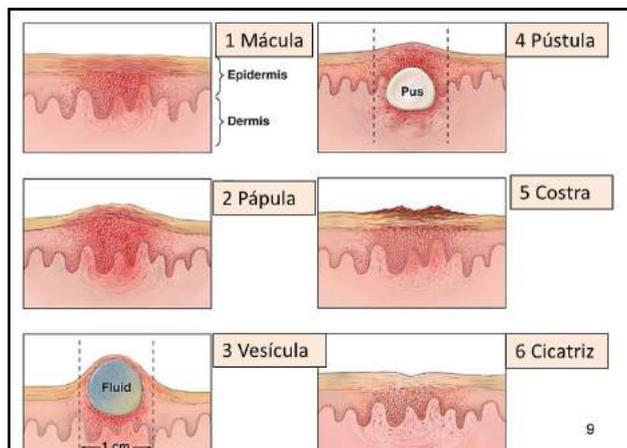


Fig. 4.26 Lesiones del virus Pox (slideplayer).

**Diagnóstico:** clínica, PCR, serología.

**Tratamiento:** antivirales. Vacuna.

**2. Molusco contagioso:** trastorno cutáneo con múltiples lesiones nodulares pequeñas.

**Etiología:** familia *Poxviridae*, género *Molluscipoxvirus*. Mide 150-300 nm (**fig. 4.27**).

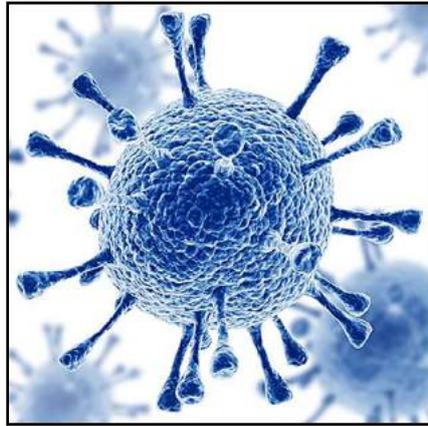


Fig. 4.27 Virus del molusco contagioso (Fundación piel sana).

**Estructura del virus:** es ADN lineal, cápside asimétrica, con envoltura.

**Epidemiología:** cosmopolita. Niños de 10 a 12 años e inmunodeprimidos. Transmisión: contacto sexual. Clima húmedo y caluroso. Incubación: 7 a 50 días.

**Clínica:** pápulas umbilicadas de 1 a 3mm en cara, tronco, extremidades. Prurito leve (**fig. 4.28**).



Fig. 4.28 Lesiones del molusco contagioso (Fernández Crehuet).

**Diagnóstico:** clínico, histopatológico (cuerpos de inclusión) (**fig. 4.29**), epidemiológico.

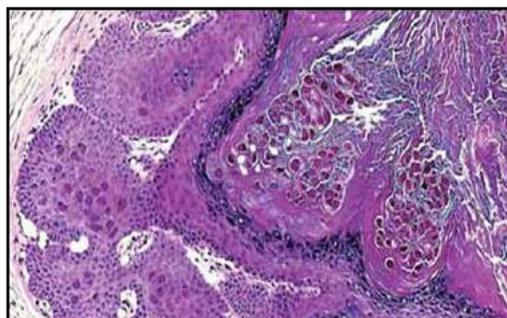


Fig. 4.29 Histopatología del molusco contagioso (slideshare).

**Tratamiento:** extirpación con aguja, curetaje, criocirugía, cidofovir.

## 8. Virus del sarampión:

**Etiología:** virus ARN, familia *Paramyxoviridae*, género *Morbillivirus* (fig. 4.30).

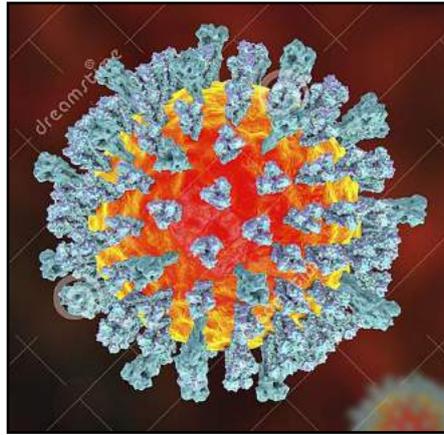


Fig. 4.30 Virus del sarampión (dreamstime).

**Estructura del virus:** es ARN (-), simetría helicoidal, no segmentado, con polimerasa unida al ARN. Codifica proteínas estructurales: N (nucleocápside), P (fosfoproteína), L (polimerasa), M (matriz), H (hemaglutinina) y F (de fusión) (4.31).



Fig. 4.31 Estructura del virus del sarampión (Steemit).

**Epidemiología:** exantema muy contagioso. Mayor incidencia em meses de invierno-primavera. Transmisión: gotitas respiratorias. Contagio: 4 días antes y 4 días después del exantema.

### **Clínica:**

- a. Incubación: 10-12 días.
- b. Prodromos: 3-4 días, fiebre, tos seca, fotofobia, enantema: manchas de Koplik.
- c. Exantema: 5 días, máculas confluyentes tenues: lateral del cuello, tórax, brazos (fig. 4.32).



Fig. 4.32 Exantema del sarampión (Merck).

**Diagnóstico:** clínico, leucopenia.

**Tratamiento:** sintomático: reposo, antipiréticos, hidratación. Prevención: vacuna.

**9. Virus de la rubéola:** virus ARN (+) que causa una enfermedad infecciosa exantemática.

**Etiología:** virus ARN, familia *Matonaviridae*. Mide 50-70 nm (**fig. 4.33**).



Fig. 4.33 Virus de la rubéola y exantema (Steemit).

**Estructura del virus:** es ARN (+), monocatenario, estructura icosaédrica, con cobertura.

**Epidemiología:** la inmunidad adquirida por la infección es permanente. La **rubéola** es de distribución mundial, pero su incidencia real es desconocida. En general es una enfermedad infantil, de preferencia entre los 5 y 9 años, pero no son excepcionales los brotes en adultos. Se trasmite por vía respiratoria y se replica en los ganglios linfáticos.

**Clínica:** si la madre contrae el virus durante el embarazo, supone una grave amenaza para el feto, con abortos espontáneos en el 20 % de los casos (rubéola congénita).

Presenta: **adenopatías**, fiebre, manchas rosadas: cara, tronco y extremidades, signo de Forchheimer (20 %): vesículas rojas pequeñas en el paladar, congestión nasal, artralgias, anorexia, cefalea.

**Diagnóstico:** serología.

**Tratamiento:** sintomático: antipiréticos, reposo.

**10. Parvovirus B19:** produce eritema infeccioso en niños.

**Etiología:** del latín *parvus*: pequeño, virus ADN, mide 20 nm. Familia *Parvoviridae*, género *Erythrovirus* por actuar sobre precursores eritrocíticos de la médula ósea (**fig. 4.34**).



Fig. 4.34 Parvovirus B19 (alamy).

**Estructura del virus:** es ADN, cápside icosaédrica, sin envoltura.

**Epidemiología:** es cosmopolita, con brotes en niños en invierno y primavera. Primoinfección: 70%: entre 5-15 años. Trasmisión: secreciones respiratorias y transplacentaria.

**Clínica:** eritema infeccioso (bofetada en las mejillas). Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, anemia (**fig. 4.35**).



Fig. 4.35 Eritema infeccioso (Mayo Clinic).

**Diagnóstico:** serología, ELISA, PCR.

**Tratamiento:** sintomático.

## Referencias

- Albrecht MA. Epidemiology and pathogenesis of varicella-zoster virus infection: Herpes zoster. UpToDate, Waltham, MA, 2011.
- Allen IV et al. Los macrófagos y las células dendríticas son las células predominantes infectadas en el sarampión en los seres humanos. *mSphere* 3(3):e00570-17, 2018.
- Androphy EJ. Molecular biology of human papillomavirus infection and oncogenesis. *Int J Dermatol* 103:248-56, 1994.
- Arduino P, Porter S. Herpes simplex virus type I infection: overview on relevant clinico-pathological features. Review. *J Oral Pathol Med* 37: 107-121, 2008.
- Bascones-Martínez A., Pousa-Castro X. Herpesvirus. *Avances en Odontoestomatología*, 2011.
- Blumenthal DT et al. Zoster sine herpette: virologic verification by detection of anti- VZV IgG antibody in CSF. *Neurology* 76(5):484-5, 2011.
- Caserta MT et al. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 33:829-833, 2001.
- Crimi S. et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses*. 2019 May; 11(5): 463, 2019.
- Davison AJ, Scott JE. The Complete DNA Sequence of Varicella-Zoster Virus. *J Gen Virol* 67: 1759-1816, 1986.
- Fazel N et al. Clinical, Histopathologic and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Clin* 17:521-536, 1999.
- Ganaie SS, Qiu J. Avances recientes en la replicación e infección del parvovirus humano B19. *Microbiol* 8: 166, 2018.
- Gearhart PA, Randall TC, Buckley RM. Human Papillomavirus. WebMD LLC. New York, 2011.
- Goon P, Wright M, Fink C. Ophthalmic zoster sine herpette, *J R Soc Med* 93(4):191-192, 2000.
- Grinde B. Herpesvirus: latencia y reactivación - estrategias virales y respuesta del huésped. *J Oral Microbiol* 5:10.3402/jom.v5i0.22766, 2013.
- Hanson D, Diven DG. Molluscum contagiosum. *Dermatol Online J* 9:2, 2003.
- Jaishankar DJ, Shukla D. Herpes genital: información sobre las enfermedades infecciosas de transmisión sexual. *Microb Cell* 3(9):438-450, 2016.
- Kaye KM. Infección por el virus herpes simple (HSV). Manual MSD.
- Kennedy PGE et al. Comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol* 96(Pt 7):1581-1602, 2015.
- Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital Herpes. *N Engl J Med* 350:1970-1977, 2004.
- Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster, *N Engl J Med* 356:1338-1343, 2007.
- Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 116 (5): 1167-1173, 2006.
- Luo Y, Qiu J. Parvovirus humano B19: una descripción mecanicista de la infección y la replicación del ADN. *Future Virol* 10(2):155-167, 2015.
- M. Buller M, G. Palumbo G. Poxvirus Pathogenesis. *Microbiol Rev* 55:80-122, 1991.
- Margolis TP et al. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) establishes latent infection in a different population of ganglionic neurons than HSV-1: role of latency-associated transcripts. *J Virol* 2007 81(4):1872-8, 2007.
- Mueller N et al. Varicella Zoster Virus Infection: Clinical Features, Molecular Pathogenesis of Disease and Latency. *Neurol Clin* 26: 675-697, 2008.
- Parfenov M. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. *PNAS* 111 (43):15544-15549, 2014.
- Requena L, Requena C. Histopatología de las infecciones víricas más frecuentes. 101(3):201-216, 2010.

- Rueda LA. Epidermodisplasia Verruciforme. Un modelo para la investigación del cáncer viral humano. *Rev Mex Dermatol* 25:424-40, 1981.
- Silverberg N. Human Papillomavirus infections in children. *Curr Opin Pediatr* 16: 402-409, 2004.
- Stoeckle MY. The spectrum of human herpesvirus 6 infection: from roseola infantum to adult disease. *Annu Rev Med* 51:423-30, 2000.
- Szpara ML et al. Evolución y Diversidad en Humano Herpes Simplex Virus Genomas. *J Virol* 88(2):1209-1227, 2014.
- Tanaka K et al. Human herpesvirus 7: Another causal agent for roseola (exantema subitum). *J Pediatr* 125:1-5, 1994.
- Tran T et al. Utilidad de un ensayo de PCR en tiempo real de polimorfismo de nucleótido único estresado (SNP) para la identificación rápida de cepas de la vacuna contra el sarampión en muestras de pacientes. *J Clin Microbiol* 56 (8): e00360-18, 2018.
- Weedon D. Histopatología de los Papovavirus. *Piel* 23:592-597, 2002.
- Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 11 Suppl 1:24A-35A, 2004.
- Zerr DM et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 352 (8):768-76. PMID 15728809. doi:10.1056/NEJMoa042207.

**CAPÍTULO 5**  
**VIROSIS HEMOLINFÁTICAS**

**Virosis hemolinfáticas:** ejemplos de virus hemolinfáticos:

1. Virus herpes Ebstein Barr (EBV).
2. Virus herpes Kaposi (VHK) o virus herpes 8.
3. Virus del Ébola.
4. Virus Junín: fiebre hemorrágica argentina (FHA) (mal de los rastrojos).
5. Virus de la fiebre amarilla.
6. Virus del dengue.
7. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
8. Virus linfotropo T humano tipo 1 (HTLV-1).

**1. Virus herpes Ebstein Barr (EBV):**

**Etiología:** virus ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia *Gammaherpesviridae*, género: *Lymphocryptovirus*. Parásito de los linfocitos B. Mide 120-180 nm (fig. 5.1).



Fig. 5.1 Virus de Epstein-Barr (dreamstime).

**Estructura del virus:** es ADN bicatenario lineal, nucleocápside, cubierta y estructura icosaédrica. Codifica proteínas de cubierta, cápside y nucleoproteína (fig. 5.2).

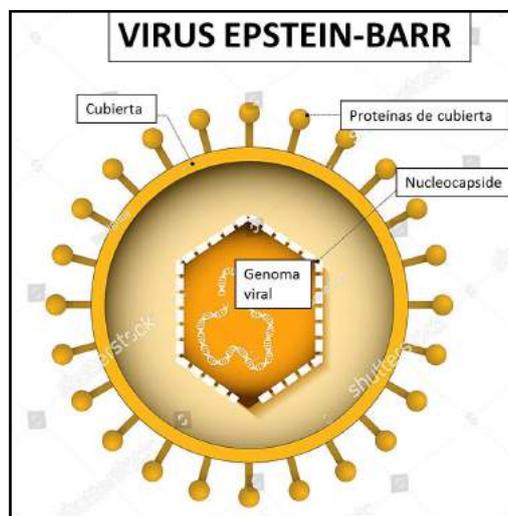


Fig. 5.2 Estructura del virus Epstein-Barr (shutterstock).

**Epidemiología:** cosmopolita. Se transmite por saliva: mononucleosis: enfermedad del beso.

**Clínica:** es linfotrofo (LB) y células epiteliales nasofaríngeas.

Se asocia con:

- Mononucleosis infecciosa: fiebre, adenopatías, esplenomegalia. También puede originarse a partir del citomegalovirus.

- Enfermedad de Hodgkin.

- Carcinoma nasofaríngeo.

- Linfoma africano de Burkitt: afecta cara y mandíbula.

**Diagnóstico:** clínica, ELISA, PCR. Mononucleosis infecciosa: extendido de sangre con linfocitos atípicos (fig. 5.3).

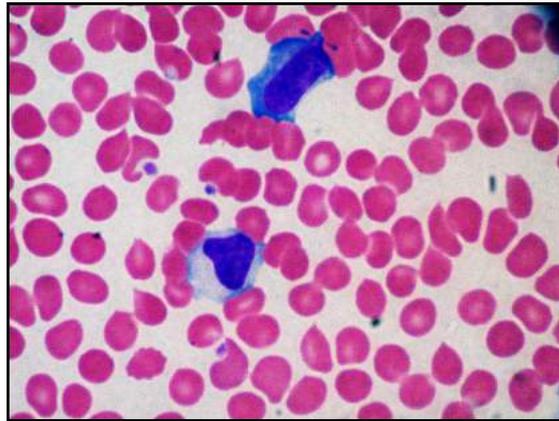


Fig. 5.3 Hemograma con linfocitos atípicos (web)

**Tratamiento:** mononucleosis infecciosa: sintomático. Tumores: quimioterapia

2. Virus herpes Kaposi (VHK), virus herpes 8 (HHV-8) (oncogénico): produce angiomatosis sistémica maligna por proliferación de células endoteliales linfáticas. Es multifocal.

**Etiología:** virus ADN. Familia *Herpesviridae*. Subfamilia *Gammaherpesviridae*. Mide 120-150 nm (fig. 5.4).

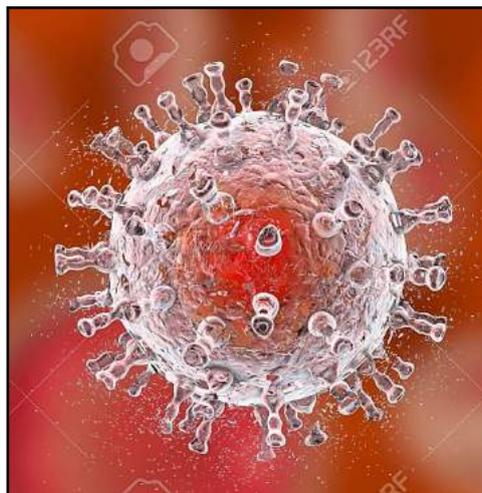


Fig. 5.4 VHK (123RF).

**Estructura del virus:** es ADN bicatenario, con cubierta y estructura icosaédrica. Ver regiones del genoma en la figura 5.5).

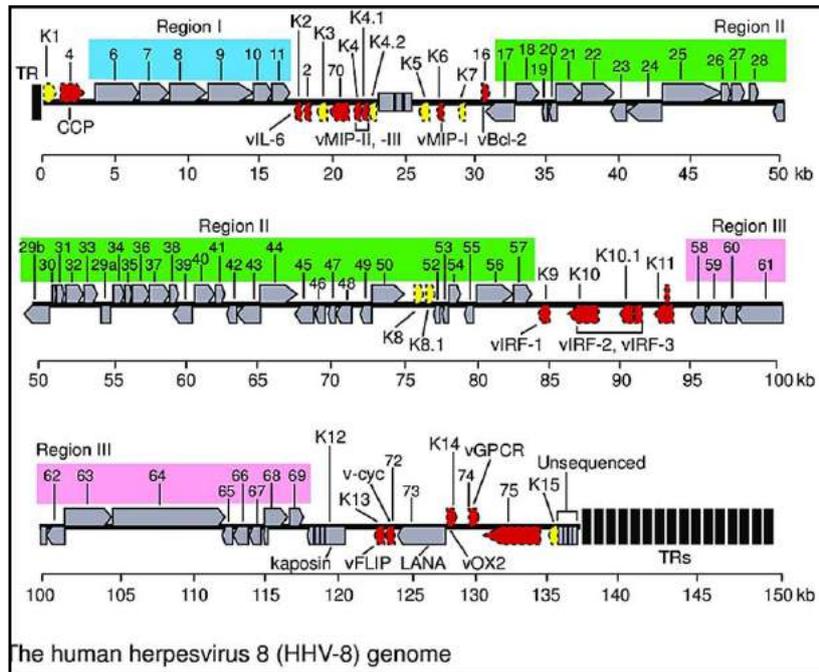


Fig. 5.5 Genoma de VHK o HHV-8 (Researchgate).

**Epidemiología:** transmisión sexual, vertical, sangre.

**Clínica:** formas clínicas: sarcoma de Kaposi clásico (sexta década), Kaposi endémico o africano (30-45 años), epidémico asociado a VIH, iatrogénico (trasplantes), enfermedad de Castleman. Produce lesiones varias: máculas, placas, nódulos en piel, mucosa oral y ganglios.

**Diagnóstico:** histopatológico IHQ (fig. 5.6), PCR.

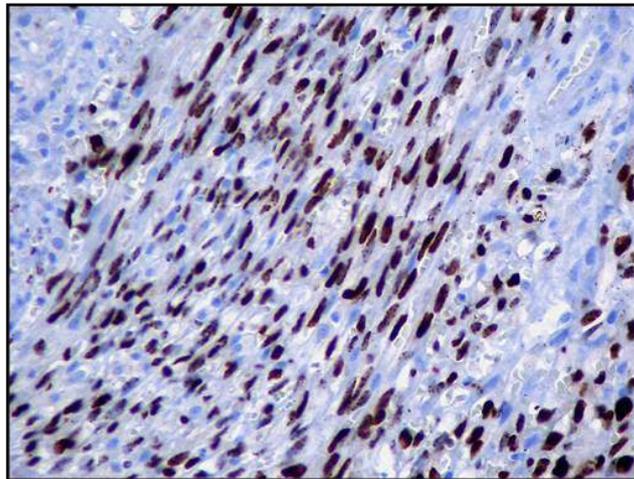


Fig. 5.6 Histopatología (IHQ) sarcoma de Kaposi (Histopat).

Tratamiento: local: cirugía, crioterapia, laser. Sistémico: interferón  $\alpha$ , quimioterapia.

**3. Virus del Ébola:** produce una **fiebre hemorrágica** viral de la misma categoría que las fiebres de Marburg, de Lassa y del dengue. Es uno de los patógenos más virulentos en humanos. Los murciélagos frugívoros, familia *Pteropodidae*, son considerados el reservorio natural del virus, contagian a animales salvajes y pasan a los humanos.

**Etiología:** virus ARN (-) pleomórfico con viriones filamentosos, familia *Filoviridae*, género *Ebolavirus*. Longitud: 14.000 nm y diámetro de 80 nm (fig. 5.7).



Fig. 5.7 Virus del ÉBOLA ( ).

**Estructura del virus:** es ARN (-) monocatenario lineal con 7 proteínas estructurales. El virión está constituido por un nucleoide con forma tubular rodeado por una cápside helicoidal, recubierta por una membrana (fig. 5.8).

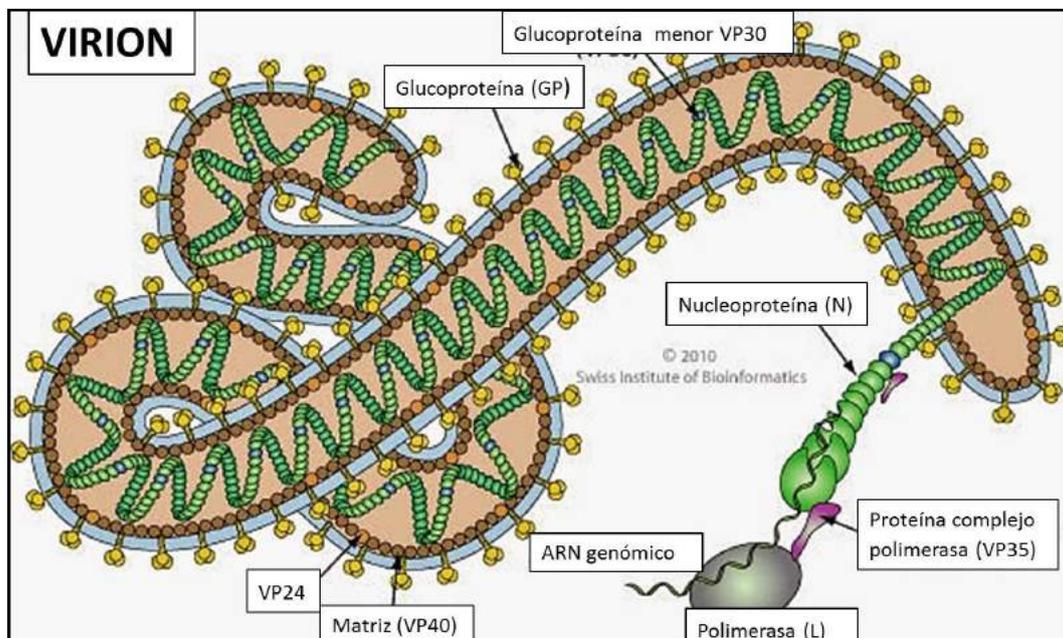


Fig. 5.8 Estructura del virus del ÉBOLA (SciELO).

Ver cuadro 5.1: proteínas del virión.

Proteína	Localización en el virión	Función
Nucleoproteína (N or NP)	Nucleocapsida	Protege al genoma ARN
Polimerasa fosfoproteína(P)	Asociada a la nucleocapsida	Subunidad de la ARN polimerasa
Matriz (M)	Entre la nucleocapsida y la envuelta	Ensamblaje del virión
Factor de fusión (F)	Glicoproteína de envuelta Transmembrana	Fusión y entrada
Hemaglutinina-neuraminidasa (HN); hemaglutinina(H); glicoproteína (G)	Glicoproteína de envuelta Transmembrana	Proteína de unión viral
Proteína grande (L)	Asociada a la nucleocapsida	RNA polimerasa

**Epidemiología:** se detectó por primera vez en África. Transmisión: a través de fluidos corporales. Tasa de mortalidad 70-90%. Incubación: 9-11 días. Reservorio: murciélago. Las nuevas observaciones surgen del brote sin precedentes de la enfermedad del virus del Ébola (EVE) en África occidental en el período 2013-2016.

**Clínica:** fiebre, cefalea, odinofagia, exantema maculopapular, debilidad general, dolor abdominal, diarrea y vómitos. Los síntomas tardíos incluyen hemorragias.

**Diagnóstico:** ELISA, PCR. Pruebas con máxima contención biológica.

**Tratamiento:** sintomático, Ac neutralizantes, Ac monoclonales. Hay vacuna.

#### 4. Virus Junín: fiebre hemorrágica argentina (FHA) (mal de los rastrojos).

**Etiología:** virus ARN, mide 50-300 nm. Familia *Arenaviridae*.

**Estructura del virus:** presenta dos estructuras con moléculas de ARN que codifican en ambisentido. Los segmentos son denominados corto (S) y largo (L). El S codifica proteína de nucleocápside y precursor glicoproteico. El L codifica polimerasa viral y proteína ligada al zinc. El virus tiene una membrana bilipídica que contiene proyecciones glucoproteicas en su superficie. Dentro del virión hay partículas ribosómicas que parecen granos de arena cuando se observan al M/E, característica que les da nombre arenavirus (**fig. 5.9**).

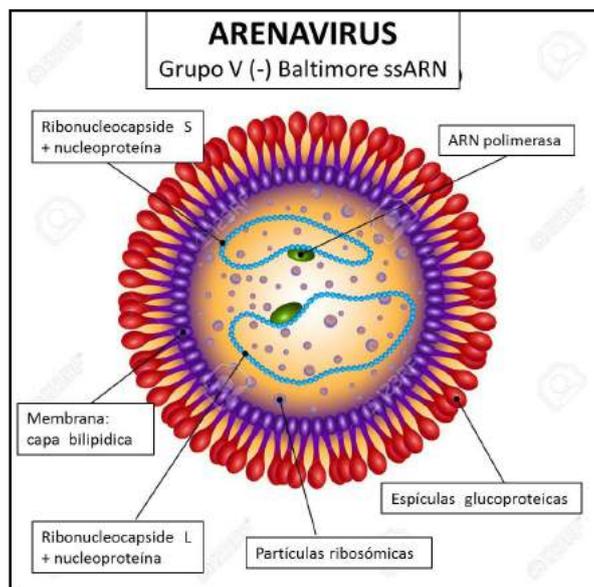


Fig. 5.9 Estructura del virus Junín (123RF).

**Epidemiología:** el virus Junín (FHA) se localiza en las zonas húmedas de Argentina, donde ocasiona epidemias anuales desde enero hasta agosto. Reservorio: roedores (ratón maicero) que eliminan el virus por saliva y orina. Contagio: inhalación, contacto. Incubación: 6-14 días (**fig. 5.10**).



Fig. 5.10 Reservorio del virus Junín: ratón maicero (Junindigital.com).

Las fiebres hemorrágicas virales (FHV) son infecciones agudas con altas tasas de mortalidad, difíciles de diagnosticar y distinguir clínicamente, que requieren un diagnóstico de laboratorio eficaz tanto para tratar al paciente, como para limitar el riesgo de transmisión. Describe un síndrome caracterizado por la presencia de fiebre y hemorragias en humanos, causadas por virus pertenecientes a distintas familias (*Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* y *Flaviviridae*). Son transmitidos al hombre por artrópodos o roedores. *Arenaviridae*: virus Lassa, Junín, Machupo, Guanarito y Sabia.

**Clínica:** fiebre, dolor retrocular, mareos, cefalea, mialgias, artralgias, vómitos, hemorragias.

**Diagnóstico:** PCR, Elisa.

**Tratamiento:** plasma de convalecientes. Vacunas en áreas endémicas. Control de roedores.

**5. Virus de la fiebre amarilla:** primera fiebre hemorrágica descrita.

**Etiología:** virus de la fiebre amarilla, familia *Flaviviridae*. Mide 40-60 nm (**fig. 5.11**).

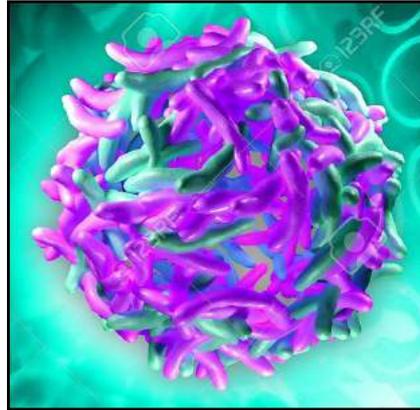


Fig. 5.11 Virus de la fiebre amarilla (123RF).

**Estructura del virus:** es ARN monocatenario, de polaridad positiva, icosaédrico, con envoltura bilipídica. Codifica 3 proteínas estructurales de: cápside (C), matriz (M) y 8 proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B y NS5. Desde el punto de vista biológico las glicoproteínas E son las más importantes, puesto que participan en los procesos de adhesión y entrada en la célula. Contiene en su superficie dominios antigénicos capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes (figs. 5.12-5.13).

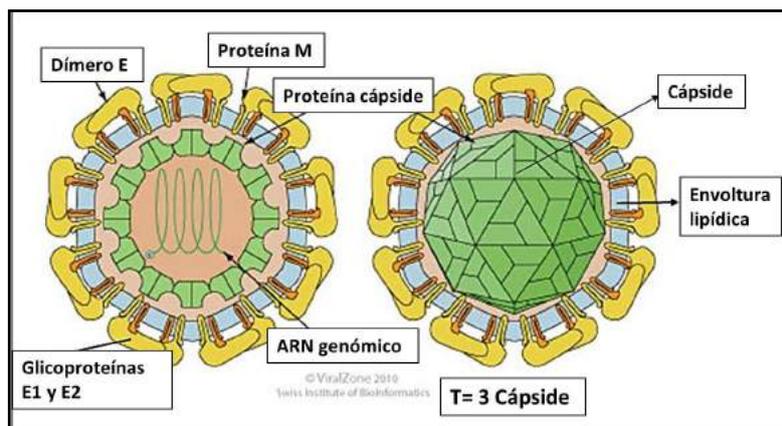


Fig. 5.12 Estructura del virus de la fiebre amarilla (ViralZone).

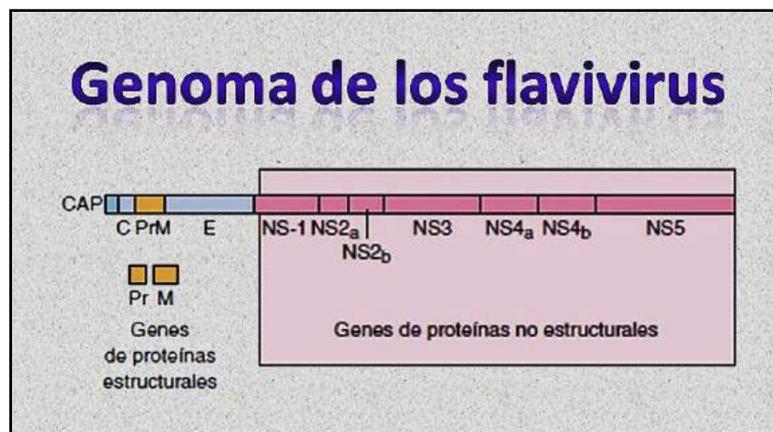


Fig. 5.13 Genoma de los flavivirus (ThongLink).

**Epidemiología:** la fiebre amarilla es transmitida por el mosquito *Aedes*. Está distribuida por Amazona y África. Letalidad: 20%.

**Clínica:** período de infección: fiebre, cefalea, mialgias, malestar general, bradicardia. Período avanzado: ictericia, hemorragias, oliguria.

**Diagnóstico:**

- Laboratorio: leucocitosis → leucopenia, hematocrito elevado, aumento de transaminasas y urea-creatinina, hematuria. ELISA, histopatología, IHQ, PCR.

**Tratamiento:** sintomático, ribavirina, antipirético: acetaminofén. Oxígeno. Diálisis.

**6. Virus del dengue:** es una infección muy extendida que se presenta en todas las regiones de clima tropical.

**Etiología:** virus del grupo de los Arbovirus (transmitidos a través de artrópodos hematófagos), familia de los *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Es transmitido por mosquitos, principalmente por el *Aedes aegypti*. La partícula viral tiene forma esférica y mide 30-50 nm (**fig. 5.14**).



Fig. 5.14 Virus del dengue (Dreamestime).

**Estructura del virus:** el genoma es ARN lineal, de sentido positivo, con una envoltura proteica y bicapa lipídica. Existen 5 serotipos de virus Dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. El DEN-5 serotipo fue descubierto en octubre del 2013 y sigue el ciclo selvático a diferencia de los otros 4 serotipos que siguen el ciclo humano. Cada uno de ellos crea inmunidad específica para toda la vida para reinfección por el mismo serotipo, así como inmunidad cruzada de corto plazo para los otros 3 serotipos (**fig. 5.15**).

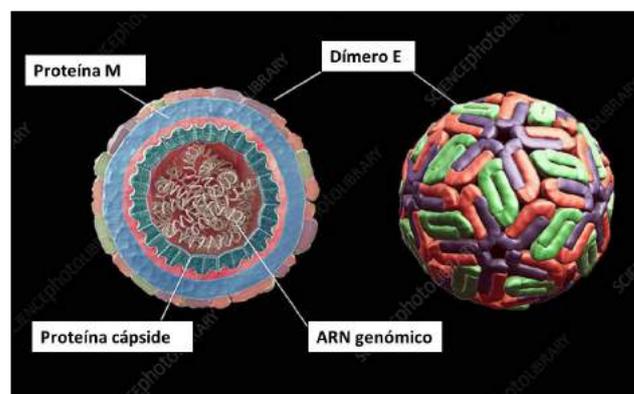


Fig. 5.15 Estructura del virus del dengue (Science Photo).

**Epidemiología:** el vector principal del dengue es el mosquito *Aedes aegypti*. El virus se transmite a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembra infectadas. También es un vector el *Aedes albopictus*, vector secundario cuyo habitat es Asia.

**Clínica:** los individuos infectados por el virus del dengue son **asintomáticos (80 %)**. Después de un período de incubación de entre 4-10 días, aparece un cuadro viral caracterizado por fiebre, cefalea, vómitos, dolor retroocular, artralgia, mialgias (fiebre rompehuesos), adenopatías, erupción puntiforme brillante en extremidades inferiores y tórax. Hay hemorragias por trombocitopenia y esplenomegalia

**Diagnóstico:** PCR, hemograma.

**Tratamiento:**

- **Grupo A:** pacientes que pueden ser enviados a su casa porque no tienen alteración hemodinámica, no pertenecen a un grupo de riesgo. Analgésicos (no aspirina), hidratación

- **Grupo B:** pacientes con signos de alarma y/o que pertenecen a un grupo de riesgo. Dichos pacientes requieren hospitalización por 72 hs para hacer reposición de líquidos endovenosos, monitoreo estricto de signos vitales, gasto urinario y medición del hematocrito.

- **Grupo C:** pacientes con diagnóstico de dengue grave, que requieren manejo en Unidades de Cuidado Intensivo.

Prevención: vacuna.

**7. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH):** produce SIDA, enfermedad con fallo del sistema inmune (LT-CD4) que permite el desarrollo de infecciones oportunistas y cánceres mortales.

**Etiología:** familia *Retrovirus*, género *Lentivirus*. Mide 80-100 nm (**fig. 5.16**).



Fig. 5.16 VIH (123RF).

**Estructura del virus:** ARN de cadena simple compuesto por dos filamentos idénticos, estructura icosaédrica y envoltura de membrana. Los retrovirus insertan su información genética en las células por acción de la transcriptasa inversa. Está constituido por tres capas: exterior es una bicapa lipídica con 72 espículas de glicoproteínas gp120 y gp41; intermedia: nucleocápside; interior: en cono truncado con ARN viral y nucleoproteína.

**Genes estructurales:** las proteínas estructurales son codificadas por los **genes gag, pol, env**.

**Gen gag:** es traducido a una proteína precursora **p55**, que luego se asocia a dos copias del ARN viral. Una proteasa corta la **p55** en proteínas que se incorporan a sus lugares respectivos:

- Proteína **p24:** forma la cápside.
- Proteína **p17:** constituye la matriz.
- Proteínas **p6-p7:** forman la nucleocápside.

Dentro de la cápside, además de las dos copias idénticas del ARN viral hay enzimas:

- **Transcriptasa inversa (p50):** cuya función es la síntesis del ADN de doble cadena del provirus usando como patrón la cadena singular del ARN viral. Es una ADN-polimerasa que puede actuar como dependiente del ADN tanto como del ARN. Una vez formada la primera cadena de ADN, complementaria del ARN viral, la ARNasa lo separa y permite a la transcriptasa inversa ejecutar la síntesis de la segunda cadena de ADN tomando como molde a la primera. Existen múltiples fármacos contra la actividad de la transcriptasa inversa.

- **Integrasa (p31):** realiza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. No se requiere ATP para su actividad y debe cumplir funciones de exonucleasa y endonucleasa

- **Proteasa (p10):** es una aspartil-proteasa cuya forma funcional es un dímero del que se conoce la estructura tridimensional. Actúa cortando las piezas de las proteínas Gag, Pol y de la Gag-Pol. Una parte de los fármacos empleados contra el VIH son inhibidores de su función.

- **ARNasa (p15):** separa las cadenas de ARN de las de la ADN durante la transcripción inversa.

Proteínas reguladoras:

- **Proteína Tat:** existe en dos formas: larga y corta. Actúa en la producción de nuevos viriones.

- **Proteína Rev:** regula la expresión del ARN viral controlando el ritmo de exportación del ARNm.

**Tat y Rev: acción conjunta:** incrementan la expresión de proteínas virales, se desempeñan en la regulación transcripcional del VIH-1 y en la expresión de proteínas estructurales. Son esenciales para el ciclo de vida del VIH (fig. 5.17).

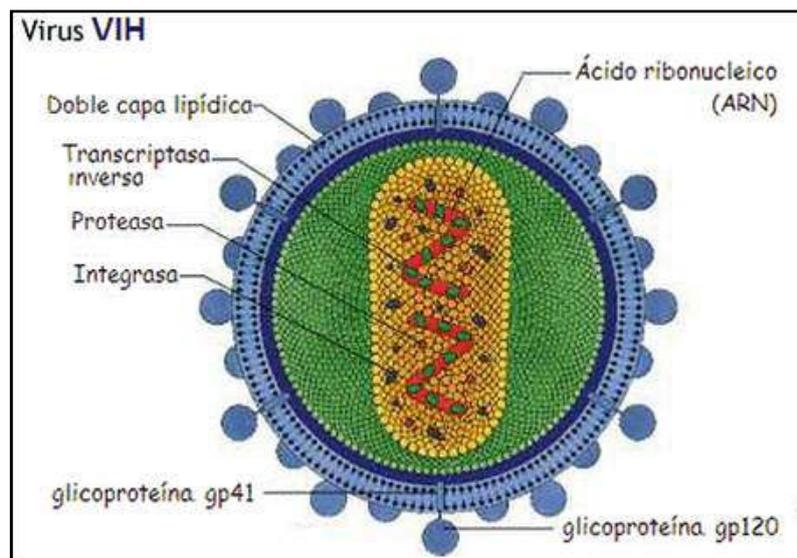


Fig. 5.17 Estructura del VIH (Slideshare).

**Epidemiología:** el VIH se ha convertido en una pandemia. Se ha considerado al VIH como una enfermedad de adultos jóvenes, pero ahora se estima que el 25% de los pacientes infectados con VIH en EEUU tienen más de 50 años. Al principio de la epidemia del VIH, una proporción pequeña pero significativa de los adultos mayores fueron infectados con el VIH a través de la transfusión sanguínea. Después esta tendencia cambió, los hombres mayores eran infectados a través de relaciones heterosexuales y en menor grado homosexuales o a través del uso de drogas intravenosas.

Clínica:

- **Fase aguda:** el virus llega a los ganglios linfáticos. El tejido linfoide asociado a los intestinos es el sitio de reproducción inicial del VIH por su alto porcentaje de LT-CD4. Un porcentaje importante de personas que contraen el virus son pacientes asintomáticos.

La infección aguda presenta: fiebre, mialgias, adenopatías leves, diarrea, vómitos, sudoración nocturna. Aparece entre 5 y 10 semanas después de la exposición al virus y desaparece unos días después. El VIH ataca principalmente los LT-CD4, que forman parte del sistema inmune.

- **Fase crónica:** es de latencia clínica porque el portador es asintomático. Se calcula que diariamente se producen entre 1.000 y 10.000 millones de nuevas partículas virales y son destruidas alrededor de 100 millones de LT-CD4. Puede haber adenopatías. Sin tratamiento, la mayoría de los portadores desarrollan SIDA en un plazo de 5 a 10 años y presentan dermatitis seborreica, úlceras bucales y foliculitis.

- **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida:** el sistema inmune es incapaz de reponer los LT-CD4+ y se producen infecciones oportunistas: TBC, sarcoma de Kaposi, candidiasis, CMV. Sobreviven unos 3 años sin tratamiento.

**Diagnóstico:** ELISA, Western blot, PCR.

**Tratamiento:**

**Inhibidores de la unión o fusión:** bloquean la penetración del virus en la célula diana e inhiben la unión al correceptor CCR5 o CXCR4 de la superficie celular.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):** impiden la replicación vírica mediante la inhibición de la síntesis del ADN complementario.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN):** inhiben la acción del enzima por otros mecanismos y evitan también la reproducción del virus.

**Inhibidores de la proteasa:** bloquean la producción de viriones activos.

**Inhibidores de la integrasa:** impiden que el virus introduzca su material genético en la célula diana.

#### 8. Virus de leucemias/linfomas:

a. **Etiología: virus linfotropo T humano tipo 1 (HTLV-1):** produce la leucemia/linfoma T del adulto que es una neoplasia linfoproliferativa T agresiva (**fig. 5.18**).

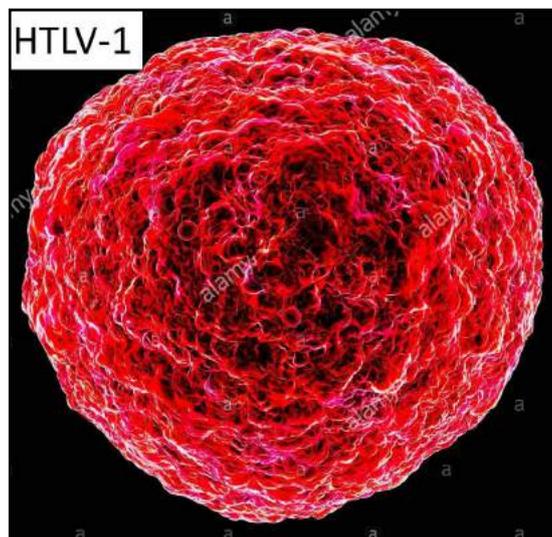


Fig. 5.18 HTLV-1 (alamy).

**Estructura del virus:** ARN con transcriptasa inversa, integrasa, proteasa, nucleocápside, cápside icosaédrica, capa bilipídica, proteínas de superficie y de transmembrana (**fig. 5.19**).

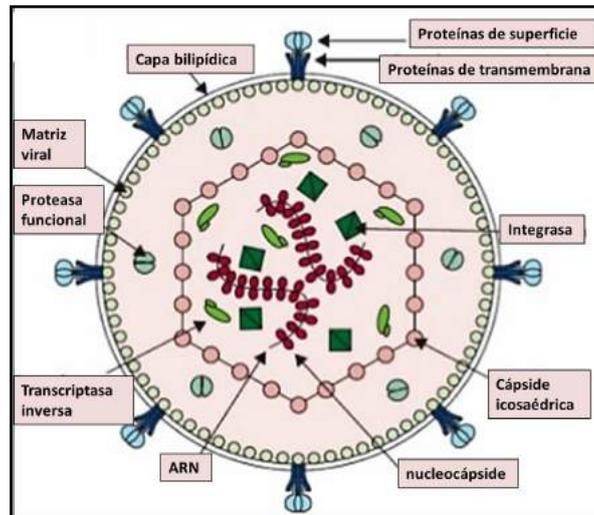


Fig. 5.19 Estructura de HTLV-1 (slideshare).

Microscopia electrónica de HTLV-1 (fig. 5.20).

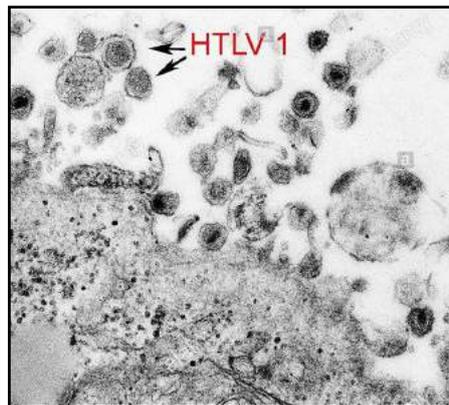


Fig. 5.20 M/E de HTLV-1 (alamy).

**Epidemiología:** transmisión: relaciones sexuales, lactancia, transfusiones.

**Clínica:** fatiga, adenopatías, hepatoesplenomegalia. Lesiones cutáneas: eritrodermia generalizada, placas, pápulas o nódulos rojizos. Derrames pleurales y ascitis, compromiso del sistema nervioso central. Infecciones oportunistas: bacterianas y fúngicas.

**Diagnóstico:** histopatología, ELISA, inmunofenotipo.

**Tratamiento:** quimioterapia.

## Referencias

- Cabrera ME. Leucemia/Linfoma T del adulto HTLV1, un desafío para el clínico. Rev Fac Med Hum, Lima 20(2), 2020.
- Di Paola N et al. Genómica viral en la investigación del virus del Ébola. Nat Rev Microbiol 1–14, 2020.
- Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis CDC <http://www.cdc.gov/Epstein-barr.html> 6.
- Garg H et al. HIV-1 induced bystander apoptosis. Viruses 4(11):3020-43, 2012.
- Gilad D et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. Nature 505 (7484): 509-514, 2014.
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Front Microbiol 3:388, 2012.
- Gonçalves DU et al. Epidemiología, tratamiento y prevención de enfermedades asociadas al virus de la leucemia de células T humanas tipo 1. Clin. Microbiol. Rev. 23 (3): 577–89, 2010.
- Hannaoui R et al. Características clínicas y parámetros hematológicos de pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa. Kasmera 33(2):93-101, 2005.
- Henao-Restrepo AM y col. Eficacia y efectividad de una vacuna con vector rVSV para prevenir la enfermedad por el virus del Ébola: resultados finales de la vacunación en anillo de Guinea, ensayo abierto, aleatorizado por grupos. Lancet 389 (10068):505-518, 2017.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. Retroviridae National Institutes of Health, 2002.
- Ishitsuka K et al. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. Lancet Oncol 15:e517-26, 2014.
- Iwanaga M et al. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. Front Microbiol 3:322, 2012.
- Kuldeep Dhama et al. Avances en el diseño y desarrollo de vacunas, medicamentos y terapias para contrarrestar el virus del Ébola. Front Immunol 9:1803, 2018.
- Lévy, J. A. HIV pathogenesis and long-term survival. AIDS 7 (11asdd):1401-10, 1993.
- Muñoz-Fontela C, McElroy AK. Enfermedad por el virus del Ébola en humanos: fisiopatología e inmunidad. Marburgo y Ebolavirus 411:141-169, 2017.
- Oumade O et al. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-barr virus infections. Clin Microbiol Rev:193-209, 2011.
- Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol 1(1):31-43, 2012.
- Qureshi AI. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus del Ébola. Doi: 10.1016/B978-0-12-804230-4.00009-1. PMID: PMC7149730.
- Reeves JD, Doms, R. W. Human Immunodeficiency Virus Type 2. J. Gen. Virol. 83 (Pt 6):1253-65, 2002.
- Shevin TJ et al. Enfermedad por el virus del Ébola. Primers Nat Rev Dis 6 (1): 13, 2020.
- Williams H et al. Analysis of Immune Activation and Clinical Events in Acute Infectious Mononucleosis. J Infect Dis 190:63-71, 2004. Avances en el diseño y desarrollo de vacunas, medicamentos y terapias para contrarrestar el virus del Ébola
- Dhama K et al. Avances en el diseño y desarrollo de vacunas, medicamentos y terapias para contrarrestar el virus del Ébola. Front Immunol. 2018; 9: 1803, 2018.
- Jacob ST et al. Enfermedad por el virus del Ébola. Primers Nat Rev Dis. 2020; 6 (1): 13, 2020.
- Melo Silva J et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Infections: Prevalence and Impact on Patients with Hematological Diseases. Biomed Res Int:1627824, 2020.
- Murugesan A, Manoharan M. Dengue Virus. Patógenos virales emergentes y reemergentes: 281-359, 2020. Características clínicas y epidemiológicas del dengue y otros agentes etiológicos en pacientes con enfermedad febril aguda, Puerto Rico, 2012-2015

- Tomashek KM et al. Características clínicas y epidemiológicas del dengue y otros agentes etiológicos en pacientes con enfermedad febril aguda, Puerto Rico, 2012-2015. *PLoS Negl Trop Dis* 11(9):e0005859, 2017.
- Anasir MI et al. Diseño basado en la estructura de antivirales contra la glicoproteína de la envoltura del virus del dengue. *Virus* 12(4):367, 2020.
- Valerio L et al. Signos de alarma al regresar de un viaje. *FMC* 27(1):28-33, 2020. Insuficiencia hepática aguda secundaria a fiebre amarilla: un escenario complejo
- Tung A et al. Insuficiencia hepática aguda secundaria a fiebre amarilla: un escenario complejo. *Clin Liver Dis* 13(Suppl 1):S24-S27, 2019.
- Oliveira Silva NI et al. Transmisión reciente del virus de la fiebre amarilla selvática en Brasil: la noticia de una vieja enfermedad. *Virology* 17:9, 2020
- Chabay P et al. Virus linfotrópicos EBV, KSHV y HTLV en Latinoamérica: epidemiología y neoplasias asociadas. Un estudio basado en la literatura de RIAL-CYTED. *Cánceres (Basilea)* 12(8):2166, 2020. Sarcoma de Kaposi
- Cesarman E et al. Sarcoma de Kaposi. *Nat Rev Dis Primers* 5(1):9, 2019. Patogénesis del virus del herpes del sarcoma de Kaposi.
- Marignò G et al. Patogénesis del virus del herpes del sarcoma de Kaposi. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372(1732):20160275, 2017. Tratamiento del sarcoma en la era de la medicina molecular
- Grünewald TGP et al. Tratamiento del sarcoma en la era de la medicina molecular. *EMBO Mol Med* 12(11): e11131, 2020. Epidemiología, fisiopatología y tratamiento de la enfermedad por herpesvirus asociada al sarcoma de Kaposi: sarcoma de Kaposi, linfoma de derrame primario y enfermedad de Castleman multicéntrica.
- Ryan J, Sullivan RJ et al. Epidemiología, fisiopatología y tratamiento de la enfermedad por herpesvirus asociada al sarcoma de Kaposi: sarcoma de Kaposi, linfoma de derrame primario y enfermedad de Castleman multicéntrica. *Clin Infect Dis* 47(9):1209-1215, 2008. Avances recientes en el sarcoma de Kaposi asociado al VIH.
- Dalla Pria A et al. Avances recientes en el sarcoma de Kaposi asociado al VIH. *Facultad F1000*:8, 2019.
- Yan L et al. Hacia una mejor comprensión del ciclo de vida del KSHV: de la transcripción y las regulaciones postranscripcionales a la patogenicidad. *Virology* 34(2):135-161, 2019.

**CAPÍTULO 6**  
**VIROSIS NEUROLÓGICAS**

**Virosis neurológicas:** ejemplos de virus neurológicos.

1. Herpesvirus: VHS-1 y 2, VZV, CMV, VEB, HVH-6.
2. Adenovirus: poxvirus (posvacunales).
3. Mixovirus: influenza, parainfluenza, sarampión.
4. Arbovirus: encefalitis transmitidas por mosquitos. No transmitida por mosquitos: rubeola.
5. Picornavirus: enterovirus, coxackievirus, poliovirus, echovirus, rinovirus.
6. Arenavirus: virus de coriomeningitis linfocitaria, fiebre hemorrágica.
7. Rabdovirus: rabia.
8. Retrovirus: VIH, HTLV 1 y 2.
9. Poliovirus (PV): virus de la poliomielitis.

El **cuadro 6.1** muestra los agentes causales de las virosis neurológicas.

Agentes causales de las virosis neurológicas		
Virus ADN	Herpesvirus	VHS-1 y 2, VZV, CMV, VEB, HVH-6
	Adenovirus	Poxvirus (posvacunales)
Virus ARN	Mixovirus	Influenza, parainfluenza, sarampión
	Arbovirus	Mosquitos → encefalitis japonesa, de California, etc No transmitida por artrópodos: rubeola
	Picornavirus	Enterovirus, coxackievirus, poliovirus, echovirus, rinovirus
	Arenavirus	Virus de coriomeningitis linfocitaria, fiebre hemorrágica
	Rabdovirus	Rabia
	Retrovirus	VIH, HTLV 1 y 2
	Poliovirus	Poliomielitis

**1. Herpesvirus:** 6 virus neurotropos producen encefalitis: herpes simple tipo 1 y 2 (VSH-1 y 2), varicela-zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB), herpes tipo 6 HVH-6).

**a. Etiología: virus herpes simple tipo 1 y 2 (VSH-1 y 2):** es virus ADN, familia *Herpesviridae*. Mide 80-100 nm (**fig. 6.1**).

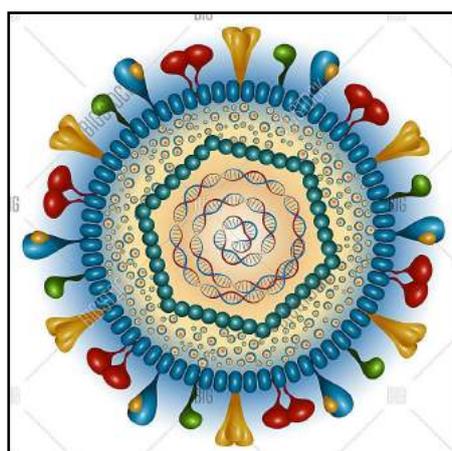


Fig. 6.1 VSH-1 (BigStock).

**Estructura del virus:** genoma: cadena doble de ADN lineal, con envoltura, tegumento, cápside icosaédrica y espículas de glicoproteínas. (**fig. 6.2**).

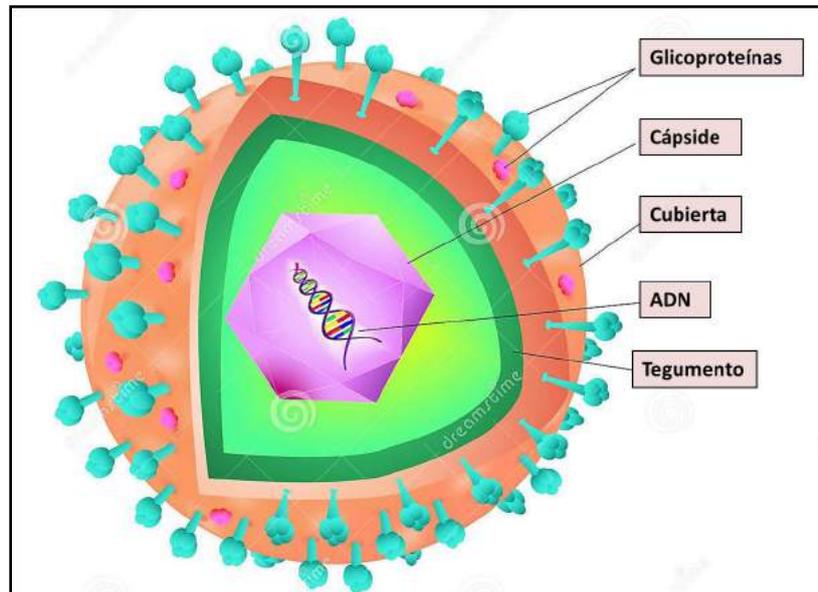


Fig. 6.2 Estructura de VSH-1 (dreamstime).

**Epidemiología:** la **encefalitis herpética** es la causa más común de encefalitis viral aguda no epidémica. En niños y adultos, su incidencia se estima en 1 caso/250.000/año, ocurre sin predilección estacional y afecta a ambos sexos por igual. Existe una distribución etárea bimodal, con un tercio de casos que ocurren en menores de menos 20 años y los 2/3 restantes en mayores de 50. El pico de mayor incidencia se ubica entre los 60-65 años (40% de los casos).

En ausencia de terapéutica, se estima que fallecen 70% de los afectados, quienes sobreviven quedan con secuelas que impiden un reintegro normal a la vida diaria (apenas 3%). Por ello, es imperativo que ante la sospecha clínica se comience el tratamiento antiviral.

**Clínica:** fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y letargia.

Otras manifestaciones neurológicas:

- Disfunción cognitiva: confusión, alteraciones agudas de la memoria y desorientación.
- Trastornos de conducta: irritabilidad, alucinaciones, psicosis, cambios de personalidad, agitación.
- Anomalías neurológicas focales: debilidad focal, anomia, afasia, disfasia.
- Hemiparesia.
- Crisis convulsivas.

Diagnóstico: estudio del LCR, PCR, EEG, RNM, TC.

Tratamiento: aciclovir parenteral. Sin tratamiento, la encefalitis provoca una rápida muerte en un 70 % de los casos: Los sobrevivientes quedan con graves secuelas neurológicas.

b. Etiología: virus herpes varicela-zoster (VZV-3): virus ADN, familia: *Herpesviridae*, subfamilia: *Alfaherpesviridae*. Mide 150-200 nm (fig. 6.3).



Fig. 6.3 VZV (123RF).

**Estructura del virus:** genoma: ADN bicatenario lineal, estructura icosaédrica con espigas de glucoproteínas, cubierta lipídica, nucleocápside y tegumento.

El genoma posee dos isómeros predominantes, lo que depende de la orientación del segmento S, de P (prototipo) y de  $I_s$  (S invertido). El segmento L también puede estar invertido, lo que dará como resultado un total de cuatro isómeros lineales ( $I_L$  e  $I_{Ls}$ ) (fig. 6.4).

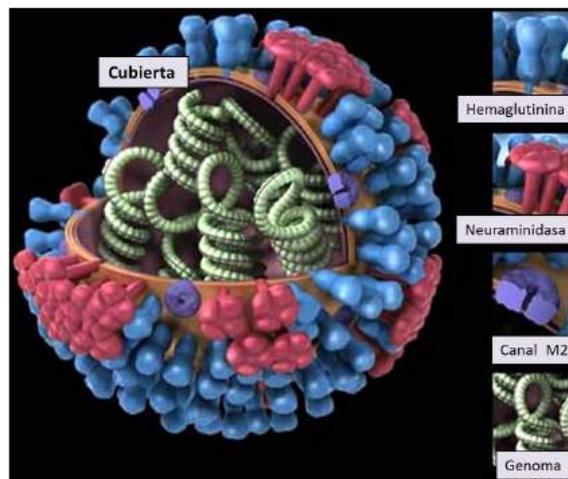


Fig. 6.4 Estructura de VZV (sites.google.com).

**Epidemiología:** enfermedad distribuida por todo el mundo. Países templados: mayor incidencia entre los 5-9 años y en más del 90 % de los casos se da antes de los 20 años. Zonas tropicales: incidencia máxima en adultos. La enfermedad ocurre en forma de endemia intercalada por brotes epidémicos con predominio en invierno-primavera. Transmisión: contacto directo.

**Clínica:** fiebre y obnubilación mental. Así, la encefalitis difiere de la meningitis, en la cual los pacientes se presentan con rigidez de nuca prominente y cefaleas, siendo la obnubilación mental generalmente menos significativa.

A medida que la enfermedad progresa, los cambios mentales incluyen delirio, estupor y a veces coma. Se pueden producir convulsiones localizadas o generalizadas.

**Diagnóstico:** estudio del LCR, PCR, TC, RNM.

**Tratamiento:** aciclovir.

c. Etiología: citomegalovirus (CMV): es un virus ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia: *Betaherpesviridae*. Mide 120-200 nm (fig. 6.5).

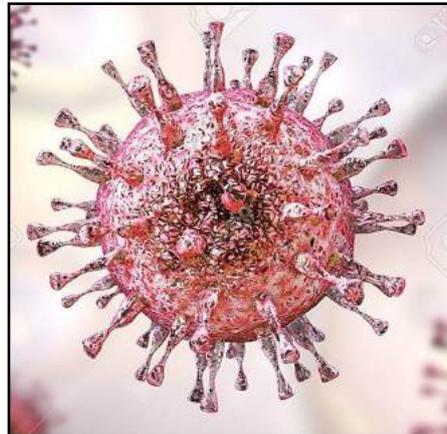


Fig. 6.5 CMV (123RF).

**Estructura del virus:** genoma: ADN lineal de doble cadena dentro de una cápside icosaédrica (162 capsómeros), tegumento y membrana. Presenta complejos de glicoproteínas incrustadas en la envoltura lipídica (fig. 6.6).

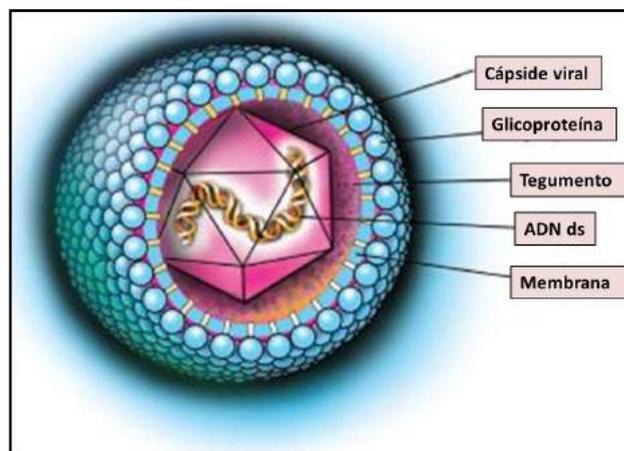


Fig. 6.6 Estructura del CMV (slideshare).

**Epidemiología:** causa infecciones en el 30- 80% de los pacientes trasplantados.

**Clínica:** es una complicación frecuente del paciente inmunosuprimido. Las manifestaciones clínicas de la encefalitis a CMV son variadas, la confusión y desorientación constituyen la forma de presentación más frecuente (90% de los pacientes), seguidas de apatía, desinterés, bradipsiquia y cefalea holocraneana. La hiperreflexia difusa y la pérdida de memoria son hallazgos frecuentes de esta enfermedad. La demencia es una de las secuelas habituales de estos pacientes cuando el tratamiento no se realiza precozmente.

**Diagnóstico:** estudio del LCR, RNM, TC, PCR.

**Tratamiento:** ganciclovir, foscarnet y cidofovir.

d. Etiología: virus de Epstein-Barr (VEB): virus ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia *Gammaherpesviridae*, género: *Lymphocryptovirus*. Parásito de los LB. Mide 120-180 nm (fig. 6.7).

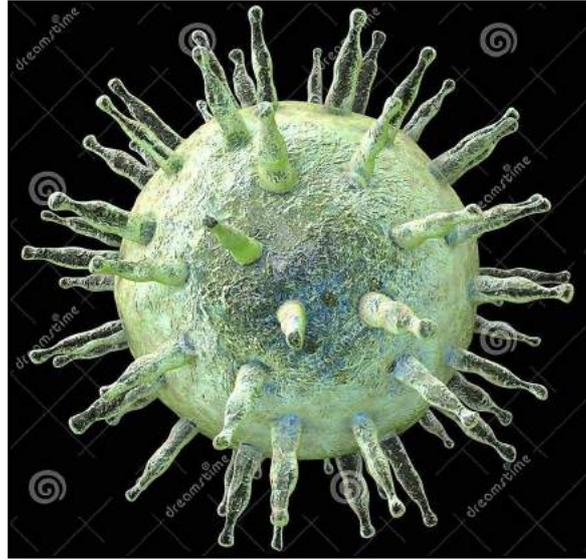


Fig. 6.7 VEB (dreamstime).

**Estructura del virus:** genoma: ADN bicatenario lineal, nucleocápside, cubierta y estructura icosaédrica. Codifica proteínas de: cubierta, cápside y nucleoproteína (fig. 6.8).

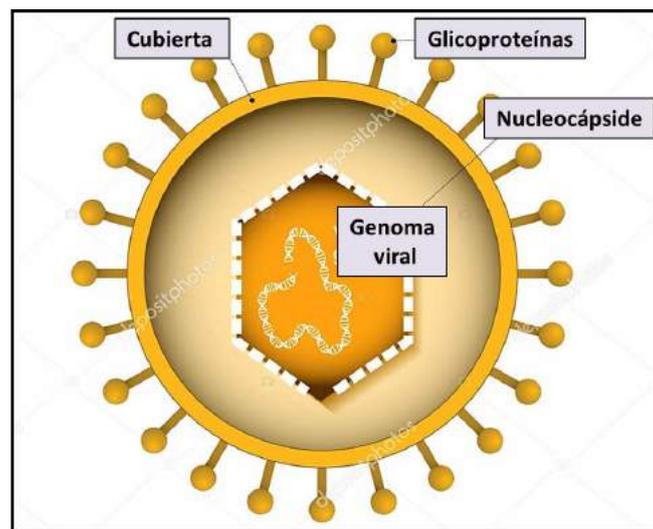


Fig. 6.8 Estructura del VEB (depositphotos).

**Epidemiología:** la encefalitis se produce por una reactivación vírica

**Clínica:** fiebre (38,7° C) asociada a deterioro progresivo del estado de conciencia hasta el coma superficial, mioclonías, rigidez de nuca (compromiso meníngeo).

**Diagnóstico:** PCR, RNM, TC, EEG.

**Tratamiento:** aciclovir.

e. Etiología: virus herpes tipo 6 (HVH-6): virus ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesviridae* (fig. 6.9).

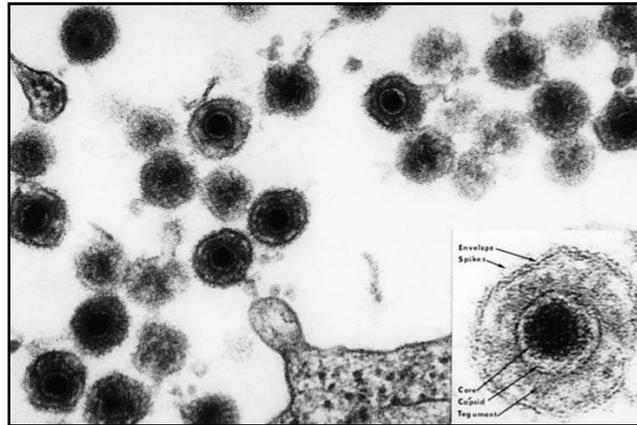


Fig. 6.9 HVH-6 (dreamstime).

**Estructura del virus:** genoma: ADN con envoltura, tegumento, cápside icosaédrica y cubierta. Enzimas: hemaglutinina y neurominidasa (fig. 6.10).

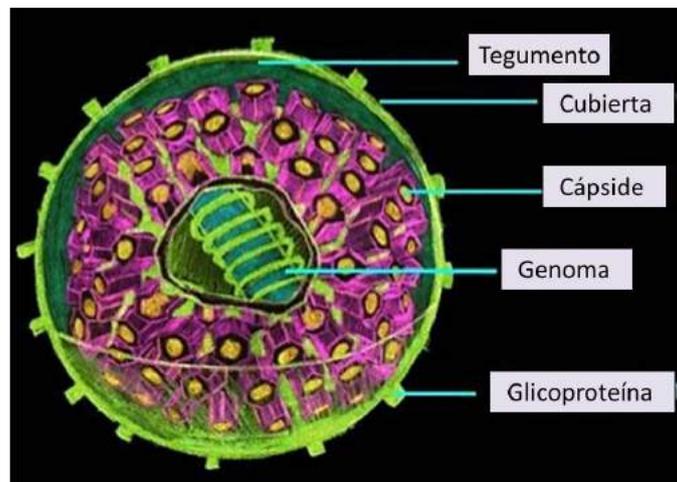


Fig. 6.10 Estructura de HVH-6 (Thinglink).

**Epidemiología:** es cosmopolita. La infección se adquiere durante la infancia.

**Clínica:** un tercio de las convulsiones febriles en menores de 2 años han documentado infección primaria por HVH-6, pudiendo ser éstas recurrentes, atípicas y ocasionalmente relacionadas con encefalitis. Después de la infección primaria, el HVH-6 persiste en el cerebro. La reactivación viral en este sitio podría causar encefalitis. La evidencia acumulada en el paciente trasplantado apoya la existencia de encefalitis por HVH-6, se desconoce la patogénesis y por el momento sólo se sugiere la desmielinización como evento importante.

**Diagnóstico:** ELISA, cultivo, PCR, RNM.

**Tratamiento:** antivirales.

## 2. Adenovirus: poxvirus:

**Etiología: pox virus:** genoma: ADN bicatenario, de gran tamaño: 200 a 300 nm de diámetro con una estructura compleja. Causan lesiones vesiculares. Es un virus variólico. Los poxvirus patógenos para el hombre incluyen *Orthopoxvirus* (virus de viruela, vaccinia, viruela del simio y viruela de la vaca), *Parapoxvirus* (y / y pseudopoxvirus), *Molluscipoxvirus* y *Yatapoxvirus* (fig. 6.11).

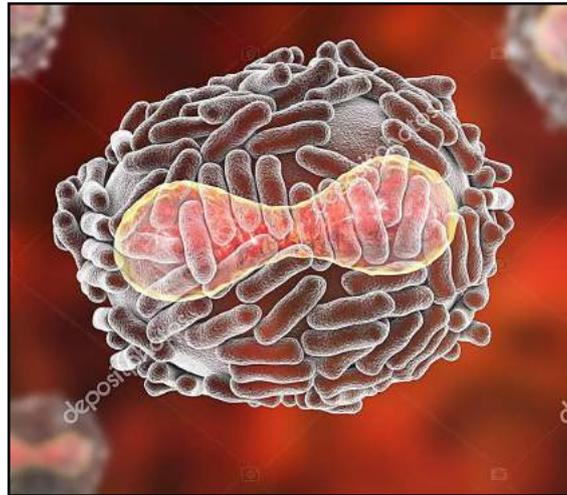


Fig. 6.11 Poxvirus (slideshare).

**Estructura del virus:** genoma: ADN bicatenario ovoide. Presenta cubierta externa, túbulos de superficie, cuerpos laterales y centro: con capa en empalizada, cubierta y fibrillas del centro (fig. 6.12).

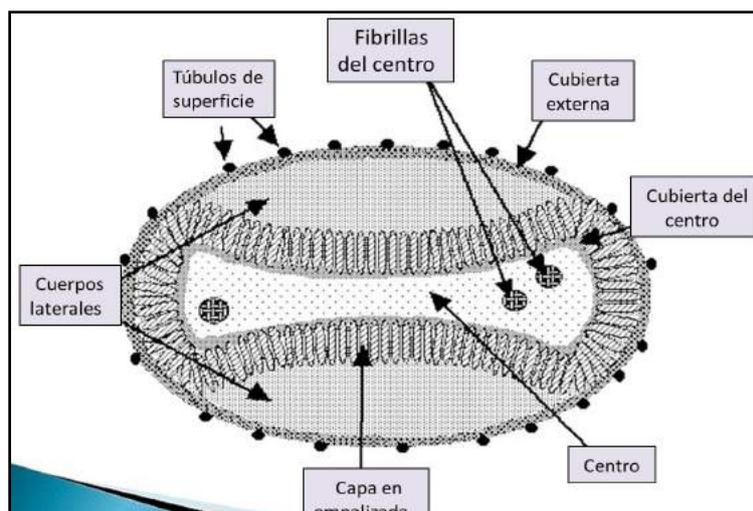


Fig. 6.12 Estructura del poxvirus (slideshare).

**Epidemiología:** distribución universal. Se transmite por contacto con individuos vacunados. Incubación: 1 semana. Los individuos vacunados no se contagian. El nombre viruela se deriva de la palabra latina “manchado”. Constituye la primera vacuna, la primera enfermedad que se erradica totalmente mediante la inmunización y la primera infección viral contra la cual la quimioterapia fue clínicamente eficaz.

**Clínica:** fiebre, cefalea, vómitos. Encefalitis: alteración del estado mental y déficits focales neurológicos, mielitis: disfunciones motoras neuronales, disfunciones a nivel del sensorio, intestinos y vejiga.

**Diagnóstico:** RNM, TC.

**Tratamiento:** inmunoglobulinas.

### 3. Mixovirus: influenza, parainfluenza, sarampión.

**Etiología: virus de la influenza:** ARN, familia *Orthomyxoviridae*. Mide 80-120 nm (fig. 6.13).

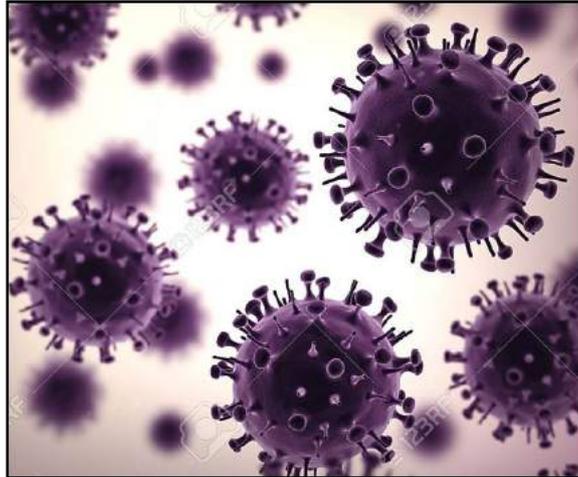


Fig. 6.13 Virus de la influenza (123RF).

**Estructura del virus:** genoma: ARN de sentido negativo, lineal, con envoltura, nucleocápside helicoidal y genoma segmentado con cadenas simples que codifican 10 proteínas: HA, NA, NP, M1, M2, NS1, NS2, PA, PB1 y PB2 (fig. 6.14).

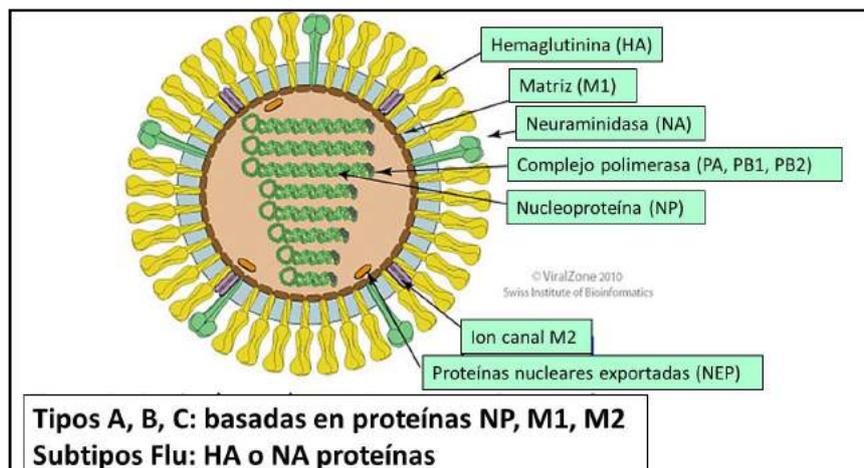


Fig. 6.14 Estructura del virus de la influenza (Memorang).

**Epidemiología:** la OMS ha reportado que el virus de la influenza estacional es la causante en el mundo de 3 a 5 millones de casos anuales de infecciones graves y 250.000 a 500.000 muertes. Los brotes de influenza estacional aparecen como picos en las estaciones invernales de las regiones templadas del planeta, mientras que en las zonas tropicales, los brotes se relacionan con las épocas lluviosas

**Clínica:** las complicaciones neurológicas asociadas a la influenza son poco frecuentes y abarcan en su espectro: síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía, encefalitis, encefalitis aguda necrotizante aguda (EAN), encefalitis con lesión esplénica reversible (MERS), mielitis transversa y encefalomiелitis aguda desmielinizante.

**Síntomas:** fiebre, alteración de la conciencia, focalidad neurológica, convulsiones.

**Diagnóstico:** PCR, anticuerpos, IF, estudio del LCR, EEG.

**Tratamiento:** de soporte, antivirales, anticonvulsivantes, corticoides.

**Etiología: virus de la parainfluenza:** ARN, familia *Paramixoviridae*. Mide 150-300 nm (fig. 6.15).



Fig. 6.15 Virus de la parainfluenza (dreamstime).

**Estructura del virus:** genoma: ARN de sentido negativo, no segmentado y de cadena sencilla (ss) con proteína larga (L) y fosfoproteína (P). El centro (core) de la nucleocápside es dentado, tiene una ARN helicoidal asociado a nucleoproteína (N). Presenta una capa bilipídica con proteínas: de adhesión (G), de fusión (F) y de matriz (M) (fig. 6.16).

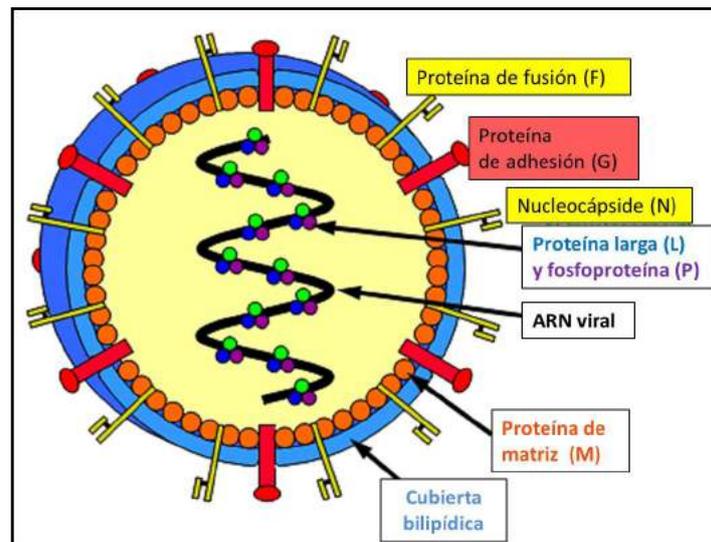


Fig. 6.16 Estructura del virus de la parainfluenza (EcuRed).

**Epidemiología:** el serotipo 1 produce brotes en otoño (64%), el serotipo 2 en otoño-invierno (70%) y el serotipo 3 en invierno (65%).

**Clínica:** obnubilación, cefalea, ataxia, afasia, convulsiones, alteración de los nervios craneales. Falla respiratoria.

**Diagnóstico:** TAC, RNM.

**Tratamiento:** aciclovir, dexametasona, inmunoglobulinas.

**Etiología: virus del sarampión:** familia *Paramyxoviridae*. Mide 120-140 nm (fig. 6.17).

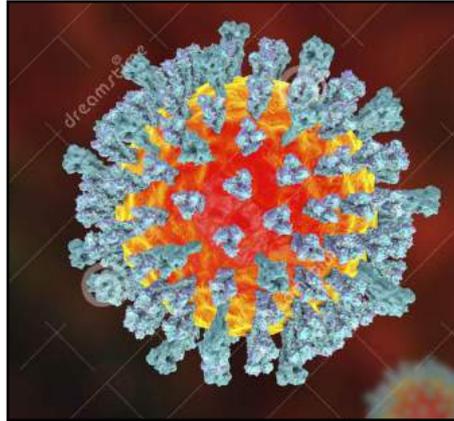


Fig. 6.17 Virus del sarampión (dreamstime).

**Estructura del virus:** genoma: ARN de sentido negativo, lineal, con ARN polimerasa. Presenta envoltura lipídica, nucleocápside helicoidal y genoma segmentado con cadenas simples que codifican glucoproteínas H-F y proteínas P-M (fig. 6.18).

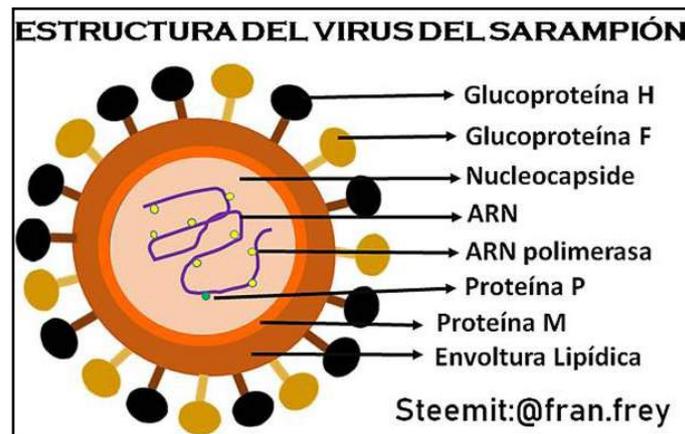


Fig. 6.18 Estructura: virus del sarampión (Steemit).

**Epidemiología:** la OMS ha notificado 23 genotipos, agrupados en 8 serotipos (A-H). La transmisión del virus del sarampión ocurre por contacto al toser o por gotitas infectadas provenientes de alguien enfermo. Incubación: 3 a 5 días antes de la aparición de las erupciones. El virus penetra en las células epiteliales de la mucosa de las vías respiratorias y llega al tejido linfoide: amígdalas, adenoides, timo y bazo donde se reproduce. La encefalitis aparece en 1 cada 1000 casos. Frecuente en niños.

**Clínica:** cuadros neurológicos: leucoencefalitis aguda, panencefalitis esclerosante subaguda, (PEES) y encefalitis con cuerpos de inclusión en enfermos inmunodeprimidos. Los síntomas/signos neurológicos aparecen entre 2 a 12 días del exantema: somnolencia, decaimiento, vómitos, convulsiones.

**Diagnóstico:** TAC, estudio del LCR, IgM, exantema, EEG.

**Tratamiento:** sintomático. Prevención: vacuna.

**4. Arbovirus:** transmitidos por mosquitos. **Rubeola:** no transmitida por mosquitos.

Etiología: virus de la rubeola: ARN perteneciente a la familia *Matonaviridae*. Mide 50-70 nm (fig. 6.19).

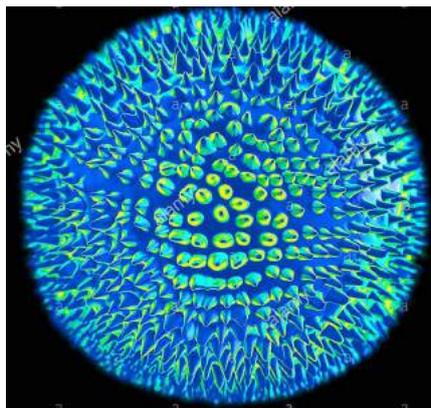


Fig. 6.19 Virus de la rubeola (alamy).

**Estructura del virus:** una cadena de ARN con un centro denso rodeado por una capa lipídica y cápside proteica (fig. 6.20).

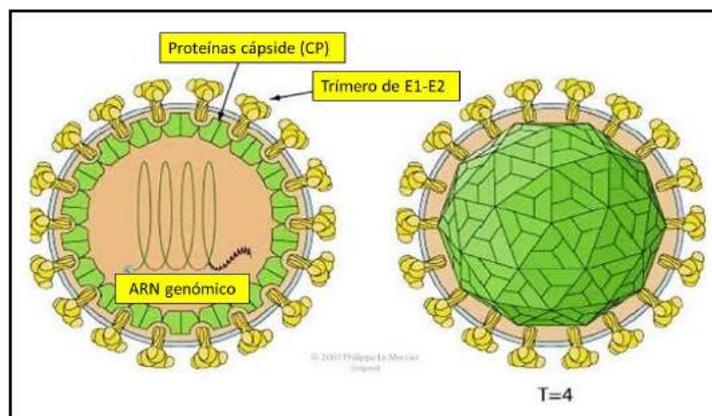


Fig. 6.20 Estructura del virus de la rubeola (ViralZone).

**Epidemiología:** se transmite entre personas a través de estornudos, tos o el contacto con superficies contaminadas. Cuando el virus se introduce en el organismo, pasa a la sangre atacando a los leucocitos. Una vez que se padece la enfermedad, el paciente adquiere inmunidad permanente. Incubación: 2 a 3 semanas.

**Clínica:** cefalea, fiebre, confusión, alucinaciones, pérdida de conciencia, convulsiones.

**Diagnóstico:** serología.

**Tratamiento:** sintomático.

## 5. Picornavirus:

**a. Enterovirus:** virus ARN asociados con diversas enfermedades en humanos. Se han identificado 75 serotipos de enterovirus humanos. El enterovirus tipo 71 causa meningitis aséptica, encefalitis y síndrome mano-pie-boca

Existen 4 grupos: **Poliovirus, Coxsackie A, Coxsackie B y Echovirus.**

Los enterovirus aislados recientemente han sido nombrados con un sistema de números consecutivos: EV68, EV69, EV70, etc. Los enterovirus afectan a millones de personas en todo el mundo cada año.

Los enterovirus comparten gran número de características clínicas, epidemiológicas y ecológicas. Difieren entre sí por el distinto comportamiento en cultivo, antigenicidad y ciclo replicativo aunque el hábitat común y el lugar de replicación es el tracto intestinal humano.

Producen en el sistema nervioso central: meningitis aséptica, encefalomielitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y poliomielitis.

**Etiología: enterovirus:** es ARN monocatenario de sentido positivo y asociado a diversas enfermedades (fig. 6.21).

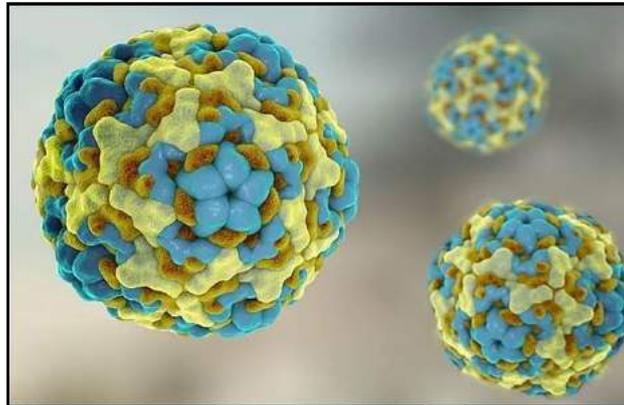


Fig. 6.21 Enterovirus (News Medical).

**Estructura del virus:** genoma: ARN monocatenario de sentido positivo, simetría icosaédrica, sin envoltura, 4 polipéptidos (VP1 a VP4) (fig. 6.22).

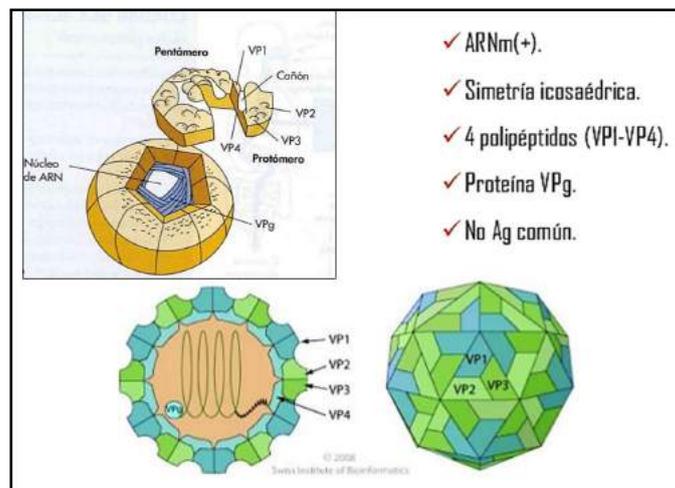


Fig. 6.22 Estructura del enterovirus (slideshare).

**b. Coxsackievirus:** Se dividen en dos grupos:

**Coxsackie A:** serotipos 1 a 23. Los virus Coxsackie tipo A producen una variedad de enfermedades que incluyen la meningitis aséptica, herpangina, mialgia epidémica, síndrome mano-pie-boca, miocarditis, pericarditis, neumonía, exantema cutáneo y resfriado común. Existen evidencias de que las infecciones por virus Coxsackie B juegan un papel importante en la etiología de la diabetes mellitus dependiente de insulina (DM-1).

**Coxsackie B:** serotipos 1 a 6. Se ha relacionado a los virus Coxsackie B4, B5 y del grupo A con la pancreatitis en los adultos. Los coxsackievirus se encuentran entre las principales causas de meningitis aséptica.

**Etiología: virus coxsackie:** ARN, familia *Picornaviridae*, mide 200-300 nm (fig. 6.23).

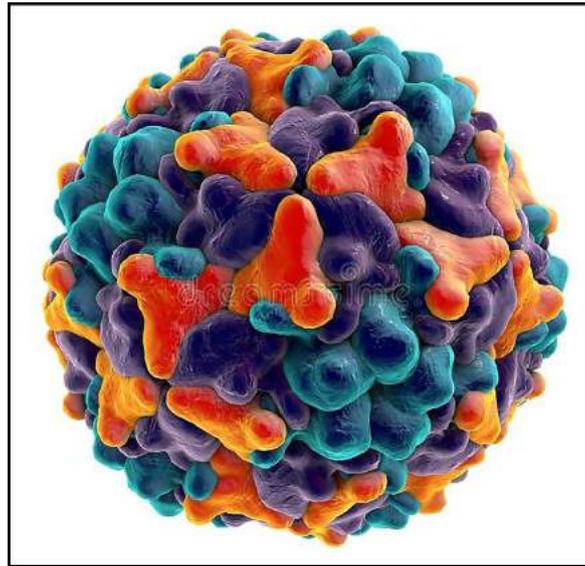


Fig. 6.23 Coxackie virus (dreamstime).

**Estructura del virus:** genoma: ARN monocatenario, sin envoltura, cápside icosaédrica. Los coxsackievirus se encuentran entre las principales causas de meningitis aséptica (fig. 6.24).

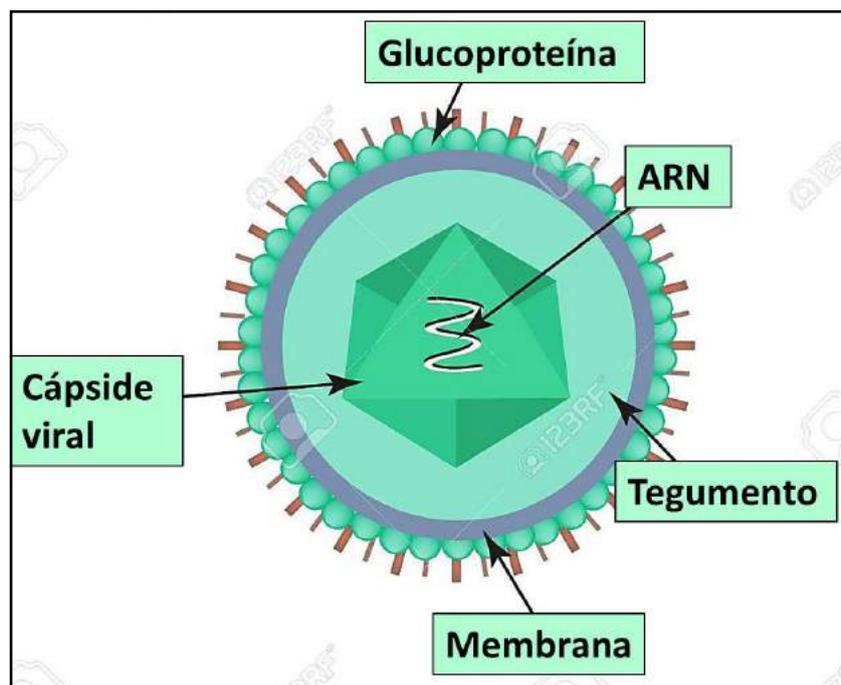


Fig. 6.24 Estructura del virus coxackie (123RF).

**6. Arenavirus:** la **coriomeningitis linfocitaria** es una enfermedad infecciosa viral transmitida por roedores enfermos y produce meningitis aséptica, encefalitis o meningoencefalitis.

**Etiología: arenavirus:** es ARN, familia *Arenaviridae*, mide 60-130 nm (fig. 6.25).

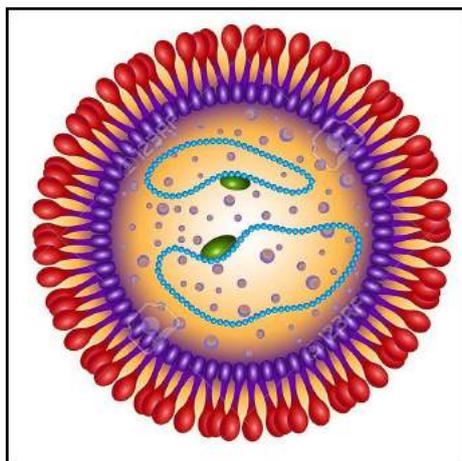


Fig. 6.25 Arenavirus (123RF).

**Estructura del virus:** su genoma está constituido por ARN de cadena bisegmentada ss (-) y presenta una estrategia de codificación en ambos sentidos. Los dos segmentos se designan como L (large) y S (small). El primero codifica para la polimerasa viral y para Z, que es una proteína de unión a zinc. El segundo segmento codifica para la nucleoproteína estructural y el precursor de la glicoproteína que da origen a las proteínas de envoltura G1 y G2. El virus tiene un ciclo de replicación no lítico limitado al citoplasma. Presenta partículas ribosómicas que le dan aspecto arenoso y membrana lipídica (**fig. 6.26**).

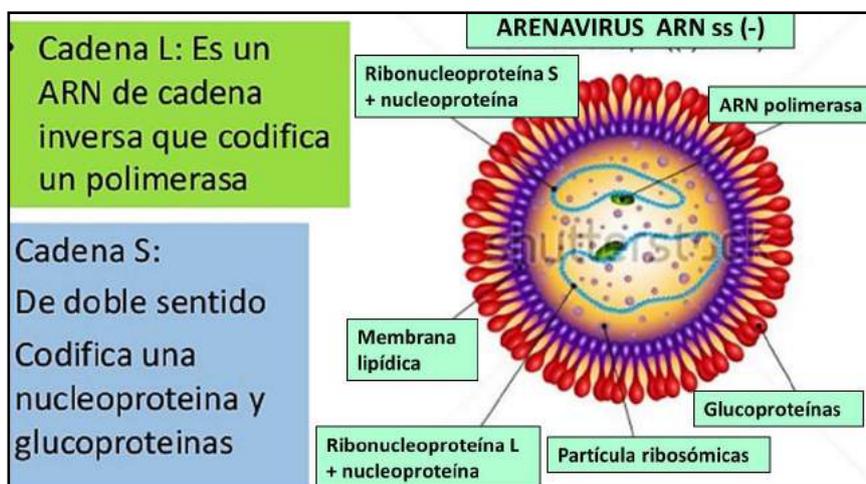


Fig. 6.26 Estructura del arenavirus (slideshare).

**Epidemiología:** período de incubación: 1 a 2 semanas. Enfermedad seudogripal. En una proporción menor aparece meningitis aséptica. Distribución geográfica: es probable que exista a nivel mundial donde sea que esté presente su huésped natural, el ratón común (*Mus musculus*). Este roedor se ha establecido en todos los continentes, a excepción de la Antártida.

**Clínica:** fiebre, mialgias, rigidez, malestar general, debilidad, cefalea retroorbitaria, fotofobia, anorexia, náuseas y mareos. Rara vez se observa encefalitis franca con parálisis ascendente, parálisis bulbar, mielitis transversa u otros síntomas neurológicos. Las secuelas neurológicas no son habituales en los pacientes con meningitis, pero se observan en hasta el 33% de los pacientes con encefalitis.

**Diagnóstico:** ELISA, PCR, LCR.

**Tratamiento:** ribavirina, corticoides.

**7. Rabdovirus: rabia.** Es una enfermedad zoonótica viral aguda que ataca el sistema nervioso central, causando encefalitis con letalidad cercana al 100 %. La infección se propaga por medio de saliva infectada que penetra a través de una mordida de animales: perros, gatos, lobos, mapaches, zorros y murciélagos.

**Etiología: virus de la rabia:** pertenece a la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus* tipo 1, tiene forma de bala o bastoncillo y mide 130-240 de largo por 65-80 nm de ancho (**fig. 6.27**).

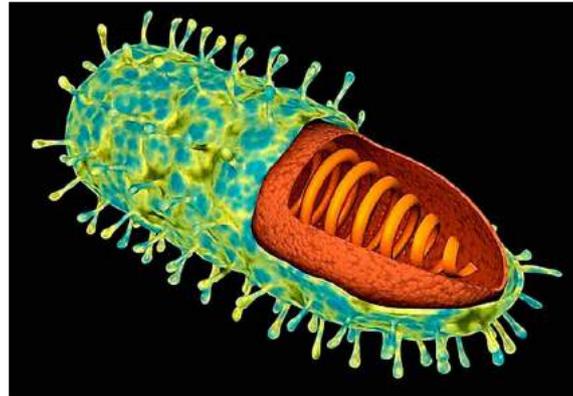


Fig. 6.27 Virus de la rabia (Invdes).

**Estructura del virus:** genoma: ARN lineal, con envoltura lipídica cuya superficie contiene 5 proteínas estructurales: glicoproteína G y proteínas de la matriz M. En la nucleocápside se ve nucleoproteína N, P y transcriptasa L. La glicoproteína es el mayor componente antigénico, responsable de la formación de anticuerpos neutralizantes. El ARN codifica 5 genes. En ambos extremos hay secuencias no codificantes. Los genes están todos flanqueados por dos pequeñas secuencias que se repiten. Al entrar a la célula, la replicasa transcribe los genes al ARN (+), al que le añade CAP en 5' y una cola de poli-A en 3' para que funcione como mensajero (**fig. 6.28**).

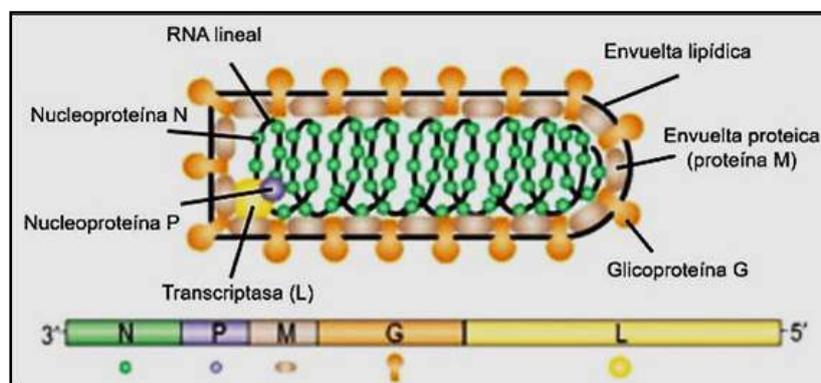


Fig. 6.28 Estructura del virus de la rabia (Dciencia).

**Epidemiología:** la rabia tiene distribución universal y afecta tanto a animales domésticos como salvajes. En países menos industrializados, la exposición a animales domésticos (perro y gato) constituyen la mayor fuente de la rabia humana, a diferencia de países como EEUU en donde los animales salvajes constituyen el reservorio de rabia más importante.

### **Clínica:**

- **Fase de incubación:** desde 7 días hasta más de un año (media de 1-2 meses). Depende de: cantidad de virus inoculados, masa de tejido afectado, mecanismos de defensa del huésped y distancia que el virus recorre entre el sitio de inoculación y el sistema nervioso central.

- **Fase prodrómica:** 2-10 días. Aparecen síntomas inespecíficos: fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, fatiga, anorexia, náuseas/vómitos, parestesias en el sitio de inoculación.

- **Fase de encefalitis aguda:** 2-7 días. Se caracteriza por una encefalitis aguda: excitación, agitación, confusión mental, alucinaciones, agresividad, meningismo, parálisis, opistótonos, convulsiones, hiper-estesia, fotofobia, midriasis, lagrimeo, sialorrea, diaforesis, hipotensión postural, debilidad muscular, hiperreflexia, reflejo de Babinski, parálisis de las cuerdas vocales.

- **Fase de encefalitis rábica:** 1-10 días. Se caracteriza por un trastorno funcional del tronco encefálico, que distingue a la rabia de otras encefalitis y explica el rápido deterioro evolutivo del paciente. Afectación de los pares craneales: diplopía, disfagia, parálisis facial, neuritis óptica. La combinación de disfagia con sialorrea produce el cuadro clásico de «echar espuma por la boca». El 50% de los casos presenta hidrofobia, la cual se caracteriza por una contracción violenta, involuntaria y dolorosa del diafragma y los músculos faríngeos, laríngeos y respiratorios auxiliares, desencadenada por la deglución de líquidos. La afectación del núcleo amigdalino genera priapismo y eyaculación espontánea. El paciente termina entrando en coma y la muerte ocurre por apnea debido a afectación del centro respiratorio del encéfalo.

A partir de la segunda fase, es mortal en el 99,9 % de los casos.

**Diagnóstico:** en los animales, la rabia se diagnostica mediante la prueba de tinción directa de anticuerpos fluorescentes (DFA, por sus siglas en inglés), en la que se buscan antígenos virales de la rabia en el tejido cerebral.

En los seres humanos, se requiere la realización de varias pruebas:

Directas: proteínas virales, partículas virales: IF, IHQ. Detección genética: PCR.

Indirectas: anticuerpos. ELISA. Cultivos. Histopatología.

### **Tratamiento:**

- Lavar la herida con agua y jabón. No suturar.

- Inyección de acción rápida: inmunoglobulina antirrábica humana, en fase inicial para prevenir que el virus te infecte. Parte de esta inyección se aplica cerca del área donde el animal te mordió, si es posible, en el menor tiempo posible después de la mordedura.

- Serie de vacunas antirrábicas: la persona expuesta debe recibir dos dosis de vacuna de refuerzo tres días después de haber sido mordida.

**8. Retrovirus:** el VIH produce SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), enfermedad que progresa hacia el fallo del sistema inmune, lo que permite que se desarrollen infecciones oportunistas y cánceres potencialmente mortales, cuando los niveles de LT-CD4 están por debajo de 200 por mililitro. Sin tratamiento, se estima que la supervivencia promedio después de la infección de VIH es de 9 a 11, dependiendo del subtipo de VIH.

**Etiología:** virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): es un lentivirus, un género de la familia *Retroviridae*, mide 80-100 nm (**fig. 6.29**).

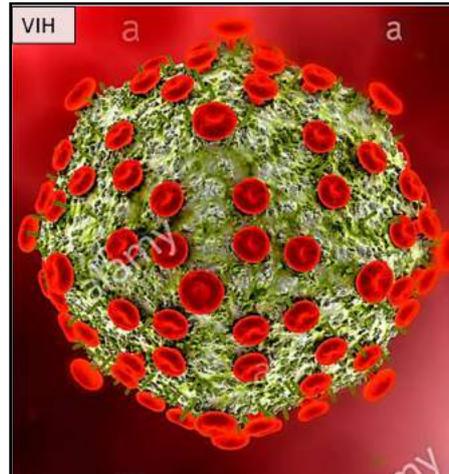


Fig. 6.29 VIH (alamy).

**Estructura del virus:** el virión contiene información genética bajo la forma ARN, protegido por una envoltura de membrana. Los retrovirus insertan su información genética en las células hospedadoras por acción de la transcriptasa inversa. Forma esférica, constituido por tres capas.

- Exterior: bicapa lipídica con 72 espículas formadas por las glicoproteínas gp120 y gp41.
- Intermedia: presenta una nucleocápside icosaédrica (p6, p7).
- Interior: tiene forma de un cono truncado. Está constituida por el ARN viral y la nucleoproteína. La cadena genética está constituida por un ARN de cadena simple compuesto por dos filamentos idénticos. El ARN contiene varios genes, cada uno de los cuales codifica las diversas proteínas que el VIH necesita para reproducirse (fig. 6.30).

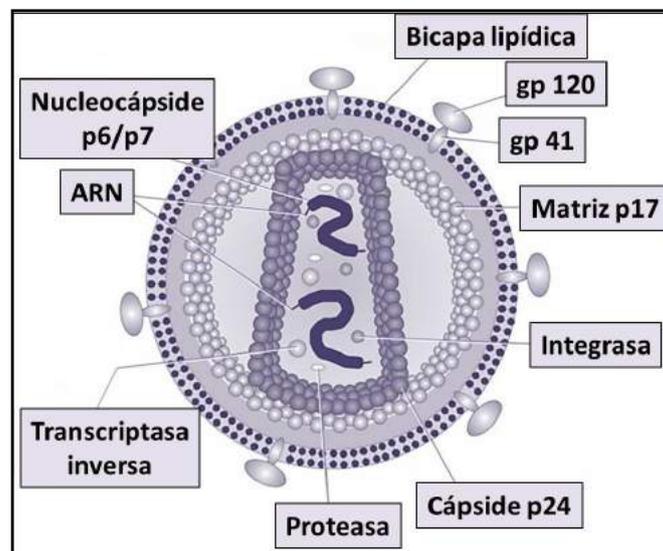


Fig. 6.30 Estructura del VIH (SlidePlayer).

**Clínica:** el virus puede dañar cerebro y médula espinal, causando síntomas como confusión y olvidos, cambios en la conducta, cefaleas, debilidad progresiva, pérdida de la sensación en brazos-piernas y accidente cerebrovascular. También es común el deterioro motor cognitivo o el daño de los nervios periféricos. La investigación ha demostrado que la infección con VIH puede alterar el tamaño de ciertas estructuras cerebrales implicadas en el aprendizaje y en el procesamiento de la información.

Otros trastornos:

- **Complejo de demencia del SIDA:** es una encefalopatía asociada con VIH. Hay encefalitis, cambios en la conducta, y una declinación gradual en la función cognitiva, incluyendo problemas de concentración, memoria y atención.

- **Linfomas del sistema nervioso central:** cefaleas, convulsiones, problemas de la visión, mareos, perturbaciones del habla, parálisis y deterioro mental.

- **Meningitis criptocócica:** se ve en 10% de los pacientes con SIDA no tratados. Está causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*. Síntomas: fatiga, fiebre, cefalea, náuseas, pérdida de la memoria, confusión, somnolencia y vómitos.

- **Infecciones por citomegalovirus (CMV):** producen encefalitis por CMV: debilidad en los brazos y piernas, problemas en la audición y el equilibrio, estado mental alterado, demencia, neuropatía periférica, coma, y enfermedad de la retina que puede llevar a la ceguera.

- **Infecciones del virus del herpes zoster:** se asocia a encefalitis y mielitis.

- **Neuropatías periféricas:** el VIH daña las fibras nerviosas que ayudan a conducir las señales y puede causar varias formas diferentes de neuropatía. **Polineuropatía sensorial distal** causa una sensación de entumecimiento-hormigueo-ardor de leve a dolorosa que comienza en las piernas y los pies.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML):** afecta a personas con sistemas inmunitarios deprimidos (5% de las personas con SIDA). La PML está causado por el virus **JC**, que viaja al cerebro, infecta sitios múltiples, y destruye las células que fabrican mielina. Síntomas: deterioro mental, pérdida de la visión, perturbaciones del habla, ataxia, parálisis, lesiones cerebrales, y por último, coma.

- **Trastornos psicológicos y neuropsiquiátricos:** pueden producirse en diferentes fases de la infección por VIH y SIDA: Pueden adoptar formas complejas. Los pacientes pueden tener ansiedad, trastornos depresivos, aumento de pensamientos de suicidio, paranoia, demencia, delirio, deterioro cognitivo, confusión, alucinaciones, anormalidades de la conducta, malestar, y manía aguda.

- **Accidente cerebrovascular:** ha sido considerado como una complicación del SIDA (aumenta unas 10 veces respecto a la población global).

- **Encefalitis toxoplásmica:** 10% de los pacientes con SIDA no tratados. Está causada por el parásito *Toxoplasma gondii*. Síntomas: encefalitis, fiebre, cefalea, debilidad en un lado del cuerpo, convulsiones, letargo, aumento de la confusión, problemas de visión, mareos, problemas al hablar o caminar, vómitos y cambios en la personalidad.

- **Mielopatía vacuolar:** ocasiona que la vaina protectora de mielina se desprenda de las células nerviosas de la médula espinal, formando vacuolas en las fibras nerviosas. Los síntomas incluyen piernas débiles y rígidas e inestabilidad para caminar. La marcha se dificulta a medida que evoluciona la enfermedad y muchos pacientes requieren una silla de ruedas. Afecta el 30% de los pacientes con SIDA.

**Diagnóstico:** ELISA, Western blot, PCR, clínica, tomografía, RNM, electromiografía, estudio del LCR.

**Tratamiento: antiretrovirales:**

**Inhibidores de la unión o fusión:** bloquean la penetración del virus en la célula diana e inhiben la unión al correceptor CCR5 o CXCR4 de la superficie celular.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):** impiden la replicación vírica mediante la inhibición de la síntesis del ADN complementario.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN):** inhiben la acción del enzima por otros mecanismos y evitan también la reproducción del virus.

**Inhibidores de la proteasa:** bloquean la producción de viriones activos.

**Inhibidores de la integrasa:** impiden que el virus introduzca su material genético en la célula diana.

**Dolor neuropático:** analgésicos, es difícil de controlar.

**Antiepilépticos.**

**Antidepresivos.**

**Corticoides:** afecciones inflamatorias y autoinmunes.

## 9. Poliovirus (PV): virus de la poliomiélitis.

**Poliomiélitis:** la enfermedad se caracteriza por una parálisis flácida asimétrica y es causada por 3 serotipos del virus.

**Etiología: poliovirus (PV):** familia *Picornaviridae*, género *Enterovirus*. Mide 20-30 nm (fig. 6.31).

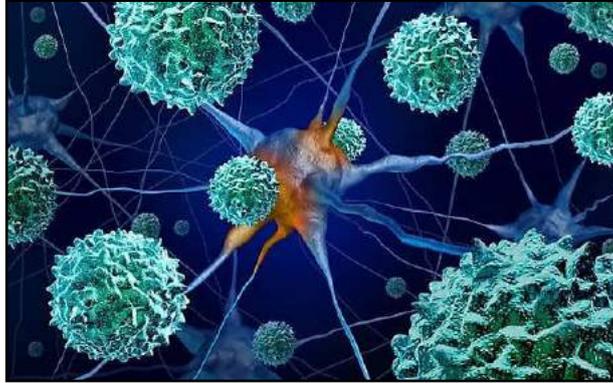


Fig. 6.31 Virus de la polio (Depositphotos).

**Estructura del virus:** genoma: ARN de cadena simple, sentido positivo, con cápside. Se han identificado 3 serotipos de poliovirus: el poliovirus: PV1, PV2 y PV3, cada uno con una secuencia de proteínas en la cápside ligeramente diferentes. Los 3 serotipos son extremadamente virulentos y producen los mismos síntomas de la enfermedad. El PV1 es la forma más común. Simetría icosaédrica. Este polipéptido es autocortado por proteasas internas en 10 proteínas virales individuales, entre las que se incluyen: PV 1: 2A, 3C/CD, proteasas. VPg, 2BC, 2B, 2C, 3AB, 3A, 3B: replicación viral. VP0, VP1, VP2, VP3, VP4: proteínas de la cápside (fig. 6.32).

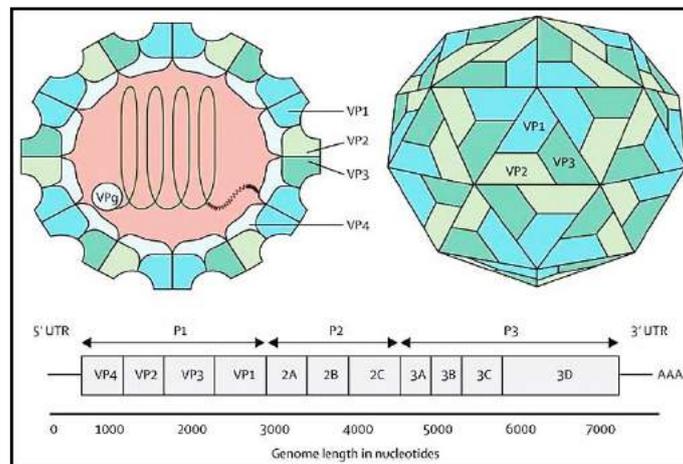


Fig. 6.32 Estructura del virus de la polio (blogger).

**Epidemiología:** la parálisis infantil es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al sistema nervioso. Se llama infantil porque las personas que contraen la enfermedad son principalmente niños. El virus se multiplica en el tejido linfático del tubo digestivo y se disemina por vía hemática. Llega al sistema nervioso atravesando la barrera hematoencefálica (1%). La mayoría de las infecciones de polio son asintomáticas. En el SNC, el poliovirus destruye las neuronas motoras causando debilidad muscular y *parálisis aguda flácida*.

**Clínica:**

**a. Poliomiélitis abortiva:** incubación 7-14 días. Fiebre, odinofagia, fatiga, diarrea, vómitos. El 75% de los pacientes mejora y no se afectan las neuronas.

**b. Poliomiélitis pre-paralítica:** 5% de pacientes afectados. Meningitis aséptica, fiebre recurrente, cefalea, rigidez de cuello.

**c. Poliomiélitis paralítica:** fiebre, fatiga extrema, mialgias, atrofia muscular, parálisis flácida proximal y asimétrica. Ver **cuadro 6.2**.

Forma	Porcentaje de casos
Asintomática	90-95 %
Enfermedad menor	4-8 %
Meningitis no paralítica aséptica	1-2 %
Poliomiélitis paralítica	1 %
- Polio espinal	79 %
- Polio bulboespinal	19 %
- Polio bulbar	2 %

**Diagnóstico:** clínica, laboratorio: análisis de LCR, PCR, electrodiagnóstico.

**Tratamiento:** sintomático. Prevención: vacuna Sabin.

## Referencias

- Baringer JR. Herpes Simplex Infections of the Nervous System. In Current Issues in Clinical Neurovirology: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Neurological Clinics 26(3):657-674, 2008.
- Dewhurst S. Human Herpesvirus Type 6 and Human Herpesvirus Type 7 Infections of the Central Nervous System. Herpes 11(Suppl 2):105 A-111 A, 2004.
- García-Sánchez JE et al. Polio, the long walk to the endgame. Elsevier, 33(10):e69-e78, 2015.
- Gilden D. Varicella Zoster Virus and Central Nervous System Syndromes. Herpes 11(Suppl 2): 89A-94A, 2004.
- Hankins DG, Rosekrans JA. Overview, prevention, and treatment of rabies. Mayo Clinic Proc 79:671-6, 2004.
- Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes Simplex Encephalitis J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 237-238, 2002.
- Kennedy PGE. Viral Encephalitis: Causes, differential diagnosis, and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 (Suppl I):i10- i15, 2004.
- Llamas López L., Orozco Plascencia E. Rabia: infección viral del sistema nervioso central. Rev Mex Neuroc 10(3):212-219, 2009.
- McDermid RC et al. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. CMAJ 178(5):557-61, 2008.
- Meijer W et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. JMM Case Reports 3(6):e005076, 2016.
- Monserrat Téllez de Meneses et al. Encefalitis virales en la infancia Medicina 73(Supl.I):83-92, 2013.
- Mueller NH et al. Varicella Zoster Virus Infection. Diagnosis and Treatment. Neurological Clinics 26(3):675-698, 2008.
- Pohl D et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndromes. Neurology 87(9 Suppl 2):S38-45, 2016.
- Popescu C et al. Neurologic complications of influenza B virus infection in adults. Romania. Emerg Infect Dis 23(4):574-81, 2017.
- Salamano R et al. Encefalitis a citomegalovirus en un paciente inmunocompetente. Análisis clínico, neuropatológico y ultraestructural. Arq Neuropsiquiatr 59(4):954-958, 2001.
- Schloss L et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. J Med Virol 81:1432-1437, 2009.
- Shimamoto M et al. Encephalopathy associated with influenza B in a healthy young man. Intern Med 56(14):1925-9, 2017.
- Sili U et al. HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol 60(2):112-118, 2014. - Ramírez J et al. Encefalitis agudas con presentación neuropsiquiátrica: un reto diagnóstico. Arch Neurocien 15(1):8-11, 2010.
- Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. J Clin Virol 28(3):225-32, 2003.
- Studahl M et al. Acute viral encephalitis in adults. A prospective study. Scand J Infect Dis 30: 215-220, 1998.
- Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. AAN, 63rd Annual Meeting, April 9-16, 2011.
- Valdivia-Tapia MC, Carreazo NY. Encefalopatía no fatal por influenza AH1N1 en paciente pediátrico en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 33(3):585-7, 2016.
- Vanderschueren G et al. Mild encephalitis with reversible splenic (MERS) lesion syndrome due to influenza B Virus. Pract Neurol 0:1-2, 2018.
- Whitley R. Herpesvirus Infection of the Central Nervous System. Herpes 11(Suppl 2):47 A, 2004.

**CAPÍTULO 7**  
**VIROSIS CARDÍACAS**

**Virosis cardíacas:** miocarditis y pericarditis.

**1. Miocarditis virales:** los casos graves pueden provocar insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca anormal y muerte súbita. El cambio inicial es el daño al cardiomiocito en ausencia de una respuesta celular inmune, a través de toxicidad viral directa, con citólisis y expresión de citoquinas. La entrada del virus en el cardiomiocito está mediada por receptores de superficie celular.

Miocarditis virales: **ejemplos de virus cardíacos:**

- a. Virus Coxsackie B (CVB3).
- b. VIH.
- c. Virus de influenza.
- d. Citomegalovirus (CMV).
- e. Virus de Epstein Barr (EB).
- f. Virus herpes 6 (HHV-6).
- g. Adenovirus.
- h. Parvovirus (B19).
- i. Virus de hepatitis C (VHC).

**a. Virus Coxsackie B:**

**Etiología: virus Coxackie B (CVB3):** induce miocarditis por efecto citopático e inmune. Familia *Picornaviridae*, género *Enterovirus*. Tipos A y B. Cardiotrópicos: 1, 3, 5. Mide 20-30 nm (**fig. 7.1**).

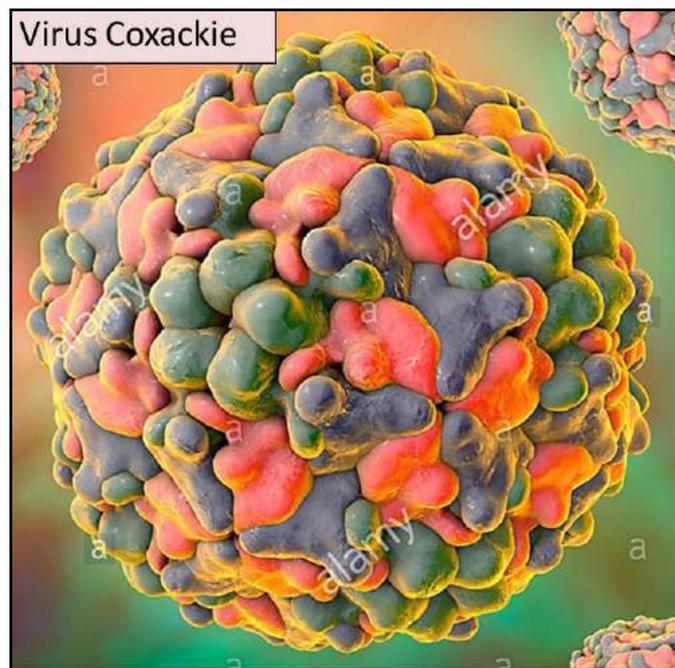


Fig. 7.1 Virus Coxackie B (alamy).

**Estructura del virus Coxackie B:** ARNss lineal de sentido positivo, estructura icosaédrica, sin envoltura lipídica externa. Cápside: 32 capsómeros, 12 vértices pentaméricos: cada uno con 5 unidades protoméricas proteicas.

Los protómeros constan de 4 polipéptidos: VP1, VP2, VP3, VP4, formada por 12 pentámeros. Tiene 2 proteasas, 1 polimerasa, 2 proteínas involucradas en la síntesis de ARN, 1 polipéptido pequeño. Se conocen 29 serotipos (**fig. 7.2**).

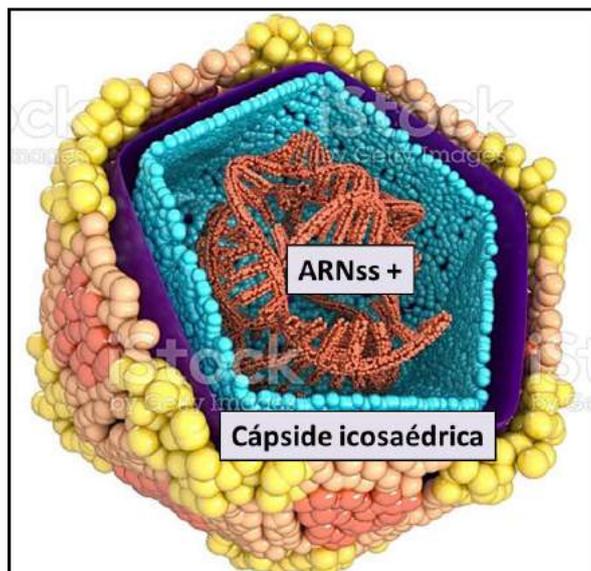


Fig. 7.2 Estructura del virus Coxsackie B (iStock).

**Epidemiología:** distribución mundial. Transmisión: vías fecal-oral, oral-fecal, secreciones de vías aéreas, manos, utensilios, agua. Más frecuentes en verano.

**Clínica:** gran frecuencia de virus Coxsackie B. Induce miocarditis y pericarditis en adultos y niños. Presenta: precordialgia, soplos de insuficiencia mitral y tricuspídea, galope.

Casos graves: insuficiencia cardíaca severa, shock cardiogénico, embolismos pulmonares por trombos murales en cavidades cardíacas derechas y muerte súbita.

No obstante, la presentación benigna es la forma evolutiva más frecuente.

**Diagnóstico:** ECG, Rx tórax, ecocardiograma, biopsia endomiocárdica, PCR.

**Tratamiento:** reposo, tratar la insuficiencia cardíaca, antivirales.

**b. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** produce SIDA, enfermedad con fallo del sistema inmune (LT-CD4) que desarrolla infecciones oportunistas y cánceres mortales.

**Etiología:** familia *Retrovirus*, género *Lentivirus*. Mide 80-100 nm (fig. 7.3).

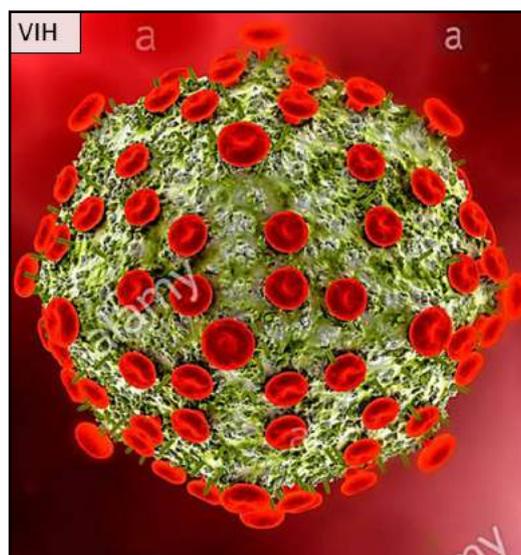


Fig. 7.3 VIH (alamy).

**Estructura del virus VIH:** genoma: ARN de cadena simple compuesto por 2 filamentos idénticos, estructura icosaédrica y envoltura de membrana. Los retrovirus insertan su información genética en las células por acción de la transcriptasa inversa. Está constituido por tres capas: exterior: bicapa lipídica con 72 espículas de glicoproteínas gp120 y gp41; intermedia: nucleocápside; interior: en cono truncado con ARN viral y nucleoproteína (fig. 7.4).

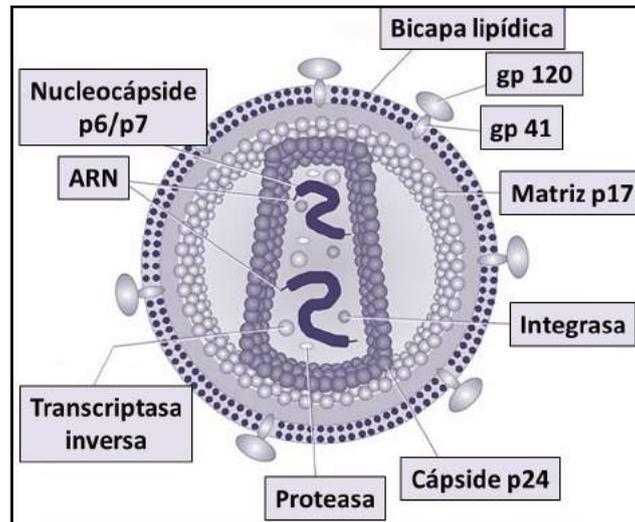


Fig. 7.4 Estructura del VIH (SlidePlayer).

**Genes estructurales:** Las proteínas estructurales son codificadas por los genes **gag**, **pol**, **env**.

**Gen gag:** es traducido a una proteína precursora **p55**, que luego se asocia a dos copias del ARN viral. Una proteasa corta la **p55** en proteínas que se incorporan a sus lugares respectivos:

- Proteína **p24**: forma la cápside.
- Proteína **p17**: constituye la matriz.
- Proteínas **p6-p7**: forman la nucleocápside.

Dentro de la cápside hay enzimas:

- **Transcriptasa inversa (p50)**: cuya función es la síntesis del ADN de doble cadena del provirus usando como patrón la cadena singular del ARN viral. Es una ADN-polimerasa que puede actuar como dependiente del ADN tanto como del ARN. Una vez formada la primera cadena de ADN, complementaria del ARN viral, la ARNasa lo separa y permite a la transcriptasa inversa ejecutar la síntesis de la segunda cadena de ADN tomando como molde a la primera. Existen múltiples fármacos contra la actividad de la transcriptasa inversa.

- **Integrasa (p31)**: realiza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. No se requiere ATP para su actividad y debe cumplir funciones de exonucleasa y endonucleasa

- **Proteasa (p10)**: es una aspartil-proteasa cuya forma funcional es un dímero del que se conoce la estructura tridimensional. Actúa cortando las piezas de las proteínas Gag, Pol y de la Gag-Pol. Una parte de los fármacos empleados contra el VIH son inhibidores de su función.

- **ARNasa (p15)**: separa las cadenas de ARN de las de la ADN durante la transcripción inversa.

Proteínas reguladoras:

- Proteína **Tat**: existe en dos formas: larga y corta. Actúa en la producción de nuevos viriones.

- **Proteína Rev**: regula la expresión del ARN viral controlando el ritmo de exportación del ARNm.

**Tat y Rev: acción conjunta:** incrementan la expresión de proteínas virales, se desempeñan en la regulación transcripcional del VIH-1 y en la expresión de proteínas estructurales. Son esenciales para el ciclo de vida del VIH.

**Epidemiología:** el VIH produce una pandemia. Se ha considerado al VIH como una enfermedad de adultos jóvenes, pero ahora se estima que el 25 % de los pacientes infectados con VIH en EEUU tienen más de 50 años. Al principio de la epidemia del VIH, una proporción pequeña pero significativa de los adultos mayores fueron infectados con el VIH a través de la transfusión sanguínea. Después esta tendencia cambió, los hombres mayores eran infectados a través de relaciones heterosexuales y en menor grado homosexuales o a través del uso de drogas intravenosas.

**Clínica:** precordialgia, arritmias, disnea de reposo, fiebre.

**Diagnóstico:** ELISA, Western blot, PCR.

**Tratamiento: anti-retrovirales:**

**Inhibidores de la unión o fusión:** bloquean la penetración del virus en la célula diana e inhiben la unión al correceptor CCR5 o CXCR4 de la superficie celular.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):** impiden la replicación vírica mediante la inhibición de la síntesis del ADN complementario.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN):** inhiben la acción del enzima por otros mecanismos y evitan también la reproducción del virus.

**Inhibidores de la proteasa:** bloquean la producción de viriones activos.

**Inhibidores de la integrasa:** impiden que el virus introduzca su material genético en la célula diana.

### c. Virus de la influenza.

**Etiología: virus de la influenza:** genoma: ARN de la familia *Orthomyxoviridae*. Mide 80-120 nm (**fig. 7.5**).

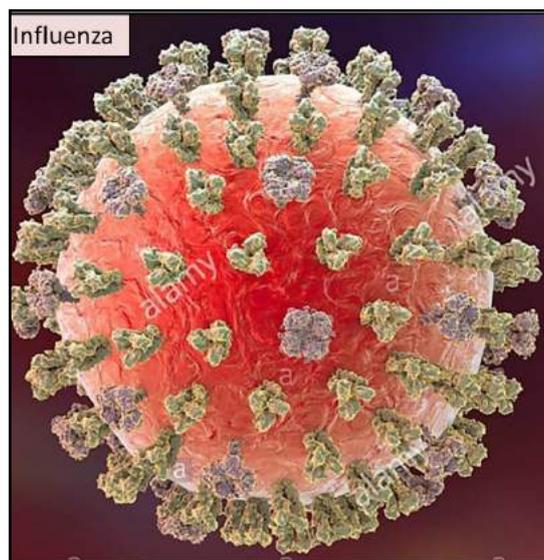


Fig. 7.5 Estructura del virus de la influenza (alamy).

**Estructura del virus de la influenza:** ARN de sentido negativo, lineal, con envoltura, nucleocápside helicoidal y segmentado: tiene 8 cadenas simples que codifican 10 proteínas: hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), matriz (M1-M2), proteínas no estructurales (NS1-NS2), ARN polimerasa (PA), otras ARN polimerasas (PB1-PB2) (**fig. 7.6**).

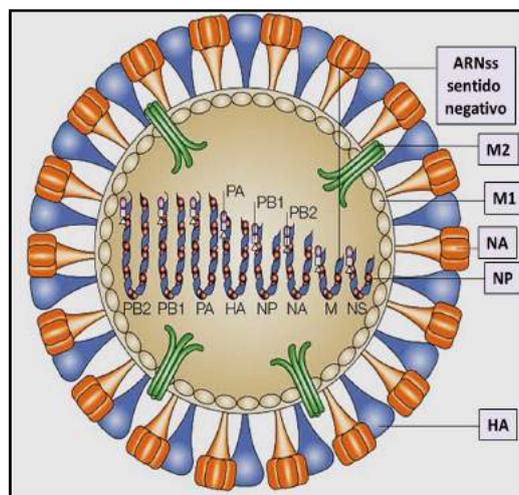


Fig. 7.6 Estructura del virus de la influenza (IBV).

**Epidemiología:** las pandemias se han producido con una periodicidad de 10-15 años. En la época invernal hay brotes epidémicos o pandémicos. La OMS ha reportado que el virus de la influenza estacional es causante de 3 a 5 millones de casos anuales graves y de 250.000 a 500.000 muertes. En la actualidad, los transportes rápidos contribuyen a la expansión geográfica del virus. La tasa de personas con enfermedad oscila entre 10 y 20%.

#### d. Citomegalovirus (CMV).

**Etiología: CMV:** ADN, género *Herpesvirus*, subfamilia *Betaherpesvirinae*, familia *Herpesviridae*. Se observa gran tamaño en las células infectadas. Mide 120-200 nm (fig. 7.7).

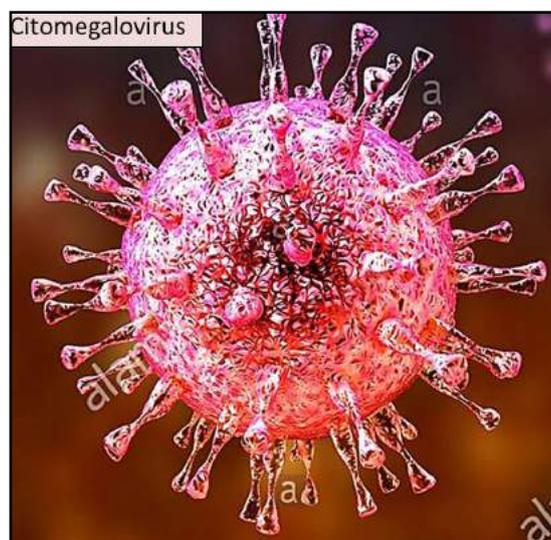


Fig. 7.7 CMV (alamy).

**Estructura del virus CMV:** genoma: ADN lineal de doble cadena dentro de una cápside icosaédrica (162 capsómeros), tegumento, membrana. Complejos de glicoproteínas incrustadas en la envoltura lipídica (fig. 7.8).

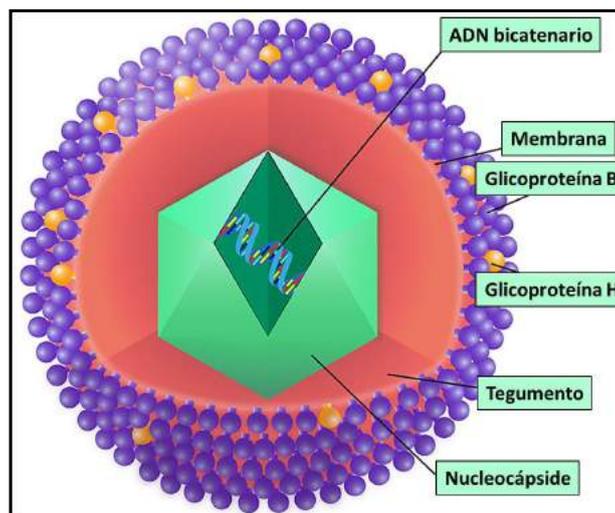


Fig. 7.8 Genoma del CMV (Synaptic).

**Epidemiología:** distribución mundial. Causa infecciones en el 30-80% de los pacientes trasplantados.

**e. Virus de Epstein-Barr.**

**Etiología: EBV:** genoma: ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia *Gammaherpesviridae*, género: *Lymphocryptovirus*. Parásito de los LB. Mide 120-180 nm (**fig. 7.9**).

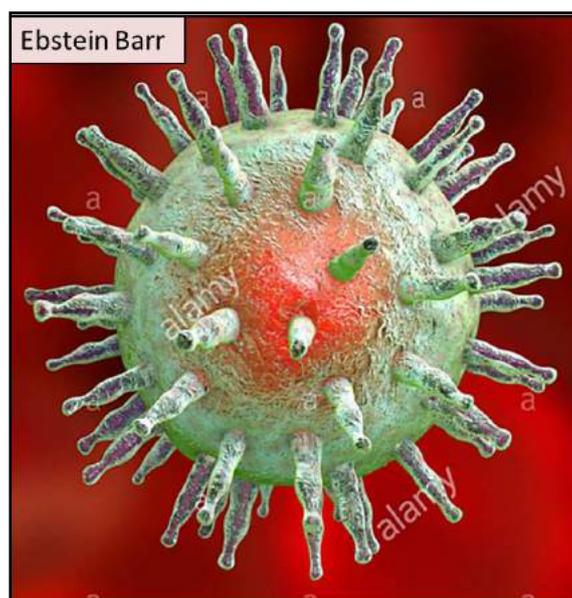


Fig. 7.9 Virus EBV (alamy).

**Estructura del virus EBV:** genoma: ADN bicatenario lineal, nucleocápside, cubierta y estructura icosaédrica. Codifica proteínas de: cubierta, cápside y nucleoproteína (**fig. 7.10**).

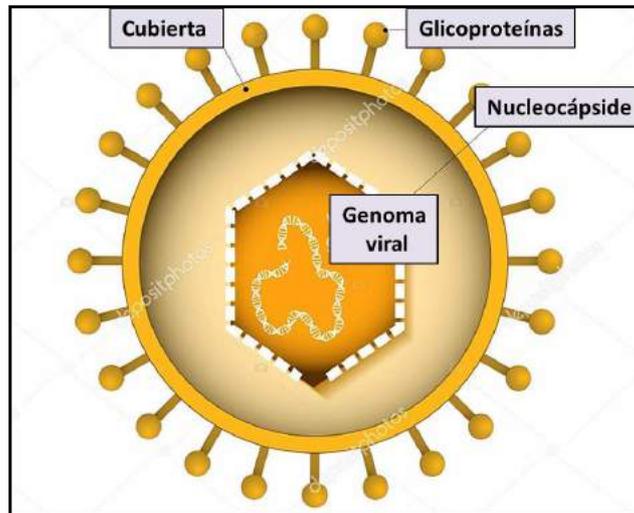


Fig. 7.10 Estructura del virus EBV (shutterstock).

**Epidemiología:** distribución mundial. Es más frecuente en la infancia y final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos han sido infectados por el virus. El EBV se propaga mediante el contacto con las secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El contagio a través de contactos íntimos es poco habitual.

**f. Virus herpes 6 (HHV-6).**

**Etiología:** HHV-6: virus ADN, familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesviridae* (fig. 7.11).

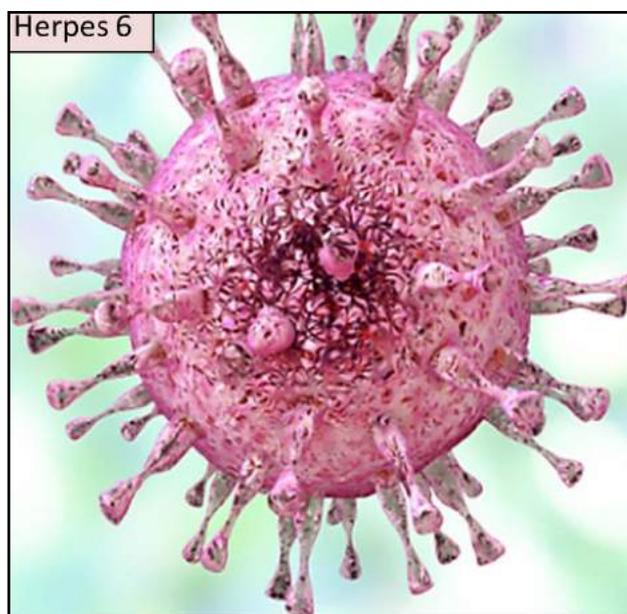


Fig. 7.11 HHV-6 (geneproof.com).

**Estructura del virus HHV:** genoma: ADN bicatenario con envoltura, tegumento, cápside icosaédrica, cubierta lipídica. Enzimas: hemaglutinina y neurominidasa (fig. 7.12).

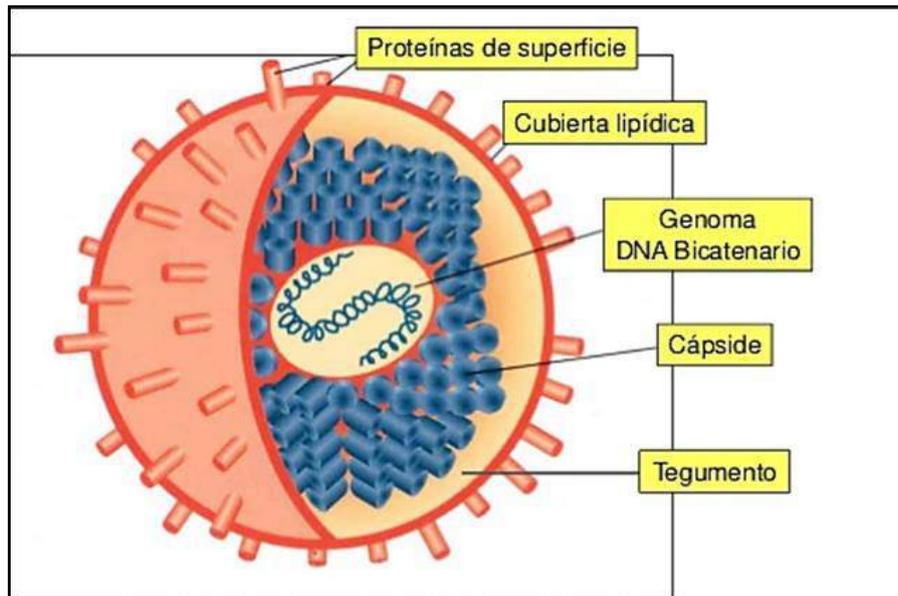


Fig. 7.12 Estructura de HHV-6 (geneproof.com).

**Epidemiología:** distribución mundial.

**g. Adenovirus (ADV).**

**Etiología:** ADV: genoma: ADN de cadena doble, familia *Adenoviridae*. Mide 70-90 nm (fig. 7.13).

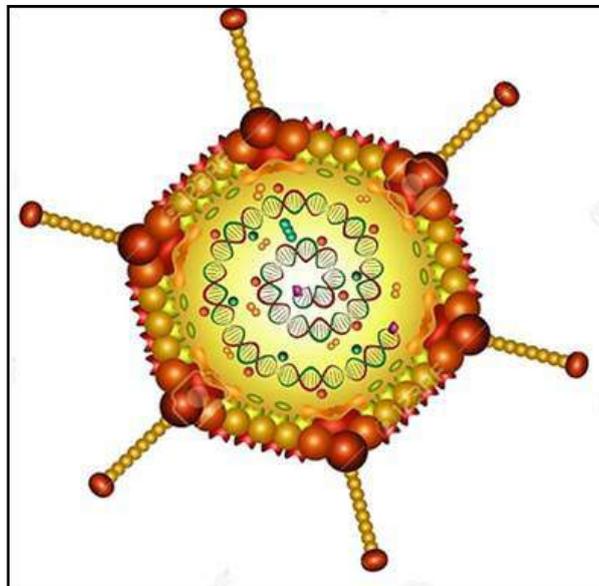


Fig. 7.13 Adenovirus (123RF).

**Estructura del virus ADV:** genoma: ADN lineal de cadena doble (bicatenario), sin envoltura. Tiene estructura icosaédrica: cápside de 20 caras triangulares y 12 fibras ubicadas en los vértices de los pentones (fig. 7.14).

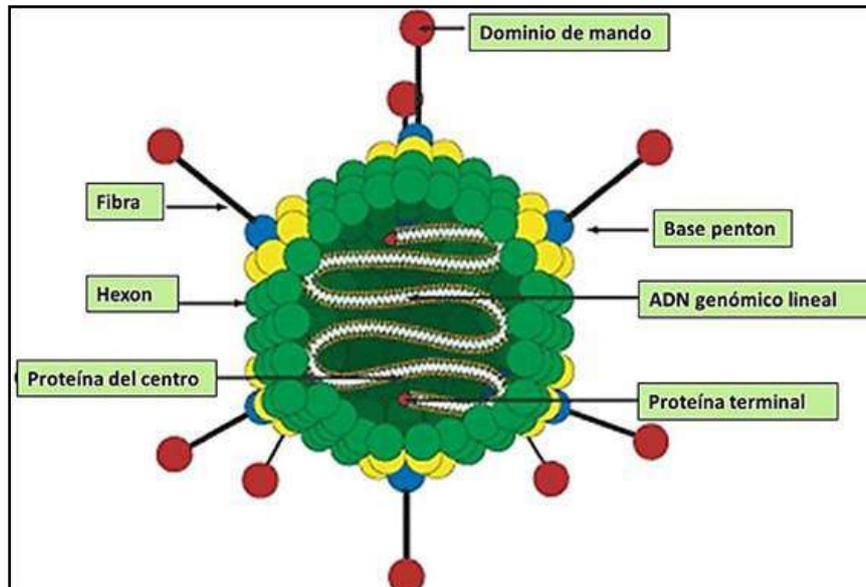


Fig. 7.14 Genoma del adenovirus (SlideShare).

**Epidemiología:** distribución mundial.

**h. Parvovirus.**

**Etiología: parvovirus:** familia *Parvoviridae*, es un eritrovirus con tropismo hacia precursores eritrocíticos de la médula ósea. Es un virus desnudo pequeño (unos 20 kDa), con ADN monocatenario de polaridad negativa como ácido nucleico de limitada capacidad codificadora. Tiene cápside icosaédrica y es muy resistente en el ambiente (**fig. 7.15**).

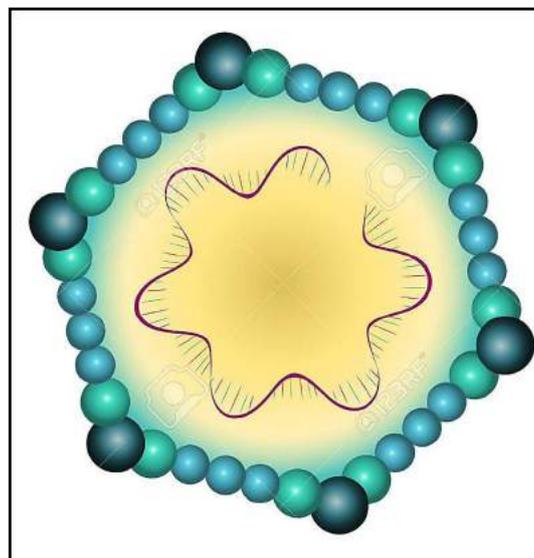


Fig. 7.15 Parvovirus (123RF).

**Estructura del parvovirus:** genoma: ADN monocatenario de sentido negativo, desnudo, pequeño y cápside icosaédrica (**fig. 7.16**).

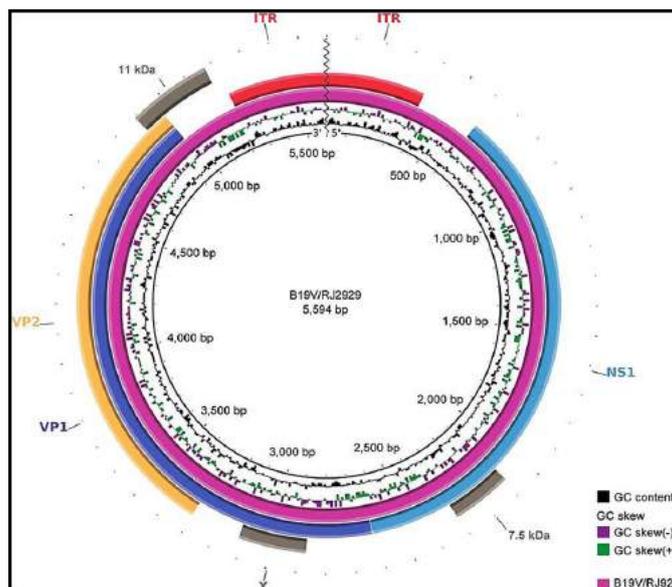


Fig. 7.16 Genoma de parvovirus (SciELO).

**Epidemiología:** distribución mundial. Un 75% de los adultos son seropositivos para el B19.

**i. Virus de hepatitis C (VHC).**

**Etiología:** VHC: genoma: ARN, mide 50 nm (fig. 7.17).

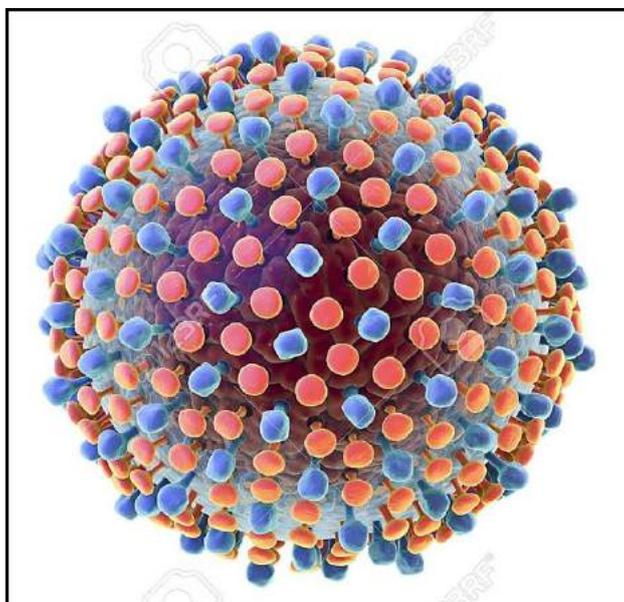


Fig. 7.17 Virus de hepatitis C (123RF).

**Estructura del virus VHC:** genoma: ARN, monocatenario, sentido positivo. Cápside icosaédrica y envoltura lipídica que contiene 2 glicoproteínas E1 y E2. Genes estructurales: core; proteínas de la cápside, E1 y E2 que codifican glicoproteínas de la envoltura.

Genes no estructurales: NS1: canal iónico, NS2: proteína con actividad proteasa, NS3: proteína con actividad proteasa, ATPasa, helicasa. NS4A-5A y B: proteínas reguladoras. NS5B: actividad replicasa (fig. 7.18).

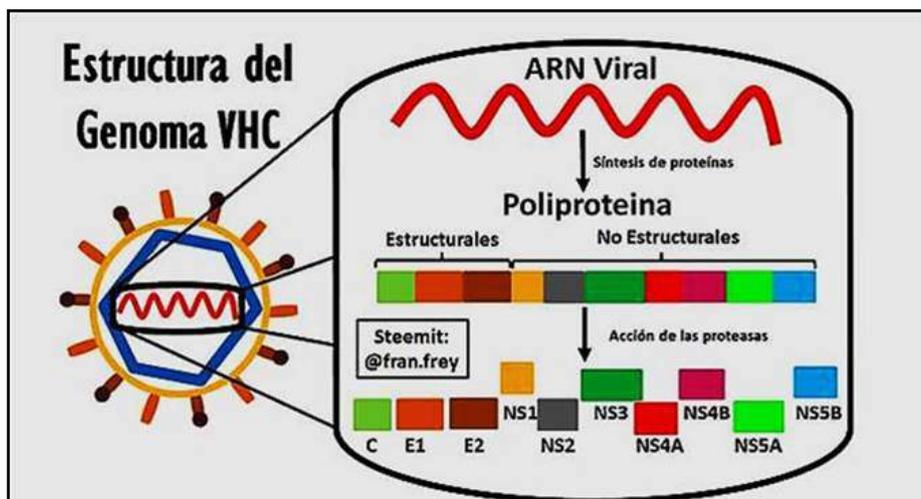


Fig. 7.18 Genoma del virus de hepatitis C (Steemit).

**Epidemiología:** distribución mundial.

**Clínica de las miocarditis:** los casos graves pueden provocar insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca anormal y muerte súbita.

- Fase 1 o infección viral.
- Fase 2 o fase de enfermedad autoinmune.
- Fase 3 o fase de cardiomiopatía dilatada.

- **Miocarditis fulminante:** se presenta con enfermedad aguda después de un pródromo viral. Los pacientes tienen un grave compromiso cardiovascular, múltiples focos de miocarditis activa por estudio histológico y disfunción ventricular que se resuelve de modo espontáneo o evoluciona a la muerte.

- **Miocarditis aguda:** se presenta con un inicio más insidioso de la enfermedad. Existe disfunción ventricular establecida y alta probabilidad de progresión a miocardiopatía dilatada.

- **Miocarditis crónica activa:** afecta a pacientes que tienen una recaída clínica o histológica y desarrollan disfunción ventricular asociada con cambios inflamatorios crónicos.

- **Miocarditis crónica persistente:** caracterizada por infiltrados histológicos persistentes, un foco de necrosis miocárdica y síntomas cardiovasculares como dolor de torácico o palpitaciones.

**Diagnóstico:** enzimas cardíacas, ECG, ecocardiograma, Rx tórax, RNM, biopsia, PCR, anticuerpos séricos.

**Tratamiento:** reposo, control de los parámetros cardíacos, antipiréticos, anti-inflamatorios no esteroideos. Falla cardíaca: digitálicos, diuréticos. Marcapasos. Antivirales.

**2. Pericarditis virales:** inflamación del pericardio. La pericarditis puede producirse por una infección viral o un infarto.

**Ejemplos de virus de pericarditis:**

- a. Echovirus.
- b. Virus Coxackie.
- c. Herpes.
- d. Influenza.
- e. CMV.
- f. VEB.
- g. VIH.

**Clínica de las pericarditis:** dolor torácico retroesternal, frote pericárdico, alteraciones ECG evolutivas (elevación difusa del segmento ST) y derrame pericárdico.

**a. Pericarditis aguda:** se deben cumplir al menos 2 de los siguientes criterios: dolor torácico típico (agudo y pleurítico que mejora con la posición sentada o inclinada hacia adelante), frote pericárdico, cambios ECG (elevación difusa del segmento ST o depresión del segmento PR) y la presencia de derrame pericárdico.

**b. Miopericarditis aguda:** se llama así a aquel cuadro clínico definido de pericarditis aguda con elevación de marcadores de necrosis miocárdica, sin compromiso focal o global de la función contráctil del VI evaluado por ecocardiograma Doppler o RNM.

**c. Perimiocarditis aguda:** se define a aquel cuadro de pericarditis aguda con elevación de marcadores de necrosis miocárdica con compromiso focal o global de la función contráctil del VI evaluado por ecocardiograma Doppler o RNM.

**d. Pericarditis recurrente:** primer ataque de pericarditis documentada, seguido de un período de al menos 4-6 semanas libre de síntomas y presentación de un nuevo cuadro de pericarditis.

**e. Pericarditis incesante:** pericarditis con una duración mayor de 4 a 6 semanas y menor de 3 meses sin remisión.

**f. Pericarditis crónica:** dura más de 3 meses. Las pericarditis pueden ser secas, fibrinosas o efusivas.

**Diagnóstico:** ECG, Rx tórax, Eco, RNM, pericardiocentesis y cultivo.

**Tratamiento:** analgésicos, diuréticos, corticoides (casos crónicos).

## Referencias

- Bock CT et al. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 362:1248-1249, 2010.
- Breinholt JO et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: The increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 29:739-746, 2010.
- Bultmann BD et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: An endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 34:92-95, 2003.
- Chau DH et al. Coxsackievirus B3 proteases 2A and 3C induce apoptotic cell death through mitochondrial injury and cleavage of eIF4GI but not DAP5/p97/NAT1. *Apoptosis* 12(3):513-24, 2007.
- Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 360(15):1526-38, 2009.
- Dennert R et al. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* (17):2073-82, 2008.
- Escher F et al. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J Clin Virol* 63:1-5, 2015.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 343(19):1388-98, 2000.
- Felker GM et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 36(1):227-32, 2000.
- Fuse K et al. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation* 102(23):2829-35, 2000.
- Honkanen H et al. Detection of enteroviruses in stools precedes islet autoimmunity by several months: possible evidence for slowly operating mechanisms in virus-induced autoimmunity». *Diabetologia* 60 (3): 424-431, 2017.
- Huang CH et al. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic Res Cardiol* 104(3):228-37, 2009.
- Imazio M et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 115:2739-44, 2007.
- Imazio M, Trinchero R. The spectrum of inflammatory myopericardial diseases. *Int J Cardiol* 144(1):134-8, 2010.
- Kuhl U et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 111(7):887-93, 2005.
- Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly* 144:w14010, 2014.
- Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 26 Suppl 4:D59-66, 2008.
- Kyto V et al. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Infect Dis* 40(5):683-8, 2005.
- Lange RA, Hillis DH. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 351:2195-202, 2004.
- Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 113:1622-32, 2006.
- Magnani JW et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 151(2):463-70, 2006.
- Matsumori A et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 12(4):293-8, 2006.
- Pellett PE et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: Questions and answers. *Rev Med Virol* 22:144-155, 2012.
- Sagristà-Sauleda J y col. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en patología pericárdica. *Rev Esp* 53:394-412, 2000.
- To KK et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 50(6):850-9, 2010.
- Tracy S et al. Persistent Coxsackievirus Infection: Enterovirus Persistence in Chronic Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. Group B coxsackieviruses. Berlin: Springer: 275-286, 2008.

- Valdés O et al. First report on fatal myocarditis associated with adenovirus infection in Cuba. *J Med Virol* 80(10):1756-61, 2008.
- Zhang H et al. Detection of enterovirus capsid protein VP1 in myocardium from cases of myocarditis or dilated cardiomyopathy by immunohistochemistry: Further evidence of enterovirus persistence in myocytes. *Med Microbiol Immunol* 193(2-3):109-114, 2004.

**CAPÍTULO 8**  
**PRIONES. GENERALIDADES**

**Priones:** partículas infecciosas de naturaleza proteica que se comportan como genes. Están compuestos por aminoácidos (aa) y no presentan material genético. Contienen información genética en su estructura terciaria, siendo capaces de transmitirla y replicarla en forma análoga a los genes, pero por medio de mecanismos muy distintos.

El término **prion**, acuñado por Prusiner (1982), es un acrónimo inglés derivado de las palabras proteína e infección. Son agentes causantes de patologías neurodegenerativas letales conocidas como *encefalopatías espongiformes transmisibles*.

La **proteína priónica** (abreviada: PrPn) es una glicoproteína presente de forma normal en muchas células, pero puede convertirse en patógena como consecuencia de la alteración de su estructura secundaria, lo que conduce a un incorrecto plegamiento de su estructura terciaria. En comparación con los otros agentes infecciosos que son autónomos de su huésped, los priones se originan de la mala síntesis proteica del gen PRNP. Se desconoce el modo de transmisión entre individuos. Dichas proteínas mutadas son patógenas y presentan plegamientos anómalos en láminas beta (**fig. 8.1**).

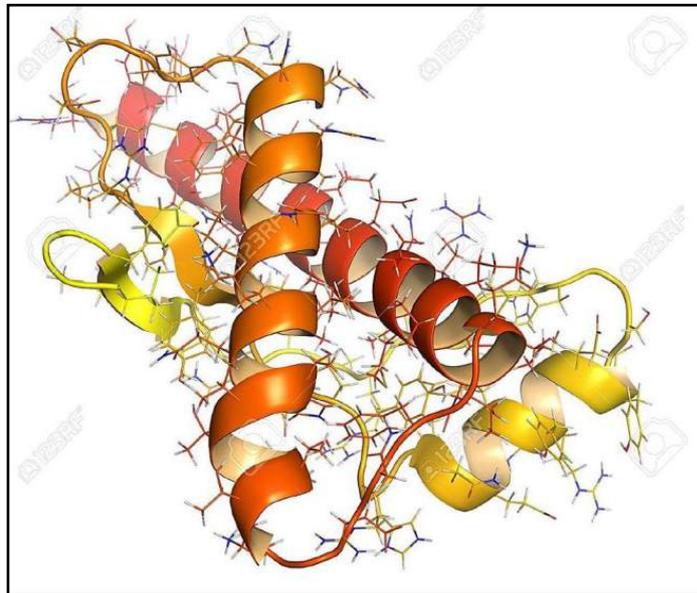


Fig. 8.1 Proteína priónica plegada (123RF).

Cuando una proteína priónica entra en un organismo sano, actúa sobre la forma normal del mismo tipo de proteína existente en el organismo, modificándola y convirtiéndola en patógena. Estos priones recién formados pueden pasar a convertir más proteínas, provocando una *reacción en cadena* con producción de grandes cantidades de proteínas priónicas. Todos los priones conocidos inducen la formación de *amiloides* plegados, en los que actúan polimerasas y forman un agregado de hojas  $\beta$ .

El prion es una glucoproteína de 27-30 kD, cuya modificación estructural, no genética, se debe a un proceso de postraducción.

El gen codificador del prion es el PRNP, localizado en el *brazo corto del cromosoma 20*, no tiene intrones y es un gen autosómico dominante. Se expresa en el tejido neuronal, cardíaco, muscular, pancreático y hepático (**fig. 8.2**).

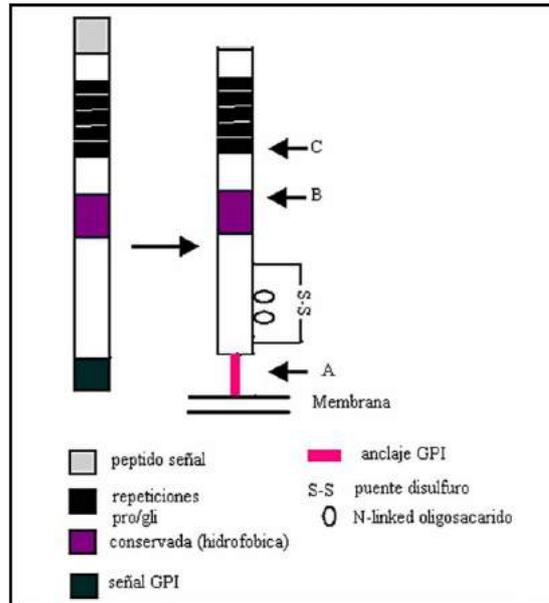


Fig. 8.2 Brazo corto del cromosoma 20 (Inst Invest Cardiol UBA).

Parte superior de la **figura 8.2**: proteína recién sintetizada. **A** y **B** son las posiciones de clivaje. **C** es la posición de clivaje que ocurre en la conformación PrP<sup>Sc</sup> (patógena) cuando se la trata con proteinasa K, generando el fragmento prp37-30. **B** está cercano al aa 110, al aa 89 y **A** se encuentra en el GPI entre el diacilglicerol y el residuo de etanolamina. El plegamiento erróneo de la PrP<sup>c</sup> (normal) a PrP<sup>Sc</sup> (patógena) confiere la resistencia parcial a la digestión por proteasas y su insolubilidad. Estas dos propiedades hacen que la PrP<sup>Sc</sup> sea estable y la capacitan para poder formar agregados proteicos responsables de la acumulación en forma de *placas amiloides* en el tejido nervioso.

El **cuadro 8.1** muestra las diferencias entre la forma normal del prion: PrP<sup>c</sup> y la forma patógena: PrP<sup>Sc</sup>.

Forma normal: PrP <sup>c</sup>	Forma patógena: PrP <sup>Sc</sup>
Estructura helicoidal $\alpha$ (4 regiones de proteína globular)	Estructura laminar $\beta$ (proteína plana)
Susceptible a proteasas	Resistente a proteasas
Proteína monomérica	Agregados proteicos
Monómeros estables	Monómeros poco estables: agregados amiloides
Resistencia normal	Resistencia a la radiación y disolventes fuertes
Soluble en detergentes	Insoluble en detergentes

Una proteína globular en forma de hélice  $\alpha$  de una membrana neuronal entra en contacto con una proteína PrP<sup>Sc</sup>, que actúa como agente infeccioso, haciendo que la PrP<sup>c</sup> adquiera estructura plana en forma de lámina beta. Como consecuencia del cambio conformacional, la nueva proteína no puede ser degradada y actúa como agente infeccioso sobre otros PrP<sup>c</sup>, provocando el mal plegamiento de *manera exponencial*. Este hecho es el causante de la acumulación de agregados de PrP<sup>Sc</sup> en forma de *placas amiloides* como fibras insolubles que causan necrosis neuronal.

Dadas las características poco convencionales de los priones se han elaborado numerosas hipótesis sobre su estructura. En la actualidad la hipótesis con mayor grado de aceptación es la conocida como “sólo proteína”, actualizada por Prusiner (1991, 1997).

#### **La replicación de los priones:**

El mecanismo mediante el cual se propagan los priones no se conoce con precisión. Aunque algunos investigadores siguen postulando la necesidad de un ácido nucleico específico de priones, no existen evidencias de su existencia. La multiplicación de la infectividad de priones es un *proceso exponencial* que implica la conversión post-traducciona de PrP<sup>c</sup> a PrP<sup>Sc</sup>.

El nivel de expresión de proteína normal (PrP<sup>c</sup>) es directamente proporcional a la velocidad de formación de la proteína patógena (PrP<sup>Sc</sup>) e inversamente proporcional a la longitud del tiempo de incubación. Con estas premisas se han elaborado dos modelos:

**a. Modelo de desnaturalización-renaturalización catalizada:** el cambio conformacional resulta de un proceso de desnaturalización-renaturalización de la cadena polipeptídica. Se asemeja a una reacción catalizada de modo enzimático:

- 1) PrP<sup>c</sup> es el sustrato y PrP<sup>Sc</sup> el producto de la reacción.
- 2) La velocidad de la reacción es inversa al tiempo de incubación y depende de la concentración del sustrato.
- 3) PrP<sup>Sc</sup> regula su propia conversión.
- 4) Un análogo de sustrato, como una molécula de PrP<sup>c</sup> de distinta especie, puede retrasar la conversión porque actúa como un inhibidor competitivo.

**b. Modelo de polimerización nucleada por condensación no covalente:** el cambio conformacional está ligado a un equilibrio de asociación. Entre ambas conformaciones existen un equilibrio, pero la estabilización de la isoforma patológica ocurre a través de la formación de un núcleo que constituye la etapa lenta del proceso. Una vez constituido el núcleo va creciendo por adiciones sucesivas de nuevas moléculas. Dichos modelos se justifican en las tres variantes patológicas:

- **Patologías infecciosas:** resultado de la presencia de PrP<sup>Sc</sup> como catalizador del núcleo.
- **Patologías hereditarias:** por desestabilización de la estructura de PrP<sup>c</sup> o una estabilización de la estructura de PrP<sup>Sc</sup>, favoreciendo el estado patológico.
- **Patologías esporádicas:** surgirían por alteraciones metabólicas o bien mutaciones espontáneas que llevan a la formación de PrP<sup>Sc</sup>. Ambos fenómenos, podrían desencadenar la formación de PrP<sup>Sc</sup> y su autopropropagación, que se extendería al sistema nervioso central (SNC).

#### **La barrera de especie:**

La transmisión de priones entre distintas especies es un proceso al azar. Los priones sintetizados reflejan la secuencia del gen de la PrP del huésped. La barrera de especie manifiesta las restricciones de secuencia de un proceso molecular. La infección ocurre a través de un complejo PrP<sup>c</sup>-PrP<sup>Sc</sup>, cuya formación está gobernada por el grado de identidad de secuencia entre la proteína endógena y la exógena. La identidad en el segmento 96-167 es necesaria, pero insuficiente. Se postuló la existencia de un factor adicional o proteína X (chaperona) implicado en el reconocimiento de la región C-terminal (215-230) de PrP<sup>c</sup>.

#### **La variabilidad de los inóculos resulta en una multiplicidad conformacional:**

Uno de los aspectos más llamativos de los priones es su multiplicidad. Se aislaron distintos inóculos de priones que se diferencian en los tiempos de incubación y en el patrón de lesión del SNC. Las proteínas aisladas de cada inóculo son indistinguibles con respecto a la estructura primaria, pero difieren en el grado de glicosilación y en el tamaño del producto de la proteólisis. Estas diferencias son transmisibles por interacción directa en condiciones de desnaturalización parcial.

### Posible papel en el metabolismo del cobre y la defensa antioxidante:

La PrP<sup>c</sup> cumpliría funciones relacionadas con la defensa frente a los radicales libres. Sería capaz de secuestrar iones de cobre libres del medioambiente celular, mediante su asociación con superóxido dismutasas. La PrP<sup>c</sup> les proporcionaría el cobre que parece ser importante para mantener su conformación. Hay un dominio N-terminal flexible que contiene 4 repeticiones de octapéptidos de unión a cobre y un dominio C-terminal plegado que contiene 2 hojas  $\beta$  y 3 estructuras helicoidales  $\alpha$ . Dos sitios de glicosilación unidos a N están en los residuos 181-197 y el anclaje GPI está unido al residuo 231. Los epítomos de los anticuerpos anti-PrP 1E4-3F4 están localizados en los residuos 97 a 105 y 106 a 112, respectivamente.

En la **figura 8.3** se muestra en un diagrama de la estructura (derivada de la RNM) de las modificaciones postraduccionales de PrP<sup>c</sup> humana y epítomos de anticuerpos anti-PrP. La PrP humana madura contiene 209 aminoácidos.

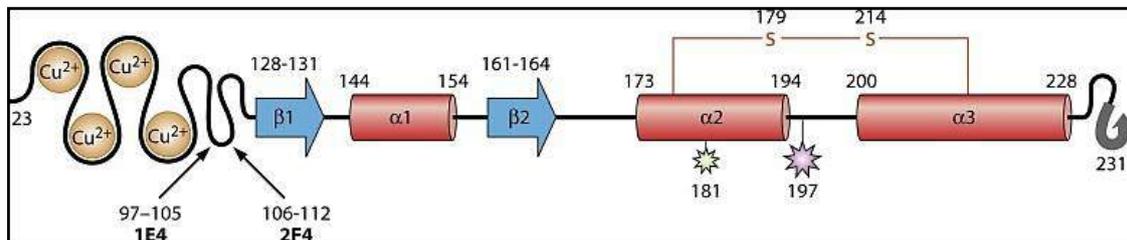


Fig. 8.3 Diagrama de las modificaciones postraduccionales de PrP<sup>c</sup> humana y epítomos de anticuerpos anti-PrP (web).

### Interacción con otras proteínas: supervivencia, diferenciación y transducción de señales:

Ciertas características estructurales de PrP<sup>c</sup> permitirían su interacción con otras proteínas. Entre los sitios potenciales para las interacciones se encuentran  $\alpha$ -hélices ubicadas en el centro de la molécula. PrP<sup>c</sup> es capaz de unirse a heparina, polianión sulfatado similar a los glicosaminoglicanos que forman parte de las *placas amiloides*.

Las moléculas de heparina secuestrarían PrP<sup>c</sup>, impidiendo que se una a los glicosaminoglicanos por competencia. PrP<sup>c</sup> también se une a la proteína NCAM (molécula de adhesión neuronal), al factor 2 relacionado a NF-E2 (Nrf2) (factor de transcripción), a la Bcl-2 (proteína antiapoptótica) y a la apolipoproteína E (ApoE) (proteína de membrana involucrada con Alzheimer). PrP<sup>c</sup> también se une a la laminina y el complejo laminina- PrP<sup>c</sup> favorece la neuritogénesis. La PrP<sup>c</sup> podría estar involucrada en el reconocimiento de ligandos y adhesión celular, mediante los cuales se disparan señales de proliferación y supervivencia celular.

### PrP<sup>c</sup> y transducción de señales:

La PrP<sup>c</sup> podría participar en vías de transducción de señales. La infección por priones afecta la función de canales de calcio. Se observó que en células infectadas y estimuladas con bradikina (estimulante de los canales de calcio), se presentó una menor respuesta en comparación a las células controles. Dicho péptido permite la activación de las quinasas Lyn y Syk que participan de una cascada de transducción, con liberación de calcio intracelular y activación de quinasas C y tirosín quinasas. También ocurre la activación de MAP quinasas (ERK-1 y 2). PrP<sup>c</sup> dispara la cascada de señales mediante el aumento del nivel de fosforilación de la tirosín quinasas fyn. Además, la unión de PrP<sup>c</sup> a la laminina dispara la cascada de cAMP y la liberación de calcio.

### Migración celular:

La PrP<sup>c</sup> en células endoteliales ubicadas en la barrera hematoencefálica se acumula en las uniones célula-célula y participa de la migración de monocitos de los tejidos periféricos hacia el cerebro.

### Biosíntesis de PrP<sup>c</sup> :

La PrP<sup>c</sup> es sintetizada por ribosomas asociados al retículo endoplásmico (RE). Al ser llevada a la luz del RE, se cliva el péptido señal N-terminal, se añade un núcleo de oligosacáridos, se forma un puente disulfuro y se adiciona el GPI. La proteína es transportada entonces hacia las vesículas del Golgi donde se procesa el oligosacárido, se agrega ácido siálico. Como resultado se obtiene la proteína madura PrP<sup>c</sup> que es transportada a la membrana plasmática donde queda anclada por medio del GPI (control Integral Proporcional Generalizado).

La cadena de oligosacáridos que se agrega inicialmente en el RE es sensible a la digestión con endoglicosidasa H. Esta cadena de oligosacáridos es modificada en el Golgi y queda como un oligosacárido complejo que contiene ácido siálico y resulta resistente a la endoglicosidasa H. La modificación experimental de la glicosilación de PrP<sup>c</sup> altera el transporte de la misma. La mutación de los 2 sitios de glicosilación existentes en el gen PRP o en la región N-terminal provoca el plegamiento anómalo de la proteína y su acumulación en un compartimento proximal al Golgi. En ausencia de inhibidores es posible encontrar pequeñas cantidades de PrP<sup>c</sup> no glicosilada en la membrana.

En conclusión, puede decirse que la PrP<sup>c</sup> tiene tendencia a adoptar la conformación de PrP<sup>Sc</sup> durante su biosíntesis y transporte, pero las cadenas de glicano que posee ayudan a impedir este cambio conformacional. La diferencia entre una cepa y otra es precisamente el patrón de glicosilación. Se detectó que parte de las moléculas de PrP<sup>Sc</sup> se encuentran en el interior celular, donde colocalizan con marcadores del Golgi, endosomas, lisosomas y membrana plasmática. En base a estos resultados, es evidente que la PrP<sup>Sc</sup> sigue las mismas vías de localización celular que la PrP<sup>c</sup>, pero también le permite acceder a la vía endocítica que la transporta a endosomas y lisosomas (fig. 8.4).

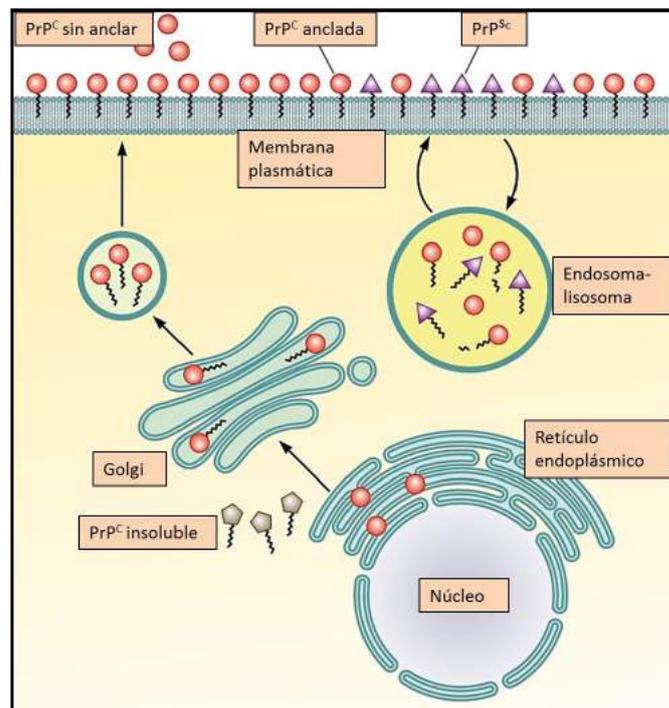


Fig. 8.4 Biosíntesis de proteínas priónicas (web).

### Procesamiento postraduccional de PrP<sup>c</sup>:

Una vez sintetizada, la PrP<sup>c</sup> es clivada en el ancla de GPI liberando parte de la proteína en el medio extracelular. La fosfolipasa de membrana plasmática sería la responsable de catalizar el corte del GPI. El otro clivaje consiste en el corte proteolítico de un segmento del 16 aa, muy conservado en las distintas especies que libera un péptido como un fragmento N-terminal de la proteína. Este clivaje ocurriría en

dominios ricos en colesterol presentes en la membrana plasmática. Ambos tipos de procesamiento ocurren en forma lenta en comparación con la vida media de PrP<sup>c</sup>, de modo que existe una población de PrP<sup>c</sup> en distintos estadios del procesamiento. Hay PrP<sup>c</sup> intactas unidas a membrana por GPI y PrP<sup>c</sup> libres en el espacio intercelular.

#### **Localización de PrP<sup>c</sup> en la célula y transporte:**

En las moléculas de PrP<sup>c</sup> ancladas a membrana, la unión a la misma consiste exclusivamente en el ancla de GPI y pueden liberarse por tratamiento con fosfolipasa C. En las neuronas, la PrP<sup>c</sup> es transportada por los axones hacia las terminaciones nerviosas. En estudios de ICQ combinada con microscopía se vio que la PrP<sup>c</sup> se encuentra en terminaciones nerviosas de bulbo olfatorio y estructuras límbicas, por lo que estaría relacionada con la sinapsis.

#### **El papel de las cavéolas y vesículas revestidas de clatrina:**

Muchos receptores celulares se ubican en dominios de la membrana plasmática recubiertos de clatrina (proteína oligomérica de alto PM con 3 cadenas pesadas y 3 cadenas livianas). La invaginación de la membrana endocitada origina *vesículas recubiertas de clatrina*. El segmento N-terminal de la PrP<sup>c</sup> es esencial para la endocitosis, ya que si se deletiona esta región, la internalización disminuye de modo considerable.

Se ha propuesto que la PrP<sup>c</sup> puede ser endocitada mediante un mecanismo alternativo mediante *cavéolas* (dominios de membrana con cierta invaginación), recubiertos de la proteína caveolina en lugar de clatrina. Estas estructuras están involucradas en la señalización celular y la captación de ligandos. Las neuronas que expresan PrP<sup>c</sup> y que no expresan caveolina son capaces de internalizar PrP<sup>c</sup>.

La PrP<sup>c</sup> de las neuronas se ubica en microdominios de membrana que poseen otras proteínas y cierta composición de lípidos. Estas regiones se denominan *lipid rafts* (balsas lipídicas) y es el modelo aceptado para la endocitosis de PrP<sup>c</sup> que involucra a estos dominios más que a la clatrina. La PrP<sup>c</sup> se asocia a los *lipid rafts* ricos en colesterol y glicoesfingolípidos, a través de la unión de su ancla de GPI con lípidos saturados resistentes a detergentes. El agrupamiento de PrP<sup>c</sup> en los rafts dispara el reclutamiento de moléculas de adhesión celular que promueven el crecimiento de las neuronas y funcionarían como microambientes favorables para la conversión de PrP<sup>c</sup> a PrP<sup>Sc</sup>.

#### **Topología de PrP<sup>c</sup> en la membrana plasmática:**

La topología de una proteína expresa su ubicación y orientación en el espacio y está determinada por su secuencia de aa. De esta manera, todas las moléculas de una misma proteína no sólo se sintetizan de la misma manera y tienen el mismo procesamiento sino que se ubican de la misma forma en el espacio. En el caso de PrP<sup>c</sup>, esto no se cumple.

Esta proteína posee 3 elementos de secuencia con función topogénica:

- a. El péptido señal N-terminal que la destina al RE.
- b. Un segmento de  $\alpha$ -hélice hidrofóbica.
- c. La secuencia señal para adición del GPI en el extremo C-terminal.

Por alguna razón desconocida, los elementos topogénicos fallan en determinar una única topología para PrP<sup>c</sup>. En condiciones normales, la población de moléculas de PrP<sup>c</sup> se divide en 3 subpoblaciones, cada una con una topología particular y se las puede denominar *isoformas topológicas*. Por lo general, cuando una proteína tiene más de un elemento topogénico, hay secuencias de señal fuertes y débiles. En el caso de PrP<sup>c</sup> dicha secuencia débil sería la región hidrofóbica, predominando la secuencia del GPI. Dicha región hidrofóbica funciona como señal transmembrana débil, se pliega de una forma que esconde los aa hidrofóbicos y resulta bastante estable en esa forma, por lo que no se inserta en la membrana.

### **Las isoformas topológicas de PrP<sup>c</sup>:**

Una forma de secreción denominada secPrP<sup>c</sup> es la isoforma mayoritaria y se trata de la PrP<sup>c</sup> clásica anclada por GPI del lado extracelular de la membrana plasmática. Esta isoforma es transportada en vesículas de secreción a la superficie exterior celular donde queda anclada a través del GPI en dominios de membrana: cavéolas o vesículas recubiertas de clatrina. Una vez allí, son liberadas al espacio extracelular por escisión del GPI, mientras que la mayoría es internalizada en el compartimiento endocítico. Existe otra forma transmembrana con el C-terminal del lado luminal del RE y el N-terminal del lado citosólico: CTMPrP<sup>c</sup>.

La isoforma secPrP<sup>c</sup> se considera normal y *no produce neurodegeneración*. En cambio, CTMPrP<sup>c</sup> es una proteína transmembrana que se acumula en el Golgi y se comporta como un *intermediario neurotóxico*.

Existen mutaciones en el gen PRP que favorecen la capacidad de PrP<sup>c</sup> de adoptar la forma CTMPrP<sup>c</sup> que se asocian a encefalopatías espongiformes. Por ejemplo, una mutación denominada prp A117V produce la enfermedad Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y presenta aumento de la concentración de CTMPrP<sup>c</sup>.

Otras mutaciones que afecten otras regiones de la proteína también pueden resultar en la síntesis de PrP<sup>c</sup>. Asimismo, variaciones en el ambiente celular pueden estabilizar alguna de las formas topológicas, favoreciendo la aparición de una encefalopatía espongiforme esporádica en ausencia de mutaciones en el gen.

El mecanismo responsable de originar las isoformas topológicas es desconocido. Según un modelo, el primer paso es la translocación del péptido de PrP<sup>c</sup>. Una vez dentro del RE, la población inicial de PrP<sup>c</sup> que era homogénea es particionada en 2 subpoblaciones: una formada por PrP<sup>c</sup> con extremo N-terminal y otra con el terminal del lado luminal del RE. La síntesis prosigue y cuando aparece la porción hidrofóbica de PrP<sup>c</sup> se produce un segundo evento de partición que separa la subpoblación de PrP<sup>c</sup> con N-terminal luminal en forma transmembrana (NTMPrP<sup>c</sup>) y forma secPrP<sup>c</sup>. De esta manera, el grado de plegamiento es tal que queda desfavorecida la inserción a la membrana y se obtiene la forma secPrP<sup>c</sup>.

Si en cambio, la proteína se empieza a translocar cuando se está sintetizando la región hidrofóbica, las chaperonas no tienen tiempo de plegar tanto al péptido de PrP<sup>c</sup> y se establece una competencia entre el segmento hidrofóbico y la región N-terminal de la proteína. Si gana la región hidrofóbica, se obtiene la forma transmembrana NTMPrP<sup>c</sup>, de lo contrario se obtiene secPrP<sup>c</sup>. En el caso de la forma CTMPrP<sup>c</sup>, como tiene el extremo C-terminal del lado del lumen del RE y el N-terminal del lado contrario, el segmento hidrofóbico no puede competir con el N-terminal, entonces gana y se inserta en la membrana, obteniéndose la forma transmembrana CTMPrP<sup>c</sup>.

### **Modelos para la propagación de PrP<sup>c</sup>:**

El proceso de propagación del prion es un *proceso exponencial* que se inicia con la interacción de la PrP<sup>c</sup> exógena con alguna forma de PrP<sup>c</sup> parcialmente desnaturalizada. La presencia de PrP<sup>c</sup> es necesaria para que PrP<sup>Sc</sup> se propague. Esta es la base de la barrera de especie que existe para la transmisión de priones de una especie a otra.

#### **a. Modelo del replegamiento de PrP<sup>c</sup>:**

La aparición de una molécula de PrP<sup>Sc</sup> cataliza la conversión de las moléculas de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup>. La PrP<sup>c</sup> se desnaturaliza parcialmente y luego vuelve a plegarse bajo la influencia de PrP<sup>Sc</sup>, tomando la conformación de ésta. La PrP<sup>c</sup> actuaría como molde en esta reacción, asistida por chaperonas. Las moléculas de PrP<sup>Sc</sup> pueden actuar como molde para convertir más moléculas de PrP<sup>c</sup>.

La reacción de conversión según este modelo ocurre mediante un mecanismo similar al de las reacciones catalizadas de modo enzimático:

- 1) PrP<sup>c</sup> se comporta como sustrato y PrP<sup>Sc</sup> es el producto de la reacción.
- 2) La velocidad de la reacción depende de la concentración del sustrato.
- 3) PrP<sup>Sc</sup> exógena regula la conversión.

4) La presencia de análogos del sustrato, ej.: moléculas de PrP<sup>c</sup> provenientes de distinta especie, actuarían como inhibidores competitivos.

La reacción entre una molécula de PrP<sup>Sc</sup> con una de PrP<sup>c</sup>, da 2 moléculas de PrP<sup>Sc</sup>. Cada una se une a una molécula de PrP<sup>c</sup> con lo cual se obtienen 4 moléculas de PrP<sup>Sc</sup> y así sucesivamente. De esta forma la cantidad de PrP<sup>Sc</sup> crece exponencialmente (fig. 8.5).

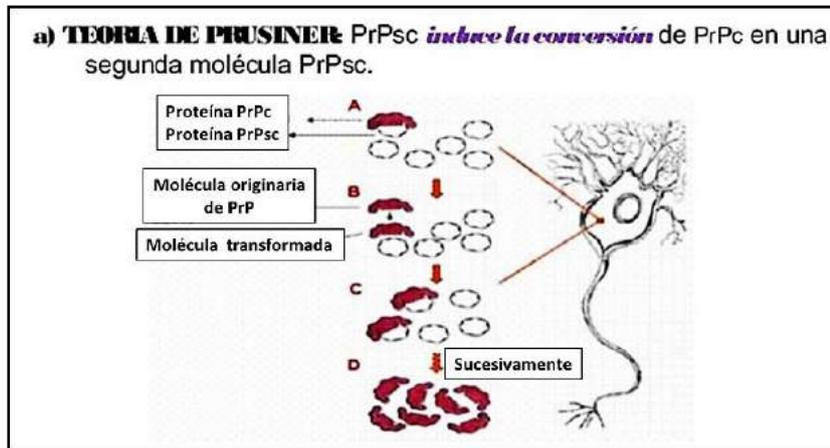


Fig. 8.5 Teoría de repliegamiento (slideshare).

### b. Modelo de la semilla:

PrP<sup>c</sup> y PrP<sup>Sc</sup> se hallan en equilibrio, con la formación PrP<sup>c</sup> favorecida. La forma patológica PrP<sup>Sc</sup> se estabiliza mediante su agregación. La velocidad de asociación de las moléculas de PrP<sup>Sc</sup> es muy lenta y está desfavorecida, pero una vez que se forma un núcleo, actúa como semilla en la polimerización con lo cual la velocidad de unión de más moléculas de PrP<sup>Sc</sup> aumenta. El sistema se desplaza hacia la formación de más PrP<sup>Sc</sup> (fig. 8.6).

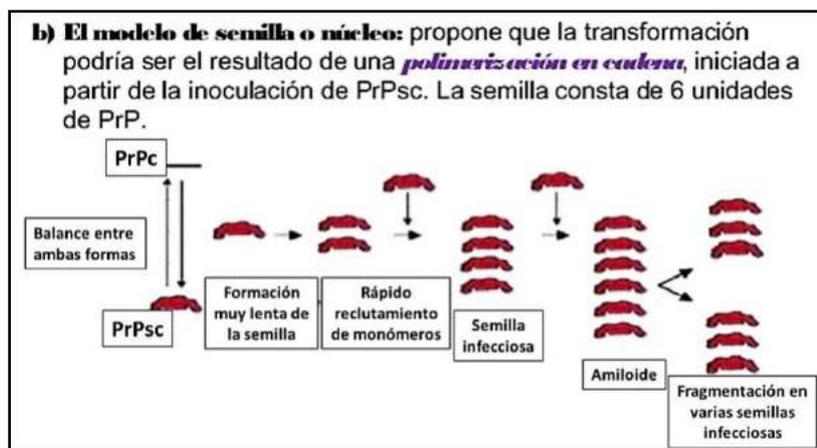


Fig. 8.6 Teoría de la semilla (slideshare).

### c. Conversión preventiva por barrera de energía: (fig. 8.7)

Bajo ciertas circunstancias PrP<sup>c</sup> modifica su nivel energético para lograr estabilidad y provoca un cambio en su configuración tridimensional que la hace insoluble y resistente a la degradación de proteasas.

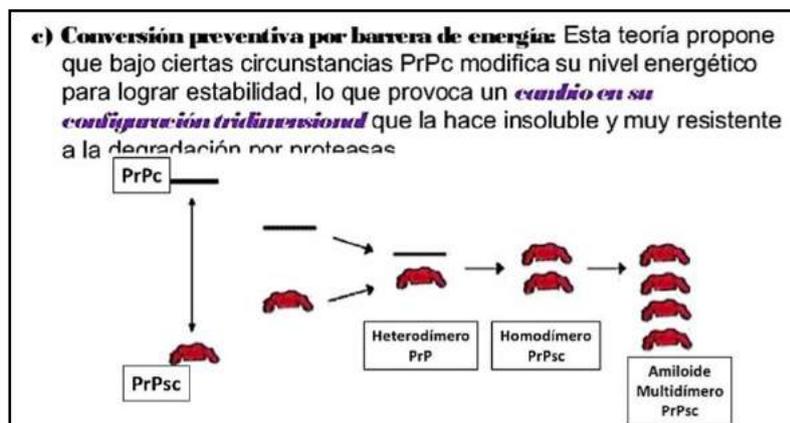


Fig. 8.7 Conversión preventiva por barrera de energía (slideshare).

Los modelos justifican las 3 variantes que existen de las enfermedades producidas por priones: infecciosas, familiares y esporádicas.

- *Patologías infecciosas:* serían el resultado de la presencia de PrP<sup>Sc</sup> exógena, que cataliza la conversión de PrP<sup>c</sup> según el modelo de replegamiento o altera el equilibrio a favor de sí misma, según el modelo de polimerización nucleada.

- *Patologías hereditarias:* ocurre una desestabilización de la estructura de PrP<sup>c</sup> o una estabilización de la estructura de PrP<sup>Sc</sup>, favoreciendo la población del estado patológico.

- *Enfermedades esporádicas:* podrían surgir por alteraciones metabólicas o bien mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrP<sup>Sc</sup>.

#### Las chaperonas intervienen en la conversión de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup> en forma positiva o negativa:

Se observó que ciertas chaperonas son capaces de favorecer la conversión de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup> en presencia de PrP<sup>Sc</sup> exógena. En ausencia de chaperonas, la conversión es lenta e ineficiente. Otras chaperonas interfieren con la reacción mediante la unión a PrP<sup>c</sup>. En este caso, la unión de la chaperona estabiliza una conformación de PrP<sup>c</sup> que no resulta favorable a la interacción con PrP<sup>Sc</sup>. Esto constituye un sistema de defensa de la célula infectada y es por ello que las proteínas priónicas presentan tiempos de incubación tan prolongados.

#### La barrera de especie:

Lo que se conoce como la *barrera de especie* se manifiesta como un período de incubación más prolongado que lo esperado al pasar de una especie a otra. Los priones sintetizados *de novo* reflejan la secuencia del gen PRP del huésped. La barrera de especie sería la manifestación de las restricciones de secuencia a nivel molecular. Así, la infección ocurre a través de un complejo PrP<sup>c</sup>-PrP<sup>Sc</sup>, cuya formación está gobernada por el grado de identidad de secuencia entre la proteína endógena y la exógena. La identidad en el segmento 96-167 es necesaria, pero insuficiente. La interacción de PrP<sup>c</sup> con la chaperona es más eficiente cuando ambas son de la misma especie.

#### La existencia de distintas cepas de priones:

Una de las características de los priones es la existencia de múltiples cepas que se diferencian en los tiempos de incubación y en los patrones de lesión del sistema nervioso. Todas las cepas de PrP<sup>Sc</sup> tienen la misma secuencia de aa, pero se diferencian en el patrón de glicosilación y en el tamaño de los fragmentos que se originan cuando son incubadas con proteasas. Las características propias de cada cepa de PrP<sup>Sc</sup> son transferibles a PrP<sup>c</sup>.

Además, para que la conversión ocurra, la secuencia de aa de PrP<sup>c</sup> no sólo debe ser lo más similar posible a la de PrP<sup>Sc</sup>, según el postulado de la barrera de especie, sino que el patrón de glicosilación también

debe coincidir. El hecho de que las distintas cepas de priones produzcan distintos patrones de lesiones cerebrales permite distinguirlas y tiene valor diagnóstico. Mediante análisis computarizado de imágenes de cortes de tejido se puede distinguir cada cepa, pues el patrón de lesiones funciona como un sello de identidad.

#### **Métodos de inactivación de priones:**

Muchas de las características biológicas de los priones son similares a las de los virus. Sin embargo, se distinguen de los mismos en la marcada resistencia que presentan frente a los agentes inactivantes como el calor y las radiaciones. Dicha resistencia frente a la mayoría de los agentes inactivantes que se utilizan contra virus y bacterias plantea un grave problema a la hora de decidir qué procedimientos pueden asegurar la destrucción de la infectividad.

#### **Características físicoquímicas y biológicas de los priones PrP<sup>Sc</sup>:**

##### *Propiedades físico-químicas:*

- Filtrables (tamaño de poro: 0.22  $\mu\text{m}$ ).
- No presentan estructuras de partículas (como los virus) definidas al microscopio electrónico.
- Resisten a: autoclavado, formol, radiaciones, etanol, agua oxigenada, nucleasas y son parcialmente resistentes a proteasas.

##### *Propiedades biológicas:*

- Prolongado período de incubación.
- No inducen respuesta inmune en el huésped infectado.
- Existencia de cepas.
- Composición proteica exclusivamente: proteína del prion (PrP).
- Presentan barrera de especie.
- Los procedimientos que logran reducir el título de la infectividad a valores razonables incluyen: hipoclorito de sodio 10% (1 hora), hidróxido de sodio 2 M, permanganato de potasio 0,002 M, fenol 90%, autoclavado a 134°C, 30 min, cloroformo, éter, acetona y urea 6 M.

Los procedimientos mencionados aseguran la disminución de la infectividad de materiales contaminados por priones, pero aun así existen evidencias de que materiales sometidos a una temperatura de 600°C, a la cual la materia orgánica ya se ha descompuesto, conservan restos de infectividad. Parece que debido a la carbonización de la materia orgánica a esa temperatura, se podrían formar “moldes” de carbón sobre las moléculas de PrP<sup>Sc</sup> y esos moldes serían los que inducirían a PrP<sup>c</sup> a plegarse de manera incorrecta.

## Referencias

- Aguzzi A et al. Progress and problems in the biology, diagnostics and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest* 53-160, 2004.
- Alvin S. Das, Wen-Quan Zou. Prions: Beyond a Single Protein. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul; 29(3):633-658, 2016.
- Anderson RGW. Plasmalemmal caveolae and GPI-anchored membrane proteins. *Curr Opin Cell Biol* 5:647-652, 1993.
- Arnold JE et al. The abnormal isoform of the prion protein accumulates in late endosome- like organelles in scrapie-infected mouse brain. *J Pathol* 176:403-411, 1995.
- Brown DR, Besinger A. Prion expression and superoxide dismutase activity. *Biochem J* 334: 423-429, 1998.
- Budka et al. Tissue Handling in Suspected Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Other Human Spongiform Encephalopathies. *Brain Pathology* 5:319-322, 1995.
- Caughey BW et al. Secondary structure analysis of the scrapie-associated protein PrP 27-30 in water by infrared spectroscopy. *Biochemistry* 30:7672-7680, 1991.
- Colling SB et al. Hippocampal slices from prion protein null mice: disrupted Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> currents. *Neurosci Lett* 209:49-52, 1996.
- Collinge J et al. Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 370:295-297, 1994.
- De Armond SJ et al. Selective neuronal targeting in prion disease. *Neuron* 19:1337-1348, 1997.
- Edenhofer F et al. Prion protein PrP<sup>C</sup> interacts with molecular chaperones of the HSP 60 family. *J Virol* 70: 4724-4728, 1996.
- Gao C et al. Recombinant Neural Protein PrP<sup>C</sup> Can Bind with Both Recombinant and Native Apolipoprotein E. *Acta Biochim Biophys*, 2006.
- Gauczynski S et al. The 37-kDa/67-kDa laminin receptor acts as the cell-surface receptor for the cellular prion protein. *EMBO J.* 20(21):5863-75, 2001.
- Graner E et al. Cellular prion protein binds laminin and mediates neuritogenesis. *Brain Res Mol* 76(1):85-92, 2000.
- Harbi D, Harrison PM. Clasificación de prion y prion-como fenómenos. *Prion* 8(2):161-165, 2014.
- Jifeng Bian J et al. Prion replication without host adaptation during interspecies transmissions. *Proc Natl Acad Sci USA* 114(5):1141-1146, 2017.
- Lin MC et al. Channel formation by a neurotoxic prion protein fragment. *J Biol Chem* 272: 44-47, 1997.
- Lledo P et al. Mice deficient for prion protein exhibit normal neuronal excitability and synaptic transmission in the hippocampus. *PNAS* 93:2403-2407, 1996.
- Martins V et al. Insights into the physiological function of cellular prion protein. *Braz J Med Biol Res* 34:585-595, 2001.
- Martins V, Brentani R. The biology of the cellular prion protein, 2002.
- Mastrianni et al. Insomnia in Prion Diseases: Sporadic and Familial. *The New England J Med* 340:1675-1677, 1999.
- Meier P et al. Soluble dimeric prion protein binds PrP(Sc) in vivo and antagonizes prion disease. *Cell* 113:49-60, 2003.
- Moser M et al. Developmental expression of the prion protein gene in glial cells. *Neuron* 14:509-517, 1995.
- Nizhnikov AA et al. Priones, amiloides y ARN: piezas de un rompecabezas. *Prion* 10(3): 182-206, 2016.
- Prusiner SB et al. Prion protein biology. *Cell* 93:337-348, 1998.
- Prusiner SB, Neurodegeneration in Humans Caused by Prions. In *Neurology-From Basics to Bedside West j Med* 161:264-272, 1994.

- Prusiner SB. Neurodegenerative diseases and prions. *Engl J Med*, 344 (20):1516-1526, 2001.
- Prusiner SB. Prions. *PNAS* 95: 13363-13383, 1998.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Nat Acad Scie USA*. 95(23):13363-83, 1998.
- Rieger R et al. The human 37-kDa laminin receptor precursor interacts with the prion protein in eukaryotic cells. *Nature Med* 3: 1383-1388, 1997.
- Rodriguez A et al. Increased expression of water channel aquaporin 1 and aquaporin 4 in CreutzfeldtJakob disease and in bovine spongiform encephalopathy-infected bovine-PrP transgenic mice *Acta Neuropathol* 112(5):573-85, 2006.
- Sakudo A et al. Fundamentals of prions and their inactivation (Review). *Int J Mol Med* 27(4): 483-489, 2011.
- Schmitt-Ulms G et al. Binding of neural cell adhesion molecules (N-CAMs) to the cellular prion protein. *J Mol Biol* 14;314(5):1209-25, 2001.
- Scialò C et al. Prion y prion proteína - como cepas: Descifrando la base molecular de la heterogeneidad en la neurodegeneración. *Virus* 11(3):261, 2019.
- Shyng SL et al. A glycolipid-anchored prion protein is endocytosed via clathrin-coated pits. *J. Cell Biol.* 125:1239-1250, 1994.
- Shyng SL et al. A prion protein cycles between the cell surface and an endocytic compartment in cultured neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 268:15922-15928, 1993.
- Shyng SL et al. The Nterminal domain of a glycolipid-anchored prion protein is essential for its endocytosis via clathrin-coated pits. *J Biol Chem* 270:14793-14800, 1995.
- Soo Jung Kim, Ramanujan Hedge. Cotranslational partitioning of nascent prion protein into multiple populations at the translocation channel. *Mol Biol Cell* 13:3775-3786, 2002.
- Stewart R, harris D. A transmembrane form of the prion protein is localized in the Golgi apparatus of neurons. *J Biol Chem* 280(16):15855-15864, 2005.
- Taylor DR, Hooper M. The prion protein and lipid rafts. *Mol Membr Biol* 23(1):89-99, 2006.
- Vargas AM et al. Encefalopatías espongiformes transmisibles. Bases moleculares, diagnóstico y perspectivas terapéuticas. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 18071 España.
- Viegas P et al. Functional expression of the prion protein prpc by brain endothelial cells: a role in trans-endothelial migration of human monocytes. *J Cell Scie* 119, 4634-4643, 2006.
- Weismann C et al. Transmission of prions. *PNAS* 99:16368-16383, 2002
- Wickner R et al. Prions: proteins as genes and infectious entities. *Genes Dev* 18: 470-485, 2004.

**CAPÍTULO 9**  
**ENFERMEDADES PRIÓNICAS**

### Enfermedades priónicas:

*Prusiner al recibir el premio Nobel 1997 dijo: “La proteína prion (PrP) fue encontrada en mi laboratorio y al año siguiente su secuencia de aminoácidos fue determinada por Leroy Hood. Con este conocimiento, siguieron estudios de biología molecular, con una explosión de nueva información. Colaboré con Charles Weissmann en la clonación molecular del gen que codifica la proteína prion (PrP) y con George Carlson y David Kingsbury en ligar el gen de la PrP al control del tiempo de incubación del scrapie en ratones. A pesar de la fuerte convicción de muchos, ningún ácido nucleico fue encontrado. Las enfermedades priónicas pueden presentarse como desórdenes genéticos, infecciosos o esporádicos, todos los cuales involucran modificación de la proteína prion (PrP), una constituyente de las células normales de los mamíferos. Las priones están desprovistas de ácido nucleico y parecen estar compuestas exclusivamente de la isoforma de PrP designada PrP<sup>Sc</sup>. La normal, PrP celular, designada como PrP<sup>C</sup>, se convierte en PrP<sup>Sc</sup> a través de un proceso en que una porción de su estructura helicoidal y de plegamiento sufre una transición estructural, con profundos cambios en las propiedades físico-químicas de la PrP. La secuencia aminoácida de la PrP<sup>Sc</sup> corresponde a la codificada por el gen PrP del huésped mamífero en el cual se replica finalmente. En contraste con los patógenos que tienen un genoma de ácido nucleico que codifica propiedades cepa-específicas en genes, las priones encriptan estas propiedades en la estructura terciaria de la PrP<sup>Sc</sup>. Estudios transgénicos argumentan que la PrP<sup>Sc</sup> actúa como una matriz sobre la cual PrP<sup>C</sup> se reforma en una naciente molécula de PrP<sup>Sc</sup> a través de un proceso facilitado por otra proteína”.*

Esto no fue el final de esta fantástica historia, ya que la investigación en neurociencia ha encontrado proteínas *prion-like* jugando un importante papel en la génesis de la memoria a largo plazo.

### Enfermedades priónicas:

**En animales:** scrapie de ovejas y cabras, encefalopatía espongiforme bovina, encefalopatía transmisible del visón, enfermedad de desgaste de venados y alces, encefalopatía espongiforme felina y encefalopatía de ungulados exóticos. En 1986, se identificó por primera vez la **encefalopatía espongiforme bovina** (EEB) en el Reino Unido, afectando a más de 155.000 de estos rumiantes, causada por la ingesta de alimentos enriquecidos con carcasas de vaca. En 1996, el comité de expertos que asesora al gobierno del Reino Unido, emite un informe que va a desencadenar la matanza de todos los rebaños del país, el bloqueo europeo a la exportación de carne británica. Se pudo determinar que esta singular enfermedad vacuna era transmisible al ser humano, basándose en la aparición de 10 casos en adultos jóvenes de una nueva variante de la ECJ.

Las prionopatías son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas producidas por el acúmulo de una isoforma anormal de la proteína priónica celular (PrP<sup>C</sup>). Se clasifican en **adquiridas, hereditarias y esporádicas**. Aunque son muchas las características clínicas, evolutivas y anatomopatológicas que las diferencian, todas ellas tienen en común un curso desfavorable y un pronóstico fatal (**cuadro 9.1**).

Cuadro 9.1:

Enfermedad	Clínica	Comienzo	Duración	Anatomía patológica
Kuru	ataxia demencia	40 años (29-60)	3-12 m	placas kuru
Enfermedad de Creutzfeldt - Jacob (ECJ)	demencia piramidalismo mioclonías ECG peculiar	60 años (17-83)	<12 m	espongiosis
Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob familiar (ECJf)	demencia ataxia mioclonías	< 60 años (20-80)	1-5 años	espongiosis
Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob variante (ECJv)	alt. conductual parestias demencia	28 años (14-53)	18 m	espongiosis placas afectación subcortical
Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS)	ataxia demencia tardía	< 60 años (20-60)	2-6 años	placas gliosis espongiosis
Insomnio familiar fatal (IFF)	insomnio ataxia demencia	35-55 años	1,5 años	gliosis talámica espongiosis

### 1. Kuru:

Tiene una incidencia del 1%, en tanto que 50% de todas las muertes entre los *fore* se deben al kuru. El desarrollo del kuru es lento y su período de incubación puede durar hasta 30 años. Si bien todos los pacientes fallecieron al cabo de un año, el desarrollo normal de la enfermedad suele tomar sólo entre 3 y 6 meses, muriendo la inmensa mayoría de los pacientes en el curso del tercer mes. Los *fore* se comían a los muertos no porque tuvieran hambre o fueran caníbales, sino a fin de conservar la fuerza vital del fallecido, para lo cual los hombres se alimentaban de las manos y los pies del cadáver, en tanto que las mujeres y niños se comían el resto del cuerpo, especialmente el cerebro, estando por ello más expuestos al contagio, ya que en este órgano residía el agente infeccioso.

Los esfuerzos por terminar con el canibalismo se iniciaron en 1957, concluyendo la práctica en 1985, luego que 10% del pueblo muriera por su causa. De esta manera llegó la extinción del kuru, aunque pueden aparecer casos tardíos, considerando que el período de incubación puede llegar a décadas.

### 2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ):

**a. Esporádica (ECJes):** es la más común de las enfermedades priónicas y tiene una incidencia de un caso por millón al año. El fenotipo es variable pero se caracteriza por una demencia progresiva que lleva a la muerte en menos de 1 año. Los síntomas iniciales son déficit cognitivo, alteraciones del sueño y de la conducta. La presencia de ondas trifásicas en el EEG ha sido incluida en los criterios diagnósticos. Edad media de presentación: 61.5 años. Todos los casos eran esporádicos, confirmados por PrPSc positiva, sin mutaciones patogénicas en el gen PRNP, con historia familiar negativa y sin exposición a contaminantes por priones conocidos.

**Etiología:** se desconoce, aunque una de las hipótesis incluye mutaciones somáticas en el gen PRNP 34.

#### **b. Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob iatrogénica (ECJi):**

La transmisión accidental de ECJ a humanos se informó por primera vez en un trasplante de córnea. Después también se ha visto transmisión por implante de electrodos encefalográficos contaminados, intervenciones quirúrgicas y administración de hormona de crecimiento y gonadotropinas humanas de hipófisis contaminadas.

### c. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob nueva variante (ECJv):

Esta variante se distingue de otras enfermedades priónicas adquiridas en que representa el único ejemplo de infección que atraviesa la barrera de especies, de bovinos a humanos.

**Etiología:** el agente infeccioso es un prión *bovine spongiform encephalopathy* (BSE) y en humanos se presenta en homocigotos para metionina en el codón 129 que tienen el tipo 2 de PrP<sup>Sc</sup>. En la RNM se ha encontrado en T2 una señal en el tálamo posterior que se presenta en promedio del 75% de los pacientes. Se ha comprobado que esta variante puede ser transmisible por transfusión sanguínea. Tiene inicio mucho más temprano (19-39 años) en contraste a la variante esporádica (55-70 años). Al inicio hay alteraciones psiquiátricas, síntomas sensitivos, ataxia y eventualmente produce demencia. En el cerebro se observan placas de amiloide formadas con PrP rodeadas por vacuolas. Período de incubación: varios años. El 10 al 15% de los casos de enfermedades priónicas son hereditarias y presentan una forma de herencia autosómica dominante con diferentes mutaciones en el gen de la proteína prion. Pueden ser mutaciones puntuales que permiten la sustitución de un aa por otro, o producen un codón o son inserciones adicionales de octapéptidos repetidos. Se han descrito cerca de 30 mutaciones diferentes, algunas se asocian con un tipo clínico particular y otros se asocian con fenotipos clínicos.

### d. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf)

El gen PRNP tiene una región inestable de 5 variantes de octapéptidos en codificadas entre los codones 51 y 91. La mutación más común encontrada en todo el mundo para ECJf es la E200K. Se estudiaron haplotipos de 62 familias originarias de 11 poblaciones: Se encontró que los libaneses, tunecinos, italianos, chilenos y españoles compartían un haplotipo sugiriendo que en estas poblaciones la mutación tenía un origen común, quizás español. En 1992, se informó que si en el mismo cromosoma estaba la mutación asp-178-asn (D178N) y el alelo V129 se producía ECJf, pero si la mutación D178N estaba acoplada con M129, se producía *insomnio familiar fatal*.

**Anatomía patológica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob:** se detecta la presencia de la PrP<sup>Sc</sup> mediante IHQ. Presenta pérdida neuronal, espongiosis difusa (más marcada en corteza frontal, temporal, occipital) y gliosis reactiva en corteza cerebral y cerebelosa. Hay degeneración vacuolar en ganglios basales y tálamo (**fig. 9.1**).

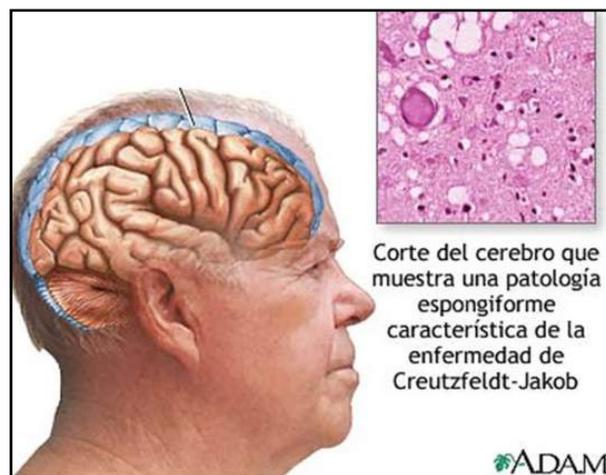


Fig. 9.1 Corte de cerebro en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ADAM).

**Forma clásica o esporádica de ECJ:** hay atrofia de localización variable y pigmentación ocre de la corteza cerebral/cerebelosa por lipofusina. El hipocampo está respetado. Excepto en la forma panencefalopática la sustancia blanca no está dañada. Hay espongiosis, gliosis y pérdida neuronal. La espongiosis suele ser transcortical o de capas profundas. Las vacuolas (20-200  $\mu\text{m}$ ) están en neuropilo y somas neuronales (**fig. 9.2**)

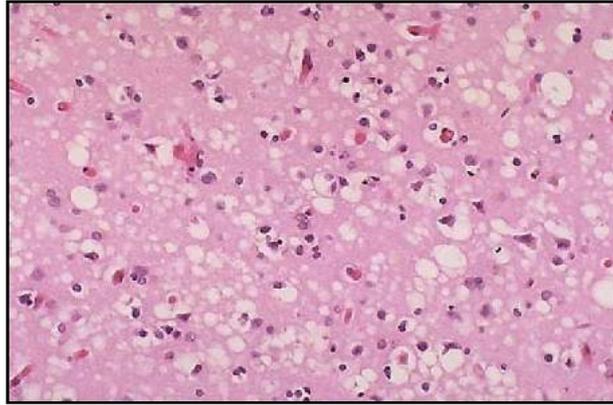


Fig. 9.2 Histopatología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (T. Tuñón).

**Neuroimágenes:** imagen donde se observa compromiso de la corteza frontal, parietal, occipital y el área insular (**fig. 9.3**).

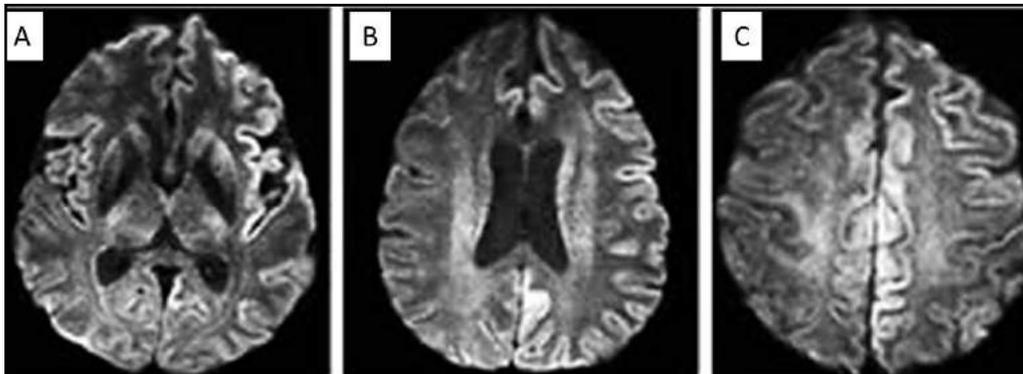


Fig. 9.3 Neuroimagen en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Scielo).

(A) PET-FDG muestra hipometabolismo talámico bilateral y hemisférico izquierdo.  
 (B) FLAIR sin alteraciones relevantes. (C) Aumento de señal en tálamo dorsomedial bilateral en secuencias de difusión.

En las **figuras 9.4-9.5** se muestran neuroimágenes:

ECJf: (A) PET-FDG: hipometabolismo de la región talámica y ganglios de la base de predominio hemisférico derecho con compromiso de caudado bilateralmente.

vECJ. (A) PET-FDG: hipometabolismo talámico bilateral y hemisférico izquierdo. (B) FLAIR sin alteraciones relevantes. (C) Aumento de señal en tálamo dorsomedial bilateral en secuencias de difusión.

eECJ. (A) PET-FDG: hipometabolismo en núcleos caudado, tálamo y región anterior del putamen. Hipometabolismo región del polo anterior y frontal dorso-medial de predominio izquierdo. (B) Hiperintensidad en la rodilla de la cápsula interna izquierda y ganglios de la base bilateralmente en secuencias FLAIR. (C) Hallazgos similares en secuencias de difusión con hiperintensidad también en tálamo y córtex cingular.

eECJ (subtipo MM2). (A) PET-FDG muestra disminución generalizada de la actividad cortical y de ambas regiones talámicas. (B) Hiperintensidad cortical bihemisférico de predominio izquierdo en secuencias FLAIR.

(C) Hallazgos similares en secuencias de difusión.

fECJ. (A) PET-FDG evidencia hipometabolismo de la región talámica y ganglios de la base de predominio hemisférico derecho con compromiso de caudado bilateralmente.

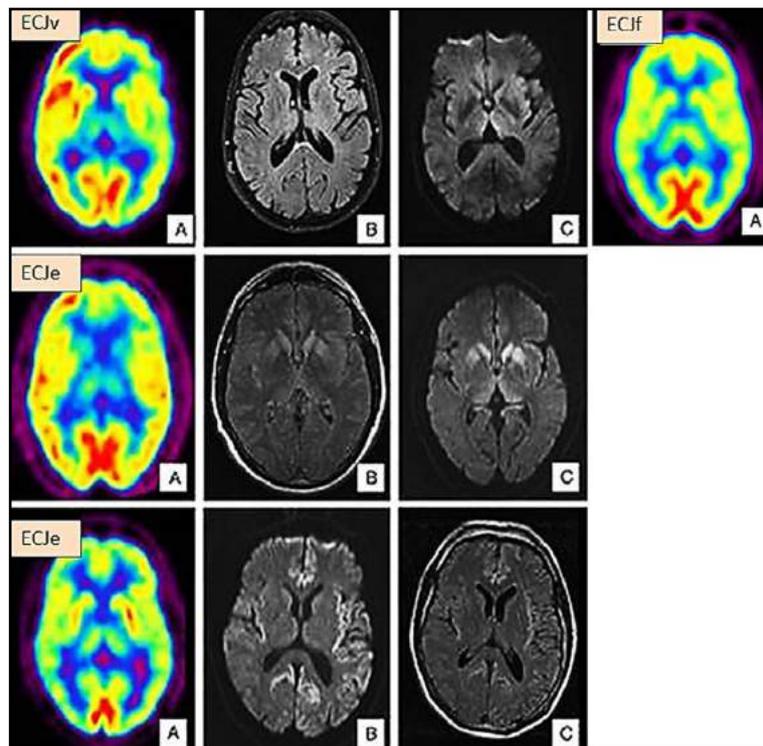


Fig. 9.4 Neuroimágenes en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Elsevier).

### 3. Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS):

En 1936, el neurólogo alemán J. Gerstmann y los neuropatólogos E. Straüssler e I. Scheinker informaron de “una curiosa enfermedad heredofamiliar del sistema nervioso central en una mujer joven adulta”, que se denominó síndrome de Gerstman-Straüssler-Scheinker (SGSS), cuando después se demostró que podía transmitirse a primates no humanos y se estableció que pertenecía a una variante de las encefalopatías humanas.

El SGSS se hereda en forma autosómica dominante y tiene una incidencia estimada de menos de 2 por 100 millones. Se inicia entre la 4ª a 6ª década de vida con una duración media de 5 años. Los hallazgos neuropatológicos son únicos en este síndrome y consisten en placas de PrP multicéntricas ampliamente distribuidas. El depósito amiloide se encuentra en el cerebro, pero en muchos casos también es abundante en la corteza cerebelosa. El depósito amiloide se acompaña de proliferación glial, cambios neuríticos y pérdida neuronal que produce varios grados de atrofia. La degeneración espongiiforme es un hallazgo inconstante. En algunos casos hay neurofibrillas indistinguibles de la enfermedad de Alzheimer en corteza cerebral y muchas subcorticales.

### 4. Insomnio familiar fatal (IFF):

Los trastornos del sueño son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en las enfermedades priónicas debido a que las alteraciones se originan en estructuras anatómicas como el tálamo que está implicado en la regulación del sueño. Es una enfermedad familiar rápidamente progresiva caracterizada por insomnio intratable, disautonomía y signos motores. El estudio patológico mostró atrofia cerebelosa selectiva de los núcleos talámicos antero-ventral y medio-dorsal. La enfermedad se caracteriza por inicio entre los 20-71 años y un curso corto de 6-13 meses o largo de 24-48 meses. Los hallazgos clínicos más importantes son: insomnio, aumento de la sudoración y salivación, constipación, impotencia, hiperten-

sión, taquicardia, taquipnea y fiebre moderada. Las manifestaciones motoras incluyen disartria, ataxia, signos piramidales y mioclonías. El déficit de atención y memoria al principio son mínimos, pero van progresando mientras que muchas funciones intelectuales complejas permanecen relativamente preservadas. Se demostró que es una enfermedad debida a una mutación en PRNP.

**Histopatología:** los hallazgos incluyen anomalías en tálamo y oliva bulbar inferior. Las alteraciones talámicas más destacables son pérdida de neuronas en los núcleos anterior y dorsomedial, asociada con astrogliosis. No hay espongiosis en tálamo aunque pueden encontrarse focos aislados en corteza cerebral y sustancia blanca subyacente a áreas límbicas. También puede haber espongiosis en la capa de células de Purkinje del cerebelo. Las olivas inferiores, en los núcleos principal y accesorio, muestran pérdida llamativa de neuronas y astrogliosis reactiva. Hay notable pérdida de células de Purkinje en cerebelo y menos marcada de células granulares. También se observa astrogliosis moderada de hipotálamo y sustancia gris peri-acueductal, en ganglios basales y mesencéfalo. Por tanto, a nivel neuropatológico, se puede considerar una degeneración tálamo-olivar con cambios corticales leves, especialmente límbicos, en relación con la duración de la enfermedad.

El estudio polisomnográfico es indispensable para el diagnóstico. Se han encontrado casos esporádicos en donde no hay mutación en el gen de la proteína prion.

#### **Comparación de las enfermedades priónicas con la enfermedad de Alzheimer (EA):**

Se han marcado semejanzas en lo que respecta al depósito de *proteína amiloide* en un grupo de enfermedades entre las cuales se encuentran la EA y las enfermedades priónicas, aunque las alteraciones proteicas estructurales en el orden del plegamiento son diferentes y disímiles en sus expresiones clínico-patológicas. El concepto de proteína amiloide infecciosa dentro del contexto de las enfermedades conformacionales con expresiones clínicas diversas pudiera ser importante, pues ello pudiera incluir lo que se llama *proteína priónica* en las enfermedades por priones o *proteína tau* en la EA.

Se han citado un grupo de las enfermedades causadas por el mal plegamiento de proteínas: demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, cada vez es más claro que formas de agregados de otras proteínas amiloidogénicas como  $\beta$ -amiloide, alfa sinucleína, proteínas Tau y superóxido dismutasa (SOD1), también pueden propagarse de célula a célula *in vitro* e *in vivo*, revelando una nueva característica patológica común de varias enfermedades neurodegenerativas por el mal plegamiento de proteínas. No obstante, es clara la distinción que debe hacerse entre la transmisión intercelular y la capacidad de infección, propia de los priones.

En conclusión, la adquisición del carácter infeccioso de una proteína celular pudiera deberse a cambios en su conformación relacionadas con aspectos ambientales y genéticos, tanto para la EA como en las enfermedades priónicas. La carencia de pruebas del carácter infecto-contagioso de la EA tal vez se deba a su largo período de latencia y a lo confuso de sus diferencias con otras formas de demencia.

Aunque la proteína *amiloide* es diferente en aspecto, tamaño, secuenciación o estructura, todas forman agregados fibrilares que muestran un marcado parecido en cuanto a morfología, estructura interna y a la presencia de proteínas llamadas serpinas. Los cambios de pH, temperatura o exposición a ciertos agentes químicos pueden producir rupturas y cambios en la proteína original para formar *proteína amiloide* y *estructuras fibrilares*. Su depósito produce enfermedades con deterioro cognitivo, trastornos conductuales, convulsiones y tienen un curso fatal. En la histopatología hay depósito de proteínas anormales en cuanto a su conformación y función, formación de *placas amiloides* y *ovillos neurofibrilares*. Se desconoce hasta qué punto la EA y las llamadas enfermedades priónicas representan un peligro en el orden epidemiológico-infeccioso. En el caso de las enfermedades priónicas como la ECJ, se invocan las mutaciones peptídicas de tal forma que se produce una estructura  $\beta$  plana que ha sido demostrada como infecciosa, la llamada *proteína priónica*. Cualesquiera que sean los mecanismos mediante los cuales estas proteínas se comportan como infecciosas, la no demostración del carácter contagioso de la EA hasta este momento, pudiera deberse al largo período de latencia que ocurre desde la adquisición de la proteína infecciosa hasta el desarrollo de los primeros síntomas o signos de la enfermedad.

## Referencias

- Ariza A. El patólogo ante las encefalopatías espongiiformes transmisibles. *Rev Esp Patol* 35:49-62, 2002.
- Ayuso T et al. Insomnio letal familiar: estudio clínico, neurofisiológico e histopatológico de dos casos. *Neurología* 21:414-20, 2006.
- Ayuso T et al. Patología del sueño en las enfermedades priónicas. *An Sist Sanit Navar Sanit* 30(Supl):135-41, 2007.
- Barash JA. Clinical features of sporadic fatal insomnia. *Rev Neurol Dis* 6:E87-93, 2009.
- Biacabe AG et al. H-type bovine spongiform encephalopathy. Complex molecular features
- Chiesa R et al. What is the neurotoxic molecule? *Neurobiol Dis* 8:743-763, 2001.
- Coulthart MB, Ances BM. Creutzfeldt-Jakob disease the search for definitive diagnostic tests continues. *Neurology Clinical practice* :99-101, 2015.
- Diring H. Propuesta de vínculo entre encefalopatías espongiiformes transmisibles del hombre y los animales. *Lancet* 346:1208-10, 1995.
- Forneer SA, Takada LT. Comparing CSF biomarkers and brain MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology Clinical practice* :116-125, 2015.
- Gadjusek DC et al. Transmisión experimental de un síndrome tipo kuru a chimpancés. *Nature* 209:704-9, 1966.
- Gambetti P et al. CJD esporádica y familiar: clasificación y caracterización. *Br Med Bull* 66(1):213-39, 2003.
- Gimeno AA. Las enfermedades del futuro: el reto de los priones, 2001.
- Kandel ER. En busca de la memoria. El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. Katz Editores, 5ª Ed. Buenos Aires, 2013.
- Karch A et al. Cerebrospinal fluid tau levels are a marker for molecular subtype in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiology of aging* :1964-1968, 2015.
- Kepe V et al. PET of Brain Prion Protein Amyloid in Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease.
- Konaka K et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of a patient with Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Neuroradiol* 42:662-665, 2000.
- Konno S et al. Familial Creutzfeldt-Jakob Disease with a codon 200 mutation presenting as thalamic syndrome: diagnosis by single photon emission computed tomography using (99m)Tc-ethyl cysteinat dimer. *Intern Med* 47:65-67, 2008.
- Krasnianski A et al. Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 63:876-880, 2006.
- Landott H et al. Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 66:1418-24, 2006.
- Lodi R et al. Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain* 132:2669-2679, 2009.
- Lundmark K et al. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:6979-84, 2002.
- Lupi O et al. An emerging concept of prion infections as a form of transmissible cerebral amyloidosis. *Prion* 1:223-7, 2007.
- McKintosh E et al. J Prion diseases. *Journal of Neurovirology* 9:183-93, 2003.
- Meissner IM et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 65:1544-1550, 2005.
- Meissner B et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 63: 450-56, 2004.
- Mena M et al. The multiple mechanisms of amyloid deposition. The role of parkin. *Prion* 3:5-11, 2009.

- Mora FJ. Cuestiones sobre las enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 31(2):129-70, 2000.
- Narang IT. Origin and implications of bovine spongiform encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med* 211:306-22, 1996.
- Okamura Y et al. In vivo detection of prion amyloid plaques using (11C) BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:934-941, 2010.
- Patterson WJ, Painter MJ. Bovine spongiform encephalopathy and new variant Creutzfeldt-Jakob disease: an overview. *Commun Dis Public Health* 2:5-13, 1999.
- Prusiner SB et al. Prion protein biology. *Cell* 93:337-348, 1998.
- Prusiner SB et al. Transgenetic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 63:673-686, 1990.
- Prusiner SB. Nuevas partículas proteicas infecciosas causan la tembladera. *Science* 216(4542):136-44, 1982.
- Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278:245-51, 1997.
- Prusiner SB. Prion diseases. *Scie Am* 15:6-33, 1995.
- Prusiner SB. Priones y enfermedades neurovegetativas. *N Engl J Med* 317:1571-81, 1987.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(23):13363-83, 1998.
- Prusiner SB. El prion en la patología. <http://coli.usal.es/web/educativo>
- Puoti G et al. Sporadic human prion diseases: Molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol. Elsevier Ltd* 11(7):618-28, 2012.
- Ridley RM, Baker HF. Fatal protein. The story of CJD, BSE, and other prion diseases. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Si K et al. Una isoforma neuronal de *Aplysia* CPEB tiene propiedades priónicas. *Cell* 115:879-91, 2003.
- Steele AD et al. Prion protein (PrPc) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*:3416-3421, 2006.
- Velayos JL et al. The cellular prion protein and its role in Alzheimer's disease. *Prion* 3:110-7, 2009.
- Will RG et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347:921-925, 1996.
- Will RG et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47:575-82, 2000.
- Zarranz JJ. Enfermedades priónicas o prionopatías. *Neurología* 21(8):396-399, 2006.
- Zivkovic S et al. Revisión de la enfermedad del Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 31:1171-9, 2000.

**CAPÍTULO 10**  
**VACUNAS Y SUEROS ANTIVIRALES**

**Vacunas:** son productos biológicos que contienen uno o varios antígenos que se administran para producir un estímulo inmune específico. Cuando un porcentaje importante de la población se vacuna, este efecto protector beneficia también a personas no vacunadas, generando lo que se denomina “inmunidad de rebaño”. Las vacunas precisan de varias dosis para generar una respuesta inmune suficiente y duradera en el sujeto, ya que no son equiparables a la infección natural.

Son muchos los factores que influirán en la calidad de la respuesta generada: edad del individuo, composición de la vacuna, adyuvantes, número de dosis. Las diferentes vacunas pueden administrarse en simultáneo, sin afectar su inmunogenicidad. Una excepción a esta regla son las vacunas de la fiebre amarilla y la triple viral que no deben administrarse en el mismo acto vacunal. Hay que tener en cuenta que deben inyectarse en lugares anatómicos separados por lo menos 2,5 cm, que deben utilizarse siempre jeringas y agujas distintas para cada vacuna.

Las vacunas representan un hito fundamental en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas, con repercusión excepcional en la salud mundial. Su valor es incuestionable. Existen numerosas clasificaciones de las vacunas, según se atienda a diferentes aspectos de su composición, síntesis o naturaleza. Así, encontramos vacunas de microorganismos enteros (atenuadas o inactivadas), de subunidades (polisacáridicas, conjugadas, acelulares, recombinantes), toxoides, vacunas de ADN (plásmidos), ARN y otras (nanopartículas, vectores) (**cuadro 10.1**).

**Vacunas antivirales** (fig. 10.1):



Fig. 10.1 Vacuna antiviral (123RF).

**Conceptos generales sobre vacunas:**

**a. Características de la vacuna ideal:**

- Reproducir una respuesta inmune similar a la infección natural.
- Efectiva: más de 90% de protección.
- Mínimos efectos secundarios.
- Inmunidad duradera.
- Dosis única y compatible con otras vacunas.
- Estable a temperatura ambiente.
- Fácil producción.
- Económicamente asequible.

**b. Contraindicaciones:**

Una contraindicación es una condición del individuo que aumenta el riesgo de padecer un efecto adverso grave.

*Contraindicaciones permanentes:*

- Reacción alérgica anafiláctica.
- Encefalopatía de etiología desconocida.

*Contraindicaciones temporales:*

- Embarazo. Se contraindica la administración de vacunas vivas.
- Inmunodepresión.
- Cualquier enfermedad moderada o grave (crisis asmática, cardiopatía descompensada, diarrea aguda), con o sin fiebre.
- Edad del paciente. Hay edades máximas limitantes.

#### **c. Precauciones:**

Son situaciones en las que la administración de una vacuna condiciona un mayor riesgo de presentar un efecto adverso o bien que la respuesta inmune a la vacuna pueda ser insuficiente. Debe valorarse en cada caso el riesgo/beneficio antes de decidir la inmunización.

- Trastorno neurológico progresivo.
- Historia de síndrome de Guillain-Barré.
- Historia de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus después de una dosis previa de una vacuna que contiene toxoide diftérico o tetánico. En este caso se debe postergar la vacunación hasta que hayan transcurrido, unos 10 años desde la última dosis de vacuna con estos toxoides.
- Pacientes con enfermedades crónicas y/o inmunodepresión.
- La administración de productos biológicos (inmunoglobulinas o sangre) antes de la administración de la vacuna triple viral o la de la varicela.

- Alergia anafiláctica al huevo.

#### **d. Vías de administración de las vacunas:**

- Oral: rotavirus, fiebre tifoidea atenuada, cólera.
- Intranasal: gripe atenuada.
- Subcutánea: varicela y triple viral.
- Intramuscular profunda.
- Parches cutáneos: gripe.

#### **e. Beneficios de la vacunación:**

Se puede decir que la situación epidemiológica del planeta ha cambiado gracias a la incorporación de vacunas al arsenal profiláctico médico. Los programas sistemáticos de vacunación han permitido, por ejemplo, la erradicación de la viruela, la interrupción de la transmisión de la poliomielitis en casi todo el mundo, así como el control de enfermedades como: sarampión, tétanos, difteria, rubeola o *Haemophilus influenzae*.

#### **f. Componentes de las vacunas:**

- **Antígeno inmunizante.**
- **Líquido de suspensión:** solución salina, agua destilada, derivados de los cultivos.
- **Preservantes, estabilizantes y antibióticos:** sustancias utilizadas para estabilizar los componentes de la vacuna, impedir la contaminación o la degradación de la vacuna: gelatinas, aminoglucósidos, polimixina B, formaldeído.
- **Adyuvantes:** compuestos incorporados a las vacunas inactivadas para aumentar la inmunogenicidad de los antígenos. Provocan un estímulo inespecífico de la inmunidad innata que potencia la respuesta inmune. Adyuvantes: sales de aluminio (DTPa): hepatitis A, neumocócica conjugada, MF59: gripe, AS04 hepatitis B, virosomas: gripe.

**Tipos de vacunas** (cuadro 10.1):

Cuadro 10.1: Tipos de vacunas		Vacunas atenuadas (vivas)	Vacunas inactivadas
Víricas	Enteras	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Poliomielitis oral</li> <li>· Fiebre amarilla</li> <li>· Rotavirus</li> <li>· Sarampión-rubeola-parotiditis (triple viral)</li> <li>· Varicela</li> <li>· Influenza</li> <li>· Herpes zoster</li> <li>· Fiebre amarilla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Poliomielitis (inyectable)</li> <li>· Encefalitis transmitida por garrapatas</li> <li>· Encefalitis japonesa</li> <li>· Hepatitis A</li> <li>· Rabia</li> </ul>
	Subunidades		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Gripe fraccionada</li> <li>· Hepatitis B</li> <li>· Virus papiloma Humano</li> </ul>
Bacterianas	Acelulares		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tos ferina</li> </ul>
	Conjugadas: polisacárido + proteína		<ul style="list-style-type: none"> <li>· H. influenzae</li> <li>· Meningococos (C y ACWY)</li> <li>· Neumococo (10 y 13)</li> </ul>
	Enteras	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tuberculosis o BCG</li> <li>· Fiebre tifoidea (oral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Cólera (oral)</li> </ul>
	Polisacáridos capsulares		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Fiebre tifoidea parenteral</li> <li>· Neumococo 23</li> </ul>
	Proteínas de superficie		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Meningococo B</li> </ul>
	Toxoides		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Difteria</li> <li>· Tétanos</li> </ul>

**1. Vacunas con microorganismos vivos atenuados:** se obtienen mediante pases sucesivos del virus por medios de cultivo, hasta conseguir una reducción de su virulencia, pero conservando su capacidad inmunógena. Tras su administración, se produce una infección casi siempre inaparente, que genera una respuesta inmune similar a la que hubiese producido la infección natural (inmunidad humoral y celular). Suele ser suficiente la administración de una sola dosis de las mismas para proteger de por vida, aunque normalmente se recomienda una segunda dosis para corregir posibles fallos de vacunación.

Las mutaciones que puedan surgir cuando se replica el virus de la vacuna en el cuerpo pueden tener como resultado una cepa más virulenta. Esto es muy poco probable, pues la capacidad que tiene el virus de la vacuna para replicarse es muy limitada. Sin embargo, se toma en consideración cuando se desarrolla una vacuna atenuada. Por lo general, la protección de una vacuna viva atenuada supera a la que brinda una vacuna muerta o inactiva. Ejemplos: sarampión, paperas y rubéola (triple viral) y varicela.

**2. Vacunas con microorganismos inactivados o muertos:** los virus contenidos en estas vacunas se inactivan por métodos físicos o químicos. La respuesta inmunitaria suele ser menos potente que con las anteriores, por lo que precisan varias dosis y se asocian a adyuvantes que potencian su inmunogenicidad. Ejemplo: tos ferina.

**3. Vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y combinadas:** utilizan partes específicas del germen, como su proteína, azúcar o cápsula que rodea al germen. Dado que las vacunas sólo utilizan partes específicas del germen, ofrecen una respuesta inmunitaria muy fuerte.

La única limitación de estas vacunas es que necesitarían vacunas de refuerzo para tener protección continua contra las enfermedades.

- Proteínas virales naturales: se purifica el exceso de proteínas de la superficie del virus. Ej.: hepatitis B.
- Fracciones virales: se fracciona con solventes orgánicos o con detergentes. Ej.: gripe.
- Fracciones bacterianas: se fracciona con solventes orgánicos o detergentes. Ej.: tos ferina.
- Polisacáridos capsulares: se purifican polisacáridos de las bacterias encapsuladas.
- Polisacáridos capsulares conjugados con proteínas: se purifican los polisacáridos y se conjugan con las proteínas antigénicas. Ej.: neumococo, meningococo, *H. influenzae* tipo Ejemplos:

*Haemophilus influenzae* tipo b.

Hepatitis B

Virus del papiloma humano (HPV).

Tos ferina (parte de una vacuna DTaP combinada)

Enfermedad neumocócica

Herpes zoster.

Influenza.

**4. Vacunas con toxoides:** contienen una toxina o químico producido por la bacteria o virus. Estas vacunas inmunizan los efectos dañinos de la infección, en lugar de a la infección en sí. Algunos ejemplos son las vacunas antidiftérica y antitetánica.

La protección contra el tétanos depende de anticuerpos y sólo puede lograrse mediante la inmunización activa (vacuna antitetánica) o pasiva (inmunoglobulina antitetánica específica). Las vacunas contra el tétanos se basan en el toxoide tetánico, una neurotoxina modificada que induce la formación de una antitoxina protectora.

Existen varios tipos de vacunas que contienen el toxoide tetánico: las que únicamente contienen dicho toxoide (TT), las que contienen además el toxoide diftérico, ya sea en dosis normal (DT) o en dosis baja (dT) y las vacunas combinadas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina (DTwP, DTaP, dTaP o dTap). Las vacunas DT se administran a niños menores de siete años y las dT a todas las personas de más de siete años.

**5. Vacunas génicas: de ADN (plásmidos), de ARN, de nanopartículas, de células dendríticas o de vectores recombinantes:** algunas vacunas en fase experimental utilizan estas tecnologías de producción con resultados prometedores. Ejemplo: COVID-19.

**a. Vacunas de ADN:** se descubrió que la inoculación intramuscular de ADN viral clonado en un plásmido con los promotores apropiados podría producir respuesta inmune humoral y celular de larga duración, dirigidas contra la proteína codificada por el ADN plasmídico. También se viene probando el efecto inmuno-estimulador de los genes de varias citoquinas insertados en el plásmido, para la potenciación de la respuesta inmune. Se desconocen, respuestas tan básicas como el destino de los plásmidos inyectados, su persistencia, los mecanismos de expresión incluyendo el procesamiento de los péptidos a través de las vías citosólica y endosomal y su presentación antigénica. Por sobre todas las cosas, antes

de la utilización de este método en poblaciones humanas se requerirá de evidencia fehaciente de la no integración del material genético foráneo dentro del genoma del huésped que podría conducir a cáncer.

**b. Cápsides vacías (“virus- like” partículas VLPs):** dentro de los sistemas más novedosos de vacunas antivirales se deben mencionar estas estructuras formadas durante el ciclo de replicación de algunos de los agentes de simetría icosaédrica, tales los papiloma y los parvovirus. Estas cápsides vacías (VLPs) son una forma de cáscaras huecas compuestas sólo de proteínas estructurales que no poseen ningún tipo de material genético, por lo que representan vacunas naturales ideales, puesto que no acarrean ningún riesgo de reversión genética. Las VLPs de los papilomavirus han demostrado ser altamente inmunogénicas, por lo que en actualidad se les está empleando en ensayos clínicos para el control de los papilomavirus asociados al cáncer cervical en la mujer (PVH 16 y 18).

**c. Vacunas con base en la ingeniería genética reversa:** se debe mencionar uno de los descubrimientos más importantes e innovadores en materia de estudios genéticos de los virus, en particular de aquéllos que poseen ARN de polaridad negativa. Se ha identificado la capacidad de los virus ARN de polaridad positiva, reconocidos como ARN mensajeros, con capacidad de transcribirse al ingresar a la célula huésped. De tal manera que con sólo ser transfectados al citoplasma podrían dar lugar a la partícula infecciosa completa. Se consideran ARN infecciosos.

En el otro lado del espectro están los virus ARN de sentido negativo, que deberían portar su propia polimerasa para cambiar de polaridad y que sólo se replican estando en forma de nucleoproteína. El desarrollo de la biología molecular ha permitido establecer sistemas vectoriales de clonación y expresión del material genético viral, que al transfectar todos los plásmidos que portan la información viral (ADN copia) correspondiente a la información genética y proteínas necesarias para la replicación del virus. De esta forma, el investigador es capaz de inducir cambios genéticos y caracterizar el papel que dicho gen juega en el ciclo de vida del agente. Utilizando esta tecnología ha sido posible estudiar los cambios que condujeron a la presentación de una epidemia de influenza aviar en China, desarrollar virus de influenza, estudiar las funciones de cada uno de sus genes y proteínas, así como producir vacunas más seguras y efectivas para el control de agentes patógenos.

#### **Vacunas contra el SARS-CoV-2 (fig. 10.2):**

La enfermedad (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus se caracteriza por presentar fiebre y tos, afectar el tracto respiratorio inferior y estar asociada con la edad, comorbilidades y un sistema inmune debilitado. Se han evidenciado linfopenias en los casos graves y una desmedida producción de citoquinas inflamatorias (tormenta de citoquinas), lo que explicaría el rol de la respuesta hiperinflamatoria en la patogénesis. Las respuestas inflamatorias secundarias por reinfecciones del virus podrían inducir el aumento o la mejora dependiente de anticuerpos. Esto deberá ser tenido en cuenta cuando se diseñen vacunas o inmunoterapias que involucren el estímulo de anticuerpos neutralizantes o el uso de anticuerpos monoclonales. En la actualidad, se esperan los resultados de la aplicación de una vacuna de ácidos nucleicos ARNm y de un fármaco antiviral (remdisivir) que se encuentran en ensayos clínicos fase III.

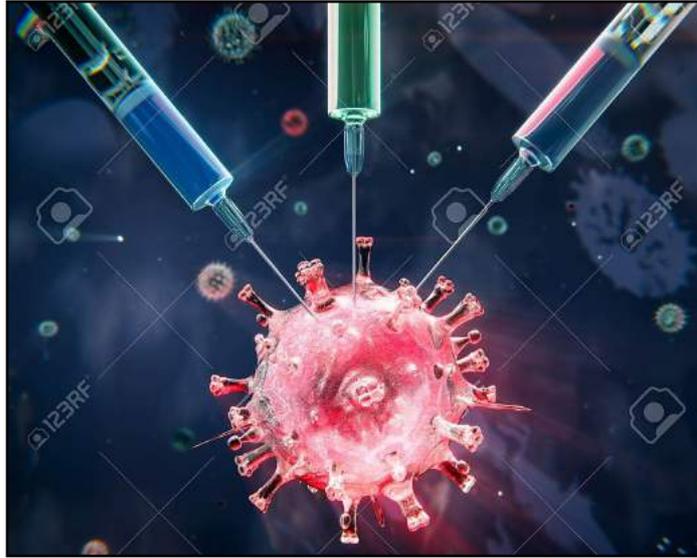


Fig. 10.2 Vacunas anti-SARS-CoV-2 (123RF).

Vacunas con toxoides, patógeno completo, subunidades y ácidos nucleicos (fig. 10.3):

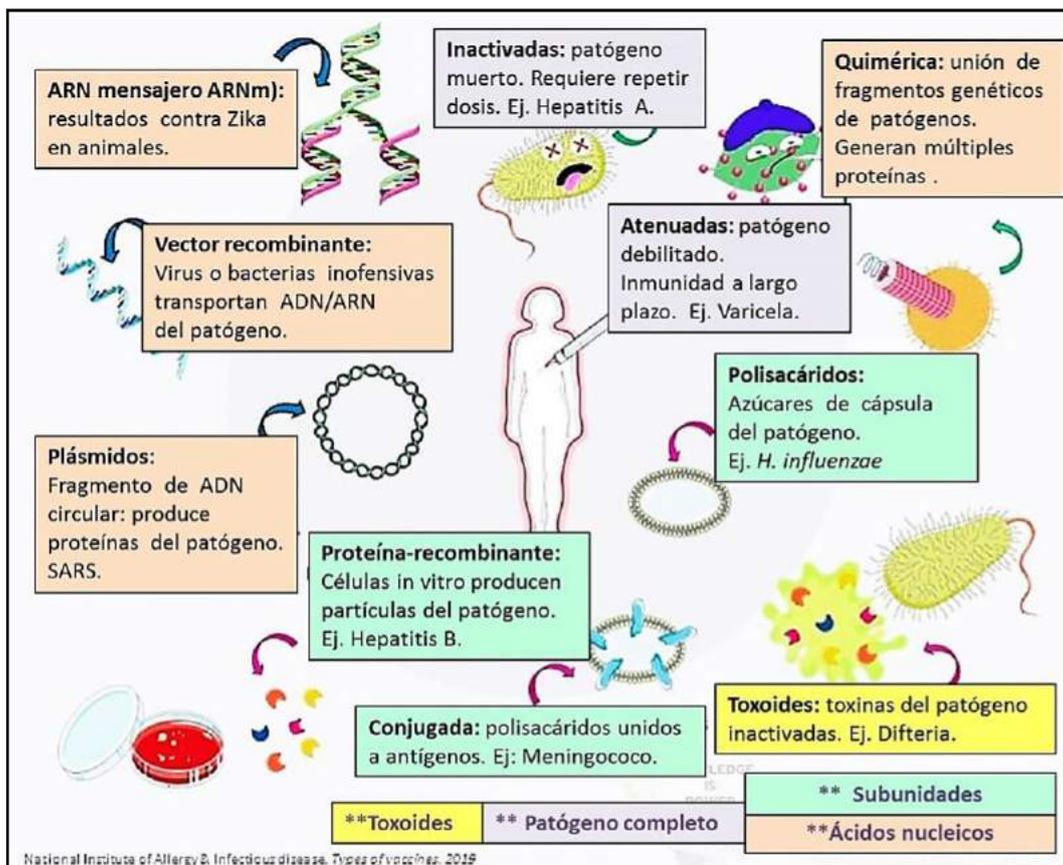


Fig. 10.3 Vacunas: toxoides, patógeno completo, subunidades y ácidos nucleicos (Nat Inst Allerg & Infect disease).

Ventajas y desventajas de las vacunas clásicas y de ADN (cuadro 10.2):

		VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>VACUNAS CLÁSICAS</b>	<b>VACUNAS VIVAS ATENUADAS</b>	Alta efectividad. Inmunidad intensa y duradera. Respuesta humoral y celular. No necesitan dosis de recuerdo ni adyuvantes. No requieren administración de gran cantidad de patógeno. Bajo coste de producción.	Posible reversión a la virulencia del patógeno. Variaciones genéticas en el caso de los virus. Baja estabilidad. Difícil producción.
	<b>VACUNAS INACTIVADAS</b>	Estabilidad. Seguridad. Bajo coste de producción.	Inmunidad menos intensa y duradera. Escasa respuesta celular. Requieren dosis de recuerdo. Requieren adyuvantes. Altas dosis para conseguir efectividad. Efectos secundarios
	<b>VACUNAS DE SUBUNIDADES</b>	Menos efectos secundarios que las vacunas con microorganismos enteros. Bajo coste de producción.	Toxoides: posible reversión a la toxicidad. Polisacáridos: sin respuesta humoral.
<b>VACUNAS NUEVAS DE ADN</b>	<b>VACUNAS ATENUADAS MEDIANTE MODIFICACIÓN GENÉTICA</b>	Respuesta humoral y celular. No requieren adyuvantes. No requieren administración de gran cantidad de patógeno.	Riesgos de seguridad. Variaciones genéticas en el caso de los virus.
	<b>VACUNAS SINTÉTICAS</b>	Seguridad. Estabilidad térmica.	Caracterización del antígeno necesaria. Sin respuesta celular. No tiene formas nativas.
	<b>VACUNAS ANTI-IDIOTIPO</b>	No requieren adyuvantes. No requieren administración de patógeno.	Sin respuesta celular. Respuesta menos duradera.
	<b>VACUNAS DE PÉPTIDOS RECOMBINANTES</b>	Potente respuesta humoral. Efectivas. No hay riesgos de seguridad.	No adquiere configuración nativa. Escasa respuesta celular. Requieren dosis de recuerdo. Baja estabilidad. Requieren adyuvantes.
	<b>VACUNAS COMESTIBLES</b>	Seguridad. Fuerte inmunidad en mucosas. Fácil administración.	Requiere de altos niveles de expresión del antígeno en el tejido vegetal.
	<b>INSERCIÓN O CLONAJE DE GENES DE INTERÉS EN VECTORES VIVOS</b>	Respuesta humoral y celular.	Posible reversión a la virulencia del vector. Resistencia/anticuerpos preexistentes. Requieren dosis de recuerdo. Coste de producción muy elevado.

#### Sueros:

**1. Suero inmune de convalecientes (fig. 10.4):** actualmente no existe vacuna disponible ni medicación específica contra la enfermedad COVID-19. El tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte. En las últimas semanas, en varias partes del mundo, incluido nuestro país, se han presentado ensayos clínicos con terapias de potencial utilidad, como es el caso de la transfusión de plasma convaleciente (TPC) de pacientes con COVID-19.

Los estudios sobre la eficacia clínica de este tratamiento en enfermedades causadas por otros coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV) evidenciaron mejoría clínica, aumento de anticuerpos neutralizantes, disminución de mortalidad y ausencia de eventos adversos durante y después del tratamiento.

Aunque existen limitaciones en la metodología, número de pacientes y protocolos para el análisis del plasma convaleciente de los donantes, los pacientes que recibieron TPC evidenciaron mejoría clínica, mejoría de patrones ventilatorios, resolución de lesiones pulmonares, disminución de mortalidad, mejoría de parámetros de laboratorio, aumento de anticuerpos neutralizantes, disminución de carga viral y ausencia de eventos adversos.

Presentamos además un protocolo de realización de TPC y propuestas para su implementación y uso en nuestro país



Fig. 10.4 Suero de convalecientes (BBC).

#### **Criterios para la selección de evaluación, selección, donación y manejo del plasma de convaleciente (PC):**

**A. Identificación de donantes de plasma convaleciente:** se debe crear una base de datos de pacientes recuperados de COVID-19 como posibles donantes de PC.

Condiciones:

- Personas diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2 mediante prueba de RT-PCR y/o serología.
- Más de 14 días de alta.
- Clínica: asintomáticos.
- Títulos de anticuerpos neutralizantes superiores a 1:320 (medidos por TNRP).
- Prueba negativa de detección del virus (hisopado faríngeo y/o muestra de sangre) al momento de la donación.
- Mujer: que no haya estado embarazada, o que tenga resultados negativos para anticuerpos HLA después de su última gestación.
- Preferible: que no hayan recibido transfusiones sanguíneas en el pasado, de lo contrario, deben contar con resultados negativos para anticuerpos HLA después de la última transfusión.
- Información, consentimiento y selección del donante de plasma convaleciente: el personal del servicio de transfusión sanguínea debe obtener el consentimiento informado por escrito del potencial donante para la donación de plasma para transfusión.
- Detección de infecciones de transmisión por transfusión.
- Hemograma completo.

- Determinación de anticuerpos IgG e IgM contra el SARS-CoV-2 por metodología de ELISA o quimioluminiscencia.

**Plasmaféresis:** permitirá la recolección y almacenamiento de volúmenes de plasma convaleciente que permitan tratar a más de un paciente. El intervalo entre las donaciones de plasma por aféresis debe ser de dos semanas.

**Almacenamiento, gestión de inventario y transporte:** se deberá almacenar de forma diferenciada al resto de hemocomponentes, consignando en su superficie de forma clara y visible plasma convaleciente de para uso en estudios relacionados a SARS-CoV-2.

**Fecha de vencimiento:** estará de acuerdo con las prácticas de almacenamiento de los bancos de sangre, siendo para el plasma fresco congelado de 1 año desde la fecha de colecta si se almacena a  $\leq -180^\circ\text{C}$  y debiendo ser congelado dentro de las 8 horas posteriores a la colecta.

**Selección de pacientes con COVID-19:** Los pacientes hospitalizados son elegibles para recibir PC si: Pacientes hospitalizados: a) Diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2. b) Están en un centro hospitalario especializado para atención y tratamiento de complicaciones de COVID-19. c) Tienen complicaciones pulmonares graves asociadas (evidenciadas por rayos X de tórax o tomografía computarizada de tórax) e intubados con ventilación mecánica con insuficiencia respiratoria. d) Existe un consentimiento informado proporcionado por el paciente o familiar y la solicitud del médico.

**Recolección de muestras de sangre del paciente para pruebas de laboratorio:** deben recogerse cuatro muestras de sangre venosa (5 ml cada una) del paciente antes de la transfusión; tres tubos con EDTA para una muestra de plasma y el otro en un tubo sin anticoagulante para una muestra de suero. Estas muestras servirán para determinar el grupo sanguíneo ABO, Rh D, pruebas de compatibilidad, carga viral basal y niveles de anticuerpos.

**Administración del plasma convaleciente:** se debe transfundir el PC a los pacientes utilizando procedimientos clínicos estándar de transfusión en dosis de 200 ml para adultos. La transfusión IV debe administrarse lentamente con un control cuidadoso del paciente para detectar cualquier reacción aguda, particularmente durante los primeros 15-20 minutos. La transfusión debe completarse dentro de las 1-4 horas posteriores al comienzo con el monitoreo. La necesidad de una transfusión repetida de plasma convaleciente debe realizarse con intervalo de 48 horas y en función de la respuesta clínica del paciente.

**Pacientes leves/moderados, graves y tratamiento preventivo para el personal de salud.** Pasos: extracción, elaboración y transfusión (fig. 10.5).

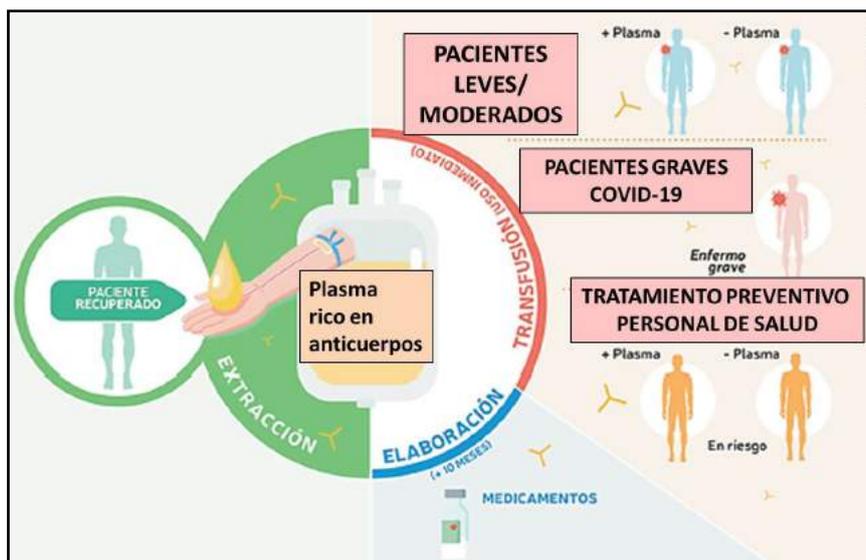


Fig. 10.5 Suero de convalecientes (Medicina, Bs As).

**2. Anticuerpos policlonales y monoclonales (fig. 10.6):** investigadores de CONICET/INTA obtuvieron anticuerpos policlonales IgY derivados de yema de huevo de gallina y nanoanticuerpos monoclonales de llamas, capaces de neutralizar la infección por SARS-CoV-2. Estas moléculas inhiben la infección viral y resultan tratamientos innovadores complementarios de las vacunas.

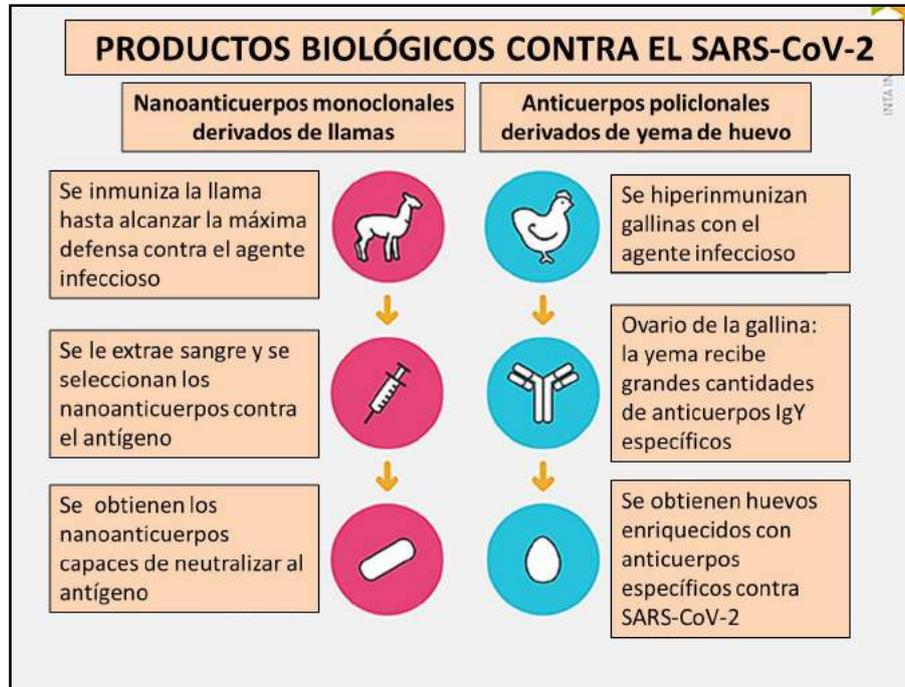


Fig. 10.6 Anticuerpos policlonales y monoclonales (CONICET/INTA).

### 3. Anticuerpos monoclonales (AMN) (fig. 10.7):

Los AMN son moléculas producidas en el laboratorio, dirigidas para servir como anticuerpos sustitutos que puedan restablecer, aumentar, o imitar el ataque del sistema inmune contra las células cancerosas. Se diseñan para atar a los antígenos que son más numerosos en la superficie de células cancerosas que en las células sanas.

- Contiene una proporción inferior de proteínas dañinas.
- Puede neutralizar el coronavirus.
- Fue probado específicamente en el coronavirus agresivo.

Los AMN son glucoproteínas especializadas que forman parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico. Se han probado en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones patógeno-huésped y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas. Actualmente, la incorporación de las técnicas de biología molecular e ingeniería genética han permitido ampliar el horizonte de su generación.

Es una de las áreas de mayor crecimiento en la industria biotecnológica y farmacéutica. En el mercado se encuentran numerosos AMN aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU para uso en humanos.

Son potenciales herramientas terapéuticas que podrían ser dirigidos específicamente al dominio de unión al receptor (RBD, N318-V510) de la proteína S o también a la proteína receptora ACE2 de tal manera que en ambos casos se bloquearía el ingreso viral.

Los ANM investigados en el SARS que pueden ser útiles para el SARS-CoV-2 son once y han sido evaluados *in vitro* e *in vivo*. De esos once anticuerpos, el ANM m396 ha demostrado una ligera interac-

ción mientras que el CR3022 se unió potently con el RBD del SARS-CoV-2, lo que lo convierte en un potencial candidato terapéutico. Por tanto, se debe determinar la reactividad cruzada de todos los ANM producidos para el SARS-CoV con la proteína S del SARS-CoV-2, con lo que se podrían usar en ensayos clínicos.

Los AMN en desarrollo para SARS-CoV-2, están orientados a inhibir la entrada viral a las células del epitelio respiratorio mediante el bloqueo directo del receptor celular (ACE2) o a nivel viral, mediante la neutralización del dominio RBD de su proteína S (Spike) que se une al receptor. La eliminación posterior del virus tendría lugar por la opsonización mediada por AMN o por la activación del complemento.

**Limitaciones:** se han desarrollado diversos AMN efectivos *in vitro* e *in vivo* en animales para SARS-CoV-1 que presentan una gran homología estructural y funcional con SARS-CoV-2: ambos se unen a ACE2 mediante proteína S. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha muestran que la gran mayoría de los AMN efectivos en SARS-CoV-1, no tienen una afinidad efectiva por la proteína S de SARS-CoV-2.

La rápida necesidad de vacunas contra la COVID-19 ha obligado a hacer uso de la proteómica para buscar antígenos exclusivos del patógeno en la proteína S. Gracias a la bioinformática, se han podido identificar 933 pentapéptidos ausentes en el proteoma humano, de los cuales 107 péptidos se encuentran alrededor de la proteína S y de éstos 66 péptidos son más inmunógenos y se pueden usar en la elaboración de una vacuna.

La OMS cuenta hasta con 52 alternativas de candidatos a vacunas entre plataformas basadas en proteínas, ARN, ADN, vectores no replicantes, vectores replicantes, virus inactivados, virus atenuados y partículas tipo virus. De todos estos prospectos de vacuna, sólo las vacunas constituidas por ARN y por vector no replicante han iniciado estudios de seguridad en humanos.

La actual epidemia de la COVID-19 demanda rapidez, producción a gran escala y distribución de una vacuna. Se debe mirar hacia las vacunas basadas en ácidos nucleicos como las vacunas de ARNm, debido a que son confiables para aplicaciones de respuesta rápida, inducen respuestas inmunes ampliamente protectoras y tienen procesos de manufactura rápidos y flexibles.

Las vacunas de ARNm mimetizan una infección viral al expresar antígenos de la vacuna, lo que resulta en la inducción de respuestas inmune humoral y de LT-CD8+. Una ventaja de las vacunas de ARNm es que no generarán partículas infecciosas ni se integrarán al genoma de las células huésped. Una vez que se identifica el antígeno más inmunogénico del patógeno, se secuencia el gen, se sintetiza y se clona en un plásmido de ADN. Luego el ARNm es transcrito *in vitro* y se vacuna al paciente utilizando como vehículo, por ejemplo, a nanopartículas lipídicas (NPL).

Existe la preocupación de la comunidad científica debido a que algunas personas pueden tener inmunidad a Ad5, lo que limitaría la distribución del gen de la proteína S a células humanas, como ha sucedido con vacunas para HIV basadas en Ad5.



Fig. 10.7 Anticuerpos monoclonales (Infobae).

## Referencias

- Ahn DG et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 30(3):313-24, 2020.
- Alving CR et al. Liposomes containing lipid a: An effective, safe, generic adjuvant system for synthetic vaccines. *Expert Rev Vaccines* 11:733-44, 2012.
- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 130(4):1545-48, 2020.
- Conti P et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 32(2), 2020.
- Datta SK et al. Antigen-immunostimulatory oligonucleotide conjugates: Mechanisms and applications. *Immunol Rev* 199:217-26, 2004.
- Diebold SS et al. Innate antiviral responses by means of tlr7-mediated recognition of single-stranded rna. *Science* 303:1529-31, 2004.
- Fu Y et al. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology* 2020; doi: 10.1007/s12250-020-00207-4. Epub ahead of print.
- Gao QY et al. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis* 21:125-6, 2020.
- Guo L et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis pii: ciaa310*, 2020.
- Guo YR et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 7(1):1-10, 2020.
- Hernández JC et al. The role of toll-like receptors in viral infections: Hiv-1 as a model. *Biomedica: Rev Inst Nac Salud* 27:280-93, 2007.
- Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223):497-506, 2020.
- Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? *Int J Mol Sci* 21(7):2272, 2020.
- Jin Y et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 12(4):1-17, 2020.
- Kaur M et al. Rabies DNA vaccine: No impact of mhc class i and class ii targeting sequences on immune response and protection against lethal challenge. *Vaccine* 27:2128-37, 2009.
- Kieny MP et al. Research and development of new vaccines against infectious diseases. *Am J Public Health* 94:1931-5, 2004.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30<sup>a</sup> ed, Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics 2015:1-107.
- Koprowski H, Yusibov V. The green revolution: plants as heterologous expression vectors. *Vaccine* 19(17-19):2735-41, 2001.
- Koyama S et al. Innate immune response to viral infection. *Cytokine* 43:336-41, 2008.
- Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. *Vaccine* 28S:C25-C36, 2010.
- Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 19(3):149-50, 2020.
- Liu Z et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25726. Epub ahead print.
- Lu CC et al. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chinese Med Assoc* 2020; doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318. Epub ahead of print.

- Lucchese G. Epitopes for a 2019-nCoV vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020; doi: 10.1038/s41423-020-0377-z. Epub ahead print.
- Lurie N et al. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMp2005630. Epub ahead of print.
- Maruggi G et al. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther* 27(4):757-772, 2020.
- Medicina Bs. As. 80 (supl 3) Uso de plasma de convalecientes para tratamiento de COVID-19. Historia y evidencia.
- Meo SA et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24(4):2012-9, 2020.
- Mutwiri G et al. Innate immunity and new adjuvants. *Rev Sci Tech* 26:147-56, 2007.
- Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *New Engl J Med* 368:551-60, 2013.
- Nathanson N, Harriet L. Viral vaccine: Viral pathogenesis and immunity 235-49, 2005.
- Neves PC et al. Tlr expression and nk cell activation after human yellow fever vaccination. *Vaccine* 27:5543-9, 2009.
- Ou X et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 11(1):1620, 2020.
- Peeples L. News Feature: Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 117(15):8218-8221, 2020.
- Plotkin SA. Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infec Dis* 57:1079-1080, 2008.
- Qin C et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Chem Inf Model* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa248. Epub ahead of print.
- Reed SG et al. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med* 19:1597-608, 2013.
- Rismanbaf A. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. *Arch Acad Emerg Med* 8(1):e29, 2020.
- Roupheal NG et al. TIV-MNP 2015 Study Group. The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 12:649-58, 2017.
- Sarzi-Puttini P et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 38(2):337-42, 2020.
- Shanmugaraj B et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 10-8, 2020.
- Shen C et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.4783. Epub ahead of print.
- Shi Y et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; doi: 10.1038/s41418-020-0530-3. Epub ahead of print.
- Tetro JA. Is COVID-19 Receiving ADE From Other Coronavirus? *Microbes Infect* 22(2):72-3, 2020.
- Tian X et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 9(1):382-5, 2020.
- Tilocca B et al. Molecular basis of COVID-19 relationships in different species: a one health perspective. *Microbes Infect* 2020; doi: 10.1016/j.micinf.2020.03.002. Epub ahead of print.
- Wan Y et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 94(5):1-15, 2019.
- Wang F et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020; doi: 10.1093/infdis/jiaa150. Epub ahead of print.
- Wrapp D et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367(6483):1260-3, 2020.
- Wu D, Yang XO. TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648. Epub ahead of print.
- Xiong Y et al. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):761-70, 2020.
- Xu Z et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2600(20):19-21, 2020.
- Ye M et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 10.1002/jmv.25882, 2020.
- Zhai P et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. Epub ahead of print.
- Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci* 16(10):1718-23, 2020.
- Zou X et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*:1-8, 2020

**CAPÍTULO 11**  
**PANDEMIAS VIRALES**

## Pandemias históricas (fig. 11.1):



Fig. 11.1 Pandemias históricas (LaRepublica).

- **Plaga de Atenas** (guerra del Peloponeso, 430 a. C.): un agente desconocido, posiblemente fiebre tifoidea mató a la cuarta parte de las tropas atenienses y a una cuarta parte de la población a lo largo de 4 años. Esto debilitó la preeminencia de Atenas.

- **Peste Antonina** (165-180): probable viruela traída del Oriente, mató a una cuarta parte de los infectados y hasta 5 millones en total. En el momento más activo de un segundo brote (251-266), se dijo que morían 5.000 personas por día en Roma.

- **Peste de Justiniano** (541): fue el primer brote registrado de la peste bubónica. Empezó en la provincia de Egipto y alcanzó Constantinopla. La peste mataba a 10.000 personas por día, reduciendo a la población en casi un 40% y continuó hasta destruir la cuarta parte de los habitantes del Mediterráneo oriental.

- **Peste negra o peste bubónica** (1347-1351): luego de 800 años tras el último brote, la peste bubónica volvía a Europa. Comenzando en Asia, la enfermedad alcanzó el Mediterráneo y Europa occidental: Mató a 20 millones de europeos en 6 años, una cuarta parte de la población total y hasta la mitad en las zonas urbanas más afectadas.

La peste bubónica es ocasionada por la bacteria *Yersinia pestis*. Se contagia por contacto con moscas infectadas. Síntomas: adenopatías que pueden alcanzar el tamaño de un huevo de gallina (ingle, axilas o cuello), fiebre, escalofríos, cefalea, fatiga y mialgias. Requiere tratamiento hospitalario urgente con una fuerte dosis de antibióticos.

- **Tifus** (1489, 1528): enfermedad epidémica en tiempo de guerra. Ha sido llamada algunas veces «fiebre de los campamentos». Las heces de los piojos dejan sobre la piel *rickettsias*. Cuando el humano se rasca las picaduras, extiende las heces por la herida, facilitando el acceso de las bacterias al interior del cuerpo. Emergieron durante las Cruzadas. Lucha entre los españoles cristianos y musulmanes (Granada): los cristianos perdieron 3.000 efectivos y 20.000 por tifus. En 1528, los franceses perdieron 18.000 efectivos de sus tropas en Italia. En 1542, 30.000 personas murieron de tifus mientras combatían a los otomanos en los Balcanes y en 1811, la Gran Armada de Napoleón fue destruida en Rusia.

- **Viruela-Sarampión**: las múltiples epidemias que se produjeron a causa de la propagación de los exploradores europeos hacia las poblaciones de América, fueron causadas por los virus de la viruela y el sarampión.

- 1518: la mitad de la población nativa de la isla La Española murió por la viruela.

- 1520: la viruela azotó a México.

- 1530: en Perú, gran mortalidad de nativos ayudó a los conquistadores españoles.
- 1600: el sarampión mató a 2 millones de nativos mexicanos.
- 1600: el sarampión mató a 2 millones más de nativos mexicanos.
- 1848-1849: 150.000 nativos hawaianos fallecidos por sarampión, tos ferina y gripe.



Fig. 11.2 Pandemias históricas (Visualcapitalist).

**- Cólera:**

- 1816-1826: se expandió a la India hacia 1820. Se extendió hasta la China y el mar Caspio.
- 1829-1851: alcanzó Europa, Londres en 1832, Nueva York en el mismo año, y la costa del Pacífico en Norteamérica en 1834.
- 1852-1860: afectó a Rusia, con más de 1 millón de muertos.
- 1863-1875: se extendió en su mayor parte por Europa y África.
- 1899-1923: tuvo pocos efectos en Europa, gracias a los avances en la salud pública, pero Rusia se vio gravemente afectada de nuevo.
- 1961-1966: comenzó en Indonesia en 1961 y alcanzó Bangladés en 1963, India en 1964, y la URSS en 1966.
- 1991-1993: afectó a América Latina y causó cerca de 800.000 afectados y alrededor de 7.500 muertos.

**- Influenza:**

- **Gripe rusa** (1889-1890): originada en San Petersburgo, se expandió pronto por el resto de Europa y luego a América. Se cree que causó la muerte de alrededor de 1 millón de personas en todo el mundo.

- **Gripe española** (1918-1919): comenzó en EEUU y se expandió por el mundo. La enfermedad mató a 25 millones de personas en el curso de 6 meses; algunos estiman el total de muertos fue de 40-50 millones.

De ellos, se calculan en torno a 10-17 millones de fallecidos en la India británica, 600.000 en los EEUU, 400.000 en Francia y en Italia, 250.000 en Reino Unido y 200.000 en España, entre otros. Se desvaneció en 18 meses y la cepa concreta fue la H1N1 (**fig. 11.3**).



Fig. 11.3 Gripe española (Expansion).

- **Gripe asiática** (1957): se originó en China. Mató a más de 1 millón de personas.

- **Gripe de Hong Kong** (1968): causó cerca de 1 millón de muertes a nivel global, de las cuales cerca de la mitad se generó en Hong Kong, entonces territorio británico, en un lapso de dos semanas.

- **Gripe rusa** (1977): afectó únicamente a la población menor de 25 años. El número de víctimas fue de 700.000.

- **VIH/SIDA** (1981- ): la enfermedad consiste en la incapacidad del sistema inmune para hacer frente a las infecciones y otros procesos patológicos. Se considera pandemia debido a su rápida propagación. Sus víctimas se estiman entre los 20 y 25 millones, en especial en África.

- **SARS (síndrome respiratorio agudo severo)** (2002): afectó a 8.098 personas, cobrándose 774 víctimas mortales, la gran mayoría en el sudeste asiático.

- **Gripe aviaria** (2003) (cepa H5N1): se convirtió en amenaza de pandemia en 2005, cuando se produjeron los primeros contagios en seres humanos. Sin embargo, aunque millones de aves de corral tuvieron que ser sacrificadas en el sudeste asiático, en la población humana solo hubo que lamentar unas pocas decenas de víctimas.

- **Gripe A (H1N1) o gripe porcina** (2009-2010): enfermedad infecciosa causada por una variante del *Influenza virus A* (subtipo H1N1). La OMS la clasificó como pandemia durante 14 meses, durante los cuales se expandió desde su origen en México, a todo el resto del mundo. Tuvo una mortalidad baja en relación a su amplia distribución (11-21 % de la población mundial infectada), dejando tras de sí entre 150.000-575.000 víctimas.

- **Enfermedad del Ébola** (1976-2016): se han sucedido varios brotes de esta enfermedad, siempre en el África subsahariana y el más importante fue en 2014-2016 que provocó más de 11.000 muertes.

- **COVID-19** (2019- ): producida por el coronavirus SARS-CoV-2 que hizo su aparición en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, al oeste de Shanghai. El 11 de febrero de 2020, la OMS la denominó oficialmente como COVID-19 y un mes después, el 11 de marzo, fue declarado el estado de pandemia por la expansión del virus. El SARS-CoV-2 se propaga muy rápido y tiene mortandad media, dejando ya millones de fallecidos.

El extraordinario progreso en el desarrollo de antibióticos y vacunas durante el siglo XX llevó a pensar que había llegado el momento de cerrar el capítulo de las enfermedades infecciosas y declarar como ganada la guerra contra las pestes. Esta frase triunfalista, atribuida a WH Stewart (EEUU 1965-1969), sólo fue una ilusión. Sin embargo, el Premio Nobel de Medicina Joshua Lederberg dijo que la guerra entre humanos y microbios continúa día a día y no está claro quién será el ganador.

Las pandemias masivas de siglos pasados, como la peste, el cólera o la tuberculosis, fueron sustituidas a finales del siglo XIX por pandemias virales que han marcado estos últimos 130 años.

### **Pandemias virales:**

Las epidemias y pandemias virales continúan en aumento debido a diversos factores: urbanización, cambios climáticos y aumento de los viajes internacionales.

- a. La mayoría de las enfermedades infecciosas emergentes son causadas por virus.
- b. Los virus involucrados pertenecen a diferentes familias virales y sufren mutaciones.
- c. Los virus circulan entre humanos de una manera silente antes de causar epidemias.
- d. Numerosos patógenos virales humanos se originan de virus animales residentes en áreas tropicales.
- e. Una vez que un nuevo virus emerge causando epidemias o pandemias, con frecuencia permanece en la población sin desaparecer (endemia).

### **Condiciones para una posible pandemia viral:**

La OMS indica que, para que pueda aparecer una pandemia, se necesita:

- Que aparezca un virus nuevo, que no haya circulado previamente y por lo tanto, no exista población inmune a él.
- Que el virus sea capaz de producir casos graves de enfermedad o la muerte.
- Que el virus tenga la capacidad de transmitirse de persona a persona de forma eficaz.

La OMS estima que cada año a nivel mundial se producen alrededor de 1.000 millones de casos de enfermedades y millones de muertes por zoonosis (pasaje de animales a humanos).

Se han detectado más de **30 nuevos patógenos humanos** en las últimas tres décadas, el 75% de los cuales tuvieron origen animal.

### **Fases de alerta de pandemia:**

Fase	Descripción
Fase 1	No hay entre los animales virus circulantes que hayan causado infecciones humanas.
Fase 2	Circulación entre los animales domésticos o salvajes de un virus gripal animal que ha causado infecciones humanas, por lo que se considera una posible amenaza de pandemia.
Fase 3	Existencia de un virus gripal animal o un virus reagrupado humano-animal que ha causado casos esporádicos o pequeños conglomerados de casos humanos, pero no ha ocasionado una transmisión de persona a persona suficiente para mantener brotes comunitarios.
Fase 4	Transmisión comprobada de persona a persona de un virus animal o un virus reagrupado humano-animal capaz de causar brotes comunitarios.
Fase 5	Propagación del virus de persona a persona al menos en dos países de una región de la OMS.
Fase 6	Además de los criterios que definen la fase 5, hay acompañamiento de la aparición de brotes comunitarios en al menos un tercer país de una región distinta.
Período Posterior	La intensidad de la pandemia en la mayoría de los países con una vigilancia adecuada habrá disminuido por debajo de la observada en el momento álgido.

Período pospandémico	Los casos de difteria habrán vuelto a ser comparables a los habituales de la gripe estacional. Es importante mantener la vigilancia y actualizar en consecuencia la preparación para una pandemia y los planes de respuesta.
----------------------	--

**1. Viruela.** Apareció por primera vez entre las comunidades agrícolas de la India hace unos 11.000 años. El virus humano provendría del virus de la viruela de los roedores. En el año 9.000 a.C., mucha gente comenzó a establecerse en las llanuras fértiles del río Nilo y la densidad de población incrementó la transmisión del virus.

El virus de la viruela pasó de Europa al norte de África y fue llevada a América por los conquistadores españoles, provocando la muerte de millones de indígenas.

Edward Jenner (1749-1823), médico rural británico, fue variolizado cuando era niño. Sufrió durante el proceso pero sobrevivió y quedó completamente protegido de la viruela. Jenner sabía de una creencia local de que los trabajadores que trabajaban con las vacas, a veces se contagiaban de la llamada “viruela de las vacas”, que era una enfermedad de carácter relativamente benigno y estas personas eran inmunes a la viruela humana. Decidió poner a prueba esta teoría. En 1796 seleccionó a un muchacho sano de 8 años con el propósito de inocularle la viruela de las vacas. El niño sobrevivió a la inoculación experimental con el virus y sólo presentó una fiebre leve. Se había inventado la **vacunación**. Pronto se demostró que el método de Jenner era más seguro que la variolización y por el año 1801 más de 100.000 personas habían sido vacunadas.

La vacunación obligatoria no fue bien recibida y tras las protestas, se formaron en 1866 la Liga Anti-Vacunación y la Liga Anti-Obligatoria de la Vacunación. Tras la campaña de anti-vacunación tuvo lugar un grave brote de viruela en Gloucester en 1895, la primera en la ciudad en veinte años en la que murieron 434 personas, de las cuales 281 eran niños. A pesar de este suceso, el gobierno británico cedió ante las protestas y la Ley de Vacunación de 1898 abolió las multas y tomó medidas para poner una cláusula “objectora de conciencia”, la primera vez que se usaba este término, para los padres que no creían en la vacunación. En 1912 menos de la mitad de la población de recién nacidos estaba vacunada. En 1948, la vacunación contra la viruela ya no era obligatoria en el Reino Unido.

**2. Sarampión.** Después aparecer en el Oriente Medio, el virus se extendió hasta la India en el 2.500 a.C. El sarampión en los niños era tan común en esa época que no se percibía como una enfermedad. En los jeroglíficos egipcios fue descrito como una etapa normal del desarrollo humano. En el siglo X, el médico persa conocido como Rhazes (865-925), la identificó por primera vez. Las similitudes entre el virus del sarampión, el virus del moquillo canino y el virus de la peste bovina, han dado lugar a la especulación de que el sarampión fue primero transmitido a los humanos por perros o ganado domesticado.

En la década del 60, antes de la introducción de la vacuna contra el sarampión en EEUU había más de 500.000 casos cada año y cerca de 400 fallecidos. En los países desarrollados los niños se infectaban entre los 3 y 5 años de edad, pero en los países en desarrollo la mitad de los niños se infectaban antes de cumplir los 2 años de edad. En EEUU y Reino Unido ocurrían epidemias anuales o semestrales de esta enfermedad. La cepa epidémica actual se desarrolló en la primera parte del siglo XX, entre 1908-1943. El sarampión sigue siendo un problema importante en países poco desarrollados con altas tasas de natalidad y carencia de campañas de vacunación eficaces. La infección de sarampión confiere inmunidad de por vida.

**3. Rabia.** La rabia, una enfermedad conocida por más de 4.000 años, era algo común en Europa. Se trata de una enfermedad a menudo mortal, causada por la infección de mamíferos con el virus de la rabia. La palabra rabia es una palabra de origen sánscrito (rabhas) que data del año 3.000 a.C. y que significa “locura” o “rabia”.

Celso (siglo I d.C.) registró por primera vez el síntoma llamado hidrofobia y sugirió que la saliva de los animales y humanos infectados contenía un veneno, y para describir esta sustancia empleó la palabra “virus”. La rabia no causa epidemias pero era una enfermedad muy temida por sus terribles síntomas que incluyen demencia, hidrofobia y muerte.

En Francia, durante la época de Louis Pasteur (1822-1895,) se registraban cada año solo unos pocos cientos de personas infectados de rabia. Consciente del posible riesgo, Pasteur empezó a buscar el “microbio” en perros rabiosos. Demostró que cuando se inyectaban médulas espinales deshidratadas de perros que habían muerto a causa de la rabia a otros perros sanos, éstos no se infectaban.

**4. Influenza.** Es muy probable que una de las primeras pandemias de influenza se haya dado en China, alrededor de 6.000 a.C., aunque también Hipócrates, el “padre” de la medicina de antigua Grecia, describió sus síntomas, hace unos 2.400 años.

Es producida por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*. Los virus influenza son de 3 tipos: A, B y C. El virus A es el principal agente etiológico de los brotes de influenza humana, lo sigue en menor importancia el virus B, en tanto que el virus C, no produce infección en los humanos. Cuando el virus experimenta una mutación, muchos seres humanos no tienen inmunidad a la nueva cepa y se producen las pandemias.

Los virus de la influenza con capacidad de producir pandemias tienen como reservorios aves, como son el caso de la influenza A/H5N1 y A/H7N9, o mamíferos, especialmente el cerdo, como es el caso de la influenza porcina A/H1N1.

En el siglo XX ocurrieron varias pandemias de influenza:

- a. Gripe española (1918-1919).
- b. Influenza asiática (1957-1959).
- c. Influenza de Hong Kong (1968-1969).
- d. Influenza porcina AH1N1 (2009).

La pandemia de influenza más conocida y letal ocurrió en 1918. La mal llamada “gripe española” fue causada por una cepa del virus H1N1 y fue una **verdadera pandemia**. Infectó a unos 500 millones de personas y se estima que causó entre 17 millones y 50 millones de muertes. Algunos cálculos afirman que el número de fatalidades llegó hasta 100 millones. Se cree que el precursor fue **un virus aviar que mutó** y migró al ámbito porcino y luego pasó a los humanos. Decenas de miles de soldados que regresaban de la Primera Guerra Mundial habían entrado en contacto con los animales.

Esas pandemias de influenza se superponen a los casos de influenza estacional, que de causan en todo el mundo entre 300.000 y 500.000 muertes cada año.

Debido a la gran variabilidad genética e inmunológica del virus de la influenza, las vacunas preventivas se preparan cada año dependiendo de los virus circulantes, lo cual resulta en vacunas con efectividad poco predecible. Para confrontar pandemias futuras de influenza debemos desarrollar vacunas universales que puedan proteger contra virus de influenza con diferentes perfiles inmunológicos. Esas vacunas se almacenarían para su rápida distribución en caso de una pandemia emergente de influenza.

**4. Poliomieltis.** A mediados del siglo XX, los padres en EEUU y Europa temían la aparición de la poliomieltis, comúnmente conocida como “polio”, que tenía lugar cada año, y que se conocía comúnmente como “parálisis infantil”. En la década de 1950 se registraron 60.000 casos anuales en EEUU.

La enfermedad es causada por un virus que se transmite de persona a persona por la ruta fecal-oral e infecta de forma natural sólo a los seres humanos. A pesar de que el virus fue descubierto a principios del siglo XX, su omnipresencia no fue reconocida hasta la década del 50. Ahora se sabe que menos del 2% de las personas infectadas desarrollarán la enfermedad y que la mayoría de las infecciones son leves. Tras el desarrollo de las vacunas la enfermedad se redujo drásticamente. El último brote fue en 1979.

En 1994 las Américas fueron declaradas exentas de la enfermedad, seguida por la región del Pacífico en el año 2000 y de Europa en el 2003, gracias a la vacunación Sabin.

**5. VIH/SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El VIH pasó a los humanos por zoonosis. El VIH es parecido al virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), del cual hay varias cepas que se transmiten por vía sexual. Sin embargo, el virus de los primates no causa inmunodeficiencia en los organismos que lo hospedan. El salto de especies ocurrió en tres ocasiones diferentes en el siglo XX, creando tres cepas diferentes. Se estima que se originó entre primates en el centro de África occidental. Se tiene evidencia de que el virus simio estuvo presente entre los que consumían y vendían carne de monos y chimpancés.

La mutación del virus VIH ha infectado 75 millones de personas desde los años 80 y ha cobrado la vida de más de 30 millones. Se la considera una de las epidemias más destructiva registrada en la historia. En 1981, se comunicó la muerte de cinco jóvenes homosexuales, nadie sabía que habían muerto de SIDA. No se conocía el alcance de la epidemia y tampoco se sabía que el virus había estado surgiendo silenciosamente a lo largo de varias décadas.

El período de incubación del SIDA es alrededor de 10 años, por lo que una epidemia mundial a partir de la década de 1980 es creíble. La pandemia del VIH ha desafiado a las comunidades provocando cambios sociales en todo el mundo. Actualmente se discuten más abiertamente opiniones sobre la sexualidad. Se imparte asesoramiento sobre prácticas sexuales y consumo de drogas, temas que antes eran tabú. Los debates sobre ética y costo de los medicamentos antirretrovirales, han puesto de manifiesto las desigualdades en la asistencia sanitaria.

**6. Enfermedad de las vacas locas o encefalopatía espongiforme bovina (EEB).** Es producida por un prion que contiene una proteína replicante. El ganado vacuno afectado manifiesta un andar errático, falta de coordinación muscular y un comportamiento anormal que incluye ansiedad, nerviosismo, frenesí y agresión. La enfermedad de las vacas locas brotó en Reino Unido a finales de los años 80.

Se cree que el ganado fue infectado al ser alimentado con productos que contenían restos animales, como huesos y carne. Otro producto que pudo estar presente en el alimento vacuno es la carne de corderos afectados con tembladera. El primer caso humano relacionado a la epidemia de EEB se dio en 1996, en forma de una nueva enfermedad: una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) que desarrolla una alteración en la capacidad para pensar, moverse, ver, hablar y alimentarse.

**7. Ébola o fiebre hemorrágica del Ébola.** El virus Ébola (familia de los *Filovirus*), fue identificado por primera vez en 1976 en el Zaire (Congo), y es responsable por una treintena de epidemias menores que en forma intermitente afectaron diferentes áreas remotas en el África tropical.

El murciélago de la fruta es el candidato más probable de ser el animal que transfirió el virus del Ébola a la población humana. Se han documentado brotes desde 1973, pero el más intenso ocurrió entre 2014-2016 y se originó en África Occidental, antes de pasar a afectar otros países como EEUU, Italia y España.

Se debería al traspaso del virus de animales a humanos, aunque se piensa que se debe al contacto directo con animales salvajes que se alimentan de las frutas consumidas por los murciélagos contaminados con el virus. Se transmite por contacto directo con los fluidos corporales de mamíferos infectados.

El patrón epidemiológico del Ébola cambió cuando en el período 2013-2016 afectó zonas urbanas en el África occidental, causando casi 30.000 casos y más de 11.000 muertes, con varios casos exportados a Europa y a EEUU. Afortunadamente, dicha epidemia parece estar bajo control, pero existen razones para pensar que volverá, quizás en algún otro lugar de África (**fig. 11.4**).



Fig. 11.4. Pandemia por virus del Ébola (gettyimages).

### 8. Zika/Dengue/Chikungunya.

**Zika:** el virus asola América Latina-Caribe y amenaza a los EEUU. Crea alarma y preocupación porque la infección por el virus Zika está implicada en casos de microcefalia de niños nacidos a madres infectadas durante la gestación y en casos del síndrome de Guillain-Barré. Tanto el virus Zika como el de la encefalitis del Oeste del Nilo fueron aislados en Uganda, en 1947 y 1937 respectivamente. Son virus transmitidos por artrópodos (*arbovirus*) con potencial para causar patología en humanos. Ello ha llevado a la OMS a declarar dicha epidemia como una emergencia de salud pública de interés internacional, con enorme costo médico, humano y económico.

**Chikungunya:** el virus fue aislado por primera vez en 1953 durante una epidemia en Tanzania. Esos virus circularon en África por muchos años antes de que las condiciones epidemiológicas se hicieran propicias para su diseminación fuera del continente y eventual producción de pandemias.

**Dengue:** enfermedad viral, de carácter endémico-epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes aegypti*, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica. Tiene diversas formas de expresión clínica: fiebre indiferenciada y fiebre con cefalea, gran malestar general, dolores osteomioarticulares, con o sin exantema, leucopenia y algún tipo de sangrado hasta formas graves con trombocitopenia moderada o intensa y con grandes hemorragias en aparato digestivo y otras localizaciones.

También el dengue es capaz de expresarse mediante las llamadas formas “atípicas” con encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía. Etiología: existen cuatro serotipos virales. Los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

Casi la mitad de la población mundial está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales, así como más de 400 millones de viajeros de Europa y Norteamérica que cada año cruzan las fronteras y regresan a sus países procedentes de Asia, África y América Latina.

La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Se calculan 50 millones de infecciones por año, medio millón de hospitalizados y más de 25 000 muertes. En América se ha producido un incremento progresivo de casos de dengue durante las tres últimas décadas. No existe hasta el presente una vacuna contra el dengue que sea eficaz, segura y de bajo costo.

**9. Fiebre amarilla.** Es producida por un virus de la familia de los *Flavivirus*. Es una enfermedad del pasado que continúa causando enfermedad y muerte, especialmente en África, aunque se dispone de una vacuna eficaz desarrollada en 1937.

El virus se transmite a los humanos por mosquitos *Aedes aegypti* y apareció por primera vez hace más de 3.000 años. En 1647, la primera epidemia registrada tuvo lugar en Barbados. En 1926, se registró la primera epidemia en Ghana, África Occidental. La última gran epidemia en los EEUU tuvo lugar en

1905 durante la construcción del canal de Panamá, miles de trabajadores murieron por causa de esta enfermedad.

Nuevas epidemias de esta enfermedad se produjeron en América del Norte durante los siglos XVII, XVIII y XIX. En 2015 se detectó una epidemia de fiebre amarilla en Angola, que ha causado 3.000 casos probables y 345 muertes, habiéndose extendido a países vecinos, especialmente al Congo.

**10. Hepatitis.** Es una enfermedad del hígado que se conoce desde la antigüedad. Los síntomas incluyen ictericia, coloración amarilla de la piel, los ojos y fluidos corporales. Es producida por virus de la hepatitis A y B. A lo largo de la historia se han registrado epidemias de ictericia que afectaban principalmente a los soldados en la guerra. Esto era frecuente en la Edad Media. La ictericia surgió entre los soldados del ejército de Napoleón. Se registraron en la mayor parte de los conflictos más importantes de los siglos XX y XXI, incluyendo la Guerra Civil Americana, donde fueron reportados más de 40.000 casos y alrededor de 150 fallecidos. Los virus que causan la ictericia epidémica no fueron descubiertos hasta mediados del siglo XX. Los nombres para ictericia epidémica, hepatitis A, y para la ictericia infecciosa transmitida por sangre, la hepatitis B, se utilizaron por primera vez en 1947.

En la década del 60 fue descubierto el primer virus que podría ser el causante de la hepatitis. Este fue el virus de la hepatitis B, llamado así por la enfermedad que origina. El virus de la hepatitis A fue descubierto en 1974. El descubrimiento del virus de la hepatitis B y las pruebas realizadas para detectarlo, han cambiado el control de la sangre donada, (1970) y se ha reducido drásticamente la transmisión del virus.

Hasta finales de 1960, las agujas hipodérmicas eran a menudo reutilizadas por los médicos y las agujas que se empleaban para hacer tatuajes eran una fuente común de infección. A finales de 1990, se estableció en Europa y EEUU un programa de intercambio de jeringuillas para prevenir la propagación de infecciones por los consumidores de drogas por vía intravenosa. Estas medidas ayudaron reducir el posterior impacto del VIH (fig. 11.5).

**LAS HEPATITIS MATAN**

Al menos el **60%** de los casos de cáncer de hígado se deben a pruebas y tratamiento tardíos de la hepatitis B y C.

En las Américas, la hepatitis mata más gente que el VIH, la Tuberculosis y la malaria en conjunto.

El diagnóstico y tratamiento a tiempo salvan vidas.

Fuente: OPS/OPMS [www.paho.org/hepatitis](http://www.paho.org/hepatitis)

OPS Organización Panamericana de la Salud | Organización Mundial de la Salud

#Hepatitis

Fig. 11.5. Hepatitis (UN News).

**11. SARS. El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)** es considerado como la primera pandemia del siglo XXI. Se originó en China (2002) y sorprendió al mundo por la rapidez con que se propagaba. Las civetas (gatos de algalia), infectadas por murciélagos, fueron identificadas como la fuente del virus.

La familia de los coronavirus se encuentra muy extendida en el reino animal, y es una de las causas más frecuentes de resfriado en humanos. Producen infecciones pulmonares en contextos epidemiológicos concretos como epidemias en recintos militares.

Esta familia de virus se caracteriza por una importante capacidad de mutabilidad, lo que dificulta la previsión epidemiológica y el posible desarrollo de una vacuna. Laboratorios en Hong Kong, Alemania y Estados Unidos, aislaron el virus y lo identificaron como una *nueva cepa de coronavirus* mutado. Fue hallado en pequeños mamíferos e infectó a humanos. Durante el período del brote, hubo 8.098 casos reportados de SARS con 774 muertes. La tasa de mortandad era de un 10%. La pandemia se logró controlar en 2003, tras una política de cuarentena y restricciones a los pasajeros aéreos de áreas afectadas. En 2004 hubo otro brote menor de SARS que se vinculó a una persona que entró en contacto con el virus en un laboratorio en China, en lugar de haber sido una transmisión por zoonosis.

**12. MERS/Síndrome Respiratorio del Medio Oriente.** El MERS es provocado por *otra cepa de coronavirus*. Esta enfermedad, identificada por primera vez en el 2012 en Arabia Saudita, tiene como reservorio animal a los camellos jóvenes. Ha causado más de 1700 casos humanos confirmados y más de 620 muertes. Existe el riesgo de una diseminación global del MERS asociada a una futura peregrinación musulmana a La Meca.

**13. SARS-CoV-2 (COVID-19).** El causante es *otra cepa de coronavirus*. El 11 de marzo de 2020, la OMS calificó como pandemia la nueva enfermedad Covid-19, producida por el virus SARS-CoV-2. Desde entonces, las noticias abrumaron a los terráqueos en todas las latitudes. Algunos medios periodísticos fueron cautos y objetivos, evitaron la alarma y el pánico, pero la prudencia de esos informes se mezcló con la enorme producción de otros medios que en todos los formatos y soportes, informaron de manera poco discreta y fundamentada sobre situaciones cuasi apocalípticas.

Distintos países han declarado el estado de alarma y tomado medidas extraordinarias, como cuarentenas y confinamientos a domicilio (**figs. 11.6-11.7**).



Fig. 11.6 Pandemia de COVID-19 (gettyimages).



Fig. 11.7 Vacunas de COVID-19 (ElHospital).

La OMS está discutiendo estrategias para desarrollar medidas preventivas, nuevos métodos diagnósticos, drogas antivirales y nuevas vacunas (**fig. 11.8**).

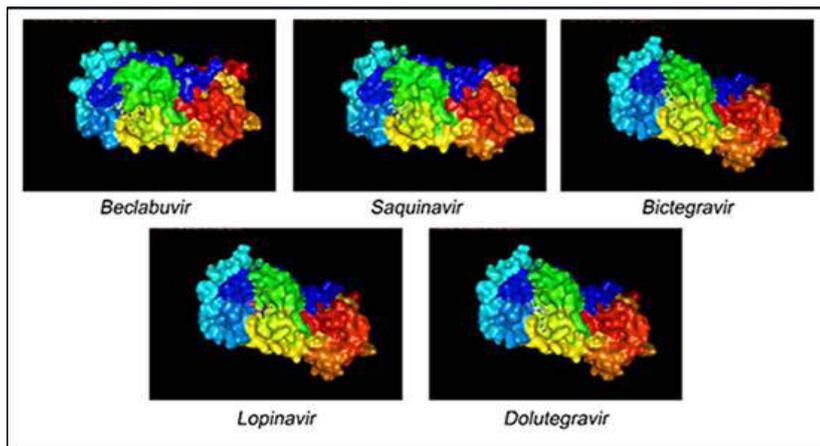


Fig. 11.8 Drogas antivirales contra SARS-CoV-2 ([www.huaweicloud.com](http://www.huaweicloud.com)).

## Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV>.
- Ahn DG et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 30(3):313-24, 2020.
- Alfeiran X. La epidemia de gripe rusa. *La Voz de Galicia (La Coruña)*: 19 enero 2014. <https://www.lavozdeg Galicia.es/noticia/coruna/2014/01/19/epidemia-gripe-rusa>
- Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada 11-03-2020. <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
- *Ars Pharm* 61(2): 63-79 SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19), 2020.
- Banerjee A et al. Bats and coronaviruses. *Viruses* 11(1), 2019.
- Burnet, Sir Macfarlane. *Historia de las enfermedades infecciosas*, Alianza Editorial, Madrid, 1967.
- Caly L et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*:104787, 2020.
- Cao YC et al. Remdesivir for severe acute respiratory síndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*:101647, 2020.
- CDC Plague History [www.cdc.gov/plague/history/index.html](http://www.cdc.gov/plague/history/index.html)
- Cervera C. La olvidada Gripe Asiática de 1957 que puso a prueba el sistema sanitario mundial con un millón de muertos. *ABC-Historia*. 2020 [https://www.abc.es/historia/abci-olvidada-gripe-asiatica-1957-puso-prueba-sistema-sanitario-mundial-millon-muertos-202003050111\\_noticia.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com](https://www.abc.es/historia/abci-olvidada-gripe-asiatica-1957-puso-prueba-sistema-sanitario-mundial-millon-muertos-202003050111_noticia.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com)
- Comisión Municipal de Salud de Wuhan. Sobre la situación actual de neumonía en nuestra ciudad (en chino). Wuhan, 2019. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
- Defoe D. *El año de la peste*, Seix Barral, Barcelona, 1969.
- Echeverri Dávila B y col. *La Gripe Rusa 1889-1890 y la Gripe Española de 1918-1920*. XVII Semana de la Ciencia, España: Exposición virtual. <http://iegd.csic.es/es/semanaciencia2017/gripe>
- Heymann DL et al. Global health security: the wider lessons from the West African Ebola virus disease epidemic. *Lancet* 385(9980):18841901, 2015.
- Huguet G. *National Geographic. Historia. Grandes pandemias de la historia*. EE. UU.: National Geographic Society, 2020. [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia\\_15178](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia_15178)
- Khan S et al. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report *Immunity pii: S1074-7613(20)30120-5*, 2020.
- Kulbourne E. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerg Infect Dis* 12(1):9-14, 2006.
- Laín Entralgo P. *Historia de la Medicina*, Salvat, Barcelona, 1978.
- Ledermann W. El hombre y sus pandemias a través de la historia. *Rev Chil Infect* 2003.
- Mackay M, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology* 12:222, 2015.
- Marston HD et al. Emerging viral diseases; confronting threats with new technologies. *Sci Transl Med* 6(253):253, 2014.
- Martínez J, Sánchez D. *Enfermedades pandémicas. Plaga de Justiniano*. 2014. <https://enfermedadespandemicas.jimdofree.com/antig%C3%BCedad>
- Murray KA et al. Global biogeography of human infectious diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(41):12746-12751, 2015.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *El programa de erradicación de la viruela. (1966-1980)* Ginebra: OMS; 2010 <https://www.who.int/features/2010/smallpox/es/>

- Organización Mundial de la Salud. Cólera. Datos y cifras. Ginebra: OMS; 2019. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
- Organización Mundial de la Salud. Peste. Datos y cifras. Ginebra: OMS; 2017 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/plague>
- Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 como una pandemia. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID, OPS. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view)
- Prompetchara E et al. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 38(1):1-9, 2020.
- Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 18(1):21-25, 2005.
- Sáez A. La peste Antonina: una peste global en el siglo II d.C. *Rev Chil Infect* 33(2):218-21, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200011>.
- Sánchez RM, Pérez IA. Cólera: historia de un gran flagelo de la humanidad. *Rev Hum Med* 2014, <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v14n2/hmc18214.pdf>
- Sands P et al. The neglected dimension of global security. A framework for counteracting infectiousdiseases crisis. *N Eng J Med* 374(13):12811287, 2016.
- Saul T. La gripe española: la primera gran pandemia global. *National Geographic. Historia. EE. UU.: National Geographic Society; 2020.*
- Sharp PM, Hahn B. The evolution of HIV1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 365(1552):2487249, 2010.
- Theiler M, Downs WG. The arthropod borne viruses of vertebrates: An account of The Rockefeller Foundation Virus Program:19511970. New Haven and London: Yale University Press. 1973.
- Universidad Johns Hopkins. Coronavirus. Registro pandemia: minuto a minuto. Baltimore, Maryland: Universidad; 2020 <https://www.worldometers/Info/coronavirus/>
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 74. 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403>
- Zhou Y et al. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev Vaccines* 17(8):677-86, 2018.
- Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Global Health Res Policy.* 2020 <https://doi.org/10.1186/s41256-020-00135-6>.



La presente obra actualiza conceptos microbiológicos, histopatológicos, inmunológicos, genéticos, clínicos y epidemiológicos de las principales virosis y enfermedades priónicas. Se han reunido trabajos de virólogos, patólogos, infectólogos, genetistas y epidemiólogos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

La obra está dedicada los profesionales y estudiantes avanzados que deseen actualizar sus conocimientos en las enfermedades producidas por virus y priones.

**Gloria M. Cónsole-Avegliano.**

Médica. Doctora en Medicina. Especialista en Anatomía Patológica.

Médica Patóloga. Hospital San Juan de Dios. Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Profesora Titular. Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Investigadora Independiente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICBA).

Docente-Investigadora del Programa de Incentivos de la UNLP.

Se ha dedicado durante más de cinco décadas a la enseñanza de Histología-Patología-Embriología.

Su interés por la investigación se centró en la Neuroendocrinología hipofisaria.

  
EDITORIAL DE LA UNLP

