

Patogenia de las Infecciones Virales II

(Pathogeny of viral infections II)

Ximena Collao, Nicolás Faúndes

Laboratorio de Virología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

*Autor para correspondencia: ximena.collao@uv.cl

RECIBIDO: 26 de Febrero de 2019

APROBADO: 05 de Marzo de 2019

DOI: 10.22370/bolmicol.2019.34.1.1720

LOS AUTORES DECLARAN NO TENER CONFLICTO DE INTERESES

Palabras claves: Virus; Patogenia.

Key words: Virus; Pathogeny.

2. PATOGENIA A NIVEL DE INDIVIDUO

2.1. Mecanismo de lesión celular en el hospedador

El daño en las células infectadas se puede producir directamente por la acción de los virus, los que al generar ECP perturban de tal manera la fisiología que la destruyen; o bien indirectamente como daño producido por acción de otros mecanismos, especialmente los del sistema inmune. El daño en las células infectadas afecta a los tejidos y órganos y constituye uno de los elementos esenciales y determinantes en la patogenia.

2.2. Vías de diseminación

Dependiendo del modelo de infección viral, el virus puede permanecer en la puerta de entrada o diseminarse a territorios más distantes. El hecho definitorio de la infección local es que la infección permanece en el sitio de entrada, o se disemina localmente por vecindad, como ocurre en las infecciones respiratorias; si bien puede haber

escape por vía sanguínea o linfática a otros tejidos distintos, ello no representa una etapa necesaria de la patogenia de la infección. Otras infecciones se diseminan desde la puerta de entrada a sitios más distantes, vía linfática, neural o sanguínea, siendo esta última la más frecuente.

A continuación, se mencionan las principales vías de diseminación.

- I. Local: respiratorias, papiloma, digestivas
- II. General: exantemas, CMV, EBV
- III. Neural: rabia, VZV, HSV, Polio
- IV. Vertical: rubéola, CMV, HSB, HIV, HBV

Debe destacarse que la denominación “vertical” se usa para referirse a la transmisión del virus de la madre embarazada a su hijo, lo que puede ocurrir por varios mecanismos: vía sanguínea transplacentaria (rubéola), por contigüidad, través del canal genital durante el parto (HSV), por la leche materna (CMV), o por varios de ellos (CMV) (Ver figura 1).

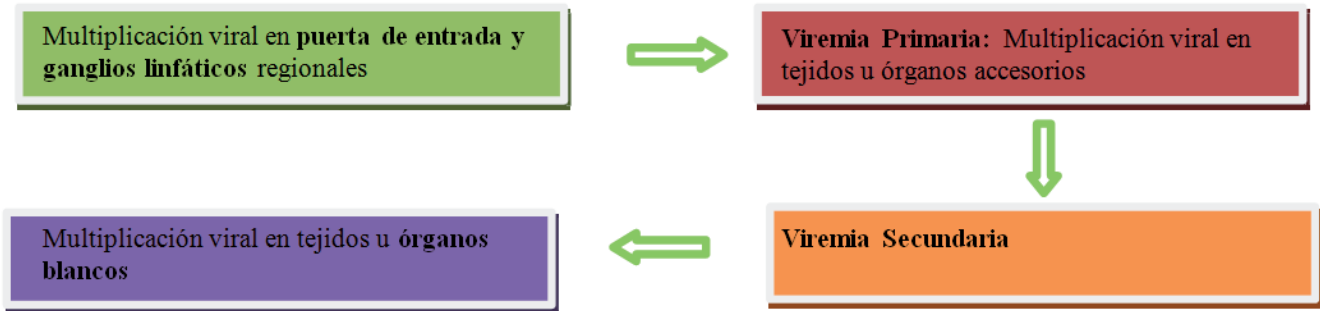


Figura 1. Esquema de la patogenia de las enfermedades virales diseminadas vía sanguínea.

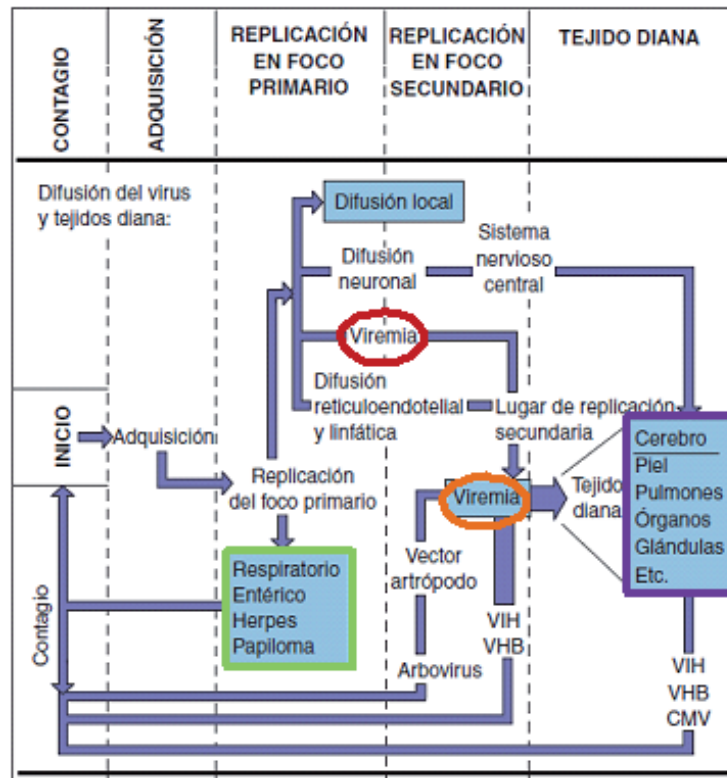


Figura 2. Extraída Libro Microbiología Médica Autores: Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S.

2.2.1. Órganos blancos

El destino de la infección viral es alcanzar los órganos blancos, que tienen receptores para los virus infectantes y originan las manifestaciones propias de la infección. Este tropismo de los virus por ciertos tejidos fue la base para la primera clasificación de los virus, que se denominaban neurotrofos, (ej. polio), dermatrofos (sarampión), respiratorios (Sincicial), entéricos (enterovirus), etc.

Sin embargo, posteriormente se demostró que este tropismo no era exclusivo y que muchas veces el fenómeno más interesante no correspondía a su clasificación. Así, por ejemplo

- La muerte por sarampión se debe generalmente a bronconeumonía
- La forma más habitual de presentación de una infección por virus polio es la asintomática, en que el virus sólo se replica en el aparato digestivo.
- Las adenovirosis graves pueden provocar muerte

por compromiso generalizado de hígado, pulmón, encéfalo, etc.

- Los enterovirus ECHO y Coxsackie frecuentemente provocan exantemas o meningoencefalitis, etc.

Es decir, no hay un órgano blanco único, aunque las manifestaciones habituales sirven para clasificar los virus según los órganos blancos principales, y dan una orientación práctica, como se describe a continuación.

o Piel y mucosas: exantemas, HSV, HPV.

o Aparato Respiratorio: virus respiratorios, sarampión, etc.

o Aparato Digestivo: rotavirus, hepatitis, enterovirus.

o Sistema Nervioso: polio, rabia, HIV

o Embarazo y recién nacido: rubeóla, CMV, HSV, HBV, HIV

Formas de infecciones virales

Un virus es patógeno para un huésped si es capaz de infectarlo y producir síntomas y signos de enfermedad. Existen más de 500 tipos de virus patógenos para el hombre; cada uno de ellos puede originar varios síndromes diferentes y a su vez cada uno de estos puede ser producido por diferentes virus; ya que hay pocos virus que producen siempre el mismo tipo de enfermedad.

La interacción de los factores descritos explica que las infecciones virales puedan tener diferentes formas de presentación, por lo que es necesario reiterar algunos conceptos generales.

Anteriormente se comentó que algunas virosis son localizadas y otras diseminadas, las que difieren en muchos aspectos:

- Contagiosidad
- Período de incubación
- Tipo de inmunidad que inducen
- Mecanismos de defensa que involucran, etc.

Por Ejemplo, las infecciones respiratorias se consideran localizadas y tienen un período de incubación corto, estimulan preferentemente la inmunidad local y pueden repetirse. Por el contrario, el sarampión, una infección generalizada, tiene un período de incubación largo, estimula la respuesta inmune a todo nivel y, por lo tanto, confiere una inmunidad permanente.

Independientemente de lo anterior, las virosis pueden ser sintomáticas (clínicas) o inaparentes (subclínicas). Hay pocos ejemplos de infecciones virales que siempre son manifiestas: sarampión, varicela, viruela.

Desde el punto de vista de diagnóstico clínico podrían darse tres situaciones:

- Virus produce sólo un cuadro clínico (por Ej. varicela, sarampión, viruela).
- Virus provoca diferentes cuadros (Virus ECHO puede producir fiebre, encefalitis, exantema, diarrea)
- Un mismo cuadro clínico (síndrome) puede deberse a diferentes agentes virales o no virales (Ej. diarrea por: rotavirus, agentes de Norwalk, E.coli, G.lambliia, etc.)

TIPOS DE INFECCIONES

Como vimos al principio, a nivel del organismo, la interacción de factores virales, del hospedador y ambientales, determinará el destino final de la infección. Esta puede ser:

- No hay infección
- Infección aguda con o sin síntomas
- Infección persistente clasificada como latente crónica o lenta
- Infección transformante que origina tumor benigno o maligno

Infección Aguda

Hay replicación viral durante la cual el individuo puede presentar síntomas o no (enferma o no), pero durante la cual hay eliminación viral (posibilidad de contagiar) y que concluye con la recuperación (con o sin secuelas) o la muerte del individuo, el cual queda libre del virus y establece una respuesta inmune.

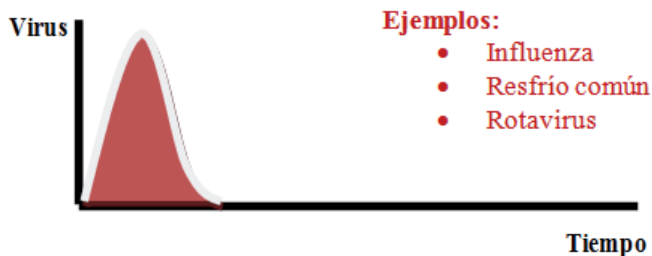


Figura 3. Autora: Dra Ema Navarrete, Adaptada: Nicolás Faúndes.

Infección persistente

En general, las infecciones virales duran un tiempo limitado, sin embargo, en ocasiones el virus persiste por largos períodos en el hospedero. Se han descrito 3 formas de infecciones persistentes:

a) Infecciones persistentes latentes: el virus persiste en forma oculta o críptica, en que el genoma se encuentra en forma episomal y no es posible detectar virus infecciosos. Frente a diversas circunstancias, el virus puede activarse y pasar a ciclo lítico, con producción de virus. Esta reactivación puede ser sintomática o no, pero durante ella, es posible recuperar virus infecciosos (por lo tanto, puede contagiarse en este período).

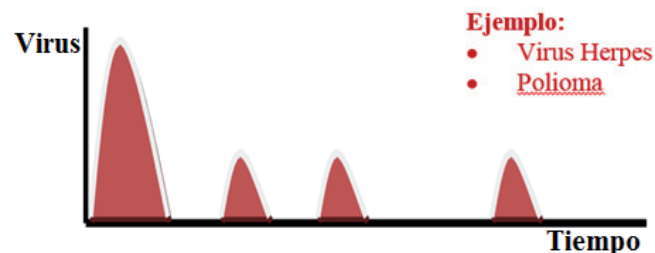


Figura 4. Autora: Dra Ema Navarrete, Adaptada: Nicolás Faúndes.

b) Infecciones persistentes crónicas: Son aquellas en que el virus se replica permanentemente, por lo que siempre hay eliminación de virus y durante todo el tiempo el individuo debe considerarse contagioso. Puede ser con o sin manifestación de síntomas. En el caso de no tener síntomas, se habla de portador asintomático.

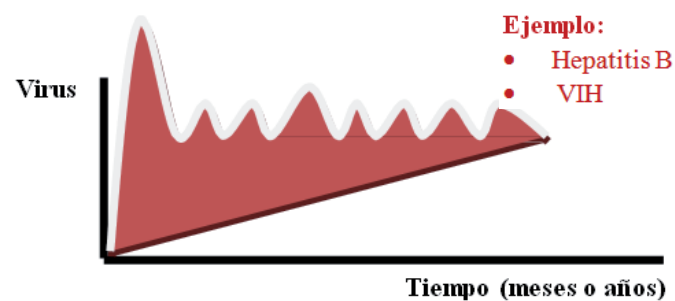


Figura 5. Autora: Dra Ema Navarrete, Adaptada: Nicolás Faúndes.

c) Infecciones persistentes lentas: La primoinfección es asintomática, el virus no es detectable y años después se manifiesta con cuadro severo, progresivo, que en meses lleva a la muerte. Los ejemplos se encuentran en virus convencionales, (Infección persistente lenta tras infección aguda) (SSPE, leucoencefalopatía multifocal progresiva JC) y otros denominados no convencionales, porque todavía no está bien determinada la naturaleza del agente (Kuru), Creutzfeld-Jacob (agentes tipo scrapie).

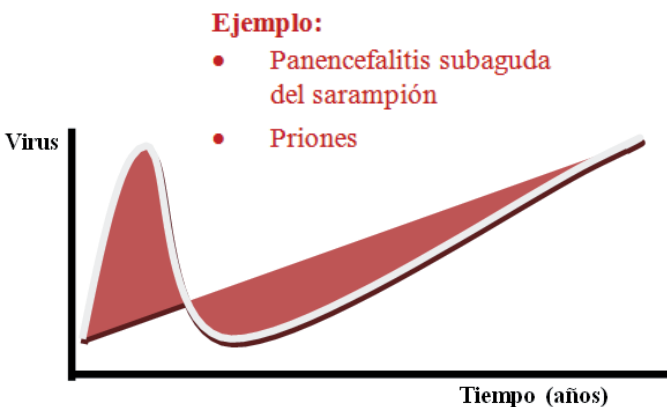


Figura 6. Autora: Dra Ema Navarrete, Adaptada: Nicolás Faúndes.

Infección transformante

En este tipo de infección el virus es capaz de infectar las células, pero no puede producir partículas virales en forma significativa que la destruyan. Generalmente el virus se encuentra en un estado en que el genoma viral está presente en la célula, ya sea integrado o bien episomal, y sólo parte de sus genes dan origen a proteínas virales, las que por interacción con genes y proteínas celulares dan origen a cambios en las propiedades celulares

que se conocen con el nombre de Transformación celular. Las células transformadas tienen propiedades similares a las células cancerosas, como se ha mencionado.

Las infecciones transformantes han permitido relacionar etiológicamente a ciertos virus con algunos cánceres humanos. Ej: papilomavirus con cáncer cervicouterino, Epstein Barr con carcinoma nasofaríngeo o con linfoma de Burkitt, etc.

ANEXO

Efectos citopáticos a nivel celular (ECP)

Los principales efectos citopáticos son:

a) Lisis celular: Lisis y liberación de gran cantidad de viriones.

b) Fusión celular: Ciertos virus codifican y poseen en su estructura proteínas que tienen la propiedad de fusionar membranas celulares. La presencia de estas proteínas en la superficie de las células infectadas, o la presencia de partículas virales entre dos células vecinas permitirá la fusión celular dando origen a células multinucleadas que reciben el nombre de policariocitos o sincicios. Varios virus como Sarampión, Respiratorio sincicial, Herpes simplex y algunos Retrovirus que poseen este tipo de proteínas, producen estos sincicios y son capaces de pasar de esta manera una célula a otra.

c) Expresión de proteínas y antígenos: Durante la infección a nivel celular aparecen y desaparecen proteínas celulares y virales. En la infección por virus con envoltura o manto, que penetran por fusión, aparecen en la superficie de la célula infectada las proteínas del manto. Por ejemplo, en la infección por virus influenza aparece una Hemaglutinina que puede unirse con glóbulos rojos produciendo un fenómeno de hemadsorción. Pueden detectarse estas proteínas mediante el uso de anticuerpos específicos, considerando que son antígenos virales.

d) Cambios morfológicos: Algunas proteínas virales y otras celulares inducidas durante la infección, pueden actuar sobre el citoesqueleto celular alterándolo de tal manera, que la célula se torna redonda, como ocurre con las células infectadas por los virus Herpes simplex y Adenovirus. Aquellas células que poseen cilios, como las del tracto respiratorio, pierden su funcionalidad ciliar durante la infección por virus respiratorios como Influenza. Alteraciones del citoesqueleto conducen a profundos cambios morfológicos durante la transformación celular por virus oncogénicos.

e) El cuerpo de inclusión: Corresponden a estructuras que aparecen durante la infección por determinados virus. Estos cuerpos de inclusión pueden tener una organización y localización bien definida, como los que se generan durante la infección por CMV. También poseen la propiedad de teñirse con colorantes ácidos o básicos y localización intra citoplasmática y/o nuclear, y su forma de organización guarda relación con el tipo de virus que la produce, siendo por tanto patogenómica y tiene utilidad en el diagnóstico histopatológico en células exfoliadas y cortes de tejido, sin embargo, estas características deben ser utilizadas con precaución, ya que algunos de estos cuerpos de inclusión pueden ser producidos también por bacterias intracelulares y sustancias tóxicas.

f) Transformación celular: Ciertos virus oncogénicos suelen acompañarse de pérdida de la inhibición

por contacto y acumulación de células en focos definidos. Este hecho es fácilmente observable en las infecciones por ciertos Papilomavirus. En este caso, ciertas proteínas virales inactivan a las proteínas de control de proliferación celular como p53.

g) Alteraciones cromosómicas: Los virus pueden provocar cambios a nivel nuclear que conducen a la desintegración de la cromatina de las células infectadas, como ocurre en las infecciones por virus Herpes simplex y otro.

REFERENCIAS

Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S., Pfaller, Michael A. Microbiología Médica, 6ta Edición, Barcelona España, Elseiver, 2009, Sección 2, Cap: 4, Sección 6, Cap 48.

Nafees Ahmad, W. Lawrence Drew, James J. Plorde, Sherris Microbiología Médica, 5ta Edición, México, Mc Graw Hill, 2010, Parte I, Cap: 1, Parte II, Cap: 6-7.

Digard, Paul, A. Nash Anthony, E. Randall Richard, Emerging Infectious Disease: Molecular Pathogenesis of Virus infections, Cambridge University, United Kingdom, 2005, Vol 12, N° 1

Mandujano, A., Espinosa, B., Rembao, D., & Zenteno, E., (2006). Fisiopatología de las enfermedades por priones, 142(5), 399-406