

FACTORES DETERMINANTES EN EL SURGIMIENTO Y RESURGIMIENTO DE INFECCIONES VIRALES

GERARDO SANTOS-LÓPEZ, VERÓNICA VALLEJO-RUIZ,
LUIS L. RENDÓN-GONZÁLEZ y JULIO R. REYES-LEYVA

RESUMEN

En los últimos años se ha informado del descubrimiento de múltiples virus antes no descritos. Causas del surgimiento de estos "nuevos" virus son su capacidad para incorporar mutaciones y producir variantes que les permiten adaptarse a sus nuevos hospederos o evitar la respuesta inmunitaria. Un factor importante es el comportamiento humano y su relación con el medio. Deforestación, comercio de animales silvestres, migración y establecimiento de comunidades humanas en zonas no exploradas promueven el intercambio de microorganismos potencialmente patógenos. Se estima que la mayoría de los vi-

rus emergentes son zoonosis, como los casos del virus de Ebola y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo. En otras ocasiones son virus causantes de enfermedades consideradas de "etiología desconocida" y que se han revelado por la introducción de nuevas técnicas de detección o de cultivo. Debido a la gran importancia de los virus emergentes como problema de salud pública, se hace necesario conocer las formas en que suceden estos fenómenos para tomar medidas de prevención y control de probables epidemias o pandemias.

En años recientes se ha reportado frecuentemente el descubrimiento de nuevos agentes infecciosos que causan enfermedades tanto en humanos como en otros seres vivos. Ejemplos de ello son el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y las emergencias globales que significaron la aparición de los virus responsables del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) en 2003 y de la influenza A H1N1 pandémica en 2009. La mayoría de estos agentes infecciosos probablemente no son nuevos, sin embargo, no se tenía conocimiento de su existencia.

Estos microorganismos, causantes de enfermedades no descritas previamente se han denominado 'emergentes' y los padecimientos con los que están asociados se han llamado 'enfermedades emergentes'. Un microorganismo es clasificado como emergente cuando ha aparecido por primera vez dentro una población o cuando su incidencia, virulencia o alcance geográfico han aumentado de manera drástica (Morse, 2004).

Otros microorganismos, tales como los causantes de la poliomielitis o el sarampión, a pesar de ser conocidos desde hace cientos o incluso miles de

años y que aparentemente ya fueron controlados en algunos países, vuelven a causar brotes o epidemias, generalmente en poblaciones no protegidas, pero algunas veces también en poblaciones que se consideran protegidas, ya sea por vacunación o bien porque sus condiciones ambientales hacen difícil la supervivencia de los microorganismos. A estos agentes infecciosos y las enfermedades asociadas con ellos se les ha caracterizado con el adjetivo de 're-emergentes' (Murphy, 1994).

De manera más amplia se proponen tres categorías de enfermedades emergentes: 1) enfermedades re-emergentes

PALABRAS CLAVE / Cambios Ambientales / Mutación / Variación Genética / Virus Emergentes / Virus Re-emergentes /

Recibido: 27/02/2009. Modificado: 14/12/2010. Aceptado: 18/12/2010.

Gerardo Santos-López. Doctor en Ciencias en Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México. Investigador, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social (CIBIOR-IMSS). Dirección: Laboratorio de Biología Molecular y Virología. CIBIOR, IMSS. Hospital General de Zona N° 5; Km. 4.5 Carretera Federal Atlixco-Metepec, 74360 Metepec, Puebla. México. e-mail: gerardo.santos@imss.gob.mx.

Verónica Vallejo-Ruiz. Doctora en Ciencias Biológicas y de la Salud, Université des Sciences et Technologies de Lille, Francia. Investigadora, CIBIOR-IMSS, Puebla, México.

Luis L. Rendón González. Maestro en Ciencias en Microbiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. Candidato a Doctor en Ciencias en Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Morelos, México.

Julio R. Reyes Leyva. Doctor en Ciencias en Bioquímica, UNAM, México, D.F., México. Investigador, CIBIOR-IMSS, Puebla, México.

o recurrentes, causadas por nuevas variantes o mutantes de agentes infecciosos bien conocidos, como en el caso del virus de la influenza; 2) aquellas causadas por agentes infecciosos recién descubiertos pero causantes de enfermedades ya conocidas, como el virus de la hepatitis C, y 3) las causadas por agentes infecciosos zoonóticos, como el virus de Marburg, causante de una fiebre hemorrágica (Kellam, 1998). En este artículo se revisan algunos de los aspectos involucrados en el surgimiento y resurgimiento de virus y sus padecimientos asociados.

Enfermedades reemergentes o recurrentes causadas por variantes o mutantes de agentes conocidos

Los virus y su variación genética

Una de las principales causas de la aparición de nuevas variantes virales es inherente a la capacidad de mutación de estos microorganismos. Se han realizado estudios de variación genética en diversas especies de virus. Por ejemplo, el virus de la poliomielitis introduce un error por cada 2200 nucleótidos que copia durante su replicación (Wells *et al.*, 2001). Si se toma en cuenta que este virus posee un genoma de 7400 nucleótidos, entonces en cada replicación se pueden obtener genomas con tres o cuatro nucleótidos diferentes respecto al genoma del que fueron originados. Esto da una idea de la capacidad de mutación que tienen estos microorganismos y por qué en un momento dado pueden cambiar sus patrones de infección, de daño, ser resistentes a tratamientos, e incluso no poder ser controlados con el uso de vacunas. Los virus con genoma de ARN son los de mayor variación, sobre todo porque sus polimerasas no tienen capacidad de corrección, a diferencia de aquellos con genoma de ADN, que generalmente usan la ADN polimerasa de alta fidelidad del hospedero (Lederberg, 1998).

En un estudio reciente de aislados naturales del rubulavirus porcino (virus de La Piedad Michoacán), un paramixovirus emergente detectado en México en 1980, se determinó la variabilidad de uno de los genes que codifican para su principal proteína de membrana (hemaglutinina-neuraminidasa) en un período de 14 años. Mediante un estudio de predicción de estructura terciaria se deduce que la mayoría de los cambios se encuentran en la superficie de la proteína, expuestos al medio. Los cambios encontrados sugieren que este virus, como sucede con otros, está sometido a una presión de selección debido a la respuesta inmunitaria del hospedero. Existe evidencia también que hace pensar que estos cambios están relacionados con modificaciones en el funcionamiento de la protei-

na y con la falta de eficacia de las vacunas actuales, que fueron diseñadas contra virus relativamente diferentes a los de hoy (Borraz-Arguello *et al.*, 2008; Sánchez-Betancourt *et al.*, 2008).

Un caso similar sucede con el virus de la parotiditis o paperas, otro paramixovirus, el cual, además de la inflamación de las glándulas salivares parótidas, está asociado con distintas patologías, principalmente meningitis, orquitis, ooforitis, esterilidad y diabetes tipo I (Galazka *et al.*, 1999). Aunque no se considera normalmente entre los virus reemergentes, en los últimos años se han incrementado los reportes que muestran un resurgimiento de la infección, aún en poblaciones con alto porcentaje de cobertura por vacunación (Peltola *et al.*, 2007; Bitsko *et al.*, 2008; Dayan *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2008; Davis *et al.*, 2010). Se han descrito variaciones genéticas relacionadas con el escape al reconocimiento de anticuerpos, así como en la afinidad por diferentes tipos celulares. En una serie de estudios realizados sobre una vacuna comercial basada en la cepa Urabe AM9, asociada con casos excesivos de meningitis post-vacunal, se han reconocido variaciones en la secuencia de nucleótidos de los genes HN y P (fosfoproteína) que se han relacionado con una mayor afinidad por receptores en células de origen nervioso (Santos-López *et al.*, 2006; Reyes-Leyva *et al.*, 2007), así como cambios en la inhibición viral de la respuesta a interferón (Rosas-Murrieta *et al.*, 2007). Por otro lado, se ha asociado también el potencial virulento de algunas cepas vacunales con la heterogeneidad genética de los virus presentes en las vacunas aplicadas (Sauder *et al.*, 2006).

El caso especial de la influenza

El virus de la gripe o influenza A es causa de epidemias estacionales, principalmente por su grado de variación genética y antigénica, lo que ocasiona que la respuesta inmunitaria no sea eficiente para proteger al hospedero. Sin embargo, el riesgo mayor del virus de influenza A es que cada tanto tiempo sufre cambios drásticos que pueden llevar a obtener una progenie viral radicalmente distinta de las anteriores, mostrando un alto grado de virulencia (Hilleman, 2002). Además de la variación genética asociada con la falta de fidelidad de su ARN polimerasa, los virus de la influenza tienen un factor de variación de mayor alcance que está directamente relacionado con la característica de que su genoma está segmentado, por lo cual cuando más de un virus con diferencias genéticas infectan simultáneamente a una célula, la progenie viral puede heredar una mezcla de segmentos genómicos correspondientes a los virus que están replicándose, generando así mezclas

genotípicas que fenotípicamente son también diferentes a los virus progenitores. Este proceso es denominado rearrreglo genético (*reassortment* en inglés). Los virus resultantes, pueden causar pandemias, como se piensa que han sido los casos de la influenza española de 1918, que causó la muerte de ~40 millones de personas, o la asiática de 1957, con más de 2 millones de muertes (Reid *et al.*, 1999).

Los virus de la influenza A son clasificados de acuerdo con dos de sus proteínas de membrana, la hemaglutinina (HA, 16 subtipos) y la neuraminidasa (NA, 9 subtipos). El análisis genético del virus pandémico de 1918 muestra que es de tipo H1N1 y que, aunque es un virus de mamífero, tiene más similitudes con virus aviares que otros virus humanos (Reid *et al.*, 1999; Hilleman, 2002). Esta última característica pudo ser importante en la virulencia con que se presentó durante la pandemia de 1918, dificultando la respuesta inmunitaria de las personas infectadas, porque no se había tenido contacto previo con un virus similar.

Recientemente se ha establecido un control sanitario internacional por la amenaza que representa el virus aviar H5N1. En 1997 se detectaron los primeros casos letales de influenza aviar en humanos en Hong Kong. De acuerdo con datos de la OMS, que tiene registros desde 2003, hasta el 9/12/2010 se han confirmado 510 casos de infección humana con una mortalidad de ~60% (303 muertes), todos tras contacto con aves infectadas. Entre los países afectados hasta ahora por la influenza aviar con virus H5N1 se encuentran China, Tailandia, Bangladesh, Laos, Myanmar, Vietnam, Nigeria, Indonesia, Camboya, Yibuti, Egipto, Azerbaiyán, Pakistán, Irak y Turquía. También se han detectado infecciones en humanos con virus aviares del tipo H7N7, H7N3, H9N2 y H10N7 en algunos de estos países, y también en países occidentales como Canadá y Holanda (OMS, 2010).

Hasta el momento la forma de infección de humanos con la influenza aviar ha sido por contacto directo con aves infectadas; sin embargo, es posible que una vez que el virus ha infectado a humanos, se adapte mediante sus diferentes formas de mutación para ser capaz de transmitirse de humano a humano, como al parecer sucedió con la pandemia de influenza de 1918 (Monto, 2005). Por ello es importante la vigilancia epidemiológica relacionada con este fenómeno en el ámbito global y el estudio de la patogenicidad de estos virus.

La primera pandemia de influenza del siglo XXI

En la primavera de 2009 la OMS declaró una contingencia sanitaria debido a la entrada en circulación de una

variante nueva de virus de la influenza A en humanos, inicialmente denominada como influenza porcina. Los primeros casos que se hicieron públicos correspondieron a dos niños de California, EEUU. Se encontró que se trataba de un virus con características genéticas muy similares a virus que infectan cerdos, por lo que se nombró inicialmente como virus de influenza porcina (CDC, 2009).

En México los virus causantes de la infección pudieron ser identificados de manera precisa el 24/04/2009, a partir de muestras enviadas a Canadá con tal propósito. Los análisis genéticos preliminares mostraron que se trataba de un virus prácticamente idéntico a los reportados en California (Cohen, 2009). En los análisis genéticos se ha observado básicamente que los virus de influenza A H1N1 caracterizados en este período de contingencia global, son muy similares y que están relacionados en todos sus genes con virus que infectan cerdos. Sin embargo, tienen una combinación genética que no se había visto. El análisis genético de los virus muestra que de sus ocho fragmentos, seis son muy similares a los que poseen virus que infectan cerdos en Norteamérica, mientras que los otros dos son muy similares a los de virus que infectan en Europa y Asia. Por ello se dice que tienen características genéticas de virus que infectan cerdos de linaje norteamericano y de linaje eurasiático (Solovyov *et al.*, 2009; Trifonov *et al.*, 2009).

Un dato relevante es que los fragmentos que comparte genéticamente con virus norteamericanos parecen provenir de virus que proceden a su vez de un triple rearrreglo de segmentos genómicos. Así, este virus norteamericano que aporta seis segmentos genéticos al nuevo virus, proviene de un virus que ha estado circulando en Norteamérica desde hace años y que tuvo su origen en una mezcla de segmentos genómicos de virus de influenza de Norteamérica, de virus de influenza aviar y de virus de influenza humana (Ding *et al.*, 2009; Solovyov *et al.*, 2009; Trifonov *et al.*, 2009).

Hasta antes de este episodio, la OMS y las autoridades sanitarias de muchos países consideraron como la principal amenaza pandémica a los virus de origen aviar de alta patogenicidad con subtipo H5N1. Con base en estos datos, los programas de vigilancia epidemiológica de la mayoría de los países se centraron en la búsqueda del virus de Influenza A de subtipo H5N1 de origen aviar, que podría diseminarse por el tránsito aéreo de personas infectadas en fase subclínica y/o por la migración de aves silvestres portadoras del virus. Aunque esta amenaza no ha desaparecido, la realidad es que el sur-

gimiento de la variante H1N1 de origen porcino, causante de la pandemia originada en EEUU y México en marzo y abril de 2009, reveló la utilidad limitada de los programas de vigilancia epidemiológica centrados en un solo subtipo o variante viral.

Enfermedades causadas por agentes recién descubiertos causantes de enfermedades conocidas

Evolución de la tecnología y su aplicación para la identificación de "nuevos" agentes infecciosos

Algunos virus fueron identificados muchos años después de haber sido reconocido el proceso patológico con el que están relacionados. Ejemplos de ello son el virus de la hepatitis C (VHC), el metaneumovirus humano (MNVH) y el mimivirus.

Cuando en los años 70 se produjeron herramientas efectivas para el diagnóstico de los virus de hepatitis A y B, se pudo observar que gran parte de los cuadros hepáticos no podían ser identificados por estas pruebas, por lo que se optó por utilizar la expresión hepatitis no A/no B (NA/NB) para este grupo de infecciones de origen desconocido. Fue en 1989 cuando, utilizando herramientas de biología molecular, fue posible identificar el genoma del virus en cuestión, que fue denominado virus de hepatitis C (Choo *et al.*, 1989). Después del análisis de millones de clonas de ADN complementario bacteriano procedente de muestras de plasma e hígado de chimpancés infectados experimentalmente, se pudo detectar una secuencia genética de lo que después se conocería como VHC. En una revisión reciente (Houghton, 2009) se describen los métodos que fueron utilizados para hallar finalmente al agente etiológico. El éxito de la búsqueda se obtuvo al emplear un método de inmunodetección en el que se emplearon anticuerpos de pacientes diagnosticados con hepatitis NA/NB para identificar una clona bacteriana que expresaba una proteína del VHC.

A partir de 1992 se generalizó el uso de una prueba de inmunodetección que mostró que la mayor parte de los casos de hepatitis NA/NB transmitida por transfusión es causada por el VHC (Lindenbach *et al.*, 2007; Houghton, 2009). En la actualidad se estima que 130-170 millones de personas, 2-3% de la población mundial, están infectadas con el VHC y en riesgo de tener algún padecimiento crónico de hígado como cirrosis o cáncer hepatocelular (Lavanchy, 2009). En Latinoamérica se han reportado datos de prevalencia entre 1 y 2%, estimándose que

cerca del 30% de los casos de cirrosis hepática es causada por este virus (Santos-López *et al.*, 2008; Davalos Moscol, 2009).

El metaneumovirus humano fue descubierto en 2001 a partir de muestras de niños con cuadros respiratorios agudos, que parecían ser causados por un viejo conocido miembro de la misma familia (*Paramyxoviridae*), el virus sincicial respiratorio. Después de su identificación se determinó mediante técnicas moleculares que está presente en todo el mundo. El MNVH fue detectado en muestras de aspirados nasofaríngeos obtenidos durante 20 años y que se mantuvieron en congelación. Probablemente el virus nunca fue detectado porque no se utilizaron cultivos celulares adecuados y porque los cuadros clínicos eran confundidos con los de otros agentes causales de enfermedades respiratorias. Hoy se estima que el MNVH ha estado circulando entre los humanos hace por lo menos 50 años (van den Hoogen *et al.*, 2001; Alto, 2004). El MNVH representa 2 a 12% de las infecciones pediátricas en vías respiratorias bajas. Se ha reportado que los títulos de anticuerpos en niños se incrementan con la edad, lo cual sugiere que las reinfecciones ocasionan refuerzos inmunológicos (Alto, 2004).

Un caso interesante que ejemplifica el avance en las técnicas de cultivo para la detección de agentes emergentes es la reciente caracterización de un virus denominado mimivirus. Este virus tiene características muy particulares en cuanto a su tamaño y sus requerimientos para ser aislado y detectado por técnicas *in vitro*; el virus es un agente causal importante de neumonía, y fue encontrado gracias a la utilización de amibas como un medio selectivo para detectar microorganismos (principalmente bacterias) con requerimientos específicos que sólo se encuentran en un ambiente intracelular (La Scola *et al.*, 2003). Los autores de este descubrimiento cumplieron con los postulados de Koch para demostrar que este virus es causante de neumonía al aislarlo, reproducir la infección en ratones y aislar nuevamente el virus a partir de los animales infectados. En un estudio en pacientes con neumonía se encontró una prevalencia de ~10% y en uno de ellos se detectó el genoma viral. Se estima que 20-50% de las neumonías son de etiología desconocida, y posiblemente una buena proporción de estos casos son causados por mimivirus (Raoult *et al.*, 2007). Este virus tiene características especiales, ya que su genoma es tan grande (1,2 millones de bases), que excede el tamaño de algunas bacterias y tiene genes que se consideraban exclusivos de los organismos celulares, por lo que viene a replantear algunos aspectos del origen y evolución de los virus, así como

su papel en la evolución de los organismos considerados como vivos (Raoult y Forterre, 2008).

Las zoonosis como grave problema de salud pública

Intercambio de poblaciones infecciosas entre especies

Se piensa que la mayoría de las enfermedades emergentes en los humanos proviene de animales, ya sea silvestres o domésticos, por lo que el estudio de los virus que afectan animales no sólo tiene un valor ecológico o veterinario, sino que adquiere una gran relevancia en salud pública (Brown, 2004). Recientemente un estudio muy interesante (Woolhouse y Gowtage-Sequeria, 2005), analizando la información disponible, hace un recuento de los patógenos humanos. Éstos suman 1407, de los cuales el 58% (816) son de origen zoonótico. Se estima que 177 son microorganismos emergentes y reemergentes, de los cuales el 73% (130) se sabe que son transmitidos por zoonosis. La mayoría de los agentes infecciosos emergentes son virus, de los cuales los de genoma de ARN representan el 37%.

En 1967 se registró el brote de una enfermedad extraña en Marburg y Frankfurt (Alemania), y en Belgrado (Yugoslavia). Siete personas murieron con un cuadro hemorrágico. El único antecedente en común fue que todas manejaron monos africanos o sus tejidos. Este problema con el virus de Marburg fue el primer contacto humano conocido con una familia de virus causantes de fiebres hemorrágicas, entre los cuales se halla el virus de Ebola y que se conocen como filovirus (Ligon, 2005). El virus de Ebola es el más conocido de esta familia sobre todo porque en los años 90 se registraron varios brotes en África, que fueron seguidos de cerca por los medios masivos de comunicación.

En los años 90 se observaron también dos casos en que virus de animales, previamente desconocidos, fueron capaces de infectar a humanos. En ambos casos se trató de virus de la familia *Paramyxoviridae*. El virus de Hendra fue el responsable de una infección respiratoria severa en caballos y humanos en Queensland, Australia, en 1994. Posteriormente fueron reconocidos en la misma región otros dos brotes, en 1995 y 1999, en los cuales se registró la muerte tanto de caballos como de humanos. Por otro lado, un virus muy similar en sus características genéticas, el virus de Nipah, fue descubierto en Malasia en 1998, donde se halló como causa de encefalitis en cerdos y en trabajadores que tuvieron contacto con los

animales infectados. En estudios posteriores se demostró que ambos virus infectan murciélagos fructívoros y que éstos probablemente transmitieron los virus tanto a los cerdos como a los caballos (Mackenzie, 1999; Ludwig *et al.*, 2003; Brown, 2004).

El papel de los murciélagos como transmisores de agentes infecciosos emergentes ha sido reportado para diferentes virus. Además del bien conocido caso del virus de la rabia (*Rhabdoviridae*), se han logrado detectar o aislar más de 60 virus pertenecientes a las familias *Coronaviridae* (p.e. el del SARS), *Paramyxoviridae* (p.e. el de Hendra), *Togaviridae* (p.e. el virus de la encefalitis equina venezolana), *Flaviviridae* (p.e. el virus de la encefalitis japonesa), *Bunyaviridae* (p.e. el virus de Hanta), *Reoviridae* (p.e. el virus de Fomede), *Herpesviridae* (p.e. el virus de Parixa) y *Picornaviridae* (p.e. el virus de Juruaca), entre otros (Calisher *et al.*, 2006).

Los paramixovirus, cuyo genoma es de ARN, constituyen un caso interesante, ya que en los últimos años se han detectado diferentes especies en humanos y animales. Además de los virus mencionados de Hendra y de Nipah, se encuentran el virus J (Australia-1972), los virus de Menangle (Australia-1997), de Mossman (Australia-1977), de la rinotraqueitis del pavo (Sudáfrica-1978), de Mpuera (Brasil-1979), de La Piedad Michoacán (México-1980), de Salem (EEUU-1992), de Tioman (Malasia-1999), y el metaneumovirus humano (Holanda-2001), entre otros (Wang y Eaton, 2001). En la emergencia de algunos de estos virus se ha demostrado el papel de murciélagos, mientras que en otros sólo se sospecha de ello.

Un caso reciente de zoonosis, que incluso convocó a una emergencia internacional fue el SARS. A fines de 2002 se empezó a hablar de brotes de un síndrome agudo respiratorio en China y Vietnam, que a principios de 2003 se expandió a otros territorios, entre ellos a Nueva York, EEUU y Montreal, Canadá. La capacidad de contagio y la severidad del cuadro impactaron a los científicos y esto tuvo una repercusión también en los medios masivos de comunicación y en la población general. En un gran despliegue de tecnología y aplicación del conocimiento, la comunidad científica internacional logró, en un tiempo muy corto, controlar e identificar al causante de la enfermedad, un virus conocido hoy como coronavirus del SARS, que está relacionado a otros virus que causan gastroenteritis y resfriado común en humanos (Saif, 2004). En busca de un reservorio natural para el virus, estudios posteriores permitieron hallar coro-

navirus muy similares al del SARS en la civeta (*Paguma larvata*), un animal común en China, comercializado normalmente en los mercados, el cual podría estar relacionado con el surgimiento en humanos de este microorganismo. Se han identificado al menos diez especies diferentes de animales portadores de coronavirus genéticamente muy cercanos al virus de SARS. Entre estos animales se encuentran murciélagos del género *Rhinolophus*, de los cuales se han identificado diversos coronavirus genéticamente muy similares al del SARS, así como los identificados en civetas. Los análisis filogenéticos han mostrado mayor variabilidad genética entre los virus de murciélagos que en los de civetas y humanos, por lo que se postula que los animales que funcionan como reservorio natural de los virus relacionados con el SARS son los murciélagos, y que probablemente a partir de ellos se diseminaron algunas variantes que han conducido a la infección de civetas y humanos (Wang *et al.*, 2006).

Salto de especie

Existe un caso bien documentado a mediados de los 70, en que el virus de la panleucopenia felina evolucionó hasta dar origen a otro, capaz de causar una infección grave en el perro y que hoy se conoce como parvovirus canino (Shackelton *et al.*, 2005). Este cambio está definido en primer lugar por la capacidad de mutación que tienen los virus, pero también por el contacto que existe entre los perros y los gatos desde hace cientos o miles de años y que permiten una mejor adaptación del microorganismo.

Otro caso similar es el de los virus de inmunodeficiencia humana. Se ha observado que simios y monos africanos son infectados por virus que poseen gran similitud con los VIH-1 y -2. Estos virus son denominados en conjunto virus de inmunodeficiencia de simios y se han detectado en cerca de 40 especies diferentes de primates africanos, aunque por lo general en éstos no causan enfermedad (Hahn *et al.*, 2000; Van Heuverswyn y Peeters, 2007). No obstante, un trabajo reciente ha demostrado que un virus de inmunodeficiencia de simio es patógeno para chimpancés, estando relacionado con la pérdida progresiva de linfocitos T CD4(+), destrucción de tejido linfático y muerte prematura (Keele *et al.*, 2009).

Se ha postulado que estos virus han sido transmitidos a humanos a través del contacto con la sangre de animales infectados. Esta teoría ha sido llamada de "transferencia natural" o de la "lesión del cazador"; este último nombre debido a que algunos monos y simios son

TABLA I

ALGUNOS VIRUS EMERGENTES QUE HAN AFECTADO HUMANOS Y SUS PROBABLES CAUSAS DE EMERGENCIA

Familia/Especie	Enfermedad o cuadro clínico asociado	Lugar	Factores de emergencia o descubrimiento	Año
<i>Arenaviridae</i>				
Junin	Fiebre hemorrágica argentina	Argentina	Cambios en patrones de producción agrícola que favorecieron la reproducción del roedor portador (<i>Calomys musculinus</i>)	1958
Machupo	Fiebre hemorrágica boliviana	Bolivia	Cambios en patrones de producción agrícola que favorecieron la reproducción del roedor portador (<i>Calomys callosus</i>)	1959
Lassa	Fiebre hemorrágica de Lassa	Nigeria	Introducción de comunidades humanas en zonas no exploradas que favorecen el contacto con roedores (<i>Mastomys natalensis</i>).	1969
<i>Flaviviridae</i>				
Hepatitis C	Hepatitis C	Distribución mundial	Utilización de nuevos métodos de detección molecular.	1988
Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	África, Centro y Sudamérica	Incremento de densidad poblacional que involucra aumento en depósitos de agua para cultivo o consumo humano, cambios climáticos que promueven la reproducción del vector (género <i>Aedes</i>).	*
Dengue	Dengue	Asia, África, América	Incremento de densidad poblacional que involucra aumento en depósitos de agua para cultivo o consumo humano, cambios climáticos que promueven la reproducción del vector (género <i>Aedes</i>).	*
<i>Paramyxoviridae</i>				
Hendra	Enfermedad respiratoria aguda, encefalitis	Australia	Contacto con caballos infectados. En la transmisión a caballos están involucrados murciélagos del género <i>Pteropus</i> .	1994
Nipah	Encefalitis	Malasia	Contacto con cerdos infectados. En la transmisión a cerdos están involucrados murciélagos del género <i>Pteropus</i> .	1999
Metaneumovirus	Enfermedad respiratoria aguda	RU	Desarrollo de nuevos métodos de detección e identificación de patógenos	2001
<i>Orthomyxoviridae</i>				
Influenza H5N1	Enfermedad respiratoria aguda	Hong Kong, China	Contacto con aves infectadas	1997
Influenza H1N1	Enfermedad respiratoria aguda	EEUU, Méx	Probable contacto con cerdos infectados	2009
<i>Retroviridae</i>				
VIH tipo 1	Síndrome de inmunodeficiencia humana	EEUU	Transmisión sexual o por transfusión de productos sanguíneos	1981
VIH tipo 2	Síndrome de inmunodeficiencia humana	África	Contacto con monos infectados (lesión del cazador)	1986
<i>Bunyaviridae</i>				
Hanta	Fiebre hemorrágica con síndrome renal	Corea	Contacto con el reservorio (ratón de campo, <i>Apodemus agrarius</i>), crecimiento desmedido del reservorio.	1951
Crimea-Congo	Fiebre hemorrágica	Crimea	Contacto de aves migratorias que portan garrapatas del género <i>Hyalomma</i> con rumiantes. Las garrapatas son los vectores que transmiten el virus de ganado a los humanos.	1944
<i>Filoviridae</i>				
Margurg	Fiebre hemorrágica	Alemania, Yugoslavia	Contacto de personal de investigación con monos africanos (Uganda) infectados	1967
Ebola	Fiebre hemorrágica	Zaire	Origen desconocido, transmisión probablemente por compartición de jeringas y agujas en hospitales	1976
<i>Poxviridae</i>				
Viruela humana	Viruela	Distribución global	Actualmente erradicada. Se teme que pueda presentarse por uso como arma biológica	**
Viruela de mono	Similar a la v. humana, signos moderados	Zaire	Contacto con fluidos de monos (principalmente género <i>Cercopithecus</i>) o roedores (principalmente género <i>Funisciurus</i>) infectados	1970
<i>Coronaviridae</i>				
SARS	Síndrome respiratorio agudo	China	Contacto con animales silvestres infectados, probablemente civetas (<i>Paguna larvata</i>) y roedores, que a su vez tuvieron contacto posiblemente con otro reservorio como murciélagos (género <i>Rhinolophus</i>).	2002
<i>Mimiviridae</i>				
Mimivirus	Síndrome respiratorio agudo	Francia	Desarrollo de nuevos métodos de cultivo y detección de patógenos.	2001

* Se presentan periódicamente (reemergentes). ** último caso registrado en 1975 en Bangladesh.

Datos obtenidos de Elliot, 1997; La Scola *et al.*, 2003; Hilleman, 2002; Wang *et al.*, 2004; Ligon, 2005; Morse, 2004; Alto, 2004; Peters, 2006; Van Heuverswyn *et al.*, 2007; Trifonov *et al.*, 2009.

utilizados como alimento en diversas regiones de África (Wolfe *et al.*, 2005). La cercanía entre los VIH-1 y -2 con los virus de estos primates es tanta que permite

proponer la hipótesis de que los primeros son producto de la evolución de los virus de los simios y monos (Sharp *et al.*, 2001). De hecho, algunos estudios filogenéticos y

de evolución sugieren que el principal grupo genético del VIH-1, denominado grupo M, pasó del chimpancé al humano antes de 1940 (Sharp *et al.*, 2000), mientras que

el subtipo A del VIH-2 podría haber aparecido en el humano más tarde, entre 1955 y 1970 (Lemey *et al.*, 2003).

En estudios recientes se encontraron poblaciones de chimpancés en Camerún que están infectados por virus de simio que podrían ser los antecesores de los grupos M y N del VIH-1 (Keele *et al.*, 2006) y, en gorilas de la misma región, un virus que parece ser el antecesor del grupo O del VIH-1 (Van Heuverswyn *et al.*, 2006). Estos hallazgos fortalecen la hipótesis que marcan el origen del VIH en primates africanos. En la actualidad, tanto gorilas como chimpancés siguen siendo presas de cazadores en el suroeste de Camerún, lo cual constituye un riesgo de transmisión de estos virus a humanos. En este aspecto es necesario mencionar que se estima que los virus de inmunodeficiencia de gorilas y chimpancés han sido transmitidos al humano al menos en cuatro ocasiones (Hahn *et al.*, 2000; Van Heuverswyn *et al.*, 2006; Van Heuverswyn y Peeters, 2007; Neel *et al.*, 2010).

El factor humano en la emergencia de virus

Contacto de distintas poblaciones humanas

Un factor determinante en el surgimiento o resurgimiento de los virus es el contacto entre grupos raciales y culturales que intercambian diferentes especies de patógenos, las cuales logran desarrollarse en sitios y ambientes muy distintos de donde se ubicaban originalmente. El crecimiento poblacional y su expansión hacia sitios antes no habitados por humanos también favorece la transmisión de agentes extraños provenientes de diferentes especies animales, lo que constituye un factor de variabilidad entre los virus, promoviendo su evolución y adaptación en organismos distintos (Murphy, 1994).

A principios del siglo XVI se presentaron hechos interesantes con la llegada de los europeos al continente americano. Un factor muy importante en la conquista de las culturas americanas autóctonas fue la presencia de agentes infecciosos desconocidos en el nuevo mundo. Se habla especialmente de la viruela, causada por un virus presente en Europa desde hacía siglos, en contraste con la situación de los indígenas americanos, que en su primer contacto fueron altamente susceptibles. Junto con el sarampión, el tifo y la guerra, la viruela disminuyó en gran medida la población mesoamericana (Franco-Paredes *et al.*, 2004).

Se estima que en 1519 (año de la llegada de los españoles a territorio mexicano) había entre 15 y 30 millo-

nes de habitantes, mientras que para el año 1600 sólo se registran 2 millones. En fechas recientes este drástico descenso de la población, sin embargo, no se ha asociado con la guerra ni con las infecciones mencionadas, sino con epidemias de una fiebre hemorrágica de etiología desconocida, que entre los mexicanos era llamada 'cocoliztli' y que parece haber ocasionado 60-70% de las muertes en el período mencionado (Acuna-Soto *et al.*, 2004). Los autores del trabajo proponen que una epidemia de cocoliztli en 1676 ocasionó la muerte del 50% de la población en México. Cabe mencionar que la mayor mortalidad observada fue entre los indígenas, mientras que los europeos eran poco susceptibles. Hasta el momento, y de acuerdo con los signos y síntomas que se refieren, se piensa en los agentes etiológicos de infecciones como peste, leptospirosis, malaria o bartonelosis, aunque más probablemente se haya tratado de infecciones causadas por virus tales como el de fiebre amarilla, dengue, hantavirus o arenavirus (Acuna-Soto *et al.*, 2004).

En años recientes se ha percibido el impacto global de los cambios en el comportamiento humano sobre las enfermedades infecciosas. Los cambios en el comportamiento sexual, como es el incremento en el número de parejas, es un factor importante en la elevación de la incidencia de enfermedades de transmisión sexual. Se puede añadir el papel de tratamientos médicos inmunosupresores, que pueden predisponer a los pacientes a infecciones serias con agentes considerados relativamente inocuos para los individuos inmunocompetentes (Chan, 2006).

Un factor a tomar en cuenta actualmente es que el transporte de mercancías y personas se realiza de manera masiva y mucho más rápido que en cualquier otra época. Cerca de dos millones de personas cruzan diariamente las fronteras internacionales. En cada viaje, una persona puede dispersar gran cantidad de microorganismos por diferentes vías, ya sea tos, estornudos, contacto sexual o uso de drogas. Lo que en la antigüedad tomaba meses o años, como en el caso de la diseminación de la peste, hoy toma días o semanas (Mayer *et al.*, 2008).

Esto pudo observarse, por ejemplo, en la distribución del virus del SARS en 2003, ya que el transporte aéreo hizo posible una rápida diseminación del virus en países tan alejados como China, Canadá y EEUU (Saif, 2004). Otro evento interesante se observó en 2001, el día de los atentados terroristas en EEUU (11/9), cuando la cancelación de la navegación aérea modificó en un grado significativo la transmisión de la gripe entre diferentes regiones de ese país (Brownstein *et al.*,

2006). Desde hace años se ha hipotetizado que el transporte de personas es un elemento relevante en la distribución de nuevas variantes del virus de la influenza. En septiembre 2001 las circunstancias llevaron a probar esta hipótesis, ya que los patrones espacio-temporales de transmisión fueron modificados por la suspensión de vuelos.

La influencia de los cambios ambientales

En unos casos de manera natural y en otros debido a la actividad humana, las condiciones del clima global cambian paulatina pero sustantivamente en diversos aspectos. Son conocidos los fenómenos climáticos generados por el calentamiento global, así como otros fenómenos naturales como El Niño, los cuales en un momento dado influyen de manera determinante en el surgimiento o resurgimiento de un agente etiológico. En 1993 se registró un brote consistente en un síndrome de pulmonía severa en el suroeste de EEUU. Sorprendentemente, el agente causal resultó ser un hantavirus. El primer miembro conocido de esta familia fue detectado por primera vez en Corea originando cuadros de fiebre hemorrágica (fiebre hemorrágica de Corea). Los roedores funcionan como reservorios para los hantavirus y su forma de transmisión es por inhalación de materia fecal de animales infectados. Particularmente, la emergencia de este virus en EEUU en 1993, así como otra aparición en 1998, están relacionados directamente con El Niño, ya que debido al cambio climático se produjo una elevación en el nivel de precipitación en la región, lo que causó un incremento en la población de roedores y, por lo tanto, la probabilidad de transmisión a humanos (Engelthaler *et al.*, 1999).

Otro caso en el que hay una influencia clara de los cambios ambientales es el dengue. Esta infección se conoce desde ~200 años como una infección con síntomas similares a la influenza (Gould y Solomon, 2008). De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, 2007 fue el año de mayor incidencia del dengue en la región desde 1985, registrándose más de 900000 casos de dengue y dengue hemorrágico (Barclay, 2008). El resurgimiento del dengue ha sido relacionado directamente con cambios sociales tales como el crecimiento poblacional, urbanización, con el transporte de personas infectadas y de vectores (Gubler, 2002; Guzman y Kouri, 2002). En su Cuarto Informe sobre el impacto del cambio climático (2007), El Panel Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC, por sus siglas en inglés) concluyó que el calentamiento global y el cambio climático provocaría un aumento en la incidencia de dengue, entre otras enfermedades tropicales (Barclay, 2008).

Un trabajo reciente (Hurtado-Díaz *et al.*, 2007) relaciona el cambio climático con el aumento en la incidencia de dengue en dos poblaciones mexicanas. Se estudiaron parámetros tales como temperatura, nivel de precipitación y temperatura de la superficie del mar (TSM) como indicador de oscilación de El Niño. Mediante el uso de un modelo estadístico se encontró que el aumento de 1°C en la TSM fue seguido del incremento en el número de casos de dengue en los municipios de San Andrés Tuxtla (46%) y de Veracruz (42%), 16 y 20 semanas más tarde, respectivamente. Se ha propuesto que el aumento de la temperatura y el cambio climático pueden ser las causas de la expansión del mosquito *Aedes aegypti*, vector del virus del dengue, a otras zonas geográficas, así como su presencia en estaciones del año en las que anteriormente no era detectado (Barclay, 2008).

Estos hallazgos muestran los riesgos que conllevan los cambios ambientales bruscos, así como la necesidad de tomar precauciones para que, en caso de que se presente este tipo de fenómenos, sean tomadas las medidas necesarias, como sería el control de vectores y reservorios con anticipación al fenómeno meteorológico y la protección con vacunación en la población expuesta, en caso de que existan vacunas.

El virus del oeste del Nilo (VON) es otro caso de agente infeccioso emergente. Este virus se pertenece a la familia *Flaviviridae*, donde se encuentran virus reemergentes como el del dengue y el de la fiebre amarilla, así como el virus de la encefalitis japonesa y el virus de la encefalitis por picadura de insecto (*Tickborne virus*; Lindenbach *et al.*, 2007). El VON se descubrió en 1937 en Uganda, y ha sido endémico en Europa, África y Asia, pudiendo causar encefalitis y muerte. En 1999 se detectó un brote en Nueva York, y a partir de entonces se ha extendido a otros territorios de EEUU y hacia Canadá, México, Centro América y el Caribe (Kramer *et al.*, 2007). La infección en humanos es adquirida por la picadura de un mosquito infectado, el cual se ha alimentado de aves infectadas. Es muy posible que para la llegada del virus a nuevos territorios, además del papel de las aves migratorias, esté involucrada la actividad humana, mediante el transporte del vector en aeroplano o navío.

En una búsqueda reciente de potenciales vectores para la transmisión del VON, se detectó el genoma viral en 13 especies de mosquito, principalmente de los géneros *Culex*, *Aedes* y *Psorophora* (Pitzer *et al.*, 2009). Datos obtenidos en EEUU muestran que en 2005 se registraron 3000 casos, de los cuales en el 43%

hubo invasión de sistema nervioso y una mortalidad de 4% (Kramer *et al.*, 2007). En México se ha detectado el virus en equinos, aves y en humanos. En un estudio reciente (Fernández-Salas *et al.*, 2007) llevado a cabo en México (2003-2006) se determinó que el 40% de sueros de voluntarios fue positivo a IgG contra el VON, aunque es difícil inferir el grado de endemicidad de este virus ya que los anticuerpos que se detectan por ELISA (inmunoensayo enzimático) pueden tener reacción cruzada con el virus del dengue, y se requiere de otros estudios para confirmar la especificidad. En esas muestras no se detectó el genoma del VON. Es interesante que para el caso de este virus la morbilidad tanto en humanos como en animales es menor en países tropicales que en EEUU. La detección temprana de la presencia del VON en comunidades de EEUU es por la presencia de aves muertas, principalmente córvidos; sin embargo, en Latinoamérica la presencia de este tipo de aves es menos abundante, siendo posible que este hecho juegue un papel importante en las diferencias en morbilidad (Komar y Clark, 2006).

Bioterrorismo

Otro factor importante que no se debe dejar pasar en la emergencia o reemergencia de virus es el uso de agentes infecciosos como armas, lo cual representa una grave consecuencia de la confrontación entre naciones. No existen muchos virus con potencial uso como arma biológica; sin embargo, los que se han descrito como tales serían de gran relevancia, en caso de que fueran diseminados en una población humana. Entre los virus que son considerados por el CDC se encuentran los virus de la viruela, de Nipah y de Hanta, así como los causantes de fiebres hemorrágicas como los filovirus de Ebola y de Marburg, y los arnavirus de Lassa y de Machupo, los causantes de encefalitis como los virus de la encefalitis equina venezolana, de la encefalitis equina oriental y la encefalitis equina occidental (CDC, 2010). Quizá el caso más importante de estos virus es el de la viruela, el cual ha desaparecido en su forma natural mediante el uso de la vacunación. Existen muestras de este virus aún, por lo menos en laboratorios de EEUU y Rusia; sin embargo, es posible que otros países también pudieran tener un resguardo. La última campaña masiva de vacunación contra la viruela terminó en 1978, por lo que si en este momento se diseminara el virus en alguna población del mundo, se registrarían efectos catastróficos. Por ello se hace necesario contar con estrategias que permitan superar un hipotético estado de

emergencia debido a este virus, donde se debe encontrar la disponibilidad de vacunas, entrenamiento de personal de salud e infraestructura suficiente para la identificación del agente infeccioso, así como la existencia de un sistema de vigilancia y repuesta epidemiológica (Franco-Paredes *et al.*, 2004).

Para contrarrestar de alguna manera este problema se han desarrollado diferentes estrategias de detección rápida de patógenos, entre las que se puede mencionar microarreglos para detección múltiple de agentes infecciosos, diseño de biosensores, protocolos de amplificación de ácidos nucleicos (PCR o RT-PCR) de manera masiva, así como la metagenómica, para detectar la posible causa de un brote de una infección desconocida (Tomioka *et al.*, 2005; Pejic *et al.*, 2006; Clem *et al.*, 2007; Kurth *et al.*, 2008). Estas técnicas son también aplicables en la detección de agentes infecciosos emergentes por diversas causas.

Conclusiones

Además de los factores propios de los virus como su capacidad para soportar mutaciones y así adaptarse a nuevos hospederos y, en muchos casos, aumentar su virulencia, la actividad humana y su relación con el medio es una de las principales causas de la emergencia de agentes infecciosos; la devastación de territorios no explorados, que conlleva a la migración de animales silvestres a otras zonas y el contacto con éstos puede causar el intercambio de microorganismos.

Los sistemas de salud nacionales deben preparar, con carácter prioritario, estrategias de alerta temprana y de respuesta rápida a infecciones emergentes. Se debe contar con laboratorios y recursos humanos especializados, establecer programas para impulsar la vigilancia epidemiológica y el control de posibles reservorios y vectores relacionados con las enfermedades emergentes. Son necesarias la investigación básica para entender los cambios que se generan, y la aplicada para establecer métodos diagnósticos efectivos y rápidos.

AGRADECIMIENTOS

La publicación de este artículo ha sido apoyada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/G09/775).

REFERENCIAS

- Acuna-Soto R, Stahle DW, Therrell MD, Griffin RD, Cleaveland MK (2004) When half of the population died: the epidemic of hemorrhagic fevers of 1576 in Mexico. *FEMS Microbiol. Lett.* 240: 1-5.

- Alto WA (2004) Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J. Am. Board Fam. Pract.* 17: 466-469.
- Barclay E (2008) Is climate change affecting dengue in the Americas? *Lancet* 371: 973-974.
- Bitsko RH, Cortese MM, Dayan GH, Rota PA, Lowe L, Iversen SC, Bellini WJ (2008) Detection of RNA of mumps virus during an outbreak in a population with a high level of measles, mumps, and rubella vaccine coverage. *J. Clin. Microbiol.* 46: 1101-1103.
- Borraz-Arguello M, Santos-López G, Vallejo-Ruiz V, Herrera-Camacho I, Reyes-Leyva J (2008) Caracterización biológica de tres aislamientos naturales del Rubulavirus porcino. *Rev. Biol. Trop.* 56: 487-499.
- Brown C (2004) Emerging zoonoses and pathogens of public health significance -an overview. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 23: 435-442.
- Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD (2006) Empirical evidence for the effect of airline travel on inter-regional influenza spread in the United States. *PLoS Med.* 3: e401.
- Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T (2006) Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 19: 531-545.
- CDC (2009) Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 58: 400-402.
- CDC (2010) *Bioterrorism Agents/Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention. www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp (Cons. 9/02/2010).
- Chan DJ (2006) Fatal attraction: sex, sexually transmitted infections and HIV-1. *Int. J. STD AIDS* 17: 643-651.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.
- Clem AL, Sims J, Telang S, Eaton JW, Chesney J (2007) Virus detection and identification using random multiplex (RT)-PCR with 3'-locked random primers. *Virology* 361: 65.
- Cohen J (2009) Pandemic influenza. Straight from the pig's mouth: swine research with swine influenza. *Science* 325: 140-141.
- Davalos Moscol M (2009) Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America. *Rev. Gastroenterol. Peru* 29: 347-354.
- Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM (2010) The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *Br. J. Urol. Int.* 154: 1807-1812.
- Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JM, Hunt K, Finley CG, Leschinsky DP, O'Keefe AL, Clayton J, Kightlinger LK, Dietle EG, Berg J, Kenyon CL, Goldstein ST, Stokley SK, Redd SB, Rota PA, Rota J, Bi D, Roush SW, Bridges CB, Santibanez TA, Parashar U, Bellini WJ, Seward JF (2008) Recent resurgence of mumps in the United States. *N. Engl. J. Med.* 358: 1580-1589.
- Ding N, Wu N, Xu Q, Chen K, Zhang C (2009) Molecular evolution of novel swine-origin A/H1N1 influenza viruses among and before human. *Virus Genes* 39: 293-300.
- Elliott RM (1997) Emerging viruses: the Bunyaviridae. *Mol. Med.* 3: 572-577.
- Engelthaler DM, Mosley DG, Cheek JE, Levy CE, Komatsu KK, Ettestad P, Davis T, Tanda DT, Miller L, Frampton JW, Porter R, Bryan RT (1999) Climatic and environmental patterns associated with hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners region, United States. *Emerg. Inf. Dis.* 5: 87-94.
- Fernández-Salas I, de Lourdes Garza-Rodríguez M, Beaty BJ, Jiménez JR, Rivas-Estilla AM (2007) Presence of west Nile virus in northeast Mexico. *Salud Públ. Mex.* 49: 210-217.
- Franco-Paredes C, Lammoglia L, Santos-Preciado JI (2004) [Historical perspective of smallpox in Mexico: emergence, elimination, and risk of re-emergence due to bioterrorism]. *Gac. Med. Mex.* 140: 321-327.
- Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A (1999) Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull. World Health Org.* 77: 3-14.
- Gould EA, Solomon T (2008) Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 371: 500-509.
- Gubler DJ (2002) The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch. Med. Res.* 33: 330-342.
- Guzman MG, Kouri G (2002) Dengue: an update. *Lancet Infect. Dis.* 2: 33-42.
- Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM (2000) AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287: 607-614.
- Hilleman MR (2002) Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 20: 3068-3087.
- Houghton M (2009) Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 29 (Suppl. 1): 82-88.
- Hurtado-Díaz M, Riojas-Rodríguez H, Rothenberg SJ, Gómez-Dantes H, Cifuentes E (2007) Short communication: impact of climate variability on the incidence of dengue in Mexico. *Trop. Med. Int. Health* 12: 1327-1337.
- Keele BF, Jones JH, Terio KA, Estes JD, Rudicell RS, Wilson ML, Li Y, Learn GH, Beasley TM, Schumacher-Stankey J, Wroblewski E, Mosser A, Raphael J, Kamenya S, Lonsdorf EV, Travis DA, Mlengya T, Kinsel MJ, Else JG, Silvestri G, Goodall J, Sharp PM, Shaw GM, Pusey AE, Hahn BH (2009) Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz. *Nature* 460: 515-519.
- Kellam P (1998) Molecular identification of novel viruses. *Trends Microbiol.* 6: 160-165.
- Komar N, Clark GG (2006) West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. *Rev. Panam. Salud Públ.* 19: 112-117.
- Kramer LD, Li J, Shi PY (2007) West Nile virus. *Lancet Neurol.* 6: 171-181.
- Kurth A, Achenbach J, Miller L, Mackay IM, Pauli G, Nitsche A (2008) Orthopoxvirus detection in environmental specimens during suspected bioterror attacks: inhibitory influences of common household products. *Appl. Env. Microbiol.* 74: 32-37.
- La Scola B, Audic S, Robert C, Jungang L, de Lamballerie X, Drancourt M, Birtles R, Claverie JM, Raoult D (2003) A giant virus in amoebae. *Science* 299: 2033.
- Lavanchy D (2009) The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 29 (Suppl. 1): 74-81.
- Lederberg J (1998) Emerging infections: an evolutionary perspective. *Emerg. Inf. Dis.* 4: 366-371.
- Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme AM (2003) Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 6588-6592.
- Ligon BL (2005) Outbreak of Marburg hemorrhagic fever in Angola: a review of the history of the disease and its biological aspects. *Semin. Pediatr. Inf. Dis.* 16: 219-224.
- Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM (2007) Flaviviridae: The viruses and their replication. En Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds.) *Fields Virology*. Lippincott-Raven. Philadelphia, PA, EEUU. pp. 1101-1152.
- Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W (2003) Viral zoonoses -a threat under control? *Intervirology* 46: 71-78.
- Mackenzie JS (1999) Emerging viral diseases: an Australian perspective. *Emerg. Inf. Dis.* 5: 1-8.
- Mayer K, Pizer HF, Venkatesh KK (2008) The social ecology of HIV/AIDS. *Med. Clin. North Am* 92: 1363-1375.
- Monto AS (2005) The threat of an avian influenza pandemic. *N. Engl. J. Med.* 352: 323-325.
- Morse SS (2004) Factors and determinants of disease emergence. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 23: 443-451.
- Murphy FA (1994) New, emerging, and reemerging infectious diseases. *Adv. Virus Res.* 43: 1-52.
- Neel C, Etienne L, Li Y, Takehisa J, Rudicell RS, Bass IN, Moudindo J, Mebenga A, Esteban A, Van Heuverswyn F, Liegeois F, Kranzusch PJ, Walsh PD, Sanz CM, Morgan DB, Ndjango JB, Plantier JC, Locatelli S, Gonder MK, Leendertz FH, Boesch C, Todd A, Delaporte E, Mpoudi-Ngole E, Hahn BH, Peeters M (2010) Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus infection in wild-living gorillas. *J. Virol.* 84: 1464-1476.
- OMS (2010) *Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO*. Organización Mundial de la Salud. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/ (Cons. 13/12/2010).
- Pejic B, De Marco R, Parkinson G (2006) The role of biosensors in the detection of emerging infectious diseases. *Analyst* 131: 1079-1090.
- Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM (2007) Mumps outbreaks in Canada and the United States: time for new thinking on mumps vaccines. *Clin. Inf. Dis.* 45: 459-466.
- Peters CJ (2006) Emerging infections: lessons from the viral hemorrhagic fevers. *Trans. Am. Clin. Climatol. Ass.* 117: 189-196.
- Pitzer JB, Byford RL, Vuong HB, Steiner RL, Creamer RJ, Caccamise DF (2009) Potential vectors of West Nile virus in a semiarid environment: Dona Ana County, New Mexico. *J. Med. Entomol.* 46: 1474-1482.
- Raoult D, Forterre P (2008) Redefining viruses: lessons from Mimivirus. *Nat. Rev. Microbiol.* 6: 315-319.
- Raoult D, La Scola B, Birtles R (2007) The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clin. Inf. Dis.* 45: 95-102.
- Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK (1999) Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 1651-1656.
- Reyes-Leyva J, Banos R, Borraz-Arguello M, Santos-López G, Rosas N, Alvarado G, Herrera I, Vallejo V, Tapia-Ramírez J (2007) Amino acid change 335 E to K affects the sialic-acid-binding and neuraminidase activities of Urabe AM9 mumps virus hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein. *Microb. Inf.* 9: 234-240.
- Rosas-Murrieta N, Herrera-Camacho I, Vallejo-Ruiz V, Millán-Pérez-Pena L, Cruz C, Tapia-Ramírez J, Santos-López G, Reyes-Leyva J (2007) Differential sensitivity to interferon influences the replication and transcription of Urabe AM9 mumps virus variants in nerve cells. *Microb. Inf.* 9: 864-872.
- Saif LJ (2004) Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syn-

- drome? *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 23: 643-660.
- Sánchez-Betancourt JI, Santos-López G, Alonso R, Doperto JM, Ramírez-Mendoza H, Mendoza S, Hernández J, Reyes-Leyva J, Trujillo ME (2008) Molecular characterization of the hemagglutinin-neuraminidase gene of porcine rubulavirus isolates associated with neurological disorders in fattening and adult pigs. *Res. Vet. Sci.* 85: 359-367.
- Santos-López G, Cruz C, Pazos N, Vallejo V, Reyes-Leyva J, Tapia-Ramírez J (2006) Two clones obtained from Urabe AM9 mumps virus vaccine differ in their replicative efficiency in neuroblastoma cells. *Microb. Inf.* 8: 332-339.
- Santos-López G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V, Meléndez-Mena D, Reyes-Leyva J (2008) Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J. Inf.* 56: 281-290.
- Santos CL, Ishida MA, Foster PG, Sallum MA, Benega MA, Borges DB, Correa KO, Constantino CR, Afzal MA, Paiva TM (2008) Detection of a new mumps virus genotype during parotitis epidemic of 2006-2007 in the state of Sao Paulo, Brazil. *J. Med. Virol.* 80: 323-329.
- Sauder CJ, Vandenberg KM, Iskow RC, Malik T, Carbone KM, Rubin SA (2006) Changes in mumps virus neurovirulence phenotype associated with quasispecies heterogeneity. *Virology* 350: 48-57.
- Shackleton LA, Parrish CR, Truyen U, Holmes EC (2005) High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 379-384.
- Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH (2001) The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356: 867-876.
- Sharp PM, Bailes E, Gao F, Beer BE, Hirsch VM, Hahn BH (2000) Origins and evolution of AIDS viruses: estimating the time-scale. *Biochem. Soc. Trans.* 28: 275-282.
- Soloviyov A, Palacios G, Briese T, Lipkin WI, Rabadan R (2009) Cluster analysis of the origins of the new influenza A(H1N1) virus. *Eurosurveillance* 14.
- Tomioka K, Peredelchuk M, Zhu X, Arena R, Volokhov D, Selvapandian A, Stabler K, Mellquist-Riemenschneider J, Chizhikov V, Kaplan G, Nakhasi H, Duncan R (2005) A multiplex polymerase chain reaction microarray assay to detect bioterror pathogens in blood. *J. Mol. Diagn.* 7: 486-494.
- Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R (2009) Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N. Engl. J. Med.* 361: 115-119.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD (2001) A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 7: 719-724.
- Van Heuverswyn F, Li Y, Neel C, Bailes E, Keele BF, Liu W, Loul S, Butel C, Liegeois F, Bienvenue Y, Ngolle EM, Sharp PM, Shaw GM, Delaporte E, Hahn BH, Peeters M (2006) Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. *Nature* 444: 164.
- Van Heuverswyn F, Peeters M (2007) The Origins of HIV and Implications for the Global Epidemic. *Curr. Inf. Dis. Rep.* 9: 338-346.
- Wang LF, Eaton BT (2001) Emerging paramyxoviruses. *Inf. Dis. Rev.* 3: 52-69.
- Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT (2006) Review of bats and SARS. *Emerg. Inf. Dis.* 12: 1834-1840.
- Wells VR, Plotch SJ, DeStefano JJ (2001) Determination of the mutation rate of poliovirus RNA-dependent RNA polymerase. *Virus Res.* 74: 119-132.
- Wolfe ND, Daszak P, Kilpatrick AM, Burke DS (2005) Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerg. Inf. Dis.* 11: 1822-1827.
- Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S (2005) Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg. Inf. Dis.* 11: 1842-1847.

DETERMINING FACTORS IN THE APPEARANCE AND REAPPEARANCE OF VIRAL INFECTIONS

Gerardo Santos-López, Verónica Vallejo-Ruiz, Luis L. Rendón-González and Julio R. Reyes-Leyva

SUMMARY

The discovery of several not previously described viruses has recently been reported. Causes for the appearance of these "new" viruses are their capacity to incorporate mutations and produce variants that permit them to adapt to their new hosts or to avoid the immune response. An important factor is the human behavior and relation to the environment. Deforestation, wildlife trade, migrations and the establishment of human communities in unexplored areas promote the exchange of potentially pathogenic microorganisms. It is estimated that the major-

ity of emergent viruses are zoonotic ones, as in the cases of the Ebola virus and the severe acute respiratory syndrome coronavirus. In other cases, viruses causing diseases considered of "unknown etiology" have been found through the utilization of novel detection or culture techniques. Due to the great public health importance of emerging viruses, it becomes necessary to know the way in which such phenomena occur in order to take measures for the prevention and control of probable epidemics or pandemics.

FATÔRES DETERMINANTES NO SURGIMENTO E RESURGIMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS

Gerardo Santos-López, Verónica Vallejo-Ruiz, Luis L. Rendón-González e Julio R. Reyes-Leyva

RESUMO

Nos últimos anos se tem informado do descobrimento de múltiplos vírus antes não descritos. Causas do surgimento destes "novos" vírus são sua capacidade para incorporar mutações e produzir variantes que lhes permitem adaptar-se a seus novos hospedeiros ou evitar a resposta imunitária. Um fator importante é o comportamento humano e sua relação com o meio. Deflorestação, comércio de animais silvestres, migração e estabelecimento de comunidades humanas em zonas não exploradas promovem o intercâmbio de microorganismos potencialmente patógenos. Estima-se que a maioria dos vírus emergentes

são zoonoses, como os casos do vírus de Ebola e o coronavírus da síndrome respiratória aguda severa. Em outras ocasiões são vírus causantes de enfermidades consideradas de "etiologia desconhecida" e que se tem revelado pela introdução de novas técnicas de detecção ou de cultivo. Devido à grande importância dos vírus emergentes como problema de saúde pública, se torna necessário conhecer as formas em que sucedem estes fenômenos para tomar medidas de prevenção e controle de prováveis epidemias ou pandemias.