

PATOGENESIS DE LOS VIRUS

Por : El

PROFESOR

OMAR HINCAPIE NIETO. DVM -MS

Los virus a nivel celular actúan en forma diferente a las bacterias y a los protozoarios , pero esta diferencia desaparece cuando se trata de un organismo infectante. La patogénesis de los virus comprende 3 tipos de infecciones entre ellos y sus huéspedes vertebrados:

1. La forma como los virus pueden o no diseminarse por todo el organismo.
2. La respuesta inmunitaria y su influencia en las infecciones virales y
3. Muchos factores no inmunológicos que afecten esta interacción virus - huésped.

Antes de continuar , es muy importante hacer notar la diferencia existente entre **PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA** , cuando se aplican estos términos a los virus.

Ninguno puede ser usado sin hacer referencia al huésped.

Un virus es patógeno para un huésped si este puede afectarlo y producir síntomas de la enfermedad, aunque esta se presente en forma subclínica o inaparente. Es decir, un virus puede penetrar a un organismo y no producir ningún síntoma , considerándose este entonces como apatógeno. Con un ejemplo se puede explicar esto : En el caso del virus de la Fiebre Aftosa. Este virus es patógeno para los biungulados pero no afecta al equino , es decir , es un virus que no es patógeno para esta especie.

El término virulencia se refiere especialmente a un determinado virus frente a una o varias especies, pero en especial hace referencia a una determinada cepa de virus. Así , una cepa se dice que es más virulenta cuando en condiciones iguales afecta en forma más severa a unos animales que a otros. Es el caso de una cepa atenuada , usada como vacuna . Esta cepa no produce lesiones ni síntomas en la especie que normalmente afecta , al ser aplicada , es decir , es menos virulenta o avirulenta para la especie , comparada con la cepa de campo.

El término "VIRULENTO " no se puede aplicar a los virus cultivados en cultivos celulares en el laboratorio , solo se aplica a la acción del virus - en huéspedes bien pueden ser de laboratorio o animales de otra índole.

Los virus para poder producir enfermedad , deben penetrar en células susceptibles , por lo tanto es necesario considerar las puertas de entrada que son : La piel , el tracto respiratorio y el tubo digestivo. Pero en general , las infecciones virales dividiéndose arbitrariamente en : Infecciones locales, en las cuales el virus produce sus efectos especialmente en el sitio de entrada y en infecciones generalizadas , en las cuales , el virus después de presentarse una multiplicación primaria en o cerca del sitio de entrada , se distribuye por todo el organismo, produciendo focos secundarios y terciarios de replicación en otros órganos y tejidos.

Algunos virus que producen lesiones locales también producen viremia antes de aparecer en el sitio de entrada, como sucede con la viruela del ratón, siendo este virus un modelo de aquellos que producen exantema en los humanos y en los animales. La viremia es caracterizada por la aparición de fiebre.

En el caso de los virus que producen infecciones generalizadas es lógico que penetra al organismo y es llevado por la corriente sanguínea hasta el órgano apropiado para su multiplicación. En la corriente sanguínea, los macrófagos juegan un papel muy importante en este fenómeno. Estas son células grandes mononucleares, que se encuentran también en diferentes tejidos y que tienen la capacidad de recoger partículas extrañas, así como también algunos colorantes.

Estas células con esta función que tienen, actúan como verdaderos vehículos para transportar el virus hasta su sitio predilecto de multiplicación, además de que ellos se encuentran en la mayor parte del organismo, ya que las partículas virales son tomadas por estas células como cuerpos extraños de tal manera que el curso de una infección viral depende mucho del encuentro entre el virus y el macrófago.

Se puede decir que al mismo tiempo que los macrófagos están tratando de limpiar el torrente circulatorio de la presencia de partículas virales, también están favoreciendo a estas para que continúen su replicación llevándolas al órgano o tejido ideal para ello, lo que no podrían lograr si no tuvieran célula que los vehiculizara.

En general, la presencia de virus en la sangre se conoce con el nombre de Viremia, pero este término no quiere decir que haya una invasión de otros órganos y tejidos, significando esto, únicamente el principal mecanismo como un virus se dispersa por el organismo. Al principio, la cantidad de virus presente en la sangre puede ser muy baja, pero a medida que las células se van rompiendo, la cantidad irá aumentando.

Las partículas virales salidas del sitio primario de multiplicación rápidamente alcanzan los módulos linfáticos donde ocurre otra replicación. El virus puede llegar a estos sitios bien en forma libre o fagocitados por los macrófagos reticuloendoteliales o por otras células. En cualquier caso, una posterior multiplicación se presenta. Estos virus siguen como asociados a las células como sucede con el virus de la mixomatosis o el virus de la fiebre catarral maligna o el virus de la enfermedad de Marek, pero hay otros, especialmente los transmitidos por artrópodos o sea los arbovirus, entre los que se encuentra el virus de la encefalitis Equina que no está asociado a la célula, estando en forma libre en la sangre, factor que es muy importante para la exitosa transmisión por picaduras de mosquito.

Partículas virales libres en la circulación pueden sufrir una inactivación térmica y algunas veces la infectividad puede ser reducida por sustancias inactivantes. También este tipo de partículas pueden ser neutralizadas por los anticuerpos circulantes.

Después de que el virus ha penetrado al organismo, esta inicia su período de incubación, o sea el tiempo que va desde la entrada hasta la aparición de los primeros síntomas. Este período de incubación puede ser corto en aquellos virus en los cuales la multiplicación viral se hace en el sitio de entrada, como sucede con algunos virus respiratorios que inician su replicación en el tracto respiratorio superior, teniendo un período de incubación de 1 a 3 días. Otros presentan un período de incubación relativamente largo (10 a 20 días) en infecciones generalizadas, como sucede con la viruela, la fiebre aftosa, y otros virus más, que se extienden por todo el organismo antes

de alcanzar el órgano principal para producir síntomas.

Hay muchos factores que intervienen en el período de incubación de una enfermedad viral, como la edad, la cantidad de virus que penetra, la presencia o ausencia de anticuerpos, el estado de salud del animal, el medio ambiente en que se encuentra el huésped.

También hay virus que presentan infecciones localizadas que tienen un período de incubación muy largo como sucede con los papilomas que se debe posiblemente a una replicación viral muy lenta. Pero hay unos casos extremos, no entendidos hasta ahora, en los que el período de incubación es extremadamente largo, apareciendo los síntomas meses o años después. Estos virus han recibido el nombre de Virus Lentos como el Scrapie, el virus de la coriomeningitis de los ratones, la leucosis de las aves.

Después de que han aparecido los síntomas, nos está indicando que el virus se encuentra localizado ya en el órgano apropiado para su multiplicación.

Los virus que afectan al aparato respiratorio son especialmente aquellos transmitidos por el aire como sucede con el virus de la Influenza, el virus de Newcastle o el virus de la Bronquitis infecciosa de las aves. Estos virus penetran y son absorbidos por las células en donde inician su multiplicación. Otros son absorbidos por los glóbulos rojos como el Newcastle y la influenza para llegar al tejido pulmonar donde se multiplican.

Algunos virus como el de la laringotraqueitis de las aves que se localizan en la traquea, producen destrucción del epitelio ciliado, trayendo como consecuencia una neumonía, pero debida esta a la complicación por agentes bacterianos.

El aparato respiratorio juega un papel muy importante como puerta de entrada de infecciones virales generalizadas como sucede con el moquillo canino, el Rinderpest, la viruela del conejo etc.

La infección viral por el tracto digestivo ha sido descrita en varias especies de animales. Los principales sitios de entrada de estos virus son el epitelio escamoso estratificado de la boca y la faringe, las tonsilas y los intestinos. En el estómago es muy raro encontrar que se inicien infecciones virales en este órgano o en el abomaso de los rumiantes ya que la acidez del contenido es desfavorable para muchos virus, siendo estos órganos, barreras fisiológicas para muchos microorganismos que son inestables a pH bajo. Los virus que invaden el aparato digestivo, como los enterovirus, son resistentes a pH ácido. En cerdos, es frecuente encontrar estos microorganismos en infecciones inaparentes, pero algunos son capaces de producir poliencefalomalacia.

Con el virus de la Gastroenteritis Transmisible de los cerdos se presenta un virus que es altamente resistente al pH ácido, ya que para que produzca enfermedad, debe llegar al intestino y cuando se aplican vacunas, se ha visto que las únicas que producen inmunidad son las suministradas por vía oral.

La piel y las membranas mucosas también juegan un papel muy importante en la patogénesis de los virus. Un sitio que está expuesto permanentemente a ser lesionado, está dando un ambiente propicio para la penetración de microorganismo. Esto se observa con el virus rábico que debe presentarse una solución de continuidad en la piel para que penetre y llegue al sistema nervioso central para producir enfermedad. Otros virus, como se dijo antes, tienen la piel como el tejido predilecto para su multiplicación como es la viruela, la myxomatosis y los papilomas. Otros prefieren tejidos más próximos a las mucosas como es el de la Fiebre Aftosa, la estomatitis vesicular, el ectima

contagioso y otros más.

La extensión de las lesiones producidas por los virus en la piel puede ser por medio de diferentes mecanismos:

1. Por salida del virus y dispersión de él: En la fiebre aftosa y la estomatitis vesicular, el virus sale al romperse las vesículas, quedando libre para infectar otras células, pero en herpes, viruela aviar y vaccinia, la salida del virus no es muy segura requiriéndose que la célula se rompa para producirse la liberación.
2. Por paso del virus de célula a célula: Debido a la proximidad de una célula con la otra, los virus después de infectarla pueden pasar a la vecina por la fusión de la membrana celular de las dos células, o por medio de los túbulos celulares como sucede con los Herpes.
3. El virus puede inducir a una proliferación celular. Esto sucede con los papilomas, en los que la infección de las células de la epidermis ocurre, con trastornos en el control de crecimiento, presentándose un aumento de tamaño por la proliferación del virus en ellas.
4. Diseminación por macrófagos y células reticulo-endotiliales inmigrantes. En la viruela como se vió antes, el virus penetra y por los macrófagos es llevado al bazo y al hígado donde se multiplica, y las mismas células se encargan de llevarlo hasta la piel que es el órgano principal.

El tracto genital puede ser el sitio de lesiones primarias en enfermedades producidas por virus. Esta sería una especie de infección venérea, como sucede con la vulvovaginitis pustular contagiosa del ganado, o la rinotraqueitis infecciosa bovina que puede ser transmitida por el coito. Con algunos virus puede presentarse infección del feto por vía placentaria, posiblemente como consecuencia de la entrada del virus por medio de la corriente sanguínea a la circulación fetal. Este problema se presenta con la Peste Porcina, enfermedad en la cual el único síntoma en cerdas preñadas es el aborto o cuando se aplica vacuna a virus vivo en el primer tercio de la gestación, produciéndose efectos teratológicos o momificaciones de los fetos.

El mismo problema se presenta con el virus de Parainfluenza - 3 (PI 3) que se localiza en el feto produciendo la muerte de este y trayendo como consecuencia el aborto.

Los virus que afectan el sistema nervioso tienen una patogénesis un poco diferente. Siendo la puerta de entrada cualquiera de las rutas enumeradas anteriormente, este debe llegar hasta el cerebro en donde se multiplica y produce las lesiones al afectar los centros nerviosos por destrucción celular. El virus rábico solo se multiplica cuando ha llegado al cerebelo, pero a pesar de viajar por los troncos nerviosos, este no se multiplica en los nervios, pero cuando ya está en las neuronas - viene la replicación y se vuelve nuevamente hacia los nervios periféricos es decir, en forma centrífuga, actuando primero en forma centrípeta.

Otros virus que afectan el sistema nervioso central llegan allí mediante la vía hematogena. Estos virus presenta primero una viremia como sucede con el virus de la Encefalitis Equina.

Hay virus que además de afectar el sistema nervioso también afectan otros órganos un ejemplo de estos es el virus de Newcastle que puede afectar al mismo tiempo el aparato respiratorio, el aparato digestivo y

localizarse también en el cerebro donde produce parálisis y todos los síntomas que trae una lesión cerebral o de los nervios periféricos.

La penetración de los virus a las células cerebrales, cuando estos han llegado allí por la corriente sanguínea, necesitan para ello atravesar los capilares, si se tiene en cuenta que estos forman la barrera del cerebro. Estos capilares tienen paredes muy delgadas y los espacios intercelulares son lo suficientemente amplios para permitir el paso de un virus, al que contribuyen a ayudarlo el movimiento de los metabolitos de la sangre al cerebro.

Si las paredes de los capilares son dañadas, más fácilmente pasa el virus a las células o si el microorganismo es capaz de infectar las células de los vasos y crecer en ellas, son factores que están favoreciendo la penetración a las células nerviosas.

Para que un virus se multiplique en el sistema nervioso central, no es suficiente que llegue hasta allí, lo que puede hacer cuando es llevado por la corriente sanguínea. Es necesario que la célula le ofrezca la facilidad de replicarse en ella, porque no solo en este sistema sino en cualquier órgano donde se multiplica o replica un virus, matando o destruyendo la célula, esta es responsable de su propia destrucción porque ha contribuido a ello ofreciéndole al intruso sus propios componentes para que se replique.

El hecho de que el virus a pesar de haber llegado hasta la célula nerviosa lo aclara el virus de Newcastle. Se considera que aquellas cepas que no producen síntomas nerviosos se debe a que no tienen la capacidad de atravesar los capilares del cerebro e invadir las neuronas.

Otro caso es el virus de la Peste Porcina. Este virus tiene la propiedad de multiplicarse en las células endoteliales de los capilares, produciendo una serie de hemorragias en órganos y piel.

Cuando la enfermedad está un poco avanzada vienen los síntomas nerviosos, caracterizados por incoordinación del tren posterior.

Al hacer la necropsia a estos animales, se encuentra una congestión de de las meninges, lo mismo que en el cerebro. Por medio de estudios histopatológicos se observa una gran cantidad de linfocitos alrededor de los capilares del cerebro, lo que está indicando la acción del virus en este sistema.

Hasta aquí se ha discutido muy someramente el punto correspondiente a la forma como los virus invaden el organismo o fallan en su intento para hacerlo. Se tratará ahora en la forma como el huésped responde a las infecciones virales.

Es posible que el huésped y el virus se acomoden a vivir en simbiosis sin que se produzca un disturbio grande al huésped. La primera respuesta que el organismo invadido da al invasor es la inmunitaria, es decir, la formación de anticuerpos, pero además de la producción de anticuerpos, los vertebrados responden a la infección viral afectándola también por medio de factores fisiológicos, tales como la producción del interferón, la temperatura corporal, la nutrición y las hormonas. Estos factores no actúan solos sino que se complementan uno con otro u otros y son llamados como "Factores inespecíficos" porque no tienen actividad inmunológica.

La respuesta inmunológica del huésped puede hacerse en dos formas :

1. Por la producción de anticuerpos específicos o sea la producción de gamaglobulinas o
2. Por el desarrollo de la hipersensibilidad retardada.

La producción de anticuerpos específicos al mismo tiempo que protege al huésped contra la infección viral, también puede tener un papel importante en la producción de síntomas.

La inmunidad activa altera la respuesta específica como consecuencia del contacto con el germen o con el antígeno relacionado con el mismo.

La inmunidad pasiva resulta de la transferencia natural o artificial de anticuerpos preformados o de células productoras de anticuerpos.

No todos los anticuerpos que se producen por una infección viral van a actuar contra el virus. Solo actúan aquellos que van directamente contra los componentes de la superficie del Virión que son los que toman parte en la adsorción del Virus a la célula, así que la función más importante de los anticuerpos neutralizadores impedir la unión del Virus a la célula porque los anticuerpos contra el virión o contra los antígenos internos que son sintetizados por las células infectadas no toman parte en la resistencia de la célula al virus.

Puede suceder que la partícula viral sea cubierta por el anticuerpo, penetre a la célula, pero ya en el citoplasma de esta es rápidamente degradada. También el anticuerpo puede distorsionar la partícula viral para impedir su entrada a la célula o la hace sensible a las nucleasas, u otras enzimas celulares que la atacaran.

Cuando el virus ha logrado penetrar a la célula, se encuentra protegido de los anticuerpos externos, por lo tanto la acción de estos está limitada a actuar únicamente antes que estos sean por ella adsorbidos.

Cuando un huésped ha sido infectado por un virus, se inicia la respuesta inmunitaria, pero los síntomas se presentan debido a que apenas se induce la inmunidad y la cantidad de anticuerpos producidos no son suficientes para contrarrestar la alta multiplicación viral ya que los anticuerpos solo actúan contra aquellas partículas virales que no han penetrado, impidiendo la invasión de nuevas células.

Algunas infecciones virales pueden producir alguna hipersensibilidad y reacciones cutáneas y algunos autores aceptan que esta reacción puede ser viral. Esto se ha observado especialmente en el virus de la coriomeningitis linfocítica, caracterizada por daños en los tejidos.

El otro factor que interviene en la interacción virus huésped es la resistencia no inmunológica entre los que se encuentran la fagocitosis, las hormonas, la temperatura corporal, el interferón, los factores nutricionales, la edad y la resistencia no inmunológica heredada.

La fagocitosis, o sea la capacidad que tienen ciertas células sanguíneas como los macrófagos, de ingerir partículas que se encuentran en la circulación. Este fenómeno tiene mucha importancia en las bacterias, aunque con los virus parece que estos no son destruidos, aunque los macrófagos fijos del sistema retículo - endotelial son muy importantes en la patogénesis de las infecciones virales.

Cuando las partículas virales no son destruidas por las células, se establece una infección latente ya que el virus permanece activo dentro del leucocito como se ha podido demostrar en varias enfermedades como la Anemia Infecciosa Equina que se puede detectar el virus dentro del leucocito, por medio de los anticuerpos fluorescentes en animales que han sido infectados muchos años atrás.

y que no presenta síntomas , pudiendose multiplicar en cualquier momento favorable para ello.

Las hormonas especialmente los corticosteroides tienen un efecto marcado en la resistencia de un huésped a las infecciones virales. Estos compuestos , lo mismo que la cortisona , predisponen los tejidos a ser invadidos por los virus y son usados para inducir la susceptibilidad de animales a ciertos virus que normalmente son resistentes . Esto se podría explicar mediante la capacidad antiinflamatoria que poseen estas drogas y su efecto depresor de la respuesta inmunitaria.

En ciertas enfermedades virales de los humanos , se ha visto que la severidad en la patogenicidad de ciertos virus se aumenta notablemente durante el embarazo como sucede con la viruela , la hepatitis, la influenza y la poliomielitis , debido probablemente a cambios hormonales.

La temperatura corporal se aumenta como consecuencia de una infección viral y en esta forma , muchos virus se inactivan en la circulación , siendo la fiebre un mecanismo de defensa contra estas infecciones .

Se ha visto que si la temperatura corporal se baja , se reduce la severidad de algunas infecciones virales. La temperatura también toma parte en la susceptibilidad de especie a las infecciones virales , así se encuentra que la mayoría de infecciones producidas por virus en las aves , no se producen en otras especies , posiblemente debido a que estos animales tienen una temperatura más alta que los demás.

El interferón que es una sustancia secretada por la célula en el momento en que el virus entra en contacto con ella , será discutido en otra conferencia de este mismo curso, aquí solo nos limitaremos a decir que esta sustancia interviene en la patogénesis viral.

La mala nutrición de un organismo interfiere con algunos mecanismos que actúan como barreras para la multiplicación o progreso de una infección viral. Puede interferir con la formación de anticuerpos y en la actividad de los fagocitos , trayendo como resultado una infección severa.

La edad es otro factor que interviene en la patogénesis viral . Muchas infecciones por virus son de las primeras edades como es el caso del moquillo que afecta un gran número de animales hasta el año de vida , volviéndose más resistente después de esta edad.

La influenza en cerdos es más grave en aquellos con edades entre 3 y 5 meses.

En otras enfermedades la resistencia se va aumentando con la edad , debido posiblemente a la más rápida respuesta inmunitaria cuando viene la infección.

También puede presentarse la resistencia inmunológica heredada , como es posible observar tanto en humanos como en animales en los cuales determinados individuos del mismo grupo no enferman o lo hacen en forma muy benigna.

R E F E R E N C I A S

- Matumoto , M. 1969. Mechanism of perpetuation of Animal Viruses in Nature. Bact. Rev. 33 : 404 - 418.

- Mackanes , G. B. 1971. Resistance to Intracellular Infection. *J. Infec. Dis.* 123 : 439 - 445
- Fenner , F., White , D.O. 1970. *Medical Virology*. Academic Press , New York.
- Betts , A.O. 1976. *Viral and Rickettsial Infections of Animals*. Academic Press. New York & London.
- Hincapié , o. 1971. Detection of Equine Infectious Anemia Virus by Immunofluorescence in Leucocytes Cultures from Infect Horses. Thesis. Cornell University.
- Mims , C.A. 1964. Aspects of the Pathogenesis of virus Diseases. *Bact. Rev.* 28 : 30 - 71.
- Wagner R.R 1963. Cellular Resistance to Viral Infection , with Particulae Reference to Endogenous Interferon. 27 : 72 - 86.