

INFLUENZA, ¿por qué algunos mueren?

Elena **Soto Vega**

Recientemente, nos hemos visto sorprendidos con la aparición de nuevas enfermedades causadas por virus que comúnmente no afectaban al hombre. Tal es el caso del virus de la influenza H5N1 causante de la gripe en aves, o el del virus H1N1 asociado con gripe en puercos. La capacidad del virus de la influenza para usar como reservorios animales, donde el genoma viral lleva a cabo rearrreglos que le permiten reinfectar humanos a intervalos irregulares, hace que este virus se encuentre en la mira como el causante de la siguiente gran pandemia potencialmente asociada con una alta morbilidad y eventualmente millones de muertes.

El término “influenza” existe desde la época medieval, y se utilizaba para distinguir un grupo de enfermedades diferentes, las cuales se creía eran originadas por la influencia de los astros; el término “gripe”, que deriva del francés, suele usarse como sinónimo. Aunque existe controversia entre autores, podría ser que la primera descripción histórica de la influenza datara del año 1485, cuando Enrique Tudor derrotó a Ricardo III en la Batalla de Bosworth Field; al regresar a Londres el ejército vencedor fue atacado por una gripe que causó la muerte de cientos de soldados, por lo que la ceremonia de coronación tuvo que cancelarse momentáneamente.

Los soldados enfermos presentaron fiebre alta, cefalea, dolor articular y sudor maloliente, este último probablemente relacionado con la escasa higiene que tenían, por lo que se le conoció como *sudor anglicus* o transpiración inglesa. Algunos autores proponen que esta gripe no fue causada por un influenzavirus, sino más bien por un hantavirus.^{1,2}

Las infecciones por influenza son estacionales (invierno), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha detectado que las epidemias por este virus son cíclicas, presentándose con una frecuencia de uno a tres años. El riesgo de una pandemia asociada a la influenza se debe a la capacidad del virus para mutar y combinarse con otras cepas del virus al infectar la misma célula. La pandemia de gripe más grave que se ha registrado es la de 1918, conocida como gripe española, la cual causó alrededor de 50 millones de muertes; en el año 2005 Taubenberger y colaboradores³ anunciaron que finalmente tenían la secuencia completa del virus causante de la gripe española, y que se trataba del virus de influenza A H1N1.

El riesgo de que los virus H5N1 y H1N1 –que son virus que normalmente infectan a otras especies y ocasionalmente a humanos– comiencen a transmitirse eficazmente debido a combinaciones virales entre humanos y causen una nueva pandemia cuyas consecuencias no pueden predecirse está latente; además, debido a las condiciones actuales de concentración de individuos en las ciudades, cambios ecológicos, climáticos y el rápido desplazamiento de personas a través de las fronteras, se hace muy difícil poder conocer el comportamiento de las nuevas epidemias. Las pandemias pueden ocurrir en otras estaciones del año infectando a toda la población, incluidos jóvenes sanos, y las muertes no sólo se asocian con adultos mayores e infantes.

Los virus son partículas no vivas que requieren de un organismo hospedero para poder replicarse; en la mayoría de las ocasiones, cuando infectan una nueva especie, la especie infectada no continúa con la cadena de transmisión. Sin embargo, en los virus RNA, la gran capacidad de variación que surge al replicar su genoma facilita que los nuevos virus generados adquieran los cambios genéticos necesarios para facilitar su transmisión en la nueva especie.

EL VIRUS

El virus de la influenza pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*, la cual se divide en diferentes géneros:

Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus, Thogotovirus. Los principales brotes de influenza en los humanos se relacionan con el género A y B, siendo una infección más severa la causada por el tipo A.

Los virus de la influenza humana tipo A son virus esféricos envueltos en una membrana lipídica con un diámetro de 80 a 120 nm; en su superficie se proyectan glicoproteínas antigénicas como la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (NA). Su genoma es una molécula de ácido ribonucleico (RNA) negativo. El genoma se encuentra segmentado en ocho fragmentos de 890 a 2,341 nucleótidos, y cada segmento codifica para una proteína funcional diferente (Tabla 1); en conjunto los ocho segmentos conforman una ribonucleoproteína (RNP).⁴

Proteína	Función
Proteína polimerasa B1 (PB1)	Polimerasa
Proteína polimerasa B2 (PB2)	Polimerasa
Proteína polimerasa A (PA)	Polimerasa
Hemaglutinina (HA)	Receptor de unión a la células blanco y antígeno de relevancia inmunológica
Proteína de la nucleocápside (NP)	
Neuraminidasa (NA)	Enzima lítica que participa en la penetración del virus a la células, liberando lo del ácido siálico, antígeno inmunológicamente relevante
Proteína Matriz (M1, M2)	Construye la matriz y M2 canal iónico
Proteínas no estructurales (NS1, NS2)	Regulación de la síntesis viral

TABLA 1.- En esta tabla se muestra cada uno de los segmentos que componen el genoma del virus de la influenza A y su función.

Se ha establecido un sistema internacional de nomenclatura para el virus de la influenza que establece el siguiente orden para nombrar al virus: en primer lugar se debe de mencionar el tipo de virus (A, B o C), la especie hospedera (generalmente tratándose de infecciones en humanos se omite la especie), el sitio geográfico del aislamiento, el número de cepa, el año de aislamiento y, por último, las variaciones de los antígenos HA y NA. Para el caso específico del antígeno HA existen 16 subgrupos (H1-H16), en tanto que para el antígeno NA hay nueve subgrupos (N1-N9). Por ejemplo, el subtipo H5N1 detectado en pollos en Hong Kong, en 1997, quedaría como influenza A/pollo/Hong Kong/220/97 (H5N1) virus.⁵

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La influenza se transmite principalmente de persona a persona mediante gotitas (>5 nm de diámetro). Se ha calculado que 0.1 μ l de secreción nasal en forma de aerosol contienen alrededor de 100 partículas virales; la dosis infectiva del virus de influenza en el humano es de alrededor de 100 a 1000 partículas virales. Las partículas no permanecen suspendidas en el aire, por lo que es necesario el contacto cercano. La transmisión también puede ocurrir a través del contacto directo piel a piel o contacto indirecto con secreciones a través de superficies contaminadas.

El virus de la influenza es un virus fácil de inactivar mediante desinfectantes a base de alcohol, cloro o aldehídos, así como de temperatura: en unos cuantos segundos a 70°C se inactiva.

REPLICACIÓN VIRAL EN EL HUÉSPED

Una vez que el virus ha logrado entrar al hospedero, el virus es capaz de penetrar la capa de mucina del tracto respiratorio y llega a su blanco principal, las células del epitelio columnar del tracto respiratorio; para que el virus penetre es necesario que el virus y la membrana celular se pongan en contacto, y esto se logra mediante la unión del antígeno viral HA el cual se une a una galactosa presente en el ácido siálico de la célula hospedera. El ácido siálico es una molécula altamente conservada entre algunas especies, pero diferente entre el ave y el humano, por lo que el virus de la influenza aviar debe presentar una alta tasa de mutaciones en el sitio de unión al ácido siálico humano para lograr cruzar la barrera interespecie; los cerdos coexpresan los polimorfismos del ácido siálico de las aves y de los humanos, por lo que una coinfección en los cerdos con los virus de influenza humana y aviar puede originar un nuevo virus con un rearrreglo genético que permite coinfectar ambas especies.

Una vez que se han creado las interacciones entre el antígeno HA viral y el ácido siálico de la célula huésped, el virus es endocitado. La vesícula endocítica se va acidificando en su camino al interior de la célula por la entrada de protones (H^+); en este proceso de bombeo de H^+ hacia el interior del endosoma participa



© Enrique Soto. De la serie *Maniquíes*, Puebla, 2005.

la molécula viral M2. Con la acidificación del medio, la partícula viral sufre cambios conformacionales que alteran su membrana permitiendo la liberación del genoma viral al citoplasma celular. El RNA viral será transportado al núcleo de la célula de manera dependiente de energía (ATP) y una vez en el núcleo será transcrito y traducido por las enzimas y ribosomas de la célula huésped, produciéndose cientos de partículas virales nuevas.

El RNA mensajero de las proteínas sintetizadas normalmente por las células del huésped tiene una cola de poli-adeninas en el extremo 5', la cual lo protege de ser degradado. La molécula NS1 del virus inhibe el transporte nuclear de aquellas moléculas con cola de poliadeninas, de esta manera se da prioridad al transporte y síntesis de las moléculas virales; además, algunos autores sugieren que esta molécula participa en la inhibición de la respuesta del interferón (IFN) por las células infectadas, inhibiendo la respuesta inmune. La molécula NS2 participa en el transporte de las moléculas virales recién sintetizadas acelerando la producción viral.⁶

Debido a que el genoma viral está segmentado en ocho fragmentos separados, se incrementan las posibilidades de recombinación por intercambio de segmentos en aquellas células que se encuentran infectadas con dos virus de influenza diferentes: es lo que se conoce como cambio antigénico, y contribuye a



crear nuevas cepas de virus capaces de infectar especies nuevas y cuya capacidad infectiva desconocemos. Los virus RNA como el de la influenza se caracterizan por el hecho de que al replicar su genoma cometen muchos errores, introduciendo mutaciones puntuales que no pueden ser corregidas ya que la RNA polimerasa no tiene esta capacidad. La virulencia del virus de la influenza depende de la compatibilidad de la neuroaminidasa con la hemaglutinina. Un virus virulento que ha tenido mutaciones, por ejemplo en la hemaglutinina, necesita mutaciones compensatorias en la neuroaminidasa para mantener su virulencia.

INMUNOPATOLOGÍA

La mayoría de los conocimientos que tenemos actualmente sobre el virus de influenza A H5N1 o H1N1 han sido obtenidos a partir de modelos animales como ratas y ratones, o bien, de autopsias realizadas a los individuos que murieron por esta infección. Se han realizado exudados nasales de los pacientes con influenza que nos permiten conocer las sustancias y células presentes en este fluido.

Los virus difieren del resto de los agentes infecciosos debido a que son mucho más pequeños, carecen de paredes celulares, no presentan actividad metabólica y para replicarse necesitan de una célula huésped. El cuerpo humano cuenta con sistemas de protección que le permiten identificar y eliminar a los

virus; estos sistemas son la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

En primer lugar el virus se encontrará con barreras físicas, mecánicas y químicas que forman parte de la inmunidad innata. El tracto respiratorio está cubierto por una capa mucociliar, por lo que las partículas extrañas son atrapadas en el moco del tracto respiratorio alto y acarreadas por la garganta hasta llegar al estómago donde son destruidas por efectos del pH. Aquellas partículas que logran alcanzar el tracto respiratorio bajo son eliminadas hacia el exterior mediante la acción ciliar; el moco presente en el sistema respiratorio, además, contiene enzimas como colagenasa, hialuronidasa y tripsina. La inmunopatología se refiere a la enfermedad o síntomas causados por el sistema inmune cuando realiza su trabajo de protección contra el virus de la influenza; esta “enfermedad” es causada por la liberación de citocinas, cambios a nivel endocrino y sanguíneo locales, así como la limpieza que deben llevar a cabo las células del sistema inmune del sitio de inflamación.

Una vez que el virus de la influenza ha llegado a los alvéolos, donde ya no hay moco o movimiento ciliar, debe ser destruido por células que forman parte de la inmunidad innata como son los macrófagos, o bien, las células dendríticas; estas células fagocitarán al virus y lo destruirán por efecto del pH de sus vesículas, así como por el efecto de productos derivados del oxígeno (anión super óxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, óxido nítrico).

Si el virus logra evadir esta serie de barreras de defensa se unirá a las células, donde llevará a cabo la replicación. El virus de la influenza tiene tropismo por las células del epitelio columnar del tracto respiratorio, aunque en algunos estudios realizados en cadáveres de individuos que fueron infectados por el virus H5N1 se encontró, mediante inmunohistoquímica, focos de infección en otros órganos como el intestino, el cerebro y el endotelio del miocardio; la autopsia realizada a una mujer embarazada mostró la presencia del virus en las células de Hofbauer (macrófagos fetales).⁷

Las células que forman parte de la inmunidad innata son activadas por la presencia de moléculas de RNA viral, el cual es detectado mediante los receptores Toll Like (TLR). Estos receptores tienen un papel

fundamental en el inicio de la respuesta inmune; se caracterizan por reconocer patrones moleculares conservados en los microorganismos; para el caso específico de la influenza participa el TLR8.⁸

CITOCINAS

La liberación de citocinas se produce de manera auto-crina o paracrina en el sitio infectado. Las células hospederas infectadas producen rápidamente una señal de alerta al sistema inmune liberando citocinas y quimiocinas cuya finalidad es atraer diferentes células efectoras de la respuesta inmune como células plasmocitoides, células dendríticas, neutrófilos, monocitos. Esta producción de citocinas a nivel pulmonar produce un acúmulo de macrófagos y linfocitos en el pulmón. Analizando exudados nasofaríngeos de pacientes infectados con influenza se ha determinado que entre las citocinas más importantes liberadas se encuentran IL-1, TNF- α , IL-6 IFN, IL-8, la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP-1) así como proteínas de fase aguda. La síntesis de proteínas de fase aguda es iniciada en el hígado por la presencia de IL-6, glucocorticoides y catecolaminas. Se realizaron autopsias de individuos que murieron por infección por el virus H5N1 y en el pulmón se encontró un gran infiltrado de macrófagos.

La IL-1 participa en la elevación de la temperatura corporal y se ha propuesto que esta citocina llega al sistema nervioso central a una área denominada *Organum vasculosum laminae terminalis*, e induce de manera local la producción de prostaglandinas, en especial de prostaglandina E2.⁸ En el caso de la influenza se ha determinado que también algunas partículas virales actúan como agentes pirógenos per se, como es el caso de la HA y NA.

Una infección viral en cualquier célula induce la liberación de IFN, para proteger a las células contiguas de la infección, así como para inhibir la replicación viral. El virus de la influenza cuenta con mecanismos que contrarrestan la liberación de IFN; por ejemplo, los estudios Fernandez-Sesma y colaboradores muestran que la proteína NS1 viral actúa como antagonista de la respuesta del IFN α/β , ya que funciona como un secuestrador del RNA viral para evitar que sea detectado por las

células huésped y se libere IFN α/β como señal de alerta y activación del sistema inmune.⁹

Es común que la liberación de citocinas proinflamatorias durante la infección de influenza produzca una hiperreactividad del sistema bronquial y obstrucción de las vías aéreas y, por tanto, una disminución en la capacidad de difusión de gases, por lo que se desarrolla un proceso inflamatorio en el tracto respiratorio tanto superior como inferior con una pérdida de células ciliadas, además de áreas hiperémicas o hemorrágicas en las membranas hialinas. Durante este proceso inflamatorio llegan al sitio de la infección, por efecto quimiotáctico, mayor número de neutrófilos y células mononucleares; este infiltrado celular tiene como finalidad la destrucción del virus y de las células infectadas, por lo que al activarse liberan al medio el contenido de sus gránulos, incrementando la concentración de citocinas y quimiocinas, así como de factores preformados que incrementan la permeabilidad vascular, producen vasodilatación o, en algunos casos, vasoconstricción. Generalmente estas respuestas son muy controladas, pero si se mantienen por periodos prolongados conducen a un proceso inflamatorio crónico que se asocia con daño en el tejido y dificulta la recuperación del individuo.¹⁰

Es común que la influenza se asocie con infecciones bacterianas, lo que incrementa la morbomortalidad sobre todo en niños y adultos mayores. Esta sobreinfección bacteriana es causada debido al daño que causa el virus de la influenza y a la respuesta inmune en el epitelio columnar, disminuyéndose el movimiento ciliar, por lo que se incrementa la adherencia bacteriana.

La activación de la respuesta inmune innata tiene como finalidad limitar la carga y replicación viral, así como dar las señales de activación de la respuesta inmunológica adaptativa. Las respuestas innata y adaptativa no se pueden ver como dos respuestas independientes ya que son necesarias tanto la liberación de citocinas por parte de ambas partes para mantener la respuesta y evitar la muerte por apoptosis de las células participantes en la batalla contra el virus, como la presencia de moléculas coestimuladoras en la superficie de las células presentadoras de antígenos para que los linfo-

citos pertenecientes a la inmunidad adaptativa sean activados. El sistema inmune adaptativo no es de activación inmediata ya que requiere de algunos días; la finalidad de la inmunidad adaptativa es eliminar el virus y generar una respuesta de memoria contra futuras infecciones por el mismo virus para poderlo detectar y eliminar más rápidamente. La inmunidad adaptativa contra el virus está compuesta por dos subsistemas: la inmunidad humoral (células B) y la respuesta celular (citotóxica, células T).

En algunas infecciones virales se ha observado que la memoria inmunológica puede reaccionar contra virus que tienen antígenos similares (es lo que se conoce como reacción cruzada), pero para el caso del virus de la influenza estas respuestas de reacción cruzada son muy poco frecuentes entre subtipos del virus.

En general podemos decir que la inmunidad adaptativa reconoce al virus de dos formas distintas: la primera ocurre antes de que los anticuerpos producidos por las células B lleguen a las células diana, y consiste en que éstos se fijan sobre las proteínas de superficie del virus, como la HA, produciendo la neutralización del virus, además de dejarlo marcado para el proceso de opsonización; en este primer mecanismo

participa la inmunidad humoral. La segunda es un poco más compleja ya que para que el virus sea reconocido por los linfocitos T es necesario que sea fagocitado y digerido por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas); el virus es desintegrado en el interior de estas células hasta formar ciertos péptidos que se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) las cuales los llevarán a la superficie celular donde serán reconocidos por el linfocito T, específico para esos péptidos, y se activará una respuesta citotóxica que eliminará las células infectadas por el virus; en esta respuesta participa la inmunidad celular.

INMUNIDAD CELULAR

La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T, los cuales han sido clasificados en dos grupos de acuerdo a sus receptores de superficie: CD8+ o linfocitos citotóxicos, y CD4+ o cooperadores, los cuales se diferencian a su vez en TH1 y TH2, de acuerdo a las citocinas que liberan al medio. Ante el virus de la influenza se liberan citocinas inflamatorias, es decir, TH1.

Para ser activados, los linfocitos T requieren reconocer al antígeno extraño acomodado dentro de las moléculas del MHC, ya que de otra manera estas células no se activarán; este fenómeno es conocido como presentación antigénica y se lleva a cabo de la siguiente manera: las células dendríticas presentes en las vías aéreas adquieren los antígenos virales mediante fagocitosis, maduran y migran del pulmón hacia los ganglios linfáticos, donde activarán a los linfocitos T vírgenes específicos contra estos antígenos. Para poder activar a los linfocitos, la célula dendrítica digiere mediante enzimas al virus, convirtiéndolo en péptidos pequeños los cuales, en el interior de estas células, se unirán a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y serán presentados como moléculas de superficie a los linfocitos T que las reconocerán a través de su receptor. Después de ser estimulados, los linfocitos T se activan, proliferan y migran de los ganglios linfáticos a los pulmones para poder destruir a las células infectadas.

Durante la infección de influenza se activan células T CD4+ y CD8+. Los linfocitos CD4+ cooperadores



© Enrique Soto. De la serie *Maniqués*, Atenas, 2008.

producen citocinas y la estimulación necesaria para que los linfocitos B produzcan eficientemente anticuerpos. Los linfocitos CD8+ citotóxicos participan en la destrucción del virus y de las células infectadas.^{11,12}

INMUNIDAD HUMORAL

Las células B tienen la capacidad de reconocer al antígeno en su forma nativa y sin la necesidad de ser presentado por el complejo principal de histocompatibilidad. Durante una infección por influenza se producen anticuerpos contra los componentes virales HA, NA. Estos anticuerpos son detectados en la sangre de los pacientes dos semanas después de la infección.

Los anticuerpos (Ab) anti-HA tienen la función de neutralizar al virus impidiendo la unión del HA al ácido siálico. Además, estos Ab neutralizantes aceleran el proceso de fagocitosis del virus. Los anticuerpos anti-NA, reducen la eficiencia de liberación del virus de las células infectadas, ya que el papel de la NA es la liberación de las partículas virales del ácido siálico.¹³

Las vacunas antiinfluenza tienen como finalidad la producción de anticuerpos neutralizantes contra HA, pero debido a la alta tasa de mutaciones presentes en esta molécula sólo son específicos contra la cepa viral para la cual fueron producidos. Pensando en desarrollar una vacuna contra la influenza que no deba aplicarse cada año, se han probado los antígenos no variables del virus de la influenza, como es el caso de las proteínas NP, M1 y NS1; de esta forma se confiere inmunidad contra todos los serotipos de influenza A. El gran inconveniente es que los anticuerpos formados por la vacuna no encontrarán a los antígenos correspondientes al encontrarse estos en el interior de los virus, por lo que estas vacunas deben pensarse desde el punto de vista de la activación de la inmunidad celular, específicamente por la vía de las células T CD8, que despiertan una respuesta citolítica.¹⁴

CONCLUSIONES

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud declaró la primera pandemia del siglo XXI causada por el virus H1N1, el virus responsable de la gripe española. Aun cuando el virus H5N1 produce una

enfermedad más severa entre los humanos, su capacidad de transmisión entre humanos no es tan alta como la del H1N1, además de que se encuentra parcialmente restringido a infecciones en Asia, mientras que el H1N1 ya infectó a individuos de los cinco continentes dos meses después del primer brote.

La diferencia entre la enfermedad producida por el H5N1 y el H1N1 es debida a que el virus H5N1 induce mayor concentración de citocinas inflamatorias a nivel local, por lo que la respuesta inflamatoria es mayor a nivel de los alvéolos y los bronquios.

Durante una infección por influenza los síntomas y datos clínicos son causados en gran parte por la respuesta inmune contra el virus, la cual comienza en el momento en que el virus penetra a una célula epitelial y ésta produce IFN como señal de alarma. El IFN liberado activa a las células de la inmunidad innata las cuales se encargan de controlar la infección y producen señales para activar a la inmunidad adaptativa, misma que destruye tanto al virus como a las células infectadas. En esta destrucción del virus se rompe la homeostasis local por efecto de citocinas y quimiocinas encargadas de producir vasodilatación para la salida de los leucocitos del torrente sanguíneo, desarrollándose un proceso inflamatorio que conlleva a la producción de un exudado rico en células inmunitarias y restos de células muertas. Este exudado ocupa el espacio del aire, comprometiendo la capacidad de oxigenación del individuo.

Si la infección no se controla rápidamente o se continúa con la destrucción de células infectadas, puede perderse la fina regulación de las citocinas inflamatorias y de las quimiocinas encargadas de controlar la infección, desarrollándose una enfermedad respiratoria aguda, o bien, una neumonía.

Existen factores que predisponen a los individuos a una enfermedad; en esta pandemia causada por el virus H1N1 se demostró que el 70 por ciento de los pacientes hospitalizados presentaban alguna de las siguientes patologías asociadas a la infección por influenza: diabetes, asma, obesidad, problemas cardíacos o algún padecimiento que los tuviera inmunocomprometidos.¹⁵



© Enrique Soto. De la serie *Vitrinas*, Viena, 2008.

REFERENCIAS

¹ Dyer A. The English sweating sickness of 1551: an epidemic anatomized. *Med Hist.* 41, 362-384, (1997).

² Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Manual para la vigilancia epidemiológica de Influenza*. Segunda edición, México D.F. (2007) ISBN 970-721-911-6.

³ Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. *Antivir Ther.* 12, 581-590, (2007).

⁴ Chapter 4: Pathogenesis and immunology. *Influenza report 2006*. Behrens G, Stoll M. editor. Kamps BS, Hoffman C, Preisser W. Flying Publisher. Cologne, Holland. (2006). 92-105.

⁵ Shuo Liu, Kang Ji, Jiming Chen, Di Tai, Wenming Jiang, Guangyu Hou, Jie Chen, Jinping Li, and Baoxu Huang. Panorama Phylogenetic Diversity and Distribution of Type A Influenza Virus. *Plos One.* 4, e5022, (2009).

⁶ Chapter 3: Virology of human Influenza. *Influenza report 2006*. Gürtler L. editor. Kamps BS, Hoffman C, Preisser W. Flying Publisher. Cologne, Holland. (2006). 87-91.

⁷ Taubenberger JK, Morens DM. The Pathology of Influenza virus infections. *Ann Rev Pathol.* 3, 499-522, (2008).

⁸ Brydon EW, Morris SJ, Sweet C. Role of apoptosis and cytokines in

influenza virus morbidity. *FEMS Microbiol Rev.* 25, 837-850, (2005).

⁹ Fernandez-Sesma A, Marukian S, Ebersole BJ, Kaminski D, Park MS, Yuen T, Sealfon SC, García-Sastre A, Moran TM. Influenza virus evades innate and adaptive immunity via the NS1 protein. *J Virol.* 80, 6295-6304, (2006).

¹⁰ Korteweg C, Gu J. Pathology, molecular biology and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans. *The Am J Pathol.* 172, 1155-1170, (2008).

¹¹ Woodland DL, Randall TD. Anatomical features of anti-viral immunity in the respiratory tract. *Semin Immunol.* 16, 163-170, (2004).

¹² Woodland DI, Scott I. T cell memory in the lung airways. *Proc Am Thorac.* 2, 126-131, (2005).

¹³ Palladino G, Mozdzanowska K, Washko G, Gerhard W. Virus neutralizing antibodies of immunoglobulin G (IgG) but not IgM or IgA isotypes can cure influenza virus pneumonia in SCID mice. *J Virol.* 69, 2075-2081, (1995).

¹⁴ Carragher DM, Kaminski DA, Moquin A, Hartson L, Randall TD. A novel role for non-neutralizing antibodies against nucleoprotein in facilitating resistance to influenza virus. *J Immunol.* 181, 4168-4176, (2008).

¹⁵ Hartacollis A. Underlying conditions may add to flu worries. *New York Times.* 27 May, (2009).

Elena Soto Vega
Centro de Investigación Biomédica
de Oriente, IMSS, Puebla.
e-mail: elenasoto_74@yahoo.com