

VIRUS Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

VIRUSES AND CHRONIC DISEASES



Jhon Carlos Castaño Osorio¹

¹ Grupo de Inmunología Molecular- Centro de Investigaciones Biomedica-
Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío.

Recibido: 5 Noviembre de 2015

Aceptado: 10 Mayo de 2016

*Correspondencia del autor: Jhon Carlos Castaño Osorio. E-mail: jhoncarlos@uniquindio.edu.co

RESUMEN

Los virus como agentes infecciosos cada día se implican en la fisiopatogenesis de un sin número de enfermedades crónicas, de diversos espectros clínicos que van desde las enfermedades mentales, la obesidad, el síndrome de fatiga crónica, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular. En este artículo de revisión se hizo un esfuerzo por recopilar la información actualizada de los diferentes agentes virales implicados en la génesis de las enfermedades crónicas antes mencionadas, así como de los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de estas enfermedades después de la infección viral tanto en animales como en humanos.

Palabras claves: Enfermedades virales, Enfermedad Crónica, Trastornos Mentales, Obesidad, Síndrome de Fatiga Crónica, Diabetes Mellitus, Enfermedad Cardiovascular.

ABSTRACT

Viruses as infectious agents that every day is involved in the pathophysiology of an unlimited number of Chronic Diseases. These diseases exhibit a broad clinical spectrum, ranging from mental illness, obesity, chronic fatigue syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease. In this review article one effort was made to collect updated information from the different viral agents involved in the genesis of chronic diseases, as well as possibly involved pathophysiological mechanisms in the development of these diseases after infection viral of both animals and humans.

Keywords: Virus Diseases, Chronic Disease, Mental Disorders, Obesity, Fatigue Syndrome- Chronic, Diabetes Mellitus, Cardiovascular

INTRODUCCIÓN

Un virus es un parásito intracelular obligado, es decir que los virus tienen la necesidad absoluta de las células vivas para replicarse. Contiene material genético envuelto por proteínas. Se cree que los virus evolucionaron de componentes celulares -ácidos nucleicos y proteínas- como agentes semiindependientes que solo pueden replicarse mediante la explotación de la energía y los aparatos reproductores de la célula de organismos superiores.

Debido a su pequeño tamaño, los virus se descubrieron mucho tiempo después que las bacterias, hongos y protozoos; las partículas virales pueden ser observadas únicamente con un microscopio electrónico por lo que la naturaleza física de los mismos solo se describió una vez se inventó este tipo de microscopio.

Virus significa en latín: “fluido venenoso”, y eso fue lo que los primeros virólogos creyeron que eran estos organismos patógenos. En la segunda mitad del siglo XIX se lograron grandes avances en el estudio de los microorganismos. Así, en el laboratorio de Pasteur, Charles Chamberland diseñó y creó un filtro que retenía hasta las bacterias más pequeñas; luego Iwanowski (en Rusia) y Beijerinck (en Holanda) demostraron que se podría transmitir una enfermedad de plantas (el mosaico del tabaco) mediante extractos de líquido que había sido pasado a través del filtro de Chamberland y que por tanto, no podía contener bacterias. Poco tiempo después también se logró transmitir la glosopeda a reses mediante filtrados libres de bacterias. Entonces fue obvio que había otros agentes de naturaleza infecciosa, más pequeños que cualquier bacteria conocida, pero capaces de causar una amplia gama de enfermedades en plantas y animales. Posteriormente al poco tiempo, Beijerinck demostró que aquello que causaba el mosaico del tabaco, solo crecía en células vivas y no era posible multiplicarlo en los medios de cultivo para bacterias. En esa época aún no se disponía de las técnicas de cultivo celular en el laboratorio, por lo que debió recurrir a animales y plantas completas para realizar los primeros trabajos de infecciones virales. En el año de 1928, se logró por primera vez, el cultivo de virus en suspensiones de tejido renal macerado. En

la siguiente década, se logró la propagación de numerosos virus en embriones de pollo, pero gracias al descubrimiento de los antibióticos entre los años 1940 y 1950, y con su adición a los medios de cultivo celular, se pudo evitar la contaminación de estos con hongos y bacterias, pudiendo utilizar esta técnica de laboratorio desde esta época hasta nuestros días como una poderosa e indispensable herramienta para el aislamiento y cultivo y comprensión de los fenómenos de biología celular y molecular de los virus. En el presente siglo, gracias a las técnicas moleculares se han podido identificar y estudiar virus hasta ahora desconocidos, los cuales no son posible cultivar en el laboratorio por los métodos convencionales. En el laboratorio se ha podido sintetizar el virus de la poliomielitis como una entidad infecciosa, también se han podido construir virus quiméricos atenuados como la vacuna para el Dengue de Laboratorios Sanofi-Pausteur®. A pesar de estos adelantos en biología molecular y computacional, algunos de los virus emergentes se continúan descubriendo por los métodos clásicos de cultivo celular y con ayuda del microscopio electrónico (1),(2),(3) .

Estructura viral:

Los virus son básicamente un paquete de información genética (ARN o ADN) contenido en una estructura proteica que lo protege. Sus componentes básicos son (4) :

- Ácido nucleico (ARN o ADN), los cuales pueden ser de cadena simple o de doble cadena y de polaridad positiva o negativa.
- Proteínas estructurales, que forman a la partícula viral.
- Proteínas no estructurales, tales como las enzimas.
- Cápside, la cubierta externa, constituida por capsómeros, que son hilos de polipéptidos entrelazados de tal manera que semejan "bolas de lana".
- Cápside + ácido nucleico = Nucleocápside.
- Algunos virus tienen una envoltura lipídica cuyo origen es la misma membrana plasmática de la célula hospedera. La partícula viral completa + envoltura externa (si se encuentra presente) = Virión, ver figura 1.

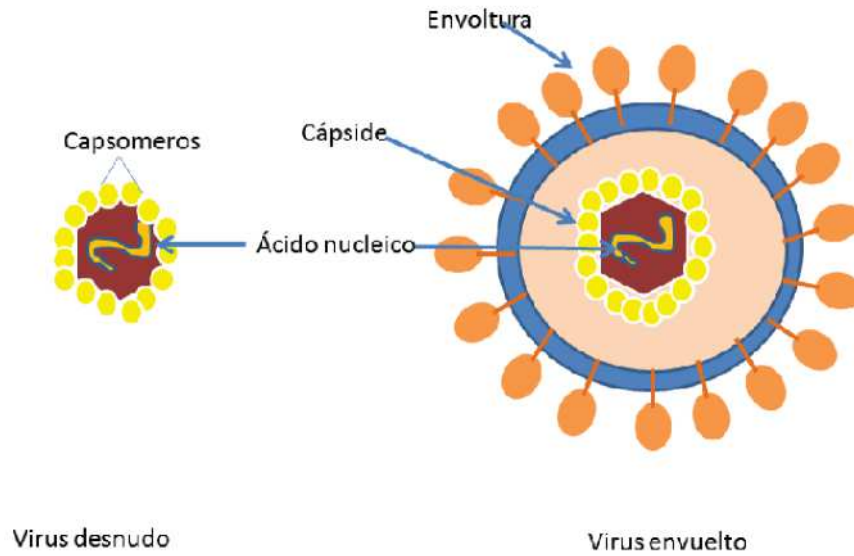


Figura 1. Estructura viral, tomado y modificado de Raismañ et al, 2007(5)

Replicación viral:

Al ingresar a la célula hospedera, el viru utiliza enzimas, algunas codificadas en su propio ácido nucleico (ADN o ARN) y otras proporcionadas por la célula hospedera; con estas enzimas transcribe y replica su información genética, además utiliza los mecanismos de síntesis de la célula infectada (P.ej: ribosoma) para producir los componentes proteicos de su progenie (6) (7) ver figura 2.

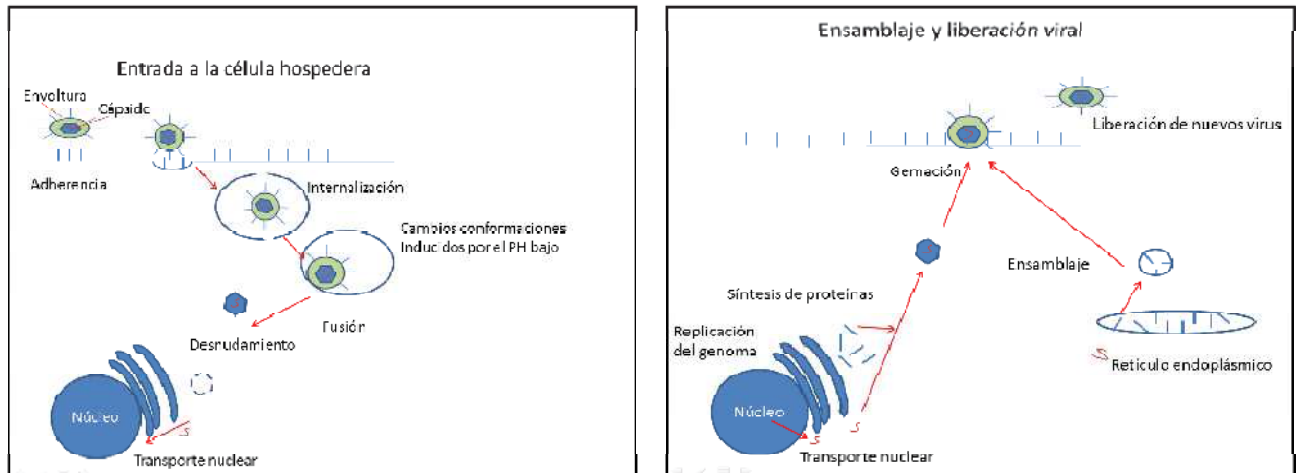


Figura 2. Ciclo viral tomado y modificado de Fénéant et al, 2014(7)

Enfermedad mental y virus

El compromiso neurológico como consecuencia de la infección por el virus en los seres humanos es bien reconocido, lo cual por ejemplo se puede ver en la Rabia y en la demencia asociada a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, donde el comportamiento anormal y la confusión son síntomas comunes. Por lo tanto, no es ninguna sorpresa que la infección por virus neurotrópicos cause alteraciones mentales.

El agente viral mejor caracterizado en esto es el virus de la enfermedad de Borna (BDV), el cual causa una enfermedad de origen infeccioso a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), en muchos animales vertebrados

como caballos, ovejas, pájaros, conejos, gatos, vacas, cabras, perros, ciervos, alpacas, llamas, gatos, lince, hipopótamos, perezosos, monos Vari (*Memur variiegatus*) y avestruces (8)(9). El virus establece una infección persistente no citolítica, que frecuentemente resulta en severos desórdenes inmunopatogénicos en el SNC y se manifiesta como anomalías en la conducta (10)(11).

En los humanos, se ha propuesto con agente causal de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, pero esta hipótesis continúa en controversia. El BDV es un virus neurotrópico, es un virus envuelto, no lítico, con ARN de cadena simple, no segmentado, de polaridad negativa y no segmentado con un genoma de 8.9 kb que codifica 6 proteínas (ver tabla 1). La replicación y transcripción de su genoma, ocurre en el núcleo de la célula hospedera (11). Es el único miembro de la familia Bornaviridae del orden de los Mononegavirales, que también incluye las familias Filoviridae, Paramyxoviridae y Rhabdoviridae. Tiene una morfología esférica con un diámetro de 70 a 130 nm. Posee un núcleo interno denso (50-60 nm) y una membrana externa con espículas de aproximadamente 7 nm de longitud (ver figura 3). Se conocen cuatro cepas: Borna V, Borna HE/80, Borna No/98 y Borna H1766, cuyos genomas han sido secuenciados y la homología entre secuencias es del 80 al 98 % (5)(10)(11)(12).

El interés en la enfermedad de Borna (BD) y su agente causal se reactivó en la década de 1970, cuando Rott, Ludwig y sus colegas retomaron la investigación sobre BD y comenzaron a centrarse en la identificación del agente y los mecanismos de patogénesis en modelos animales como la musaraña de árbol, el conejo y la rata. A principios de la década de 1980, las observaciones de Narayan de una enfermedad bifásica en ratas adultas infectadas, caracterizados por hiperactividad inicial y excitabilidad seguida de disminución de la locomoción, llevó a algunos investigadores a sugerir una analogía con el trastorno bipolar en los seres humanos (13).

Puerto et al en el 2004 reportaron en México un estudio serológico en 70 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y en 70 controles sanos en quienes determinaron la presencia de anticuerpos contra el antígeno GST-P de BDV mediante Western blot, encontrado una seroprevalencia contra la proteína GST-P de 21,43 %, mientras que no se encontraron anticuerpos en los sueros de los sujetos control. Estos resultados

son semejantes a lo reportado en la literatura que apoyan la posible asociación entre la presencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB) y los trastornos psiquiátricos (10).

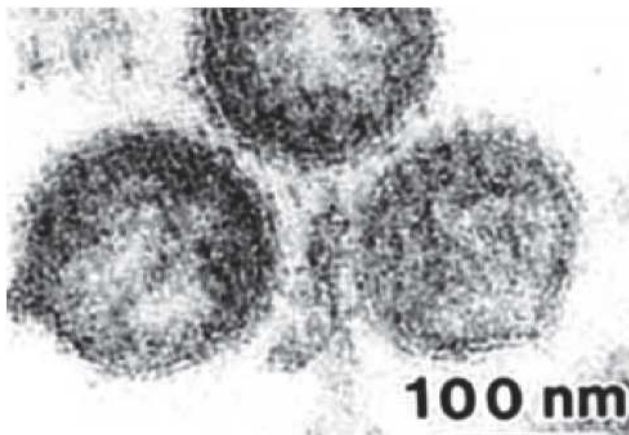


Figura 3. Microscopia electrónica donde se observa la morfología del virus de la enfermedad de Borna (BDV). Tomado de Collins R, 1989(14).

Tabla 1. Principales proteínas del virus de la enfermedad de Borna. Tomado de Collins R, 1989(14).

Proteínas principales del virus de la enfermedad de BDV		
Proteína	Tamaño (KDA)	Función putativa
NP(p40)	41	Proteína de cubierta, nucleocápside, antígeno principal.
p10	9	Replicación nuclear/ transcripción?
p24	22	Fosfoproteína, antígeno principal
M	16	Proteína de matriz, estabiliza la forma del virus
G	56	Glicoproteína, proteína de envoltura, necesaria para la infectividad
L	180	Polimerasa de ARN dependiente de ARN.

El virus interfiere con la neurotransmisión debido principalmente, a la respuesta inmune, mediada por mecanismos dependientes de linfocitos T contra las células del sistema nervioso central infectadas persistentemente (8), causando alteraciones conductuales (como perturbaciones en el comportamiento o la marcha) que varían de una especie a otra, aunque la infección sin síntomas también se ha reportado. Los animales infectados por BDV muestran cambios en el comportamiento: ansiedad, agresividad, separación del rebaño e hiperactividad.

Desde mediados de la década de 1980 ha habido un

interés en el posible papel de BDV como agente causal de enfermedad psiquiátrica en humanos (9). Las infecciones en humanos pueden cursar sin fiebre, sin cambios mentales o signos típicos de encefalitis idiopáticas, pero podrían inducir signos psiquiátricos como: enfermedad bipolar, depresión, esquizofrenia, manía, ansiedad, desórdenes cognoscitivos, disquinesia tardía, disfunción social, desórdenes auditivos y enfermedades idiopáticas. Si ocurre en los tres primeros años de vida, puede ocasionar autismo, ansiedad crónica, déficits cognoscitivos y desarrollo anormal del cerebelo y del hipocampo. Se ha encontrado que los pacientes con esquizofrenia y depresión tienen una alta tasa de seroprevalencia de anticuerpos específicos contra BDV, así como altos niveles de transcritos de BDV en la sangre comparado con los controles sanos (15). Los cambios en el comportamiento asociados al BDV, pueden deberse a alteraciones del sistema dopaminérgico, como disminución de receptores D2 y D3. Además, se han descrito otras alteraciones, como cambios en niveles de ARNm de colecistoquinina, ácido glutámico descarboxilasa, y somatostatina que pueden ser consecuencia de la respuesta inflamatoria (9).

Chen et al, 1999, realizaron un estudio de seroprevalencia en los familiares de los pacientes con enfermedad mental y en el personal que trabaja en los centros de salud mental de Taiwán, encontrando en ambos grupos una alta seroprevalencia de anticuerpos específicos contra BDV, de 12,1 % y 9,8 %, respectivamente y mayor que los controles. Planteando que estos resultados proveen evidencia de la posible transmisión del virus de la enfermedad de Borna de humano a humano (16). Ver tabla 2 y 3.

Lieb et al, 2001; tras analizar la literatura disponible, concluyen que no hay evidencia experimental fuerte que soporte la noción de que BDV sea un patógeno humano. Pero sin embargo persiste la posibilidad que los antígenos relacionados con este agente se asocien con desórdenes psiquiátricos en humanos (17).

Según Dietrich et al, 2008; los pacientes con desórdenes afectivos tienen una mayor prevalencia de infección por BDV, y este virus causa una infección latente preferiblemente en el sistema límbico, por lo que se sugiere una asociación causal con alguno subtipos de los desórdenes afectivos, especialmente con hallazgos clínicos de melancolía o con bipolaridad. Y realizaron el primer reporte del uso de un antiviral, la Amantadine para el tratamiento de desórdenes afectivos en pacientes infectados con BDV y que presentaban depresión u otros desórdenes afectivos como hipomanía severa o moderada, trastorno bipolar, logrando una reducción de la sintomatología clínica, lo que sugiere la existencia de una relación de la etiopatogenia de algunos subtipos de desórdenes afectivos y el BDV (18). Además, los estudios han demostrado que el aciclovir no alivia los síntomas, pero en cambio el Valacyclovir si los reduce. La ribavirina ha demostrado ser son muy promisorias, se ha usado para el tratamiento de BDV persistente en células infectadas in vitro y también se ha usado por vía intracerebral en humanos. Igualmente, el Interferón- α es eficaz contra BDV en cultivos celulares con infección persistente; y en ratones infectados, el interferón- γ inhibe la replicación del BDV y protege las células no infectadas (18). Por último, los análogos de nucleósidos han demostrado inhibir BDV in vitro o in vivo, así como el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes es otro enfoque para el tratamiento de la infección BDV (18).

Tabla 2. Hallazgos de inmunoreactividad de sueros contra BVD en pacientes con varias enfermedades psiquiátricas. Tomado y modificada de Barrantes-Rodríguez, 2006(8). Bode (18). Collins(14), Fukuda (19)

Enfermedad	Prevalencia de la enfermedad	Control	Ensayo inmunológico	País	Referencia
	1,1-5,5 %	0 %	WB	Japón	(19)
	0,6-30 %	0-11,1 %			(14)
	2 %			Japón	(19)
	92,6 %	32,3 %	CIC		(15)
	4,2-37	0-16			(14)
	20 %	0 %	WB		(12)
	0-1 %	0 %	IFA/WB	Japón	(20)
	9 %	0 %	WB	Japón	(19)
	14-32 %	1,5-20 %			(14)

Tabla 3. Prevalencia RNA de BDV en varias enfermedades mentales. Tomado y modificada de Barrantes-Rodríguez, 2006(8). Bode(18). Collins(14).

Condición	Prevalencia RNA de BDV en varias enfermedades mentales %	
	Enfermos	Control
Psiquiátricos (varios)	9,5-66,7	0-15,4
Desórdenes afectivos	0-33,3	0
Esquizofrenia	0-63,6	0

Los estudios sobre la asociación de la infección por el virus de la enfermedad de Borna han sido inconsistentes, Horning et al en el año 2012, realizaron el primer estudio ciego, de casos y controles multicéntrico, y sus resultados permiten argumentar fuertemente en contra de un papel para BDV en la patogénesis de estos trastornos psiquiátricos, dado que no hallaron asociación entre la presencia del virus y las enfermedades psiquiátricas (21).

OTROS VIRUS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD MENTAL

Además, se han asociado otros virus como posibles agentes causales de enfermedad mental, de acuerdo a Vergara-Rodríguez et al 2009, las personas infectadas con HIV tienen tasas más altas de enfermedades mentales que la población general (22). Himelhoch et al, 2009 comentan una serie de estudios donde se reporta un alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en individuos con enfermedades mentales serias, por ejemplo refieren prevalencias entre 8,5 % y 19,5 % de VHC en pacientes que recibían tratamiento para enfermedades mentales. En personas con esquizofrenia y desorden bipolar se han reportado prevalencias para VHC de 10,5 % y 23,3 % respectivamente. La prevalencia de VHC en los diferentes estudios consultados por estos autores representan un incremento de la prevalencia de las personas con enfermedades mentales entre 6 a 16 veces más que la prevalencia reportada en la población general, sin embargo no se ha implicado en virus en la fisiopatología de las enfermedades mentales, sino que esta mayor prevalencia se ha explicado por el uso de sustancias ilícitas por vía endovenosa por las personas con enfermedades mentales (23).

Virus y Obesidad:

La obesidad es una enfermedad crónica de origen

multifactorial en el que contribuyen factores nutricionales, genéticos, estacionales, endocrinos, farmacológicos o virales, que actualmente ha tomado proporciones pandémicas, su prevalencia se ha incrementado dramáticamente desde los años 80 no solo en los Estados Unidos, sino en el mundo entero, tanto en países desarrollados como en países en vía de desarrollo (1). Esta rápida diseminación es compatible con un origen infeccioso; se han implicado 5 virus animales y 3 virus humanos que se ha mostrado que causan o inducen obesidad, ver tabla 4.

Los virus animales obeso-génicos incluyen el virus del moquillo canino, el virus asociado a Rous tipo 7 (RAV-7), el virus de la enfermedad de Borna, el agente del scrapie y el adenovirus aviar SMAM-1. Los primeros 4 virus atacan el SNC para producir la obesidad, mientras el adenovirus aviar SMAM-1, de los cuales, solo dos ocurren en humanos: Ad-36 y el adenovirus aviar SMAM-1., actúa directamente en los adipocitos y se ha asociado con obesidad en los humanos (24)(25)(26).

Los 3 adenovirus (Ad) 36, Ad-37, y Ad-5, que se han asociado con la obesidad, afectan directamente los adipocitos. Estos virus estimulan enzimas y factores de transcripción que causan la acumulación de triglicéridos y la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros (24).

Bernard et al, 1998 reportaron en un modelo animal de ratones albinos suizos recién destetados infectados agudamente con el virus del moquillo canino, que más del 30 % de los animales desarrollaron una hiperinsulinemia y después de esto presentaron un síndrome de obesidad. El análisis de la composición de lípidos en varios órganos, revelaron que comparado con los animales control, los obesos inducidos por la infección viral, tenían acumulación de triglicéridos tanto en el hígado como en el tejido adiposo, también se observó una disminución de la lipogénesis en el tejido graso blanco de los ratones obesos (27).

Haciendo un recuento cronológico de las evidencias, Bernal et al, 1998, reportan que el virus del moquillo canino induce hiperinsulinemia en ratones, la cual se correlaciona con la aparición de obesidad (27). Dhurandhar et al, 2002, encuentran que el Ad-36 promueve la ganancia de peso en primates no humanos, en los que encontró una asociación positiva entre los niveles de anticuerpos con el peso y los niveles plasmá-

ticos de colesterol 18 meses después de la aparición de anticuerpos contra este virus (28). Además, estos mismos investigadores en un estudio experimental aleatorizado de hembras de monos titi (género: *Callithrix*) inoculadas con Ad-36 mostraron que ganaron tres veces más peso, aumento de grasa y niveles de colesterol bajo comparado con los animales no inoculados. Demostrando que el efecto promotor de adiposidad de Ad-36 ocurre en dos especies de primates no humanos (28).

Vangipuram et al, 2004, encontraron en modelos animales con pollos, ratones y primates no humanos infectados experimentalmente con Ad-36 un incremento de la adiposidad, además en humanos se ha reportado que los anticuerpos contra Ad-36 se han asociado con obesidad. Por lo que realizaron un estudio conducente a dilucidar los mecanismos moleculares responsables de estos hallazgos, para lo utilizaron una línea de preadipocitos murinos (3T3-L1) como modelo para determinar los efectos de la infección por Ad-36 en la diferenciación de estas células a adipocitos maduros. Utilizaron Ad-2, un adenovirus humano conocido como no adipogénico como control negativo de los experimentos, encontrando que en las células infectadas con el Ad-36 se incrementó el número de diferenciación hacia adipocitos, mientras Ad-2 no promovió esta diferenciación (29). Este mismo autor en 2007 encontró que este virus es adipogénico, reduce la expresión y la secreción de leptina y aumenta la captación de glucosa por las células grasas, así como la expresión de genes claves en la lipogénesis de Novo, como la acetil Co-A carboxilasa, sintetasa de ácidos grasos. Además refiere que el papel de este virus en la obesidad de los humanos sigue sin esclarecerse (30). Whigham et al, 2006 y Atkinson en el 2005, afirmaron que el Ad-36 incrementa la adiposidad en pollo, ratones, primates no humanos y se ha asociado con obesidad en los humanos, y paradójicamente, reduce los niveles séricos de colesterol y triglicéridos en modelos animales. Por su parte Whigham et al, 2005, encontraron que en pollos inoculados con Ad-37, la grasa corporal total se elevó significativamente, presentaron un mayor peso, así como incremento en los valores de colesterol sérico, mientras se redujeron los valores de triglicéridos y también este virus causó

un incremento en la diferenciación de los adipocitos. No ocurriendo esto en los animales inoculados con los adenovirus humanos Ad-2. En resumen, Ad-37 es otro adenovirus humano que incrementa la adiposidad y reduce los triglicéridos en modelos animales. Sin embargo, la respuesta de los niveles séricos de colesterol es opuesta al Ad-36 (31)(32).

Ergin et al, 2015, realizaron un estudio de cohorte en voluntarios para determinar la prevalencia de anticuerpos contra Ad-36 en personas obesas y no obesas y evaluaron la asociación de la presencia de estos anticuerpos con el índice de masa corporal (IMC) y los lípidos séricos. Encontraron una asociación estadísticamente significativa de la obesidad y la positividad de anticuerpos contra Ad-36, independiente de edad, sexo, y procedencia. Así como de niveles bajos de colesterol y triglicéridos séricos en sujetos con anticuerpos anti Ad-36 positivos comparados con los seronegativos. Además, el análisis en gemelos mostró que los gemelos con anticuerpos positivos tenían un IMC más alto (24,5 +/- 5,2 vs 23,1 +/- 4,5 kg / m², P <0,03) y el porcentaje de grasa corporal mayor (29,6 +/- 9,5% vs 27,5 +/- 9,9%, P <0,04). No observaron ninguna asociación de anticuerpos contra Ad-2, Ad-31 o Ad-37 con el IMC o lípidos séricos. Concluyendo que el Ad-36 está asociado con un incremento de peso corporal y disminución de los lípidos séricos. Los estudios prospectivos indican que el Ad-36 juega un papel en la etiología de la obesidad humana (33).

Tabla 4 : Virus animales y humanos que producen obesidad Tomado de: Atkinson RL, 2007 (24).

Virus	Año del reporte
Animal	
Virus del moquillo canino	1982
Virus Asociado Rous tipo 7	1983
Virus de la enfermedad de Borna	1983
Agente del Scrapie	1987
Adenovirus aviar SMAM-1	1990
Humano	
Adenovirus 36	2000
Adenovirus 37	2002
Adenovirus 5	2005

Tabla 5. Obesidad en animales a los que se les inyectaron virus o priones Tomado de Shors T, 2009 (1)

Virus o agente infeccioso	Modelos animales	Observaciones acerca de la obesidad	Mecanismo de la obesidad
Virus del moquillo canino	Ratones, pollos	Peso corporal; aumenta el tamaño y el número de células adiposas; el 26 % de los ratones sobrevivientes fueron obesos	Regulación del receptor de leptina
Virus asociado al sarcoma de Rous-7	Pollos	Depósito de grasa alrededor del buche y el panículo adiposo abdominal en las aves	Mecanismo molecular no propuesto
Virus de la enfermedad del Borna	Ratas	Las ratas que sobrevivieron fueron obesas	Daño hipotalámico
Agente de la encefalopatía espongiforme ovina(Scrapie)	Ratones, Hámster	Se observa obesidad en los hámster	Alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-suparrenal
Adenovirus aviar SMAM-1	Pollos	Desarrollo excesivo de grasa visceral	Mecanismo molecular no propuesto
Adenovirus humano-36	Pollos, Ratones, Monos	Incremento del tejido adiposo	Mecanismo molecular no propuesto

Aunque hoy en día se conocen mejor las infecciones que causan obesidad por medio de lesiones del SNC, la infección por Ad-36 afecta directamente el tejido graso, suscitando dudas sobre el componente central en este caso.

Esposito et al, 2012 realizan un análisis de la literatura sobre los estudios que relacionan la obesidad humana con el adenovirus 36 (AD-36). Analizan 7 estudios sobre AD-36 y obesidad en animales, encontrando que a pesar de utilizarse diferentes modelos animales (pollos, ratones, ratas, hámster, primates no humanos) la infección con AD-36 llevó a un fuerte aumento en el peso corporal debido a la acumulación sustancial de grasa, igualmente causa alteración de los valores de colesterol total y triglicéridos. En el caso específico de los hámsteres se describió además una disminución de los niveles de CT, alteraciones en los valores de HDL y LDL, así como un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En los 6 estudios de obesidad en adultos humanos señalan una asociación significativa entre la obesidad y la seropositividad contra AD-36 en solo 2 de estos estudios; mientras en los 3 estudios de obesidad en niños e infección por Ad-

36 se reportaron asociaciones estadísticamente significativas. Encontrando que las evidencias sugieren la necesidad de más estudios para evaluar si existe o no asociación entre la presencia de anticuerpos contra AD-36 y la obesidad. Si se demuestra que AD-36 juega un papel en la obesidad, será importante para investigar posibles vacunas contra la infección en sí o las drogas antivirales tienen capacidad de inhibir la progresión de la enfermedad (34).

Virus y síndrome de fatiga crónica

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es un trastorno devastador y complejo. Las personas con SFC tienen un cansancio abrumador y una gran cantidad de otros síntomas somáticos o neuropsicológicos, como: fatiga severa, mialgias, linfadenopatía, dolor de garganta, estrés y depresión, que no mejoran con el descanso en la cama y que pueden empeorar con la actividad física o el esfuerzo mental y dura 6 o más meses. A menudo realizan actividades a un nivel sustancialmente menor de lo que eran capaces antes de la aparición del trastorno (35)(36)(37)(38)(39).

Tabla 6. Agentes infecciosos propuestos como causa de síndrome de fatiga crónica Tomado y modificado de (37) C, 2015 .

Agentes infecciosos propuestos como causa de síndrome de fatiga crónica		
Agente etiológico propuesto	Estudios sugestivo	Estudios negativos
Virus Epstein Barr	3	6
Cytomegalovirus	2	4
Herpes virus 6	4	6
Herpes virus 7	1	4
Herpes virus 8	-	3
Enterovirus	3	5
Parvovirus	2	3
GB virus-C	-	1
Espumavirus humano	1	-
Bornavirus	2	1
Retrovirus humanos	1	2
Retrovirus Xenotrópico murino	2	5
Borrelia burdorferi	1	2
Brucella sp	1	1
Mycoplasma	2	1
Candida albicans	2	1

Papel de la infección: la causa infecciosa del SFC ha sido propuesto (Ver Tabla 6), pero la evidencia no es reproducible para un solo agente infeccioso como responsable de una proporción significativa de esta enfermedad. La fatiga postinfecciosa causa una forma clínica indistinguible del SFC, que puede aparecer después del diagnóstico de la infección (por ejemplo infección por VEB, Influenza, brucelosis, giardiasis), incluyendo algunas que tienen focos geográficos muy bien definidos (ej., Enfermedad de Lyme, Fiebre Q, infección del virus del río Ross).

En un estudio prospectivo, Hickie et al en 2006, reportaron que la fatiga postinfecciosa se presenta con un tasa aproximada de 12 % por infecciones de VEB, Fiebre Q, virus del río Ross. La mayoría de estos pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos para SFC (40). La convalecencia prolongada después de la infección por mononucleosis es un fenómeno bien reconocido. Katz et al, 2009, realizaron un estudio retrospectivo, en adolescentes con infección por mononucleosis el cual mostró, que durante el seguimiento entre 6-24 semanas después de la infección por este virus, entre 13-4 % respectivamente, presentaron una

fatiga prolongada que reunía los criterios diagnósticos del CDC. La ocurrencia de un estado indistinguible de fatiga “pos infecciosa” soporta el concepto de que el SFC es una secuela inespecífica de una variedad de enfermedades, en lugar de una enfermedad con una sola causa infecciosa específica (41).

Persiste la controversia acerca de que la fatiga crónica es provocada por cualquier agente infeccioso o evento traumático, o si es necesario un solo tipo particular de agente infeccioso o trauma. Sin embargo, los pacientes atendidos en la práctica general por infecciones comunes no tienen una mayor frecuencia de la fatiga prolongada en relación con los pacientes atendidos por otros problemas médicos.

Aunque no se ha encontrado ninguna evidencia serológica en favor de la infección crónica y persistente por VEB como causa del SFC, se ha acumulado un significativo número de evidencias negativas de investigaciones para rechazar esta hipótesis. Estos estudios han mostrado que no existen diferencias significativas en los títulos de anticuerpos séricos, virus en la saliva y actividad de transformación de los linfocitos en sangre, o linfocitos citotóxicos entre paciente y controles sanos. Adicionalmente, un estudio grande de tratamiento, comparando el Aciclovir intravenoso y oral con el placebo en pacientes con SFC no mostró ningún beneficio. Se ha propuesto la posibilidad de que en los pacientes con SFC se puedan reactivar virus latentes más frecuentemente que en los individuos sanos, pero no está claro si la persistencia de enterovirus es una causa o una consecuencia del síndrome (42).

La ultima controversia sobre la etiología del SFC, ocurrió después de una publicación de Lombardi et al, en el 2009, donde implicaron al retrovirus xenotrópico del ratón (XMRV) en el 67 % de 101 pacientes, pero solo en 3,7 % de 218 controles sanos (43). Un grupo de investigadores aparte, reportó una disparidad similar en la frecuencia del virus de la leucemia del ratón (MLV) relacionado con las secuelas entre los pacientes con SFC y los donantes de sangre sanos. Pero los estudios moleculares de ADN sugirieron, que las muestras humanas fueron contaminadas con ADN de ratón. Varios estudios subsecuentes, ha fallado en mostrar alguna asociación del XMRV con el SFC y los dos estudios que inicialmente encontraron una asociación fueron finalmente retractados (44) (45)(46).

En una serie de estudios con estudiantes de medicina, mencionados por Glaser et al, 2005, se asoció el estrés de la época de exámenes con los cambios en la expresión del estado estacionario de la infección por el virus Epstein Barr (VEB) latente. Altos títulos de anticuerpos tipo IgG contra la proteína VCA de VEB se observan en la temporada de exámenes, comparados con las muestras tomadas aproximadamente un mes antes del experimento. Igualmente se ha determinado el impacto del estrés académico sobre la respuesta celular de los LT de memoria específicos contra VEB, observando en un estudio una disminución significativa de la habilidad de los LT citotóxicos específicos contra VEB para eliminar los linfocitos B autólogos infectados con VEB. Además los LB periféricos obtenidos de estudiantes seropositivos para VEB mostraron una disminución en la proliferación cuando fueron expuestos a varios polipéptidos purificados de VEB, y sigue aumentando los estudios que asocian el estrés psicológico con la reactivación de infecciones virales crónicas latentes por VEB y CMV (36).

Según Chia et al 2008, dado que la mayoría de los pacientes con SFC, tienen síntoma gastrointestinal persistente o intermitente, estos autores, evaluaron la presencia de proteína de la cápside viral 1 (VP1), y el ARN de enterovirus (EV) y cultivaron virus a partir de las muestras de biopsia de estómago de los pacientes con SFC, encontrando que el 82 % de las biopsias de estos pacientes fueron positivas para VP1, mientras solo el 20 % de los controles fueron positivos. El RNA de EV se detectó en 37% de las biopsias de los casos y solo en el 5% de los controles. En algunos pacientes con SFC se observó crecimiento de ente-

rovirus no citopáticos. Concluyendo que la proteína VP1 de enterovirus, el RNA y enterovirus no citopáticos, fueron detectados en las biopsias estomacales de pacientes con SFC con dolor abdominal crónico (47).

A pesar de muchos años de intensa investigación no hay consenso sobre la presencia, la naturaleza y el grado de disfunción inmune en esta condición. Sin embargo se ha observado incremento de citoquinas inflamatorias y pro inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF. Adicionalmente, se han evidenciado alteraciones en la función de las células asesinas naturales, y en algunos pacientes se han descrito alteraciones en la cantidad de células T. Mientras no haya diferencias en la prevalencia de serología positiva para los herpes virus comunes en pacientes con SFC y los controles sanos, peso si alguna evidencia de la persistencia viral y el control inadecuado de la replicación viral, la habilidad de ciertos virus herpes para poner en riesgo el desarrollo de células T de memoria, puede explicar la persistencia de la infección viral y la continuidad de los síntomas. Varios investigadores han reportado un incremento de la actividad de la 2'5 oligoadenilato sintetasa (OAS) en células mononucleares de los paciente con SFC y estos niveles se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Esta proteína es inducida por INF- α e INF- γ y son uno de los mecanismos de defensa importantes contra la proliferación viral, lo que lleva a proponer la hipótesis de que la infección viral crónica podría ser una posible causa del SFC (ver figura 4). Sin embargo, la detección de varios herpes virus, enterovirus y el virus Borna en pacientes con SFC por serología o PCR ha mostrado resultados contradictorios (39).

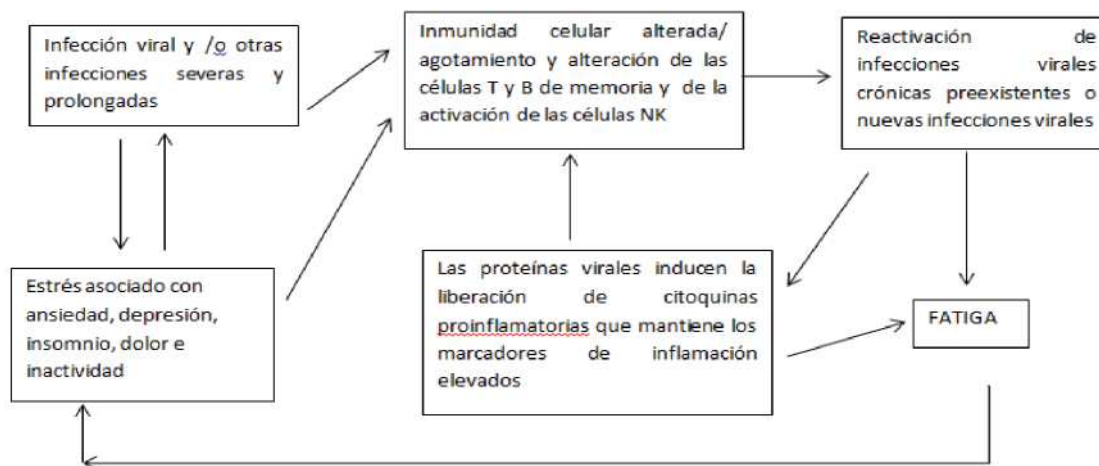


Figura 4. Interacción entre factores psicosociales, inmunes, inmunológicos y virales en la iniciación y perpetuación de la fatiga crónica. Tomado y modificado de Bansal et al, 2012 (38).

Virus y Diabetes

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (insulina dependiente, DMI) se ha incrementado rápidamente en muchas partes del mundo occidental. La DMI, se considera el resultado de una enfermedad crónica, es un desorden multifactorial que requiere una predisposición genética y un disparador para el proceso autodestructivo como se ha observado en otras enfermedades autoinmunes, principalmente mediado por células T, llevando eventualmente a la pérdida virtualmente completa de las células B pancreáticas. Estudios que incluyen gemelos monocigotos, indican claramente, que los factores ambientales juegan un papel importante adicional a la susceptibilidad genética de la enfermedad que lleva a la destrucción de células β del páncreas. La patogénesis de esta enfermedad, involucra mecanismos de autoinmunidad, los cuales pueden ser iniciados o acelerados por factores de riesgo ambientales. El riesgo DM1 es una combinación de cuatro factores principales: (1) los genes de susceptibilidad genética relacionados con DM1; (2) la activación de factores inmunológicos que pueden variar y actúan como estímulos; (3) otros factores, tales como la heterogeneidad epigenética causados por factores ambientales; y (4) las interacciones con los genes relacionados con otras vías expresadas localmente en las células β pancreáticas (inmunológica y apoptosis) (48). Los virus son los principales factores de riesgo ambiental revelados por los estudios epidemiológicos, por lo que se han propuesto varios virus que pueden contribuir en la etiología de la DM1: (1) se han observado un incremento en la tasa de DM1 después de epidemias de paperas; (2) la incidencia de diabetes en niños se ha asociado tanto a infecciones por paperas y rubeola; y (3) la relación entre la rubeola y el DM1 se ha basado predominantemente en estudios de seguimiento del síndrome de rubeola congénita, que sugieren que la infección en el útero puede conducir a DM1. La mayoría de estudios, relacionan la infección por enterovirus, principalmente Coxsackie virus B (CVB) con el origen de la DM I. El virus de la hepatitis C ha sido asociado con la aparición de DM1 y DM2. La DM2 se ha asociado además con citomegalovirus, enterovirus y virus Llangan (49).

Los virus han mostrado tener posibles efectos sobre puntos específicos en la patogénesis de la diabetes de tipo 1 y hallazgos recientes parecen confirmar esta presunción, como su potencial de inducir respuesta inmune innata y adaptativa (LT CD8+) e inflamación

local en los órganos blanco. Los virus pueden infectar y destruir las células beta del páncreas que producen la insulina y también dañar estas células a través de mecanismos indirectos de autoinmunidad. Sin embargo, todavía faltan explicaciones bien cimentadas de cómo exactamente los virus pueden influir en la etiología de la diabetes tipo 1. El vínculo causal entre DM1 y los virus se basa en los hallazgos epidemiológicos, serológicos e histológicos, así como en los estudios experimentales *in vivo e in vitro*. Se han reportado más de 13 virus diferentes asociados con el desarrollo de diabetes tipo I en humanos y en varios modelos animales (ver tabla 6), estos incluyen los virus ADN de las familias *Herpesviridae* y *Parvoviridae* y virus ARN de las familias *Togaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Retroviridae* y *Picornaviridae*. Virus como coxsackievirus, citomegalovirus y de las paperas, exhiben un tropismo por los tejidos pancreático y propiedades citotóxicas hacia las células β . La evidencia más clara e inequívoca de que los virus inducen diabetes es el estudio llevado a cabo en ratones con la variante D del virus de la encefalomiocarditis (EMC-D)- y el virus Kilham de la rata (KRV) en ratas (parvovirus) (48) (50)(51)(52)(53).

El mecanismo por el que los enterovirus desencadenan la autoinmunidad no es claro. Se han sugerido varios mecanismos que no se excluyen mutuamente. Primero, estos virus pueden causar la destrucción directa por lisis de las células β del páncreas por la citotoxicidad (infección citopática) del ciclo de vida del virus. En segundo lugar, indirectamente por su contribución a la reactividad autoinmune, mediada por una reacción cruzada de los LT, que ocurre cuando los antígenos virales y los antígenos propios del hospedero, comparten determinantes antigénicos (mimetismo molecular) (Ver Figura5), por ejemplo se ha observado que la proteína viral 2C exhibe una secuencia similar a la de un antígeno propio de las células β ácido glutámico descarboxilasa (GAB65) (54) .

Vreghenhil et al, 2000, no encontraron evidencias en favor del efecto citolítico directo del enterovirus 9 (EV9) sobre las células β humanas, en un paciente que desarrolló DM tipo I durante una infección sistémica severa con este virus; el paciente no tenía signos que apuntan a una reacción autoinmune iniciada por mimetismo molecular contra el antígeno descarboxilasa de ácido glutámico

(GAD65) y la tirosina fosfatasa de la membrana (IA2) de las células β (52)(54).

Tabla 6. Virus Asociados con el desarrollo de diabetes tipo 1 y su mecanismo fisiopatogénico implicado. Tomado y modificado de Jun et al, 2001(51).

Virus	Ácido nucleico	Hospedero	Observaciones
Coxsackie B	ARN	Ratón	El virus se pasó a las células beta murino antes de la infección. Se observó destrucción citolítica de las células beta que conduce a la diabetes tipo I
		Primate no humanos	El virus fue pasado en células beta de mono antes de la infección. Se desarrolló DM I transitoria
		Humano	Evidencias de estudios epidemiológicos, reportes anecdóticos. Se han identificado y aislado virus diabetogénicos en ratones del páncreas de pacientes con DM I
Encefalomiocarditis	ARN	Ratones Hamsters	Destrucción citolítica de las células β que conduce a la diabetes clínica
Mengovirus	ARN	Ratones	Destrucción citolítica de las células β
Virus de la enfermedad pie y boca	ARN	Cerdos, vacas	Destrucción citolítica de las células
Retrovirus	ARN	Ratones	Expresión de genes de retrovirus en células β , asociados con el desarrollo de insulinitis y DM I en ratones NOD
Rubeola	ARN	Hamsters Conejos Humanos	Posible asociación con DMI autoinmune Posible asociación con DMI autoinmune, especialmente en el síndrome de rubeola congénito
Virus bovino de la diarrea mucosa	ARN	Vacas	Sospecha de respuesta autoinmune
Virus de las Paperas	ARN	Humanos	Posible inducción de autoanticuerpo contra las células de los islotes
Reovirus	ARN	Ratones	Posible asociación con autoinmunidad y diabetes en ratones
Virus Kilham de la rata	DNA	Ratas	No hay infección distintiva de las células beta de rata Desarrollo de autoinmunidad específica contra las células β que induce DM I
Citomegalovirus	ADN	Humanos	Asociación con DM I autoinmune
Epstein-Barr	ADN	Humanos	Posible inducción de DM I autoinmune
Varicela-Zoster	ADN	Humanos	Evidencias indirectas de una asociación con DM I

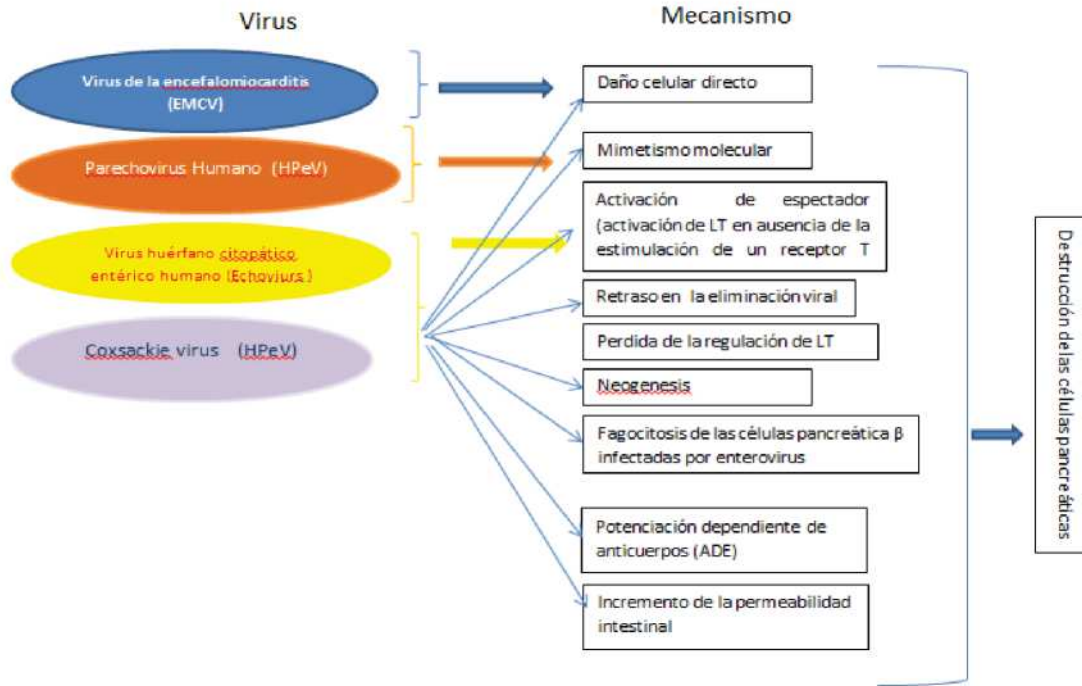


Figura 5. Mecanismos putativos sugeridos para la inducción de la destrucción de las células pancreáticas B por virus relacionados con el origen de la DM I. Tomado de Precechtelova J (48).

Yeung et al, 2011, en una revisión sistemática y meta análisis de estudios de observaciones moleculares sobre las implicaciones de los enterovirus en la etiología de la diabetes mellitus tipo 1, concluyeron que existe 9 veces más riesgo de que la infección por enterovirus cause diabetes y un riesgo 3 veces mayor de que un niño desarrolle autoinmunidad. Igualmente, encontraron que la infección por enterovirus persistente también es común entre los pacientes con diabetes tipo 1 (odds ratio 11) (55).

Asimismo, se ha planteado que la infección maternal con enterovirus durante el embarazo puede incrementar el riesgo de DM I en la descendencia, durante la infancia. Para comprobar esta hipótesis, Viskari et al, 2002 y Elfving et al, 2008, realizaron sendos estudios. En el primero Viskari analizó dos series de gestantes cuyos hijos habían desarrollado diabetes clínica antes de las edades de 15 y 7 años, respectivamente, igual número de mujeres sin hijos diabéticos fueron seleccionadas como controles. Se determinó la IgM contra coxsackievirus B5 (serie 1) y contra una mezcla de antígenos de coxsackievirus B3, coxsackievirus A16, y echovirus 11 (serie 2). Todos los sueros se analizaron para determinar IgG específica contra un antígeno peptídico de enterovirus. En las dos series no encontraron diferencias significativas respecto a la

presencia de anticuerpos IgM contra coxsackievirus ni contra echovirus en los casos que en los controles. Llegando a la conclusión de que los resultados sugieren que la infección por enterovirus durante el primer trimestre de embarazo, no se asoció con un incremento del riesgo de desarrollar DM I en el niño (56). A su vez Elfving et al, en los sueros de 30 madres sin diabetes cuya descendencia desarrolló DM encontraron, que los hijos de las madres IgM positivas para enterovirus tuvieron un riesgo 5 veces mayor de desarrollar diabetes (OR 4,63; 95 % CI 1,22–17,6) cuando se compararon con los hijos de las madres negativas para IgM, estos resultados sugieren que la infección por enterovirus en el embarazo puede estar relacionada con el riesgo de que la descendencia desarrolle DM I durante la adolescencia o en la adultez temprana (57).

Virus y enfermedad cardiovascular

Entre 1990 y 2010 las muertes por enfermedad cardiovascular se incrementaron de 26 % a 29,5 % de todas las muertes en el mundo (58). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012, las enfermedades no transmisibles causaron más de 68 % de las muertes en el mundo. Las cuatro entidades nosológicas principales de este grupo son las enfer-

medades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las neumopatías crónicas. Las enfermedades cardiovasculares mataron a 2,6 millones de personas más en 2012 que en el año 2000. Estas enfermedades causaron casi 17,5 millones de muertes en 2012; es decir, 3 de cada 10 personas. De estas, 7,4 millones se atribuyeron a la cardiopatía isquémica y 6,7 millones, a los accidentes cerebrovasculares (59).

Comúnmente la enfermedad cardiovascular (ECV) se ha relacionado con los siguientes factores de riesgo: el hábito de fumar (riesgo 2-6 veces mayor), el estrés, una vida sedentaria, consumo constante de bebidas alcohólicas, obesidad, niveles de colesterol elevado (aumento del LDL), hipertensión, diabetes. Si bien estos factores de riesgo están fuertemente asociados al desarrollo de la ECV, no son necesariamente suficientes, pues no logran explicar el 100 % de los casos, es por ello que se han tratado de identificar otros factores que pudieran estar contribuyendo a la alta incidencia de la esta entidad, es así como algunos estudios epidemiológicos han sugerido la asociación de la enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedades infecciosas.

El papel de las enfermedades infecciosas como desencadenantes o facilitadores del proceso obstructivo coronario no es nuevo, la asociación de la aterosclerosis con una infección viral se realizó por primera vez en el decenio de 1970, cuando se realizó la infección experimental de pollos libres de gérmenes con el virus herpes aviar, encontrando que producía enfermedad arterial, y este concepto en la ECV humana, se ha venido desarrollando desde finales de los años 80 cuando se postuló al herpes virus como un factor etiológico en la enfermedad arteriosclerótica humana (60).

Si bien, el papel de las infecciones por herpes virus en la patogénesis de la ECV continúa siendo un enigma, patógenos tales como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS) pueden causar una infección localizada e iniciar una reacción inflamatoria crónica (61) (62)(63); Hajjar et al 1987, encontraron que el herpes virus puede contribuir a la acumulación de lípidos en la células musculares lisas de arterias humanas y bovinas, característica de la aterosclerosis. Altos títulos de anticuerpos contra los herpes virus se han identificado como un factor predictor independiente de ECV (64).

Aunque existe abundante evidencia circunstancial sobre el papel del herpes virus en los procesos de aterosclerosis y afines, aún no se ha establecido una relación definitivamente de causa y efecto (65). Mendy et al, 2013 después de ajustar los factores demográficos, socioeconómicos y comorbilidades en un estudio con 14.415 participantes, encontraron una asociación positiva de la seropositividad de IgG contra herpes virus y la ECV, pero no contra HSV1. Igualmente la infección por el virus de la hepatitis A (HVA) puede ser causa de arteriosclerosis y se ha observado que duplica el riesgo de arteriosclerosis (66). Zhu et al. 2000 encontraron una prevalencia de ECV de 74 % en los pacientes seropositivos para HAV y 52 % en los pacientes seronegativos ($P > 0,0001$) y mediante el análisis de regresión logística demostraron, que la seropositividad a HAV es un predictor independiente del riesgo de ECV, lo cual incrementa la posibilidad de que este virus pueda jugar un papel causal en la aterogénesis (67).

Mientras Auer et al 2003, y Smieja et al, 2003; reportaron que la seropositividad para HAV no es un predictor del riesgo para la ECV, y sugieren que la infección por HAV parece no estar asociada con la ECV (60)(67)(68)(69)(70).

Oliveira et al en el 2013, encontraron que los pacientes mono infectados con virus de hepatitis C (HCV), no obesos ni diabéticos y nativos tenían un riesgo cardiovascular intermedio (71). Varios estudios clínicos, indican que el número de infecciones microbianas (la "carga de patógenos") es un determinante crítico en el desarrollo y la progresión de la enfermedad arteriosclerótica (72).

Vilkuna et al 2006, encontraron que la infección por el virus herpes simple puede promover la infección por patógenos periodontales y la presencia de estas dos infecciones puede incrementar el riesgo de ECV (73). Los virus o bacterias con un determinado tropismo por las células de la pared vascular pueden contribuir a la lesión vascular inicial a través de efectos citopáticos directamente o a través de la inducción de una respuesta autoinmune. Los procesos inmunopatológicos como el mimetismo molecular, la expresión de epítopes, o la activación de linfocitos autoreactivos contra antígenos propios, son los iniciadores más probables del proceso inflamatorio crónico en la pared vascular. El reconocimiento de la aterogénesis como un proceso inmuno-patológico desencadenado por

patógenos, abre la posibilidad a nuevas estrategias de tratamiento como la vacunación o inmunomodulación (63).

El CMV se ha asociado con infecciones crónicas, al activarse tardíamente a partir de un estado latente y puede además, infectar directamente las células de la pared vascular o producir una infección sistémica influyendo en la patogenia de la ECV. Zhu et al en 1999, evaluaron la asociación entre la infección por CMV, los niveles de proteína C reactiva (PCR) y la ECV en individuos que habían sido evaluados angiográficamente, concluyendo que CMV desencadena una respuesta inflamatoria subclínica en ciertos individuos, lo que puede explicar en parte la disparidad de resultados de los estudios que intentan relacionar el CMV con la patogénesis de la aterosclerosis (74). En varios estudios epidemiológicos, se ha sugerido que los títulos altos de anticuerpos contra CMV significan una reactivación de esta infección y que esta situación es un determinante de la ECV, indicando que la seropositividad contra CMV es un predictor independiente de ECV (75); recientemente, Standberg et al, 2009, encontraron los niveles de anticuerpo IgG anti CMV entre 135-400 U/ml como un factor independiente asociado con la mortalidad en una comunidad de adultos mayores (OR: 1.63 IC: 95 % (1,04-2,55) (76). Además Savva et al en el 2013 encontraron que la infección por CMV incrementa marcadamente la mortalidad en individuos ancianos, debido a un exceso de muertes por enfermedad vascular (77), estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes para el estudio de la senescencia inmune y si se confirma de manera más general podría tener implicaciones importantes de medidas para optimizar la salud de las personas mayores. Varios investigadores han encontrado al CMV en la placa aterosclerótica de las arterias carótidas de pacientes con estenosis de esta arteria (78)(79). El papel en la aterogénesis de este virus, se explica por la capacidad que tiene el CMV de modificar el ambiente extracelular del hospedero a través de la liberación de factores celulares biológicamente activos, incluidos factores de crecimiento, citocinas y

enzimas modificadoras de la matriz extracelular (80), en esta misma línea, Cheng et al, 2009, encontraron que las células cardiovasculares son un reservorio latente de CMV y que las citocinas inducidas por este virus probablemente se relacionan con la génesis de la aterosclerosis (81). En un nivel básico, Spyridopoulos et al 2009, utilizando técnicas de biología molecular, encontraron un pronunciado acortamiento de la longitud de los telómeros en los linfocitos T CD8+ CD28- en los pacientes seropositivos a CMV con enfermedad cardiovascular en comparación con los voluntarios sanos, lo que sugiere una fuerte relación entre el acortamiento de los telómeros y la disfunción cardíaca explicada por la inmunosenescencia (82). Según Hansson 2001 y Olofsson 2005, este virus puede modular la actividad tanto de las células inmunes como de las células vasculares e incrementar la aterosclerosis experimental y fomenta la liberación de INF γ en cultivo de células endoteliales infectadas por el CMV (83)(84). Algunos datos clínicos le confieren un importante papel en la génesis de la aterosclerosis relacionada con el rechazo de transplantes (74)(80)(81)(82)(83)(84). Igualmente se ha implicado por diversas evidencias experimentales y observacionales que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) per se y el estado pro inflamatorio asociado a esta infección, puede aumentar el riesgo de ECV. La infección por VIH puede activar diversas vías inflamatorias de la pared vascular con liberación de citocinas y expresión de moléculas de adhesión endotelial. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART) es capaz de suprimir muchas de estas alteraciones (85).

CONCLUSIONES

El conocimiento sobre la participación de algunos virus en la génesis de las enfermedades crónicas, abre una gran ventana para el entendimiento de la fisiopatogénesis de estas, así como de nuevas estrategias diagnósticas, terapéuticas y profilácticas, con base en estos conocimientos que serán más beneficiosas que los métodos convencionales.

BIBLIOGRAPHY

1. Shors T. Virus: estudio molecular con orientación clínica. 1ra ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. 270-71 p.
2. John Carter. Virology: Principles and Applications, 2nd Edition [Internet]. 2012. 394 p. Available from: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-EHEP003007.html>
3. HD C. Viruses: A Very Short Introduction. Oxford: Ox. 2011. 176 p.
4. Collier L. Virología humana. 3ra Edición. Korea: McGraw-Hill Interamericana; 2008. 16-17 p.
5. Raisman, JS . Gonzalez A. ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS. Hipertextos area de biología. 2007.
6. Uribarren-Berrueta T. Generalidades de los virus.
7. Fénéant L, Levy S CL. CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. *Viruses*. 2014;6(2):535–72.
8. Barrantes-Rodríguez X , Silva- de la Fuente S, Bonilla-Vargas JA PF. Bornavirus y enfermedades neuropsiquiátricas. *Acta Med Costarric*. 2006;48(3):108–12.
9. Wood F JBM. Borna disease virus: The generation and review of a scientific study. *Soc Sci Med*. 2006;63(4):1072–83.
10. Puerto FI, Zavala JE, Rosado-Franco A G-AL. Estudio serológico del virus de la Enfermedad de Borna en pacientes esquizofrénicos de Yucatán, México. *Rev Biomed*. 2004;15:141–7.
11. Schindler AR, Vöggtlin A, Hilbe M, Puorger M, Zlinszky K, Ackermann M EF. Reverse transcription real-time PCR assays for detection and quantification of Borna disease virus in diseased hosts. *Mol Cell Probes*. 2007;21(1):47–55.
12. Richt J, Pfeuffer I, Christ M, Frese K, Bechter K HS. Borna Disease Virus Infection in Animals and Humans. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(3):343–52.
13. Lipkin, WI , Briese T HM. Borna disease virus - fact and fantasy. *Virus Res*. 2011;162(1-2):162–72.
14. Collins R. Borna disease virus and mental illness In search of the missing link. *Biomed Sci*. 2004;1989–92.
15. Bode L, Reckwald P, Severus W, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich D et al. Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies-the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2001;6:481–91.
16. Chen CH, Chiu YL, Wei FC, Koong FJ, Liu HC, Shaw CK et al. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol Psychiatry*. 1999;4(1):33–8.
17. Lieb K SP. Borna disease virus--does it infect humans and cause psychiatric disorders? *J Clin Virol*. 2001;21(2):119–27.
18. Dietrich DE BL. Human Borna disease virus-infection and its therapy in affective disorders. *APMIS*. 2008;124:61–5.
19. Fukuda K, Takahashi K, Iwata Y, Mori N GK. Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan. *J Clin Microbiol*. 2001;39:419–29.
20. Kubo K, Fujiyoshi T, Tokoyama M, Kamel K, Richt J, Kitz B et al. Lack of association of Borna disease virus and human T-cell leukemia virus type 1 infections with psychiatric disorders among Japanese patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:189–94.

21. Hornig M, Briese T, Licinio J, Khabbaz R, Altshuler L, Potkin S et al. Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2012;17:486–93.
22. Vergara-Rodriguez P, Vibhakar S WJ. Metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther*. 2009;124:269–78.
23. Himelhoch S, McCarthy JF, Ganoczy D, Medoff D, Kilbourne A, Goldberg R et al. Understanding associations between serious mental illness and hepatitis C virus among veterans: a national multivariate analysis. *Psychosomatics*. 2009;50(1):30–7.
24. Atkinson R. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):159–64.
25. Suplicy HL BA. Infecciones as the etiology for obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):159–64.
26. Adrych K. Can obesity be infectious? *Przegl Lek*. 2005;62(9):916–8.
27. Bernard A, Zwingelstein G, Meister R WF. Hyperinsulinemia induced by canine distemper virus infection of mice and its correlation with the appearance of obesity. *Comp Biochem Physiol Part B Comp Biochem*. 1998;91(4):691–6.
28. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr*. 2002;132(10):3155–60.
29. Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC DN. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res*. 2004;12(5):770–7.
30. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(1):87–96.
31. Whigham LD, Israel BA AR. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(1):R 190–4.
32. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(3):281–6.
33. Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U et al. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microb Pathog*. 2015;80:57–62.
34. Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E PN. Adenovirus 36 infection and obesity. *Adenovirus 36 Infect Obes*. 2012;55(2):95–100.
35. CDC. No Title. El síndrome de fatiga crónica (SFC). 20014. p. <http://www.cdc.gov/cfs/es/>.
36. Glaser R, Padgett D, Litsky M, Baiocchi R, Yang E, Chen M et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein–Barr virus: Implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun*. 2005;19(2):91–103.
37. Engleberg C. Chronic Fatigue Syndrome. In: Mandell, Douglas and B, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth Edi. 2015. p. 1674–80.
38. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S FB. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):24–31.
39. Afari N, Buchwald, D. Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):221–36.
40. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333:575.

41. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ TR. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009;124(1):189–93.
42. Evengård, B., Briese, T., Lindh, G., Lee, S., & Lipkin WI. Absence of evidence of Borna disease virus infection in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurovirol*. 1999;5(5):495–9.
43. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* (80-). 2009;326:585–9.
44. Jerome KR, Diem K, Huang ML, Selke S, Corey L BD. Xenotropic murine leukemia virus-related virus in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71(1):66–71.
45. Hong, P. Li J. Lack of evidence for a role of xenotropic murine leukemia virus-related virus in the pathogenesis of prostate cancer and/or chronic fatigue syndrome. *Virus Res*. 2012;167(1):1–7.
46. Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D et al. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2010;5:e8519.
47. Chia, JK., Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol*. 2008;61:43–8.
48. Precehtelova J, Borsanyiova M, Sarmirova S BS. Type I Diabetes Mellitus: Genetic Factors and Presumptive Enteroviral Etiology or Protection. *J Pathog*. 2014;2014:21.
49. Antonelli A, Ferrari SM, Domenicantonio AD, Ferrannini E FP. Viral Infections and Type 1 Diabetes Infection and Autoimmunity. In: Shoefeld, Y. Agmon-Levin, N and Rose N, editor. *Infection and Autoimmunity*. Second Edi. Elsevier B.V; 2015. p. 877–89.
50. Schneider DA von HM. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(10):2009–18.
51. Jun , H. Yoon J. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia*. 2001;44(3):271–85.
52. Barbeau W. What is the key environmental trigger in type 1 diabetes--is it viruses, or wheat gluten, or both? *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):295–9.
53. Jankosky, C. Deussing, E. Gibson, RL. , Haverkos H. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus Res*. 2012;163(2):424–30.
54. Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, Rongen C, Pipeleers DG, Melchers WJ et al. Acute onset of type I diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1025–31.
55. Yeung, WC. Rawlinson WD CM. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342:d35.
56. Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, Pitkäniemi J, Sadeharju K, Koskela P et al. Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes*. 2002;51(8):2568–71.
57. Elfving M, Svensson J, Oikarinen S, Jonsson B, Olofsson P SG et al. ., “Maternal Enterovirus Infection during Pregnancy as a Risk Factor in Offspring Diagnosed with Type 1 Diabetes between 15 and 30 Years of Age,” *Exp Diabetes Res*. 2008;2008.
58. Gaziano T, Prabhakaran D GM. Global Burden of Cardiovascular Disease Braunwald’s Heart Disease: In: *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2015. p. 1–20.
59. OMS. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. 2015.

60. Espinola-Klein C, Rupprecht H, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G et al. Are Morphological or Functional Changes in the Carotid Artery Wall Associated With Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, or Herpes Simplex Virus Infection? *Stroke*. 2000;31:2127–33.
61. Thom D, Grayston T, Siscovick D, Wang S, Weiss N DJ. Association of Prior Infection With Chlamydia pneumoniae and Angiographically Demonstrated Coronary Artery Disease. *JAMA*. 1992;268(1):68–72.
62. Morré SA, Stooker W, Lagrand WK, van den Brule AJ NH. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. *J Clin Pathol*. 2000;53(9):647–54.
63. Ludewig B, Krebs Ph and SE. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *JLeukoc Biol*. 2004;76:300–6.
64. Hajjar D, Pomerantz K, Falcone D, Weksler B GA. Herpes simplex virus infection in human arterial cells. *J Clin Invest*. 1987;80:1317–21.
65. Nicholson AC HD. Herpesviruses in Atherosclerosis and Thrombosis. Etiologic Agents or Ubiquitous Bystanders? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:339–48.
66. Mendy A, Viera E GJ. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with premature cardiovascular diseases: A population-based cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):18–21.
67. Zhu J, Quyyumi A , Norman J, Costello R , Csako G and ES. The Possible Role of Hepatitis A Virus in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Infect Dis*. 2000;182:1583–7.
68. Auer J, Leitinger M, Berent R, Prammer W, Weber T, Lassnig E EB. Hepatitis A IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography. *Int J Cardiol*. 2003;90:251–7.
69. Smieja M, Gnarpe J, Lonn E, Gnarpe H, O Gunnar YQ et al. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation(HOPE) Study. *Circulation*. 2003;107:251–7.
70. Muhlestein J, Horne B , Carlquist J , Madsen T , Bair T PR et al. Cytomegalovirus Seropositivity and C-Reactive Protein Have Independent and Combined Predictive Value for Mortality in Patients With Angiographically Demonstrated Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000;(102):1917–23.
71. Oliveira C, Kappel CR, Siqueira ER, Lima VM, Stefano JT, Michalczuk MT et al. Effects of Hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: A comparative study. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):221–16.
72. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G HD. Infection and Atherosclerosis Potential Roles of Pathogen Burden and Molecular Mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1417–20.
73. Vilkuna-Rautiainen T, Pussinen PJ, Roivainen M, Petäys T, Jousilahti P, Hovi T et al. Serum antibody response to periodontal pathogens and herpes simplex virus in relation to classic risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol*. 2006;35(6):1486–94.
74. Zhu J, Quyyumi A, Norman J, Csako G and ES. The role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1738-43).
75. Eryol NK, Kilic H, Gul A, Ozdogru I, Inanc T, Dogan A, Topsakal R BE. Are the high levels of cytomegalovirus antibodies a determinant in the development of coronary artery disease? *Int Hear J*. 2005;46:205–9.
76. Strandberg TE, Pitkala KH TR. Cytomegalovirus antibody level and mortality among community-dwelling older adults with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2009;301:380–2.

77. Savva GM, Pachnio A, Kaul B, Morgan K, Huppert FA, Brayne C MPMRCCF and AS. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Aging Cell*. 2013;12:381–7.
78. Kuo C, Grayston J, Campbell L, Goo Y, Wissler R BE. . Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old).) *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92:6911–4.
79. Chiu B, Viira E, Tucker W FI. Chlamydia Pneumoniae, Cytomegalovirus, and Herpes Simplex Virus in Atherosclerosis of the Carotid Artery. *Circulation*. 1997;96:2144–8.
80. Streblov DN, Dumortier J, Moses AV, Orloff SL NJ. Mechanisms of cytomegalovirus-accelerated vascular disease: induction of paracrine factors that promote angiogenesis and wound healing. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:397–415.
81. Cheng Y, Li D, Cheng X, Liu B CJ. Distribution of cytomegalovirus DNA in vascular tissues and the relationship between virus and atherosclerosis. *Chin J Exp Clin Virol*. 2009;23:321–4.
82. Spyridopoulos I, Hoffmann J, Aicher A, Brämmendorf TH, Doerr HW, Zeiher AM et al. Accelerated telomere shortening in leukocyte subpopulations of patients with coronary heart disease: role of cytomegalovirus seropositivity. *Circulation*. 2009;120:1364–72.
83. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876–90.
84. Olofsson PS, Jatta K, Wågsäter D, Gredmark S, Hedin U, Paulsson-Berne G et al. The anti-viral cytomegalovirus inducible gene 5/viperin is expressed in atherosclerosis and regulated by proinflammatory agents. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):e113–6.
85. Masiá M GF. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(S1):17–23.