

# Los antivirales y la Influenza en México<sup>φ</sup>

Diana Angélica Franco-May<sup>1</sup>, Guadalupe Ayora-Talavera<sup>\*2</sup>

## Introducción

**A**ctualmente, la resistencia antibiótica acrecentada preocupa a la comunidad científica. A pesar de que la problemática de la resistencia antibiótica es conocida, poco se habla de la resistencia antiviral. Este problema cobra relevancia en asuntos relacionados con la influenza humana, la cual afecta anualmente cerca de mil millones de personas en todo el mundo y ha sido causante de al menos cuatro pandemias en los últimos 100 años. Los síntomas ocasionados por la influenza incluyen, pero no se limitan a, fiebre, cefalea, dolor muscular y de garganta (Holmes *et al.* 2021; Harrington *et al.* 2021; Hutchinson y Yamauchi 2018).

Para prevenir el contagio de influenza se realizan campañas de vacunación. Sin embargo, una vez que comienza la infección la mejor forma de combatirla es con antivirales (Li *et al.* 2023). No obstante, ¿qué pasaría si los antivirales ya no fueran efectivos? Hoy en día, este no es el caso pero tal interrogante abre la puerta para discutir este tema. Por esta razón, el objetivo de este artículo es discutir cuáles son los antivirales más utilizados para combatir la influenza, cuáles se encuentran en desuso, los mecanismos de resistencia y las formas de detectarla.

## ¿Cómo funcionan los antivirales?

La respuesta simple es que los antivirales se valen de las estructuras del virus para ejercer su actividad. En este sentido, la influenza es un virus envuelto (80 a 160 nm) de la familia

<sup>φ</sup> <sup>1</sup>Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán

<sup>2</sup>Laboratorio de Virología. Centro de investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Unidad Biomédica, Universidad Autónoma de Yucatán. [talavera@correo.uady.mx](mailto:talavera@correo.uady.mx)

DOI: <http://doi.org/10.56369/BAC.5231>



*Orthomyxoviridae* cuya estructura externa tiene canales iónicos de proteína de Matriz 2 (M2) y dos glicoproteínas importantes en su ciclo viral: la Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA) (Fig. 1) (Hutchinson y Yamauchi 2018).

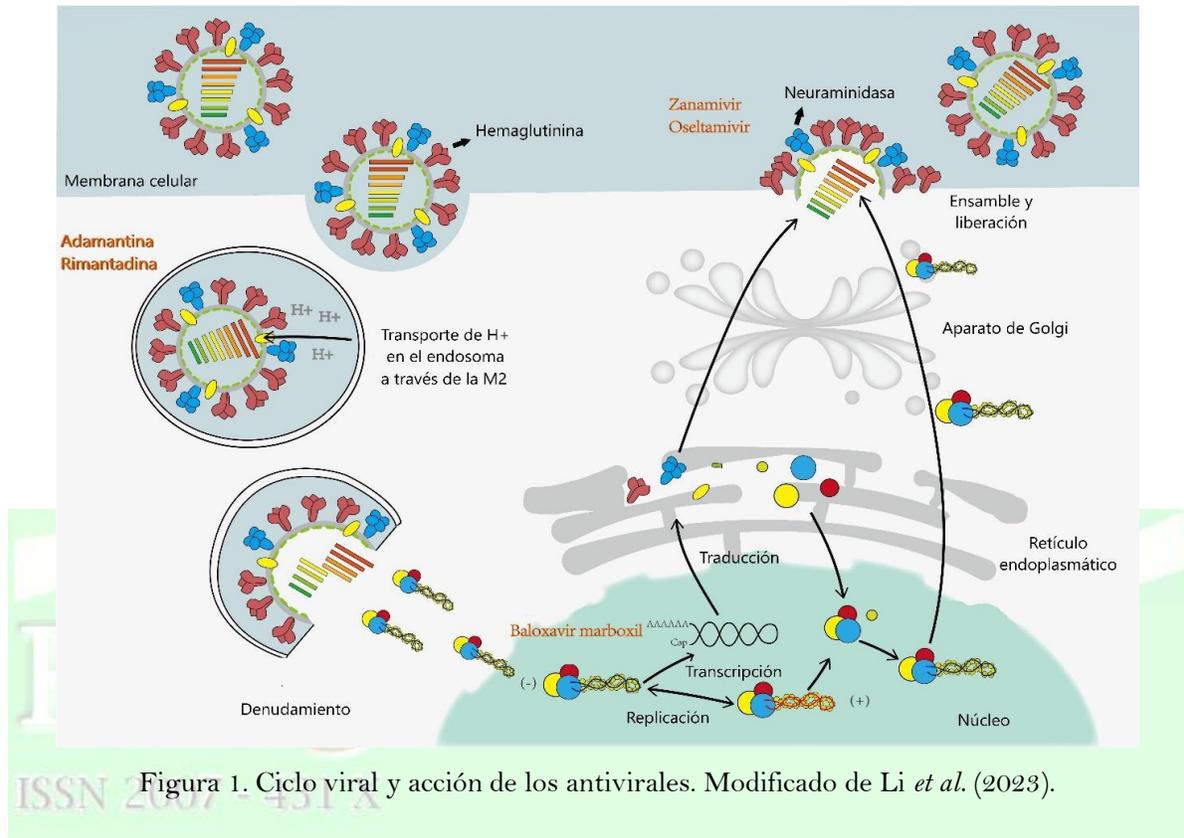


Figura 1. Ciclo viral y acción de los antivirales. Modificado de Li *et al.* (2023).

Para acceder a las células hospederas, la HA actúa como una llave y se une a los receptores  $\alpha 2,6$  de ácido siálico de la célula huésped. Esta interacción ocasiona que la célula absorba al virus envolviéndolo en una vesícula con pH ácido. Los canales iónicos de la M2 permiten el paso del medio ácido al interior y así se desintegra toda la envoltura y se libera el genoma viral para su replicación en el núcleo. Cuando el proceso termina, los nuevos viriones **salen del interior de la célula** y se mantienen en la membrana celular por acción de la HA. Para liberarlos, la NA actúa y corta los enlaces entre el ácido siálico y la HA permitiendo la entrada a nuevas células (Fig. 2) (Li *et al.* 2023).

## Estructura del virus de la Influenza Humana

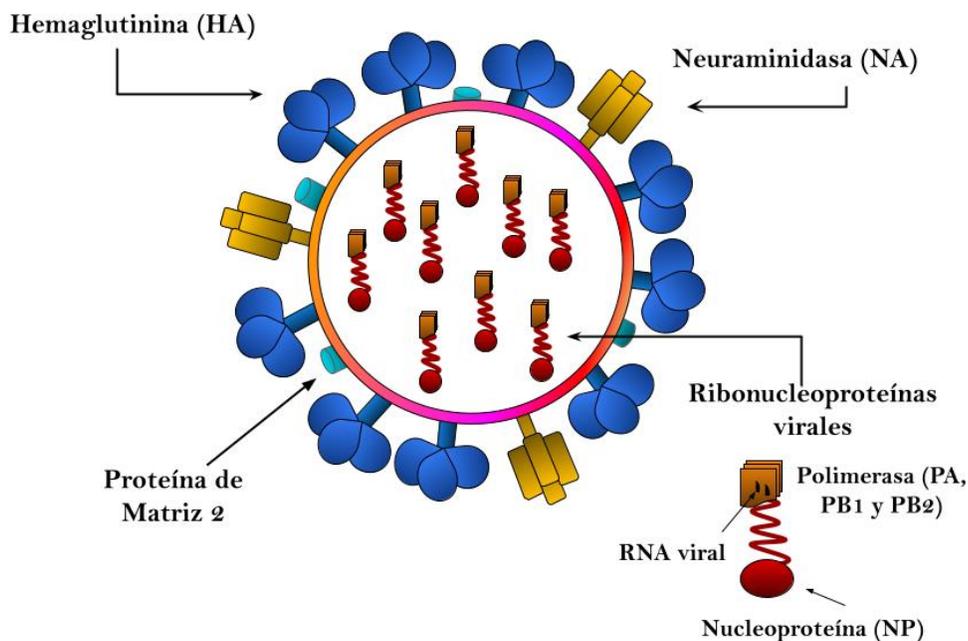


Figura 2. Estructura del virus de la Influenza (Franco 2023).

Con base en la función de las proteínas virales se desarrollaron los bloqueadores de los canales iónicos de la proteína M2 viral, también conocidos como adamantinas. Estos son Inhibidores de la Neuraminidasa (INA) que actúan en la última fase del ciclo viral y el Baloxavir marboxil, un inhibidor de la replicación viral (Fig. 2). Sin embargo, desde 2012 se considera que todos los virus de Influenza circulantes son resistentes a las adamantinas. Además, las adamantinas son efectivas solamente contra la Influenza tipo A por lo que el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) ya no recomienda su uso (Li *et al.* 2023). En su lugar, los INA son más utilizados globalmente ya que poseen una actividad antiviral eficaz contra la Influenza B y los diferentes subtipos de la Influenza A, incluyendo la Influenza aviar (Li *et al.* 2023). Los INA son estructuralmente parecidos al ácido siálico lo que ocasiona la unión de la NA con el compuesto impidiendo a los virus dispersarse a otras células. En México, los INA aprobados son el Oseltamivir (Tamiflu) y el Zanamivir (Relenza) (Secretaría de Salud, 2018; Hutchinson y Yamauchi 2018).

---

*“Con base en la función de las proteínas virales se desarrollaron los bloqueadores de los canales iónicos de la proteína M2 viral, también conocidos como adamantinas.”*

---

## ¿Cuándo hay resistencia?

El término “resistencia” hace referencia a la pérdida de eficacia de un tratamiento frente a un patógeno. Dicha pérdida puede ocurrir en diferentes grados, desde efectos casi inexistentes hasta una resistencia completa (Ahmed 2021). La resistencia a los INA ocurre debido a presiones selectivas ejercidas sobre la NA causadas por el sistema inmunitario, vacunas y tratamientos. Dichas presiones ocasionan mutaciones en el genoma viral, que se traducen en sustituciones de aminoácidos que tienen la capacidad de modificar la interacción de la proteína con su ambiente (Altman *et al.* 2018).

Una de las mutaciones más comunes, que ocasionan resistencia al Oseltamivir, es un cambio de histidina por tirosina en la posición 275 de la NA en una cepa conocida como “H1N1 pdm09”. Esta cepa recibe su nombre porque fue la variante causante de la pandemia por Influenza del 2009. Otra mutación conocida que confiere susceptibilidad reducida al Oseltamivir en H3N2 es el cambio de un ácido glutámico en la posición 119 por una valina. En la Influenza B la resistencia a este antiviral es otorgada por un cambio de isoleucina en la posición 222 por cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, asparagina, treonina y valina. Existen mutaciones que resultan en resistencia a tanto Zanamivir como Oseltamivir, como la sustitución de arginina por lisina en la posición 152 para Influenza B y la posición 292 en H3N2 (Fig. 3) (Lina *et al.* 2018; Pascua *et al.* 2020).

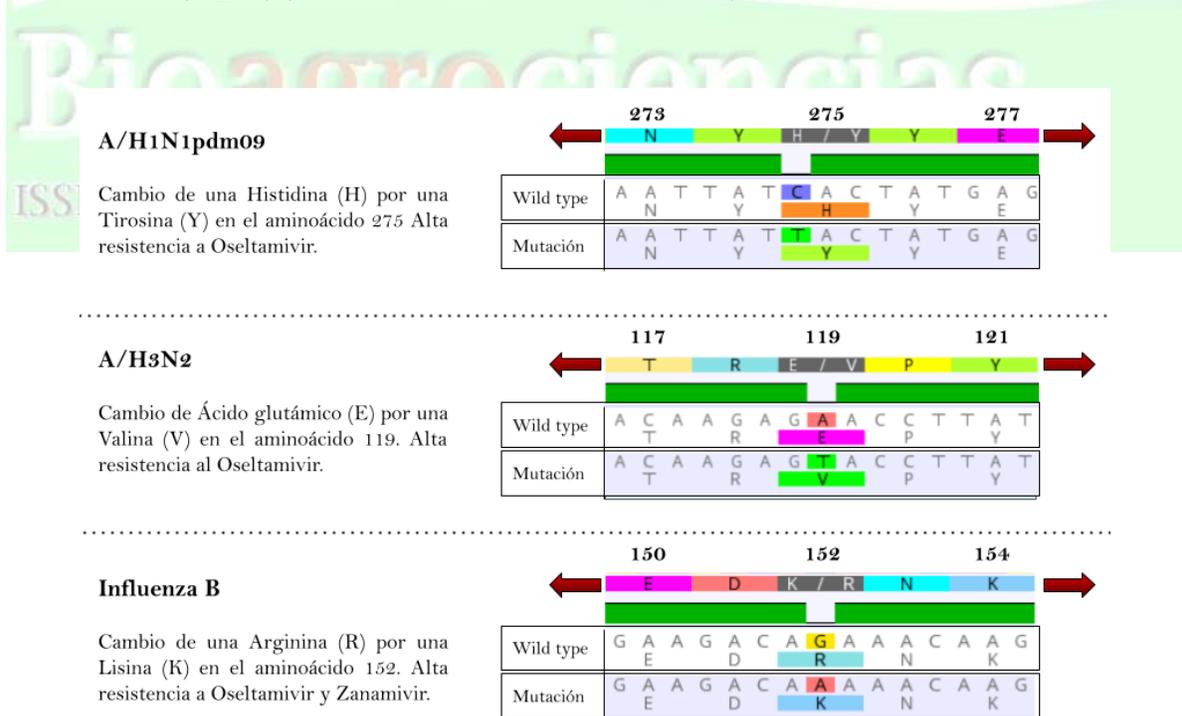


Figura 3. Ejemplos de mutaciones que ocasionan resistencia en Influenza AH1N1pdm 09, AH3N2 e Influenza B.

Durante 2008-2009 emergió una variante de Influenza A H1N1, resistente al Oseltamivir, que circuló globalmente. No obstante, esta variante fue desplazada con la llegada del H1N1(pdm09) (Hutchinson y Yamauchi 2018; Holmes *et al.* 2021). Actualmente, se considera que la tasa de resistencia global a por lo menos un INA es menor al 1% y los casos reportados corresponden a virus aislados de pacientes inmunocomprometidos, niños y ancianos debido a que requieren tiempos de tratamiento más prolongados (Govorkova *et al.* 2022).

---

*“El término “resistencia” hace referencia a la pérdida de eficacia de un tratamiento frente a un patógeno”*

---

## Vigilancia actual

En México, existen pocos estudios sobre la susceptibilidad a los INA. Sin embargo, las investigaciones coinciden con la tasa baja de resistencia mundial (de la Rosa-Zamboni *et al.* 2012; Ramirez-Gonzalez *et al.* 2011; Mosqueda-Gómez *et al.* 2015). Toledo-Rueda *et al.* (2018) encontraron que el 3.6% de los virus de Influenza H1N1pdm09 tuvieron mutaciones que les confieren susceptibilidad reducida al Oseltamivir. No obstante, únicamente analizaron 423 secuencias de NA disponibles en una base de datos pública razón por la que la tasa de mutación es alta comparada con otras cifras a nivel nacional.

Debido a que la frecuencia de la resistencia a los INA es muy baja surge la pregunta de cuál es la importancia de monitorear la susceptibilidad de los virus a los antivirales. Esta pregunta se responde repasando la historia, ya que la resistencia a las adamantinas ha ocasionado que los virus de Influenza muten y se mantengan en la población. Por esta razón es importante vigilar la susceptibilidad de las variantes circulantes hacia los antivirales para saber cómo tratar la enfermedad y minimizar los impactos sociales y económicos en caso de una nueva pandemia (Holmes *et al.* 2021; Li *et al.* 2023).

Hay esfuerzos para mantener a raya las infecciones y conocer el estado actual de los virus de Influenza frente a los antivirales. En México, se cuenta con un sistema de vigilancia centinela para la recopilación, integración, verificación y análisis de datos epidemiológicos de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública. Este protocolo establece que todos los casos de Influenza deben ser reportados, por lo que los resultados de las pruebas se envían al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SiNaVE). Posteriormente, las muestras son enviadas al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) que actúa como Laboratorio Nacional de Referencia. Además, se establece que a los aislamientos de Influenza A H1N1, H3N2 e Influenza B se les deben realizar ensayos para determinar la susceptibilidad a los INA de los virus circulantes (Secretaría de Salud 2022).

---

*“Hay esfuerzos para mantener a raya las infecciones y conocer el estado actual de los virus de Influenza frente a los antivirales”.*

---

En México, existe un proyecto nacional e interinstitucional orientado a la vigilancia epidemiológica de enfermedades respiratorias. Uno de sus objetivos es identificar la tasa de resistencia en virus de Influenza A y B circulantes en México debido a que actualmente la investigación de los virus de Influenza a los INA es muy limitada. Este proyecto interinstitucional forma parte de los Programas Nacionales Estratégicos (Pronaces del CONAHCYT), Salud Virología (<https://conahcyt.mx/pronaces/pronaces-salud/virologia/proyectos/proyecto-02/>). Los resultados de este proyecto permitirán tener un panorama global de la resistencia antiviral en México de 2010 al 2023.

## Conclusión

Los virus de Influenza continúan siendo un riesgo para la salud pública debido a su gran transmisibilidad y potencial pandémico. Además, poseen la capacidad de mutar rápidamente y perder la susceptibilidad a los antivirales. La vigilancia de la tasa de resistencia global y nacional es una tarea constante por parte de la Secretaría de Salud a través del InDRE.

## Referencias

- Ahmed S, Ojha SC, Najam-ul-Haq M, Younus M y Hashmi MZ. 2021. Biochemistry of Drug Resistance. Springer International Publishing. 559 pp.
- Altman MO, Angeletti D y Yewdell JW. 2018. Antibody Immunodominance: The Key to Understanding Influenza Virus Antigenic Drift. *Viral Immunology* 31(2): 142-149.
- CONAHCYT (2023). Infecciones virales de las vías respiratorias. Fecha de consulta 18/10/2023 en <https://conahcyt.mx/pronaces/pronaces-salud/virologia/proyectos/proyecto-02/>
- de la Rosa-Zamboni D, Vazquez-Perez JA, Avila-Rios S, Carranco-Arenas AP, Ormsby CE, Cummings CA, Soto-Nava M, Hernández-Hernández V, Orozco-Sánchez C, Alvarado de la Barrera C, Pérez-Padilla R y Reyes-Teran G. 2012. Molecular characterization of the predominant influenza A (H1N1) pdm09 virus in Mexico, December 2011–February 2012. *PLoS One* 7(11): e50116.
- Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Kwan-Brown S, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby R, Hui-Ling Y, Zhang W, Meijer A y Gubareva LV. 2022. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018–2020. *Antiviral research* 200: 105281

- Harrington WN, Kackos CM y Webby RJ. 2021. The evolution and future of influenza pandemic preparedness. *Experimental and Molecular Medicine* 53(5): 37–749
- Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, y Piedra PA. 2021. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. *Clinical Microbiology Reviews* 34(2): 10-1118
- Hutchinson E y Yamauchi Y. 2018. Understanding Influenza. En: Yamauchi Y (Ed.), *Influenza Virus. Methods and protocols*. Humana Press. pp. 1-22
- Li Y, Huo S, Yin Z, Tian Z, Huang F, Liu P, Lui Y y Yu F. 2023. The current state of research on influenza antiviral drug development: drugs in clinical trial and licensed drugs. *Mbio*: e01273-23.
- Lina B, Boucher C, Osterhaus A, Monto AS, Schutten M, Whitley RJ, y Nguyen-Van-Tam JS. 2018. Five years of monitoring for the emergence of Oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 12(2): 267-278
- Mosqueda-Gómez JL, Belaunzarán-Zamudio PF, Barba A, Cordova-Villalobos JA, Cuellar-Rodríguez JM, y Macías AE. 2015. Surveillance of Oseltamivir-Resistant Influenza A (H1N1) pdm09 in Guanajuato State, Mexico from 2009 to 2012. *Revista de Investigación Clínica* 67(4): 235-239
- Pascua PN, Marathe BM, Bisen S, Webby RJ, y Govorkova EA. 2020. Influenza B viruses from different genetic backgrounds are variably impaired by neuraminidase inhibitor resistance-associated substitutions. *Antiviral Research* 173: 104669.
- Ramirez-Gonzalez JE, Gonzalez-Duran E, Alcantara-Perez P, Wong-Arambula C, Olivera-Diaz H, Cortez-Ortiz I, Barrera-Badillo G, Nguyen H, Gubareva L, Lopez-Martinez I, Díaz-Quinonez JA, Lezana-Fernández MA, López Gatell-Ramírez H, Cordova-Villalobos JA, Hernández-Avila M y Alpuche-Aranda C. 2011. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Mexico. *Emerging Infectious Diseases* 17(2): 283-286
- Secretaría de Salud (3 de Agosto del 2018). Plan Nacional para la Preparación y Respuesta ante la Intensificación de la Influenza Estacional o ante una Pandemia de Influenza. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Fecha de consulta 18/10/2023 en <https://www.gob.mx/salud%7Ccenaprece/documentos/plan-nacional-para-la-preparacion-y-respuesta-ante-la-intensificacion-de-la-influenza-estacional-o-ante-una-pandemia-de-influenza>
- Secretaría de Salud (7 de septiembre del 2022). Lineamientos Para La Vigilancia Por Laboratorio De Virus Respiratorio. Colección de publicaciones técnicas del INBRE. Fecha de consulta 18/10/2023 en <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamientos-vigentes-red-nacional-de-laboratorios-de-salud-publica>
- Toledo-Rueda W, Rosas-Murrieta NH, Muñoz-Medina JE, González-Bonilla CR, Reyes-Leyva J y Santos-López G. 2018. Antiviral resistance markers in influenza virus sequences in Mexico, 2000–2017. *Infection and Drug Resistance* 11: 1751-1756

Franco-May DA, Ayora-Talavera G. 2024. Los antivirales y la Influenza en México *Bioagrobiencias* 17 (1): 1-7.  
DOI: <http://doi.org/10.56369/BAC.5231>