



por *S. pneumoniae* (que se asoció al primer episodio, a una edad menor y no uso de antimicrobianos previos), la OMA por HiNT afectó principalmente a niños con compromiso bilateral, antecedentes de OMA recurrente y consumo previo de antimicrobianos. Estas características pueden representar una situación refractaria, en que los antimicrobianos tienen un rol limitado, predisponiendo así a las recaídas. HiNT tiene la capacidad de producir biopelícula en el epitelio respiratorio, prolongando así su colonización y contribuyendo a la recurrencia de la OMA y a la resistencia a los antimicrobianos. Es probable que *S. pneumoniae* produzca el daño inicial en el oído medio en una etapa temprana de la vida y HiNT actúe como un patógeno secundario que afecta a edades mayores y cuya colonización e infección se vea facilitada en una cavidad

ya dañada.

El conocimiento del rol de HiNT en OMA y recurrente puede ayudar a entender el potencial impacto de las vacunas conjugadas con proteína D de HiNT en esta patología; sin embargo, debido a la evidencia demostrada de que la vacuna anti-neumocócica conjugada tiene un rol marginal en OMA y que ésta es una entidad compleja en que se mezclan factores genéticos, anatómicos y funcionales, el real beneficio que tendrán estas nuevas vacunas todavía se desconoce.

**Paulina Coria de la H.**

Unidad de Infectología

Servicio de Pediatría

Hospital Luis Calvo Mackenna.

## Emergencia de los virus Influenza A (H1N1)

Historical perspective- emergence of influenza A (H1N1) viruses. Zimmer S, Burke D N. *Engl J Med* 2009; 361: 279-85.

*Emergencia de los virus:* Antes del año 1918, la influenza en humanos era bien conocida, pero la enfermedad nunca se había descrito en cerdos. Algunos experimentos sugieren que los virus influenza de origen porcino, han estado en circulación en la población humana y se habría originado durante la pandemia del año 1918. La adaptación viral a nuevos huéspedes es un proceso complejo, que involucra la unión a nuevos receptores en la superficie de las células, cambios en el tropismo celular, la respuesta inmune innata y los mecanismos de transmisión. El virus influenza A (H1N1) traspasó todas esas barreras para emerger de una fuente aviar simultáneamente en el cerdo y en los humanos.

*Divergencia antigénica del virus influenza humano y porcino (1918-1930):* La respuesta inmune específica contra el virus influenza humano rápidamente fue diferente a la provocada por el virus influenza porcino. Dado que la presencia de anticuerpos contra la influenza porcina siguió una distribución etaria diferente al virus influenza humano, se piensa que la inmunidad está probablemente dada por la exposición al virus influenza porcino del año 1918, más que por reacción cruzada de anticuerpos.

La ausencia de anticuerpos contra el virus porcino de influenza A (H1N1) en niños nacidos el año 1919 o más tarde, evidencia que el virus rápidamente ha ido mutando a una nueva variante antigénica. Desde entonces, las diferencias antigénicas en la hemaglutinina revelan una diferencia entre los virus humanos y porcinos.

*Evolución del virus 1918 en humanos hasta ahora:* El análisis de la secuencia genómica de los virus influenza A (H1N1) de 17 países y 5 continentes analizados entre el año 1918 y el 2006 demostró que los 8 segmentos del virus han tenido patrones congruentes a lo largo del tiempo. Así, el virus humano influenza A (H1N1) no habría adquirido nuevos segmentos génicos de aves u otras fuentes.

*Virus humano H1N1 reordenado:* En el año 1947, la vacuna anti-influenza estacional no otorgaba ninguna protección contra la influenza. Se atribuyeron estos hallazgos a cambios en el virus, ocurridos el año previo. El virus responsable de la epidemia posterior a la 2da guerra mundial, fue muy diferente al virus H1N1 del año 1943, especialmente en el segmento de la hemaglutinina, donde cinco sitios antigénicos involucraron cambios aminoacídicos.

*Extinción del virus humano H1N1 (1957):* El virus influenza A (H1N1) abruptamente desapareció de los humanos el año 1957 y fue reemplazado por un nuevo virus reordenado que combinó genes del H1N1 y un virus aviar. El nuevo virus influenza A (H2N2) contenía tres nuevos segmentos de una fuente aviar y mantuvo los otros cinco segmentos del virus H1N1 del año 1918. Luego de esa pandemia, el virus humano H1N1 no fue detectado nuevamente hasta el año 1977. Su desaparición total no está clarificada, pero es probable que la existencia de una gran respuesta inmune, unida a la inmunidad heteróloga del nuevo subtipo H2N2 fue suficiente para eliminar al virus.

*Transferencia esporádica entre especies (1958 a la fecha):* Evidencia serológica de infección por virus porcino en humanos fue documentada el año 1958, y el primer aislamiento de virus influenza porcino en humanos ocurrió el año 1974 de un paciente con enfermedad de Hodgkin que vivía en un fundo con cerdos. La infección humana por virus porcino es usualmente desapercibida, ya que es clínicamente muy similar a la humana. La transmisión del virus porcino a humanos ha continuado en el tiempo en forma esporádica y está relacionada fundamentalmente con exposición ocupacional.

*Virus H1N1 re-emerge en humanos (1977):* En noviem-



bre del año 1977 el virus H1N1 re-emerge en Hong Kong y noreste de China. Este subtipo afectó principalmente a jóvenes con un cuadro de presentación leve. El estudio genético reveló mucha similitud con el virus del año 1950 y muy diferente a los subtipos del año 1947 y 1957. Se piensa que esta reemergencia fue probablemente una liberación accidental de un laboratorio.

*Emergencia de un nuevo subtipo H1N1 en cerdos (1979 hasta ahora):* Los virus influenza A (H1N1) circularon en cerdos de Norteamérica desde el año 1930, pero no fueron aislados en cerdos europeos antes del año 1976, cuando un cargamento de cerdos desde E.U.A. a Italia introdujo el virus en el continente. Pocos años después, un nuevo subtipo A (H1N1) de origen aviar fue introducido en cerdos europeos desde patos salvajes. Para el año 1979, este subtipo reemplazó al clásico H1N1 norteamericano. Un nuevo subtipo triple reordenante porcino fue identificado en cerdos de Norteamérica el año 1998.

*Transmisión de un virus triple reordenante esporádicamente (1998 -2009):* El primer reconocimiento de enfermedad humana de un virus triple reordenante A (H1N1) ocurrió en un paciente de 17 años, expuesto a cerdos en Wisconsin, E.U.A. Investigadores han reportado 11 casos de infección humana por este subtipo entre los años 2005 al 2009, la mayoría con antecedente de exposición a cerdos.

*Reordenamiento de dos H1 en virus porcino (2008-2009):* En abril del año 2009 en el hemisferio norte, se identificaron los primeros dos casos en E.U.A. El CDC confirmó que estos casos fueron causados por virus no identificados previamente en ese país. El análisis genético confirmó que derivaron de un nuevo reordenante de seis genes del triple reordenante porcino y dos segmentos (NA y proteína M) de virus euroasiático H1N1 porcino.

*Competencia entre virus emergente y estacional:* El linaje del año 2009 tiene tres segmentos de genes que comparten algo común con los virus descendientes del año 1918 estacionales: segmentos que codifican para la nucleocápside, no estructurales y para hemagglutininas (HA). Estudios de respuesta inmune de células B en sobrevivientes de la pandemia del año 1918 revelan que anticuerpos neutralizantes contra HA serían específicos

y de larga duración. Una respuesta inmune heterotípica ha sido demostrada en modelos animales y en humanos con enfermedad atenuada que tuvieron previamente influenza, especialmente contra virus con subtipos de HA similares. Aunque la respuesta inmune a otras proteínas ha demostrado no conferir inmunidad importante, la respuesta a neuraminidasa (NA) podría otorgar una protección parcial, y podría explicar porqué la severidad de la pandemia del año 1947 fue menor pese a los cambios antigénicos significativos en la HA.

La respuesta inmune celular también podría tener un rol en la competencia entre cepas de influenza. Aunque los LT citotóxicos no otorgan protección significativa contra la infección en humanos, ellos pueden mediar una reacción cruzada y una protección heterotípica en respuesta a proteínas virales en modelos de ratón, reduciendo la diseminación en humanos, incluso en ausencia de anticuerpos contra HA y NA.

*Conclusión:* La emergencia del virus influenza A (H1N1) 91 años atrás, llevó a una pandemia global. Este virus se piensa emergió casi simultáneamente de aves a humanos y cerdos. En contraste, el nuevo virus A (H1N1) probablemente emergió de cerdos a humanos. La emergencia de esta nueva pandemia con un virus reordenante: entre dos virus influenza A (H1N1) porcino, serían el resultado de cuatro transmisiones independientes aviar-mamíferos, con al menos cuatro reordenamientos previos de virus entre aves, humanos y porcinos adaptados. La consecuencia de todo esto, es un nuevo subtipo que comparte tres segmentos de genes con el virus influenza estacional A (H1N1) y tres segmentos del virus influenza A estacional (H3N2). Se desconoce si una historia de inmunidad anterior pudiera conferir alguna protección actual. Se enfatiza en este artículo la necesidad de mejorar la vigilancia y entendimiento de las enfermedades zoonóticas y la importancia de la colaboración internacional que debe existir y que debe mantenerse para evitar futuras nuevas pandemias.

**Alejandra Massoc P.**

*Dirección Médica Sanofi Pasteur*