

CRONICA

**UNA HISTORIA DE INVESTIGACIÓN BÁSICO-CLÍNICA EN EL HOSPITAL
ROBERTO DEL RÍO: VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL**

Lorena I. Tapia^{1,2,3}, María Angélica Palomino^{1,3}, Luis Fidel Avendaño².

¹ Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte, Hospital Roberto del Río, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

² Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

³ Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes

El término "*translational research*" o "*investigación translacional*" fue creado en la década de los 90 desde el área de investigación en cáncer, intentando definir cómo los conocimientos obtenidos en la investigación básica proveen datos que permiten contestar problemáticas clínicas (1). Tal como el nombre lo dice, quienes trabajan en medicina translacional logran *traducir* los conocimientos desde la ciencia básica hacia la práctica clínica y viceversa (2). Precisamente esto es lo que ha venido desarrollándose en el Hospital Roberto del Río, en conjunto con la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, el Instituto de Salud Pública, y con otras instituciones, en relación al conocimiento sobre el virus respiratorio sincicial - el famoso VRS - invitado infaltable durante los meses fríos en nuestro hospital.

El VRS fue descrito en 1955 desde muestras de chimpancés con síntomas respiratorios (3), y luego aislado desde lactantes con infección respiratoria aguda baja (4). A inicios de la década de los 60 ya se describía la frecuencia y el impacto clínico del VRS en los casos de lactantes con bronquiolitis (5) y los trabajos buscando vacunas efectivas para manejar los brotes epidémicos avanzaban rápidamente. Sin embargo, a fines de los años 60 se informaba a la comunidad del fracaso de los ensayos de una vacuna inactivada en formalina probada en lactantes. La tasa de complicaciones del grupo vacunado fue significativamente más alta que en los no vacunados, con una tasa de letalidad altamente mayor a la infección natural (6). Estos estudios frenaron por años la investigación clínica en este virus tan relevante.

Durante la década de los 70 se trabajó principalmente en buscar métodos diagnósticos que permitieran su detección. En Europa y Estados Unidos, el aislamiento viral y la serología comenzaron a ser reemplazados por métodos de inmunodiagnóstico (inmunofluorescencia principalmente) (7). La caracterización del virus mediante anticuerpos monoclonales - ampliamente utilizados en la actualidad- fue descrita por varios grupos, destacando el liderazgo por los Drs. Kenneth McIntosh y Larry Anderson durante los años 80 (8,9). Estos anticuerpos detectan principalmente antígenos de la superficie del virus, lo que permitió no sólo diagnosticarlo, sino que además distinguir dos grupos antigénicos: VRS A y VRS B. Fue el Dr. Anderson (uno de los líderes actuales en investigación por VRS a nivel mundial) quien amablemente donó estos anticuerpos tanto al Instituto de Salud Pública como al Dr. Luis F. Avendaño (Facultad de Medicina, Universidad de Chile) para ser utilizados en vigilancias en nuestro país. Y es así como comienza a cambiar nuestra historia virológica.

Durante los años 80, la neumonía en lactantes era tratada principalmente con antibióticos -penicilina G y posteriormente ampicilina- en la creencia que la mayoría de las infecciones respiratorias bajas eran de etiología bacteriana. Los estudios liderados por el Dr. Avendaño (10), la Dra. Eliana Ceruti y el Dr. Armando Díaz (11) demostraron la alta frecuencia del VRS como agente causal de las infecciones respiratorias en meses fríos. La vigilancia instaurada desde 1988 en pacientes de nuestro hospital con inmunofluorescencia indirecta, mostró claramente la curva epidemiológica que actualmente conocemos, con predominio de

virus respiratorio sincicial todos los inviernos, acompañado de adenovirus, influenza y parainfluenza (Figura 1). Esta fue la primera vigilancia sistemática de virus respiratorios en el país (12). Las infecciones respiratorias agudas bajas virales fueron diagnosticadas, asumidas como una realidad y consecuentemente el uso de antibióticos por esa causa disminuyó.

Durante la década de los 90 surgieron preguntas en relación a la patogenia de la infección grave por VRS. Las teorías homologaban la gravedad a la respuesta observada en los niños vacunados con vacuna VRS inactivada con formalina en la década de los 60. Estudios en roedores sugerían un desbalance en la respuesta Th1/Th2 en favor de esta última, semejante a lo que ocurriría en el asma. Al respecto, el estudio de nuestros pacientes contribuyó con relevantes resultados. El grupo de investigación liderado por la Dra. Patricia Díaz investigó los patrones de respuesta inmune en pacientes infectados (13,14), detectándose diferencias entre las respuestas anti-VRS y otros virus. Este equipo ha continuado contribuyendo en esa línea, caracterizando los perfiles Th1 y Th2 de los pacientes infectados por VRS (15-17). Durante la década del 2000, los estudios continuaron enfocándose en las características que hacían a algunos pacientes más susceptibles a la infección. El grupo de la Dra. Carmen Larrañaga analizó las respuestas de los pacientes graves en comparación con infecciones leves o moderadas y describió que había una respuesta inmune alterada y disminuida en los casos más graves(18). Paralelamente, estudios realizados en autopsias de casos fatales por VRS ocurridos en nuestro hospital, con participación de los Drs. Luis Velozo, Luis Fidel Avendaño y Robert Welliver, demostraron que en neumonías fatales por VRS existía una disminución de citoquinas, ausencia de células CD8 y NK y aumento de marcadores de apoptosis (19). Desde nuestra institución surgieron así antecedentes claves demostrando que en pacientes previamente sanos, una mala evolución podía asociarse a una pobre respuesta inmune ante la infección por VRS. Más aún, la descripción de la alta tasa de hospitalización por bronquiolitis y neumonías

por VRS en nuestros pacientes prematuros con displasia broncopulmonar (20) –y su comparación con el estudio de eficacia de palivizumab (21) - fue información relevante para la incorporación de estos al programa de profilaxis de la infección por VRS del Ministerio de Salud.

En la última década, y ante los avances en biología molecular, los estudios se han enfocado en caracterizar genéticamente tanto a los pacientes graves como a los virus circulantes (genotipos, cargas virales, secuencias nucleotídicas). En pacientes atendidos en el Hospital Roberto del Río se han detectado tanto polimorfismos de mayor riesgo como protectores ante la infección (22,23) y se continúa trabajando en la búsqueda de un perfil genético específico en nuestros niños. Por otro lado, en relación al virus, se han estudiado tanto los genotipos circulantes (24,25), como las cargas virales y su relación con la gravedad de la infección.

Actualmente, la vigilancia de virus respiratorios en el Hospital Roberto del Río se realiza diariamente mediante inmunofluorescencia directa y está a cargo del Laboratorio Clínico de la institución. Además, se dispone de técnicas de biología molecular para el diagnóstico de última generación en casos graves y de pacientes oncológicos. Con el diagnóstico viral confirmado, los casos se distribuyen según su gravedad en distintos servicios, y se les aporta oxígeno por diferentes medios a aquellos que lo necesitan. La organización de la atención de urgencia y hospitalaria garantiza la atención de todos los casos con infección respiratoria grave. De este modo, si bien la morbilidad por VRS no ha disminuido -para lo cual se requiere una vacuna aún no desarrollada-, la letalidad de la infección ha descendido espectacularmente. El Hospital Roberto del Río continúa teniendo un equipo de trabajo e infraestructura que permite estudios de gran nivel, y que esperamos sigan aportando en el conocimiento de este agente viral que representa un problema recurrente durante las campañas de invierno. Con esta pequeña reseña, queremos agradecer a todos quienes han colaborado con estas investigaciones translacionales en nuestro hospital. Es un trabajo en equipo de los diversos profesionales de la salud - médicos, técnicos de laboratorio, el equipo

de enfermería, alumnos, internos y becados-que incluye a los pacientes y sus padres. Sin este conjunto, el trabajo de los investigadores aquí mencionados no hubiera sido posible, así como los avances obtenidos en el manejo de las campañas de invierno.

Referencias

1. Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, Scheingart DE, Marantz PR, Anderson KE, et al. Defining translational research: Implications for training. *Acad Med.* 2010;85(3):470–5.
2. Tachibana C. From the Lab to the Clinic and back: translational research training and careers. *Careers (Science).* 2011;867–9.
3. Blount REJ, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med. United States;* 1956 Jul;92(3):544–9.
4. Chanock RM, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg. United States;* 1957 Nov;66(3):281–90.
5. Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, et al. Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA.* 1961 May 27;176(8):647–67.
6. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):422–34.
7. Nagahama H, Eller JJ, Fulginiti VA, Marks MI. Direct immunofluorescent studies of infection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis. United States;* 1970 Oct;122(4):260–71.
8. Kao CL, McIntosh K, Fernie B, Talis A, Pierik L, Anderson L. Monoclonal antibodies for the rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection by immunofluorescence. *Diagn Microbiol Infect Dis. United States;* 1984 Jun;2(3):199–206.
9. Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C, Hendry RM, Fernie BF, Stone Y, et al. Antigenic Characterization of Respiratory Syncytial Virus Strains with Monoclonal Antibodies. *J Infect Dis.* 1985;151(4):626–33.
10. Avendaño LF, Larrañaga C, Palomino MA, Gaggero A, Montaldo G, Suarez M, et al. Community- and hospital-acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10(8):564–8.
11. Escobar AM, Martínez F, Ceruti E, Díaz A, Vicente M, Farias P, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized infants: virologic studies. *Rev Chil Ped. Chile;* 1988;59(6):349–53.
12. Avendaño LF, Palomino MA, Larranaga C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol.* 2003;41(10):4879–82.
13. Román M, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendaño LF, Simon V, Escobar AM, et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2-like response. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):190–5.
14. Díaz P V, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendaño LF, Gaggero A, Simon V, et al. Differential effects of respiratory syncytial virus and adenovirus on mononuclear cell cytokine responses. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;160(4):1157–64.
15. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Díaz V, D P V. T Helper 1 / T Helper 2 Cytokine Imbalance in Respiratory Syncytial Virus Infection Is Associated With Increased Endogenous Plasma Cortisol. *Pediatrics.* 2006;117(e878).
16. Diaz P V., Pinto R a., Mamani R, Uasapud P a., Bono MR, Gaggero a. a., et al. Increased Expression of the Glucocorticoid Receptor in Infants With RSV Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2012;130(4):e804–11.
17. Díaz P V., Valdivia G, Gaggero AA,

- Bono MR, Zepeda G, Rivas M, et al. Pro-Inflammatory Cytokines in Nasopharyngeal Aspirate From Hospitalized Children With Respiratory Syncytial Virus Infection With or Without Rhinovirus Bronchiolitis, and Use of the Cytokines as Predictors of Illness Severity. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1512.
18. Larrañaga C, Ampuero S, Luchsinger V, Carrión F, Aguilar N, Morales P, et al. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Oct; 28(10):867–73.
19. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, Hintz KH, Avendano L, Sanchez K, et al. Severe Human Lower Respiratory Tract Illness Caused by Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Is Characterized by the Absence of Pulmonary Cytotoxic Lymphocyte Responses. *J Infect Dis*. 2007;195(8):1126–36.
20. Palomino MA, Morgues M, Martínez F. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Hum Dev*. 2005;81(2):143–9.
21. The Impact RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus in high risk infants. *Pediatrics*. 1998;3:531–7.
22. Ampuero S, Luchsinger V, Tapia L, Palomino MA, Larrañaga CE. SP-A1, SP-A2 and SP-D gene polymorphisms in severe acute respiratory syncytial infection in Chilean infants. *Infect Gen Evol*. 2011 Aug;11(6):1368–77.
23. Tapia LI, Ampuero S, Palomino MA, Luchsinger V, Aguilar N, Ayarza E, et al. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheezing in Chilean infants: A genetic background? *Infect Gen Evol*. 2013;16:54–61.
24. Tapia LI, Alvial N, Bravo P. Virus respiratorio sincicial humano A , genotipo Ontario. *Rev Chil Infectol*. 2015;32(6):695–6.
25. Luchsinger V, Ampuero S, Palomino MA, Chnaiderman J, Levican J, Gaggero A, et al. Comparison of virological profiles of respiratory syncytial virus and rhinovirus in acute lower tract respiratory infections in very young Chilean infants, according to their clinical outcome. *J Clin Virol*. 2014;61(1):138–44.
26. Espinosa Y, San Martín C, Torres A, Farfán M, Torres J, Avadhanula V, et al. Genomic Loads and Genotypes of Respiratory Syncytial Virus: Viral Factors during Lower Respiratory Tract Infection in Chilean Hospitalized Infants. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):654.

Figura 1. Detección de virus respiratorios en lactantes menores de 2 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja. Santiago, Chile, 1989 –2004.

