

INSTITUTO DE CHILE
ACADEMIA DE MEDICINA

CONTRIBUCIÓN DE LA VIROLOGÍA A LA PEDIATRÍA: TESTIMONIOS EN CHILE.

Prof. Dr. Luis Fidel Avendaño Carvajal

Trabajo de ingreso como Miembro Honorario de la Academia de Medicina.

Durante mi desarrollo profesional he tenido una doble militancia, que finalmente he logrado internalizar y complementar: la pediatría y la virología. La pediatría fue mi decisión primaria luego de ser Médico General de Zona en la Provincia de Llanquihue; la virología vino después de una Beca en el Servicio de pediatría del Prof. Julio Meneghello, dados mi interés por la infectología y el buen consejo de mi compañero y amigo Rodrigo Hurtado, quien se interesó en otra disciplina emergente, la inmunología.

En la década de los 70 se culpaba a los virus de muchas patologías y problemas, lo que frecuentemente quedaba en el terreno de las hipótesis porque no había sistemas de diagnóstico ni de tratamiento que permitieran afrontar los desafíos.

En Chile el desarrollo de la virología empezó en el Instituto Bacteriológico - origen del actual Instituto de Salud Pública - donde ya se había desarrollado la vacuna Fuenzalida Palacios (1954) contra la rabia, usando cerebro de ratones lactantes. Allí trabajaba el Dr. Guillermo Contreras, quien en 1962 consiguió un grant de la Rockefeller Foundation para organizar una Unidad de Virología en la Universidad de Chile, adonde se trasladó con un equipo de trabajo (Adela Ohlbaum, Ana Silva, Carmen Grado). El grupo fue creciendo con la incorporación de Eliana Canelo, José Manuel Ojeda, Raúl Caviedes y otros, destacando la participación de la pediatra infectóloga Elba Wu y de Romilio Espejo, bioquímico que había obtenido una beca en USA para desarrollo de la virología. En 1971 este grupo de académicos logró instalarse en las dependencias físicas que ocupa hoy el Programa de Virología en la Facultad de Medicina.

En 1968, ya un pediatra formal, empecé a aficionarme a la virología, casi siempre aplicada a la pediatría. Y desde entonces - por más de 50 años - he convivido con ellas, siendo testigo activo o pasivo de varios cambios paradigmáticos que el tiempo ha consolidado.

Me referiré a cuatro temas en los que nuestro equipo ha vivido la experiencia:

1. Los virus como agentes etiológicos de diarreas
2. Los virus como agentes causantes de infecciones respiratorias
3. Las vacunas como herramientas de control de infecciones
4. Los avances de la biología molecular que están cambiando conceptos tradicionales.

1. VIRUS Y DIARREAS. A principio de los 70 se enseñaba que las principales causas de diarrea infantiles eran las bacterias (*E.coli*, *Salmonellaspp*, *Shigella*) y nosotros estudiábamos el rol de los enterovirus. En 1973 ocurrieron dos hechos de importancia: Ruth Bishop descubrió los rotavirus por microscopía electrónica en biopsias intestinales de niños con diarrea, en Australia y Romilio Espejo debió dejar Chile rumbo a México, por razones políticas. Allá desarrolló un método simple y económico de diagnosticar rotavirus, mediante la electroforesis de su ácido nucleico fraccionado, visualizando la presencia de bandas específicas de su ARN en un gel de agarosa. En 1978 el Dr. Espejo trajo la tecnología a Chile y fue el comienzo del cambio. Las primeras 40 muestras estudiadas en el Hospital Roberto del Río mostraron 80% de positividad. Y entonces formamos equipos con clínicos y biólogos para hacer estudios. Se demostró que era la primera causa de diarrea en lactantes hospitalizados por diarrea, en pacientes ambulatorios, en diarreas intrahospitalarias, en prematuros, etc. Simultáneamente los investigadores básicos mostraron la variedad de serotipos, “electroferotipos” y la gran excreción viral en deposiciones, ayudando a entender su patogenia. Eso cambió el manejo clínico epidemiológico de las diarreas y hoy se reconoce a los virus como los agentes etiológicos más frecuentes de diarreas: a los rotavirus se han ido agregando muchos otros virus. Hoy ya existe vacuna contra rotavirus.

2. VIRUS RESPIRATORIOS. A fines de los 70 se enseñaba que las bronconeumonías del lactante eran debidas a bacterias (*S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. Aureus* y otros) y se requería antibióticos en su tratamiento. El Instituto de Salud Pública hacía y promovía exámenes de inmunofluorescencia para detección de virus respiratorios en secreciones respiratorias de lactantes. En 1988 aceptamos el desafío iniciando un sistema de estudio semejante al usado para las diarreas. Formamos equipos con clínicos y científicos básicos para primero hacer diagnóstico y luego analizar las características clínicas de los pacientes y la biología de los virus detectados. Así se confirmó que el VRS era el principal agente causante de infecciones respiratorias bajas en lactantes y el responsable de las epidemias de invierno que copaban los servicios de salud y causaban alta letalidad. Se detectó que los adenovirus podían ocasionar cuadros muy graves, con alta letalidad, especialmente a través de brotes intrahospitalarios. Se observó que los virus influenza no producían patología frecuente en lactantes hospitalizados. Hubo entonces un cambio importante en el manejo clínico de “las bronconeumonías del lactante”: por la etiología viral no se requieren antibióticos y es muy importante confirmar la etiología viral en los hospitalizados mediante inmunofluorescencia.
 Desde el punto de vista epidemiológico el Ministerio de Salud organizó con gran éxito las “Campañas de Invierno”, para manejar la gran demanda de atención ambulatoria y hospitalaria por cuadros respiratorios, logrando disminuir espectacularmente la mortalidad por infección respiratoria aguda.
 En este rubro deben mencionarse otros dos avances. En colaboración con los patólogos del Hospital Roberto del Río se demostró que en las autopsias por neumonía infantil los virus se detectaban en 80% si se usa la nueva tecnología de

diagnóstico molecular. Igualmente, la aplicación del diagnóstico molecular demostró la frecuente etiología viral en adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, lo que constituye una nueva línea de investigación.

3. VACUNAS

Las vacunas han sido siempre una de las estrategias más eficientes en salud pública. Y Chile tiene un gran prestigio en este campo. Siendo Médico General de Zona me tocó vivir la primera campaña de vacunación antisarampión en 1964. Posteriormente mi calidad de pediatra y virólogo me instó a colaborar en el tema de vacunas a nivel ministerial. Así, formé parte del primer Comité Asesor en Vacunas del Ministerio de Salud (CAVEI, 2009), y como algunas metas han ido apuntando hacia la eliminación de algunas virosis, me ha correspondido presidir los comités independientes de Certificación de la Eliminación del Sarampión y Rubéola (2011) y recientemente de la Eliminación de Poliomiélitis (2015).

4. BIOLOGIA MOLECULAR Y FUTURO.

Mi éxito en la virología se inició con la biología molecular -sin darme cuenta - al hacer diagnóstico del ARN de rotavirus mediante la rotaforesis desarrollada por Romilio Espejo (1978). Posteriormente el desarrollo de la técnica de PCR – donde muchos usan a los virus como herramientas – mejoró el diagnóstico, el entendimiento de la patogenia viral y favoreció el desarrollo de vacunas y antivirales. Este desarrollo es tan espectacular que casi me está sobrepasando. Digo casi, porque los jóvenes de nuestro equipo están usufructuando los avances. Quiero dar sólo un ejemplo anecdótico para ilustrar la situación.

Un investigador de California nos solicitó 150 muestras de aspirado nasofaríngeo de niños hospitalizados por neumonía, pero que tuvieran resultados negativos para los virus que investigamos. Hicieron análisis por metagenómica, una técnica de última generación que usa detección de ácidos nucleicos virales, secuenciación y análisis bioinformático de los resultados. Total, en nuestras “negativas” detectaron 15 diferentes virus en diferentes frecuencias, entre ellos uno no descrito antes: Cyclovirus(CyCV-ChileNPA1). Y nos proporcionaron la información del partidor para poder investigar este nuevo virus.

Con eso entendí dos conceptos nuevos: (1) que existe una flora viral normal (viroma) cuya existencia negábamos y (2) que con las nuevas técnicas muy sensibles la detección de múltiples agentes en una muestra clínica está siendo habitual, dejándonos a los clínicos la tarea de interpretar los resultados...porque las nuevas técnicas son muy sensibles, pero no son “palabra divina”.

Actualmente la Dra Vivian Luchsinger está investigando adultos y niños con neumonía detectando con bastante frecuencia el nuevo cyclovirus ¿Qué significa?

Referencias

- Avendaño LF, Ojeda JM, Calderón A, Macaya J, Prenzel I, Duarte E. Detección de Rotavirus en lactantes hospitalizados por diarrea. *Rev Méd Chile* 1980; 108: 210-213.
- Espejo R.T., Avendaño LF, Muñoz O, Romero P, GamesEternod J, López S, Moncaya J. Comparison of Human Rotaviruses isolated in México City and in Santiago, Chile, by electrophoretic migration of their double-stranded ribonucleic acid genome segments. *Infect Immun* 1980; 30:342-348.
- Kajon A, Vicente M, Avendaño LF, Hortal M, Wadell G. Genotype analysis of South American adenoviruses of subgenus C collected over a 7-year period. *Arch Virol* 1993, 132: 29-35.
- Avendaño L F, Palomino M A, Larrañaga C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4879-82
- Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, Piedra PA, Fasce R, Ulloa MT, Fink MC, Lara P, Gebauer M, Chávez F, Avendaño LF. Community-acquired Pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013; 68: 1000-1006
- Phan TG, Luchsinger V, Avendaño LF, Deng X, Delwart E. Cyclovirus in nasopharyngeal aspirates of Chilean children with respiratory infections. *J Gen Virol* 2014;95:922-927.