

AVANCES EN VIROLOGÍA VIVIDOS COMO MÉDICO ENTRE 1964 y 2024^a

DR. LUIS FIDEL AVENDAÑO CARVAJAL^b
Académico Honorario

ADVANCES IN VIROLOGY WITNESSED AS PHYSICIANS BETWEEN 1964 AND 2024

Abstract

An optimistic view of advances in virology, medical testimony 1964-2024 is presented. In 2022 we published “Virología Médica; today in a 3rd edition we balance “clinical features”, since there are more syndromes than diseases; “epidemiology”, both individual and collective and “molecular biology progresses” focused into viral pathogenesis, diagnosis, generation of vaccines and antivirals. 10 paradigmatic advances are summarized. **1) Rotavirus.** Childhood diarrhea was theoretically a bacterial infection. In 1973 rotavirus es were described and Romilio Espejo brought his molecular diagnosis from Mexico. We confirmed it was the most transcendent diarrheal agent; **2) Respiratory viruses.** They are the predominant cause of pediatric respiratory infections and also in adults; **3) Molecular diagnostic** (PCR and derivatives) enhanced the accurate detection of viruses and the pathogenic process involved; **4) Vaccines.** They have managed to “eradicate” smallpox, “eliminate” poliomyelitis, measles and rubella and “control” others (influenza, mumps, yellow fever, chickenpox, SARS-CoV-2, etc.); **5) Papilomavirus.** Molecular diagnostics and progressive recombinant vaccines improve the management of genital and oral cancer; **6) Herpesvirus.** Rapid diagnosis (PCR) and antivirals (acyclovir) have reduced the lethality of some serious infections; **7) Chronic Hepatitis.** The evolution of those caused by viruses B and C can be controlled and cured respectively, with current antivirals; **8) HIV-** Antiviral therapy transformed the lethal infection into a chronic one. Infection can be prevented with antivirals (PrEP); **9) RSV.** Exemplary experience in Chile with immunoglobulin Nirsevimab. Its programmed use prevented hospitalizations and death in infants; **10) COVID-19.** It taught us how to build “public/private, scientific and economic” collaboration for the future.

Keywords: Antiviral agents; Viral pathology; Vaccines development; Molecular virology.

^a Conferencia pronunciada en la Sesión Ordinaria de la Academia Chilena de Medicina efectuada el 7 de mayo de 2025.

^b Pediatra y virólogo. Profesor titular. Programa de Virología. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Email: lavendan@uchile.cl

Resumen

Se presenta una visión optimista de Avances en Virología, testimonio médico 1964-2024. En 2011 editamos “Virología Médica”; hoy en una 3ª edición equilibramos aspectos “clínicos”, hay más síndromes que enfermedades; “epidemiológicos”, tanto individuales como colectivos; y de “biología molecular”, encauzados en patogenia viral, diagnóstico, generación de vacunas y antivirales. Sintetizo 10 paradigmáticos avances: 1) **Rotavirus**. Tradicionalmente las diarreas infantiles eran supuestamente bacterianas. En 1973 se describieron los rotavirus y Romilio Espejo trajo su diagnóstico molecular desde México. Confirmamos que rotavirus era la etiología más trascendente; 2) **Virus respiratorios**. Son causa preponderante de infecciones respiratorias infantiles, y también en adultos; 3) El **diagnóstico molecular** (PCR y derivados) ha revolucionado la detección precisa de virus y los procesos patogénico involucrados; 4) **Vacunas**. Han logrado “erradicar” viruela, “eliminar” poliomielitis, sarampión, rubéola y “controlar” otras (influenza, parotiditis, fiebre amarilla, varicela, SARS-CoV-2, etc.); 5) **Papilomavirus**. El diagnóstico molecular y las progresivas vacunas recombinantes mejoran el manejo del cáncer genital y oral; 6) **Herpesvirus**. Con diagnóstico rápido (PCR) y antivirales (aciclovir y derivados) disminuyó la letalidad de algunas infecciones graves; 7) **Hepatitis crónicas**. La evolución de las causadas por virus B y C se puede controlar y curar respectivamente, con los antivirales actuales. 8) **VIH**. La terapia antiviral ha transformado la infección mortal en crónica. Se puede prevenir el contagio con antivirales (PrEP); 9) **VRS**. Experiencia ejemplar en Chile con Nirsevimab. Su uso programado evitó hospitalizaciones y muertes en lactantes. 10) **COVID-19**. Nos enseñó a montar colaboración “público/privada, científica y económica” para el futuro.

Palabras clave: Agentes antivirales; Patología Viral; Vacunas síntesis; Virología molecular.

INTRODUCCIÓN

Agradezco la oportunidad de presentar una optimista visión personal de los avances en salud que nuestra generación médica ha observado en los últimos 60 años, poniendo como ejemplo el desarrollo de una nueva disciplina: la Virología. Como médico general de zona participé en la primera campaña de vacunación contra sarampión en Chile (1964), constatando su gran impacto en la población infantil. Posteriormente me especialicé en Pediatría (Hospital Roberto del Río, Profesor Dr. Julio Meneghello) y luego como infectólogo decidí perfeccionarme en virología. Consciente que esta disciplina estaba en un desarrollo inicial- que requería soporte docente en pregrado y postítulo -el año 2011 editamos un libro de Virología Clínica⁽¹⁾ con la colaboración de profesionales de Chile y de Latinoamérica. Tuvo tan buena acogida que hoy estamos emitiendo la tercera edición, refrendando el enorme progreso de la Virología como disciplina científica y especialidad médica, en las cuales hemos participado como investigadores, docentes o difusores. Con estos antecedentes asumí la difícil tarea de resumir los avances más paradigmáticos de la Virología ocurridos en 60 años.

Nuestro libro equilibra tres aspectos de la Virología, que permiten fundamentar este relato:

- A. **Aspectos clínicos:** pues hemos observado que la mayor parte de las “enfermedades” han derivado hacia “síndromes” por la multiplicidad de agentes causales identificados con las nuevas tecnologías diagnósticas disponibles.
- B. **Aspectos epidemiológicos:** la alta contagiosidad de los virus transforma las afecciones individuales en colectivas, confirmándose su transmisibilidad con técnicas de alta sensibilidad y especificidad.
- C. **Aspectos biomoleculares:** los avances en biología molecular están permitiendo entender la patogenia de las infecciones, optimizar el diagnóstico y desarrollar vacunas y antivirales, exhortando a clínicos y epidemiólogos a valorar y poner en práctica estos avances (Medicina Traslacional).

Para mejor comprensión de los avances virológicos es necesario sintetizar algunos conceptos actuales sobre la estructura y replicación de los virus, especialmente para valorar el impacto de la biología molecular en las mejores expectativas que muestran la mayoría de las disciplinas en salud.

Virus

Son parásitos intracelulares estrictos, conformados por un ácido nucleico (ADN o ARN) y proteínas que lo envuelven. Algunos poseen además un manto lipoproteico, que los hace más inestables en el medio ambiente (Figura 1). Hoy no se clasifican por la patología que producen (síndromes) en virus respiratorios, digestivos, piel y muco-

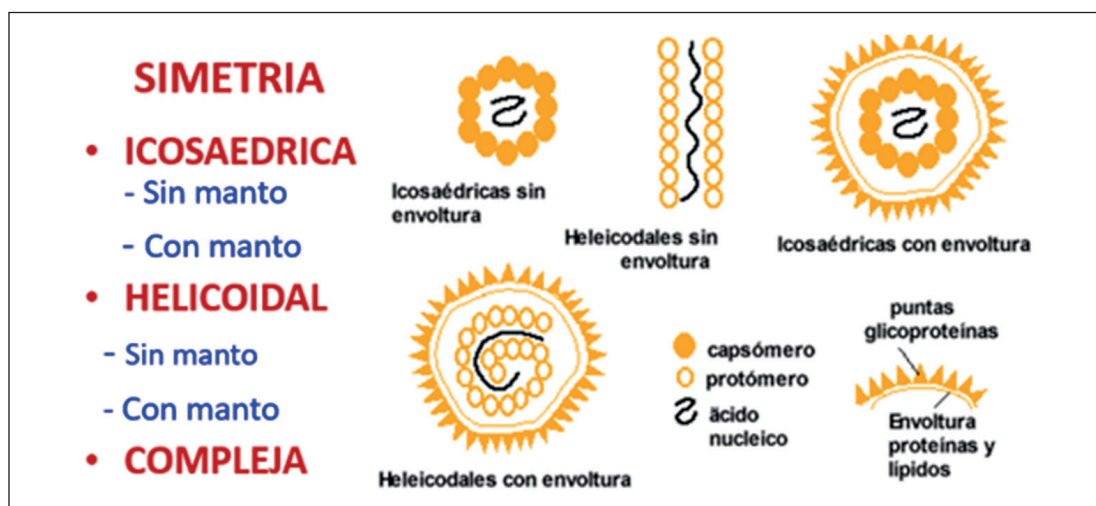


Figura 1. Estructura de los virus. Constan de un genoma de ácido nucleico (ADN o ARN), recubierto por proteínas (cápside) que lo protegen. Algunos tienen además una envoltura lipoproteica (manto) que envuelve la nucleocápside. Estos componentes se organizan en simetrías icosaédrica, helicoidal o compleja. (Fuente: elaboración propia).

sas, de transmisión sexual, arbovirus, etc., sino que por sus características estructurales y forma de reproducirse. Se clasifican por el tipo de ácido nucleico que constituye su genoma (ADN o ARN) y la presencia de una cubierta lipoproteica superficial (manto). Hay muchas familias de virus ARN, porque tienden a tener mayor número de variantes, gracias a que se replican mediante una ARN polimerasa “infidel”, que comete errores que no son reparados, originando mutantes que potencialmente pueden generar nuevos virus. La replicación de virus ADN no comete errores, pero mucho de estos virus pueden producir infecciones persistentes difíciles de erradicar del organismo.

Replicación viral

No ocurre por división binaria sino por la formación independiente de sus elementos dentro de una célula hospedera, los que luego se ensamblan y se liberan masivamente al medio extracelular (Figura 2). Habitualmente los virus ADN se replican en el núcleo y los ARN en el citoplasma, con escasas excepciones. Los virus penetran a las células hospederas gracias al “tropismo” que establece la especificidad del “ligando” superficial viral con elementos “receptores” de la célula hospedera. Luego, transcurren las sucesivas etapas de la replicación viral dentro de la célula, pues los virus son capaces de incitar al metabolismo celular a concentrarse en la síntesis de los componentes virales. Finalmente, los componentes se ensamblan formando virus infectivos (viriones), que salen a invadir nuevos territorios. Estas etapas y sus respectivos productos son blancos del desarrollo de vacunas y antivirales para controlar su multiplicación.

Considero que la capacidad de los virus de multiplicarse y mantenerse como especie, la posibilidad de adaptarse a diferentes condiciones (ambiente intra y extracelular, diversos hospederos, vacunas, antivirales, etc.) y de mutar generando nuevas especies, les otorga la categoría de entes vivos, condición todavía sujeta a controversias⁽²⁾.

Lista de avances

Es larga y solo se destacarán algunos- que habitualmente se combinan - que abarcan diversos aspectos, según las patologías consideradas: I. Diagnóstico; II. Patogenia; III. Vacunas; IV. Antivirales.

1. Rotavirus

Se consideraba que las diarreas infantiles eran mayoritariamente causadas por bacterias (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*), hasta que en 1973 Ruth Bishop describió en Australia los rotavirus. Ellos tienen la particularidad de poseer un genoma de ARN fraccionado (11 segmentos) y una triple capa proteica protectora que los hace muy resistentes en el medio ambiente. Se multiplican tan eficientemente que excretan concentraciones de

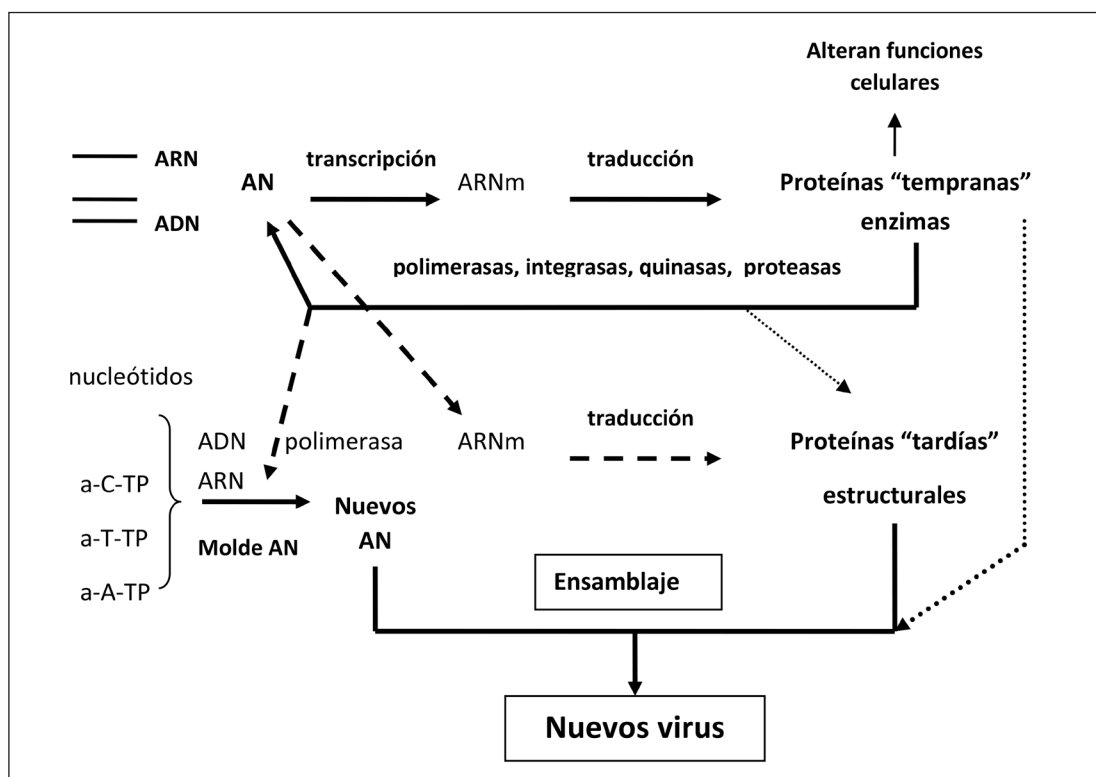


Figura 2. Replicación viral: esquema de la síntesis de macromoléculas. Los genomas de ácidos nucleicos (AN), generalmente de hebra única para virus ARN y doble para virus ADN, son transcritos a ARN mensajeros (ARNm) y luego traducidos a proteínas tempranas. Estas son enzimas que alteran la función celular, replican el AN y transcriben/traducen los genes de proteínas estructurales, haciendo más eficiente el proceso global. Finalmente, se forman nuevos virus por ensamblaje de nuevos AN con las proteínas. Algunas proteasas participan en la “maduración” de proteínas estructurales; hay virus que portan enzimas en su estructura. (Fuente: Avendaño LF. Cap. 11. Antivirales. En: Avendaño LF, Ferrés M. Spencer E. Virología Clínica. Mediterráneo 2011. Santiago).

10⁷ virus por gramo de deposición durante la infección. Romilio Espejo, bioquímico chileno, desarrolló un método molecular extrayendo el ARN genómico, visualizándolo mediante electroforesis. En 1978 trajo a Chile esta técnica muy específica, sensible y económica lo que nos permitió confirmar que el rotavirus es el principal responsable de diarreas infantiles (Tabla 1). Se desarrollaron muchas técnicas diagnósticas y varias vacunas que han reducido su letalidad en todo el mundo^(3,4).

2. Virus respiratorios

El desarrollo de anticuerpos monoclonales facilitó el uso del inmunodiagnóstico. El Instituto de Salud Pública inicialmente difundió la inmunofluorescencia (IF) y en

Tabla 1. Detección de rotavirus y bacterias enteropatógenas en niños hospitalizados con diarrea aguda en Santiago, Chile (invierno 1979)⁺

| Agente | Grupo Control* (n = 25) | Grupo con Diarrea (n = 50) |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Rotavirus | 0 (0%) | 20 (40%) |
| <i>Escherichia coli</i> | 13 (52%) | 24 (48%) |
| <i>Salmonella</i> | 1 (4%) | 1 (2%) |
| <i>Shigella</i> | 0 (0%) | 1 (2%) |

*Hubo un caso con dos agentes aislados (*E. coli* y *Salmonella*). ⁺Tabla traducida de Avendaño LF, et al *Pediatr Res.* 1982;16(4 Pt 1):329-30.

el Hospital Roberto del Río aplicamos el sistema aprendido con rotavirus de tomar muestra clínica y hacer el diagnóstico rápido, con un panel de inmunofluorescencia para 4 virus: virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus, influenza y parainfluenza. Nuevamente se demostró que esta patología infantil invernal era casi exclusivamente de etiología viral. Ya no fue necesario usar antibióticos y disminuyeron las hospitalizaciones⁽⁵⁾.

3. Diagnóstico molecular

En 1983 Kary Mullis desarrolló la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (AN) en cadena (**PCR**), que permite detectar cualitativamente agentes transmisibles virales, bacterianos, micóticos y parasitarios en sistemas únicos y múltiples, con alta sensibilidad y especificidad. En 1996 se avanzó al **Real Time PCR** para detectar y cuantificar AN. Posteriormente se desarrollaron muchas técnicas que progresaron hacia la caracterización molecular, secuenciación y genotipificación, cuya gran aplicación se observó en la pandemia COVID-19^(6,7).

4. Vacunas

Gran herramienta en prevención tradicional con vacunas inactivadas o vivas atenuadas según el Plan Nacional de Inmunizaciones de cada país, patrocinado por la Organización Mundial de Salud (OMS). Incluyen vacunas virales contra: fiebre amarilla, rubéola, parotiditis, polio, sarampión, parotiditis, hepatitis A y B, varicela, dengue, etc. Con el avance de la biología molecular surgen y se desarrollan “vacunas informáticas”, en que se introduce un gen vía vector viral (adenovirus u otro) o por un ARNm encapsulado, para que el “propio individuo vacunado” active el código genético específico para sintetizar su defensa específica. El creciente desarrollo de vacunas está permitiendo controlar las infecciones virales y bacterianas más agresivas^(8,9) (Figura 3).

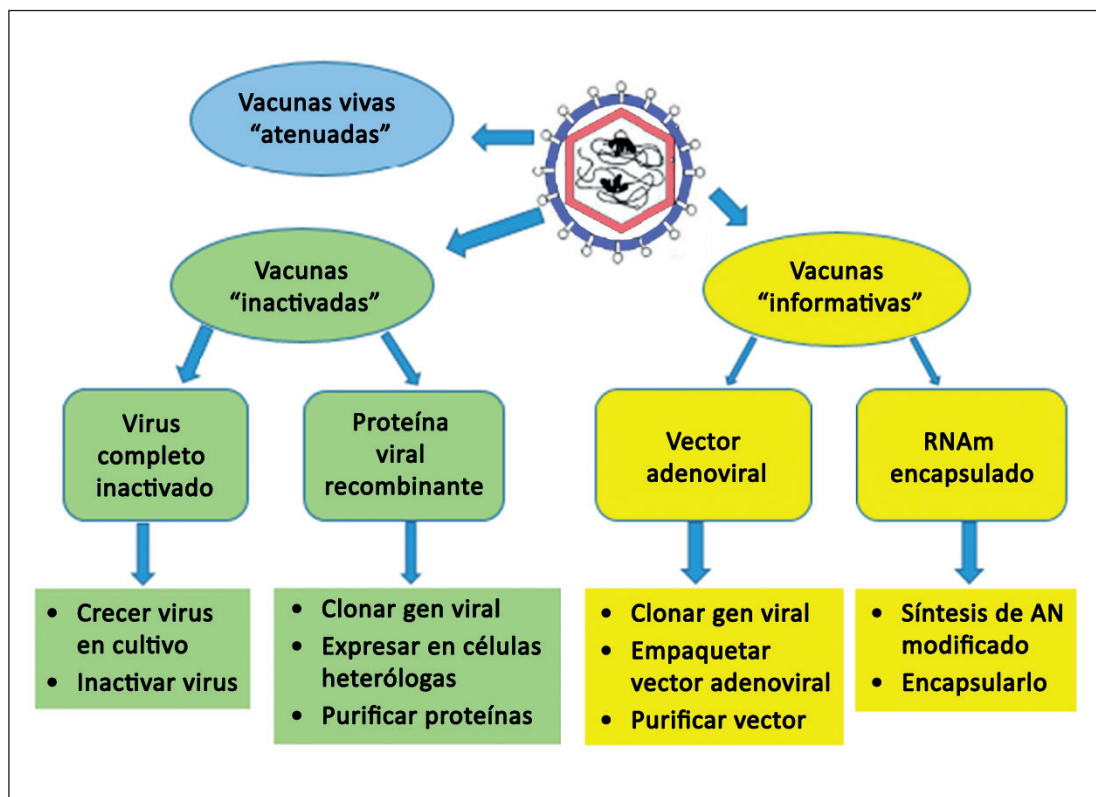


Figura 3. Tipos de las vacunas desarrolladas ante la emergencia de la pandemia COVID-19. (Diseño de Jonás Chnaiderman. Inst. Ciencias Biomédicas, Univ. de Chile).

A continuación se resume la historia de cuatro vacunas tradicionales paradigmáticas:

4.1 Viruela: en el siglo XX murieron más de 20 millones de personas en el mundo por viruela. La OMS en 1967 inicia una campaña con vacuna viva atenuada y en 1979 decretó su erradicación: ¡único ejemplo de erradicación! El último caso de viruela en Chile (de alastrim) ocurrió en 1951⁽¹⁰⁾.

4.2 Poliomielitis: enfermedad ilustrada en Egipto 3.700 años A.C., recién en 1931 se identificaron los 3 serotipos etiológicos de virus polio; en 1955 y 1961 Salk y Sabin desarrollaron las vacunas por virus inactivado y vivo atenuado respectivamente. La OMS organizó en 1988 la vacunación mundial masiva que ha logrado su eliminación casi universal: de 360.000 a 100 casos anuales⁽¹¹⁾.

4.3 Sarampión: históricamente comprometía más del 90% de la población. En Chile representó del 22 al 64% de las muertes por enfermedades infecciosas entre 1956 y 1965 (era prevacunación). Gracias a la vacunación y vigilancia respectiva Chile logró “la eliminación del sarampión autóctono” en 1993. Solo se presentan actualmente esporádicos casos importados⁽¹²⁾ (Figura 4).

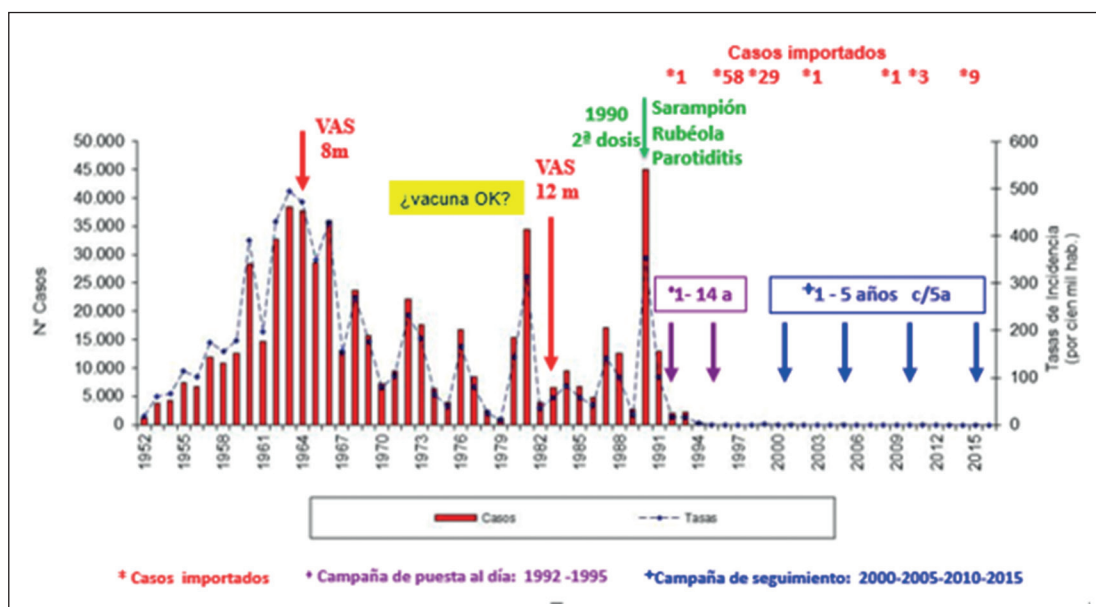


Figura 4. Epidemiología del sarampión en Chile, 1952 a 2015. Se especifica la introducción de la vacuna sarampión a los 8 y 12 meses de edad y la vacuna triple (sarampión, rubéola, parotiditis). Se consigna la eliminación del sarampión autóctono en Chile, los diversos tipos de campañas de vacunación y la presencia de brotes importados. (Fuente. Departamento de Epidemiología. MINSAL. Chile, 2010).

4.4 Influenza: virus con genoma de ARN fraccionado, ejemplo paradigmático de variación antigénica; además, cuenta con un gran reservorio de animales silvestres y domésticos acuáticos y terrestres (aves, mamíferos), imposibles de controlar. Se han desarrollado vacunas, antivirales y sistemas de diagnóstico que permiten un aceptable control de la infección en seres humanos. El avance actual pretende obtener vacunas contraepítopes antigénicos conservados para obtener vacunas universales. La OMS organizó un sistema de vigilancia mundial para monitorear las cepas circulantes y preparar las vacunas correspondientes^(13,14).

5. Papilomavirus

La relación etiológica entre virus y cáncer se demuestra en la problemática de los papilomavirus humanos (HPV), que tienen tropismo por los epitelios pluriestratificados de piel y mucosa. Durante la persistencia viral ciertos genotipos pueden integrar su genoma al ADN de la célula, alterando el ciclo celular y originando neoplasia cervicouterina, anal, vulvar, vaginal y algunas en el epitelio oral. Los HPV se subdividen en géneros, especies y genotipos, basados principalmente en la homología del gen L1. Actualmente hay 231 genotipos de HPV con su secuencia genómica completa.

Hay avances en **diagnóstico**, pues se dispone de cinco plataformas moleculares aprobadas (FDA: *Food and Drug Administration*, USA) basadas en detección del genoma viral, con amplificación o no, y en la detección de ARN mensajeros virales (E6 y E7). Hoy existen ensayos de amplificación mediante PCR en tiempo real y detección individual de genotipos de alto riesgo o como grupos de HPV de alto riesgo. Estos ensayos principalmente automatizados se han implementado como *co-testing* junto con el Papanicolau (PAP), ensayo citológico, no diagnóstico de la infección, solo de alteraciones celulares) o como diagnóstico preliminar previo al PAP en tamizajes preventivos de cáncer cérvico-uterino. Permiten discriminar la infección específica de HPV 16 y/o HPV 18 o la infección general por otro genotipo de alto riesgo.

Vacunas. La vacunación contra algunos genotipos de HPV anogenitales, aprobada en muchos países, emplea vacunas recombinantes que contienen subunidades proteicas de L1 no infectantes, similares a virus (VLP: *Virus-Likeparticles*). Difieren en la cantidad de genotipos de HPV para los que ofrecen protección. Cervarix® (GlaxoSmithKline) es una vacuna bivalente que protege de los genotipos de alto riesgo 16 y 18. Las vacunas Gardasil® (MSD) incluyen además protección contra los genotipos causales de verrugas anogenitales (6 y 11) tanto en su formulación tetravalente (Gardasil 4: genotipos 6, 11, 16 y 18) como nonavalente (Gardasil 9: genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Todas se pueden utilizar en hombres y mujeres desde los 9 años. En Chile, el año 2014 se incorporó la vacuna cuadrivalente al PNI para niñas en dos dosis (4° y 5° básico), y el año 2019 este esquema se extendió también a niños. Desde el año 2024, se administra vacuna nonavalente en esquema de dosis única. Las estadísticas ya están mostrando los beneficios de esta vacunación^(15,16).

6. *Herpesvirus*

Los virus herpes tienen genoma de ADN y se caracterizan por quedar latentes de por vida. Pueden producir enfermedades graves como encefalitis y sepsis viral que requieren tratamiento inmediato. El desarrollo de PCR en tiempo real ofrece un diagnóstico altamente sensible, específico y rápido en horas -ya sea único o múltiple-, que permite revalidar la necesidad de tratamiento antiviral. Está disponible en muchos establecimientos a lo largo de Chile. Además, se cuenta con de antivirales (aciclovir y derivados) que permiten el manejo eficiente de patologías severas (encefalitis, herpes zóster) especialmente en población inmunodeficiente. Así la tendencia actual es iniciar tratamiento antiviral solo con la sospecha fundada de infección por algunos herpesvirus y realizar PCR para diagnóstico y control de la evolución clínica^(17,18).

7. *Hepatitis crónicas*

Los virus hepatitis B (VHB) y C (VHC) pueden producir infecciones crónicas con riesgo de evolucionar a cirrosis hepática y luego cáncer hepatocelular (CHC). Se pue-

den transmitir por vía parenteral, sexual y vertical, madre a hijo. El uso de vacunas y antivirales ha cambiado notablemente el pronóstico de ellas.

7.1. Hepatitis B. Constituye una infección viral de alta prevalencia a nivel mundial, con 257 millones de portadores crónicos, especialmente en Asia y África. Es responsable de aproximadamente 820.000 muertes anuales. Evoluciona como infección aguda hacia la mejoría en alrededor de 90% de los casos; sin embargo, si ocurre en neonatos cerca del 90% progresa hacia la cronicidad.

Actualmente existe **tratamiento antiviral**, cuyo objetivo es lograr una supresión sostenida de la replicación viral, para reducir el riesgo de progresión a fibrosis, cirrosis y carcinoma. Así, estudios clínicos han evidenciado que el entecavir (ETV) logra que aproximadamente el 90% de los pacientes *naïve* alcancen una carga viral indetectable a los 5 años de tratamiento. De manera similar, el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ha mostrado tasas de supresión viral a largo plazo de entre 80% y 90%; el tenofovir alafenamida (TAF) alcanza resultados comparables. Las guías de la OMS 2024 han adoptado un enfoque simplificado para facilitar el acceso al tratamiento, especialmente en entornos con recursos limitados. Además, su uso logra reducir de 90% a 10% la transmisión materno-fetal desde una embarazada portadora de VHB.

Para su prevención se han desarrollado buenas vacunas desde principios de década de los 80 en base a la expresión del antígeno S de ADN-HBV recombinante en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Se usa en 180 países con coberturas sobre 83%; en 109 países se ha introducido una dosis en recién nacidos en las primeras 24 h, con 48% de cobertura. Esto podría reducir la prevalencia de la infección a nivel mundial^(19,20).

7.2. Hepatitis C. A diferencia del VHB, el VHC evoluciona como infección crónica en 60% a 85% de los casos y no hay vacunas para su prevención. Se estima que cerca de 58 millones de personas viven con hepatitis crónica en el mundo. El virus se distingue por la considerable heterogeneidad de su genoma de ARN, reflejada en su clasificación en 7 genotipos principales y 67 subtipos. Esta diversidad la origina la alta tasa de error de la ARN polimerasa NS5B, la cual carece de función correctora. Esta gran variabilidad hace que VHC circule en un individuo infectado en forma de poblaciones virales en constante evolución o *cuasi-especies*.

La aplicación de **antivirales de acción directa** desde 2014 con terapias simples y bien toleradas en base inhibidores de proteasas y de polimerasas ha logrado tasas de curación viral superiores al 95%, en 12 semanas de tratamiento, incluso en pacientes con características adversas como cirrosis hepática o coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dos regímenes de primera línea destacan por su eficacia y facilidad de uso: la combinación de sofosbuvir/velpatasvir y la de glecaprevir/pibrentasvir. La infección crónica por VHC está incorporada al régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES) en Chile desde 2010. Esto implica que tanto los exámenes diagnósticos como la terapia con antivirales de acción directa (DAA) están garantizados

para todos los casos confirmados, siendo gratuito o con pequeño copago de acuerdo al tipo de sistema de salud⁽²¹⁾.

8. VIH

Es un retrovirus y constituye un ejemplo de la relevancia de los virus en diversas áreas como medicina, biología y genética molecular, carcinogénesis y biotecnología. Los retrovirus junto con representar un problema prioritario de salud, son un modelo biológico muy particular cuyo estudio ha modificado dogmas y permitido el desarrollo de herramientas moleculares importantes. Muchas infecciones virales son zoonosis y diversas patologías producidas por retrovirus, principalmente de tipo neoplásica y de alteración de la inmunidad, han servido de modelo de estudio para múltiples enfermedades humanas.

La biología molecular tenía un “Dogma Central”: la información biológica seguía un flujo unidireccional e irreversible; ADN → ARN → proteína. Este dogma central tuvo que revisarse cuando se comprendió el ciclo replicativo de los retrovirus: son virus ARN que portan en su estructura una transcriptasa reversa (RT), enzima ADN polimerasa ARN dependiente y ADN polimerasas ADN dependiente, que transcribe el genoma de ARN de simple hebra a un ADN de doble hebra. El ADN viral posteriormente se integra al ADN cromosómico celular constituyendo un provirus.

EIVIH representa el mayor desafío para su control, por su extrema variabilidad y su capacidad ocultarse en el ADN celular (provirus). No existe vacuna y las medidas de control basadas en información y educación no han mermado su expansión como pandemia desde 1981. Sin embargo, se han ido desarrollado muchos antivirales que hoy están cambiando su pronóstico: los antivirales han transformado una enfermedad letal en crónica. Como el VIH tiene mucha facilidad para mutar y generar resistencia a los fármacos, se han ensayado combinaciones de dos y más drogas en diferentes etapas de la replicación viral. Hay avances en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la infección, la que se ha integrado al GES. El tratamiento se ha simplificado disminuyendo el número de drogas diarias y el efecto secundario de ellas; actualmente pueden suministrarse drogas en un comprimido diario e incluso hay posibilidades futuras de drogas inyectables cada dos o más meses. Además, se ha implementado un programa de terapia preventiva de la infección en personas de alto riesgo de contagio (PrEP = preexposición)^(22, 23).

9. Virus Respiratorio Sincicial (VRS)

Ha sido el principal causante de infección respiratoria aguda baja en lactantes, y obligó a organizar campañas de invierno para manejar la gran demanda de atención. Se convertían camas quirúrgicas para admitir infecciones respiratorias y se aumentaban

Tabla 2. Etapas de la replicación del VIH que han sido blancos de desarrollo de antivirales, desde la década de 1980 a la fecha actual

| Etapa | Antivirales |
|---|--|
| Adsorción | Bloqueadores de CCR5: maraviroc, Glicoproteína (fostemsavir), ibalizumab |
| Penetración (fusión) | Enfuvirtide |
| Transcripción reversa NRTI | AZT, efavirenz, emtricitabina, tenofovir, abacavir |
| (Inhibidores TR nucleosídicos) NNTRI | Doravirine, efavirenz, etravirine, nevirapine, rilpivirine |
| (Inhibidores TR No nucleosídicos) Integración al ADN | Inhibidores de decapsulación: lenacapavir |
| Inhibidores de integrasa | Raltagravir, elvitegravir, dolutegravir |
| Transcripción | Mediante ARN Polimerasa II celular |
| Traducción | Inhibidores de proteasas: darunavir, atazanavir, lopinavir, fosamprenavir, rifonavir, saquinavir, tipranavir |
| Ensamblaje y maduración | Inhibidores de proteasas: darunavir, atazanavir, lopinavir |

Abreviaturas: NRTI: Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor; NNTR: Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; AZT: Azidotimidina.

la oxigenoterapia, único tratamiento eficiente. El uso de inmunoglobulina antiproteína F-VRS (palivizumab) logró disminuir la gravedad en lactantes de riesgo. Pero la biología molecular demostró que no se requerían anticuerpos contra toda la proteína F viral, sino que contra los epítopes neutralizables más activos para evitar el ingreso a la célula (Figura 5). Se dispuso del **Nirsevimab**, más activo y de acción más prolongada. Chile, en una decisión pionera en el mundo, decidió usarlo en los recién nacidos y lactantes menores antes del inicio de la temporada VRS. Sus resultados han sido magníficos: disminuyeron las hospitalizaciones y no hubo muertes (Figura 6). Esta experiencia pionera se está repitiendo en muchas partes del mundo con gran éxito. Además, en el hemisferio norte ya hay vacunas licenciadas para VRS, para uso en embarazadas y adultos mayores⁽²⁴⁻²⁷⁾.

10. COVID-19

El mundo sufrió la emergencia del SARS-CoV-2 y la pandemia COVID-19. Sin embargo, ella también ha tenido puntos positivos que nos ayudarán a soportar/aminorar una posible futura pandemia, gracias a la “colaboración” público/privada, científica, económica que se ha logrado montar en el mundo⁽²⁸⁾.

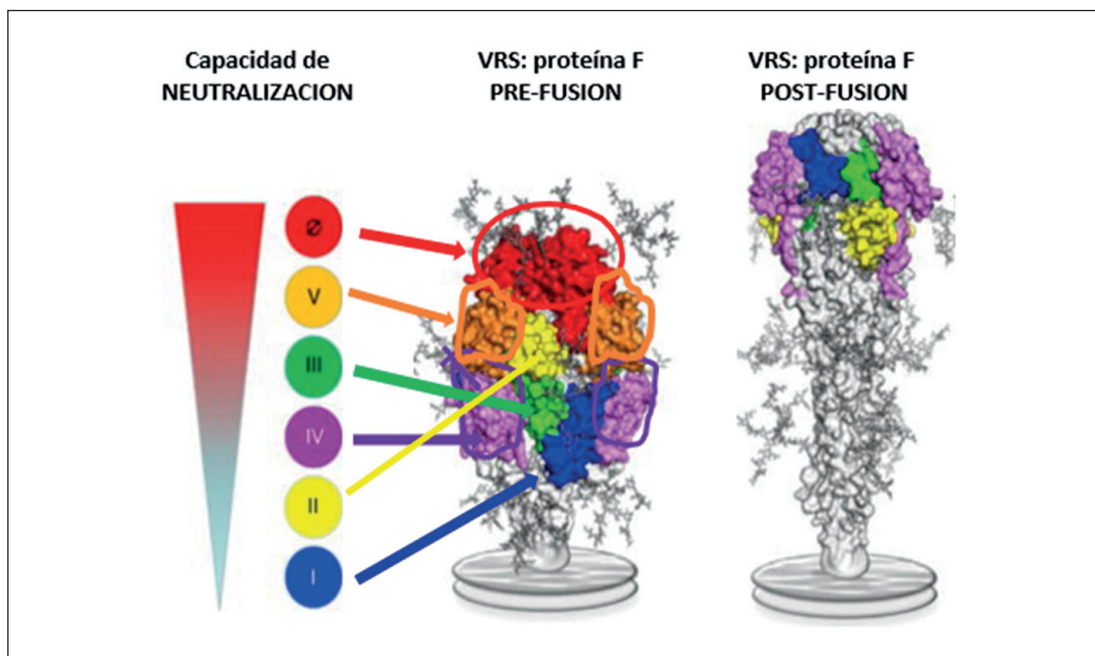


Figura 5. Potencia de neutralización de distintos sitios antigénicos de la proteína F del VRS en estados replicativos de prefusión y posfusión (Diseño basado en Melero, et al.²⁶).

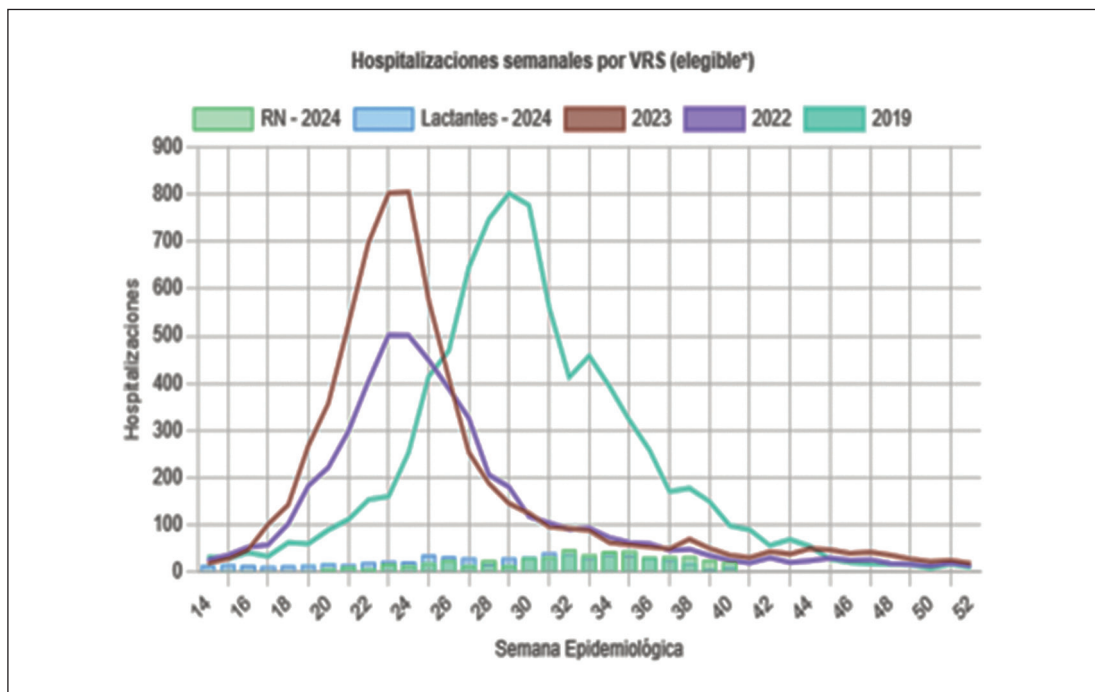


Figura 6. Hospitalizaciones durante temporadas VRS desde 2019 al 2024 y efecto de la administración programática de Nirsevimab en 2024. Santiago, Chile. Fuente: ISCI Nirse Cl. Monitoreo del impacto de Nirsevimab en Chile. <https://nirse.isci.cl>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avendaño LF, Ferrés M, Spencer E. *Virología Clínica*. Ed. Mediterráneo. Santiago, Chile 2011.
2. Maturana H, Varela F. De máquinas y seres vivos. *Autopoiesis: la organización de lo vivo*. Ed. Universitaria. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-46959865>
3. Spencer E, Avendaño L.F, Araya M. Characteristics and analysis of electropherotypes of human rotavirus isolated in Chile. *J Infect Dis* 1983;148:41-48.
4. Black RE, Perin J, Yeung D, Rajeev T, Miller J, Elwood SE, et al. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000-21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis. *Lancet Glob Health*. 2024;12(6):e919-e928. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00078-0. .
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222.
6. Costa J. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2004;22(5):299-305
7. Choudhary ML, Anand SP, Tikhe SA, Walimbe AM, Potdar VA, Chadha MS, et al Comparison of the conventional multiplex RT-PCR, real time RT-PCR and Luminex xTAG® RVP fast assay for the detection of respiratory viruses. *J Med Virol*. 2016;88(1):51-7.
8. Crowe JE. Immunization against viral diseases. En: Howley PM, Knipe DM. *Fields Virology*. Vol. 4. Fundamentals. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2023; 470-524
9. Rappouli R, Alter G, Pulendran B. Transforming Vaccinology. Cell Press. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.021>
10. Satheshkumar PS, Damon IK. Poxviruses. En: Howley PM, Knipe DM. *Fields Virology*. Vol. 2. DNA Viruses. 7th ed Philadelphia: Wolters Kluwer 2023;862-87.
11. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de Erradicación de la Poliomielitis 2022-2026: Cumplir una promesa. 2021. Disponible en: <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/06/Polio-Eradication-Strategy-2022-2026-Delivering-on-a-Promise.pdf>
12. Del Piano L, Astroza L, Toto J. Sarampión: la enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. *Rev Chil Infect*. 2015;32(4):417-429.
13. Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile Ch, Shingai M, Jackson DC, et al. Selecting and Using the Appropriate Influenza Vaccine for Each Individual. *Viruses*. 2021 24;13(6):971. doi: 10.3390/v13060971.
14. Grohskopf LA, Ferdinands JM, Blanton LH, Broder KR, Loehr J. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024-25 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2024;73(5):1-25. doi: 10.15585/mmwr.rr7305a1.
15. Schilling, A. Preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el virus papiloma humano. *Rev Chil Infect* 2018;35(5):581-586.
16. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97:645-672. Disponible en: [<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>]
17. Whitley R, Johnston C. Vol 2. Herpes Simplex Viruses: Pathogenesis and Clinical Insights. En: Howley PM and Knipe DM. *Fields Virology*. 7th ed. Wolters Kluwer & Wilkins, Philadelphia 2023;420-455.

18. Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A, State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2023;77(5):e1433 <https://doi.org/10.1093/cid/ciad306>
19. Wong GL, Lemoine M. The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines. *J. Hepatol.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.004>.
20. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, et al Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):70-84.
21. Superintendencia de Salud. Hepatitis crónica por Virus Hepatitis C. Disponible en: <https://www.superdesalud.gob.cl/orientacion-en-salud/hepatitis-cronica-por-virus-hepatitis-c/>
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Consultado en: diciembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>
23. Hoffmann, Rockstroch. HIV 2023/2024. Disponible en: www.hivbook.com
24. ISCI NirseCl. Monitoreo del impacto de Nirsevimab en Chile. Disponible en: <https://nirse.isci.cl/>
25. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV Prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1465-1477.
26. Melero JA, Mas V. The Pneumovirinae fusion (F) protein: a common target for vaccines and antivirals *Virus Research* 2015;209:128-135.
27. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451-1464.
28. WHO. Corona virus Disease (COVID-19). Disponible en: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1