



Comisión Nacional de Investigación
Científica y Tecnológica - CONICYT



COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACION CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

VERSION OFICIAL NÂ° 2

FECHA: 21/04/2016

N° PROYECTO : 1130911	DURACIÓN : 3 años	AÑO ETAPA : 2015
TÍTULO PROYECTO : CLINICAL SEVERITY AND SPECIFIC GENE EXPRESSION PROFILE IN RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN WITH CANCER, FEVER AND NEUTROPENIA: A STEP FORWARD.		
DISCIPLINA PRINCIPAL : G2 ENFERMEDADES INFECCIOSAS, BACTERIOLOG		
GRUPO DE ESTUDIO : MEDICINA G2-G3		
INVESTIGADOR(A) RESPONSABLE : JUAN PABLO TORRES TORRETTI		
DIRECCIÓN :		
COMUNA :		
CIUDAD : Santiago		
REGIÓN : METROPOLITANA		

FONDO NACIONAL DE DESARROLLO CIENTIFICO Y TECNOLOGICO (FONDECYT)

Moneda 1375, Santiago de Chile - casilla 297-V, Santiago 21

Telefono: 2435 4350 FAX 2365 4435

Email: informes.fondecyt@conicyt.cl

INFORME FINAL
PROYECTO FONDECYT REGULAR

MODIFICACIONES ACADÉMICAS

El informe no presenta modificaciones académicas.

RESULTADOS OBTENIDOS:

El proyecto comenzó su ejecución en septiembre 2013. La estandarización de las PCRs cuantitativas para la detección de rinovirus, virus respiratorio sincial (VRS), virus parainfluenza y virus influenza fue óptima.

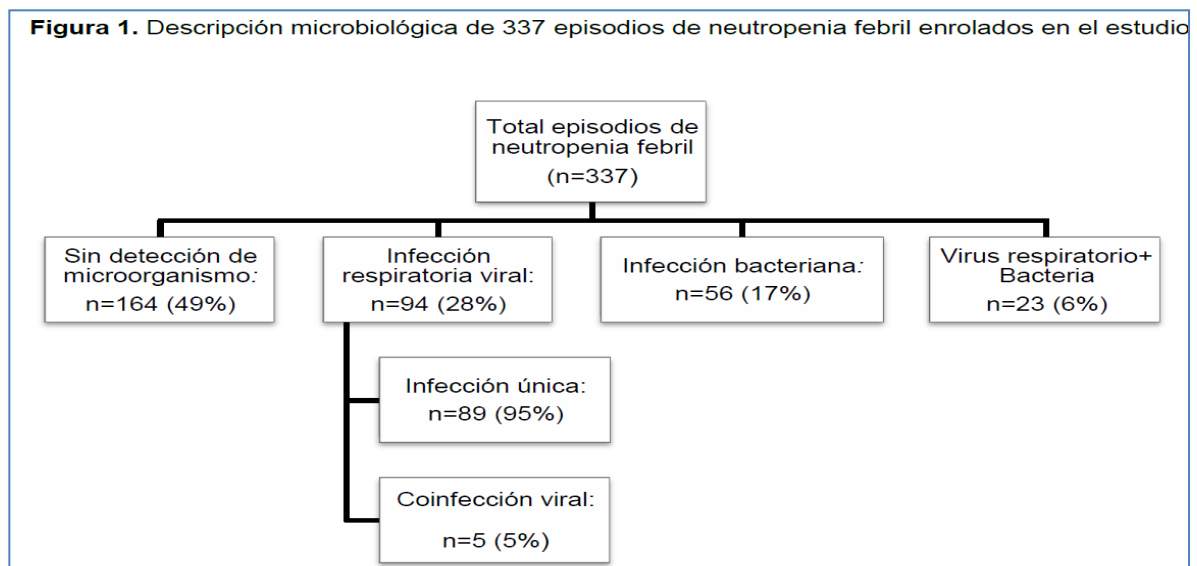
Implementación del proyecto: Se estableció una red coordinada para el enrolamiento y seguimiento de los pacientes de los 3 hospitales pediátricos participantes del estudio (Calvo Mackenna, Exequiel González y Roberto del Río) que funcionó adecuadamente. El tamaño muestral fue adecuado, superándose el "n" propuesto, lo que fue posible al incorporar un centro adicional al estudio en el segundo año de ejecución (sugerido en la evaluación de 2do año).

Número de episodios de neutropenia febril propuestos a enrolar: **369**

Número de episodios de neutropenia febril enrolados: **406**

De los 406 episodios, 6 fueron descartados del análisis por no cumplir con los criterios de enrolamiento (2%). La información contenida en este informe corresponde a la información de 337 episodios de neutropenia febril (NF), todos con protocolos de datos revisados; existen 63 episodios enrolados en los cuales aún se están revisando los datos finales y cuya información se incluirá en la base de datos en los próximos 3 meses.

De los 337 episodios, 112 tienen detección de un virus respiratorios en aspirado nasofaríngeo: 64 rinovirus, 20 VRS, 19 parainfluenza y 9 influenza. La descripción de los hallazgos microbiológicos se detalla en la figura 1.



Objetivo específico 1: To determine the viral loads and excretion period for the most frequent respiratory viruses (RSV, rhinovirus, influenza and parainfluenza) in nasopharyngeal and blood sample from children with cancer and febrile neutropenia episodes.

Características generales de la población estudiada:

En la tabla 1 se detallan las características demográficas y clínicas de los episodios de neutropenia febril con infección viral respiratoria única (n=89), coinfección viral respiratoria (n=5) y coinfección viral respiratoria-bacteriana (n=23). Destaca la evolución clínica favorable de los niños con NF que tuvieron infección respiratoria viral única, presentando casi un 80% de ellos síntomas/signos respiratorios al ingreso, sólo un 2% de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), sólo un 3% requirió oxígeno suplementario y no se reportó ningún fallecido.

Al comparar las características demográficas y de evolución clínica entre episodios de NF con detección de distintos virus respiratorios (rinovirus vs VRS vs parainfluenza vs influenza), no se encontraron

diferencias significativas (Tabla 2). También destaca un 69-90% de síntomas/signos respiratorios al ingreso y un bajo porcentaje de ingreso a UCI (3-5%). (una serie mayor, de 1044 episodios de NF que incluyeron este Fondecyt Regular (1130911) y el Fondecyt de Inicio 11080113 (de este autor) fue aceptada para publicación en revista ISI).

Tabla 1. Características de 117 episodios de neutropenia febril con detección de un virus respiratorio al ingreso hospitalario, comparando infección única, coinfección viral y coinfección virus-bacteria

	Infección viral única respiratoria (n=89)	Coinfección viral respiratoria (n=5)	Infección única viral + Bacteria (n=23)
Variables Demográficas			
Edad en años †	5 (3-10)	4 (2-8)	5 (3-7)
Sexo masculino ‡	38 (43)	2 (40)	14 (61)
Variables Clínicas y de Laboratorio ‡			
Síntomas respiratorios ‡			
Cualquier síntoma respiratorio ‡	69 (78)	5 (100)	15 (65)
Tos	52 (58)	5 (100)	8 (35)*
Rhinorrea	49 (55)	3 (60)	9 (39)
Auscultación pulmonar alterada	30 (34)	2 (40)	6 (26)
Dificultad respiratoria	0	0	0
Tipo de Cáncer ‡			
Leucemia / Linfoma	49 (55)	3 (60)	18 (78)
Recada de Leucemia	9 (10)	0	1 (4)
Tumor Sólido	31 (35)	2 (40)	0*
Horas de fiebre †	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)
Días de hospitalización †	6 (4-8)	6 (3-8)	10 (8-14)*
Días de fiebre †	2 (1-3)	1 (1-4)	3 (1-7)
Días de neutropenia †	5 (3-8)	5 (2-10)	5 (2-7)
Proteína C Reactiva (mg/L) †			
A las 24 horas	57 (31-132)	24 (11-64)	91 (34-146)
Ingreso a UCI ‡	2 (2)	0	2 (9)
Requerimiento de oxígeno ‡	3 (3)	0	5 (22)*
Ventilación Mecánica ‡	1 (1)	0	2 (9)
Diagnóstico de ingreso			
Infección respiratoria alta	35 (39)	3 (60)	7 (30)
Infección respiratoria baja	27 (30)	2 (40)	4 (17)
Diagnóstico de egreso			
Infección respiratoria alta	35 (39)	1 (20)	5 (22)
Infección respiratoria baja	43 (48)	4 (80)	12 (52)
Fallecidos ‡	0	0	2 (9)*

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. † Mediana (rango intercuartílico). ‡ Número (porcentaje).

* $p < 0.05$ en el grupo sin detección microbiológica comparado con infección única y coinfección viral respiratoria.

Cargas virales y período de detección en muestras nasofaríngeas positivas para rinovirus, VRS, virus parainfluenza y virus influenza:

De acuerdo al objetivo del estudio, luego de detectar uno de los cuatro virus respiratorios en los episodios de NF, se cuantificó la carga viral (Log_{10} copias/mL) de cada uno de estos en la muestra inicial (día 1) y luego se realizó un seguimiento de cada caso, tomándose muestra nasofaríngea al día 3, día 7 y posteriormente entre el día 15-30. En cada una de estas tomas se cuantificó la carga viral, obteniéndose los resultados descritos en la Figura 2. La carga viral inicial (día 1) para los cuatro virus fue de entre 4 a 6 Log_{10} copias/mL, observándose un rápido descenso en los días 3 y 7, para finalmente observar que el 90-95% de los casos negativizaron la detección del virus 15 a 30 días después de la infección inicial.

Otro de los objetivos de este estudio, fue explorar la detección de estos cuatro virus respiratorios en sangre. Del total de episodios de NF estudiados, en sólo 2 casos se obtuvo una detección positiva para uno de estos virus respiratorios: 1 episodio positivo para VRS y 1 episodio positivo para virus influenza. Dada la baja detección de virus respiratorios en sangre en los episodios de NF, no se realizó ningún análisis en este punto.

Tabla 2. Características de 112 episodios de neutropenia febril al ingreso comparando diferentes tipos de infecciones virales respiratorias (incluye 23 episodios con coinfección bacteriana)

	Rino (n=64)	VRS (n=20)	Paraflu (n=19)	Influenza (n=9)
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Edad en años †	5 (3-10)	6 (3-9)	5 (3-10)	5 (4-9)
Sexo Masculino ‡	36 (56)	5 (25)	8 (42)	3 (33)*
VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO ‡				
Síntomas respiratorios ‡				
Cualquier síntoma respiratorio	44 (69)	18 (90)	14 (74)	8 (89)
Tos	28 (44)	13 (65)	12 (63)	7 (78)
Rinorrea	30 (47)	12 (60)	10 (53)	6 (67)
Auscultación pulmonar alterada	14 (22)	9 (45)	10 (53)	3 (33)*
Dificultad respiratoria	0	0	0	0
Tipo de cáncer ‡				
Leucemia/Linfoma	36 (56)	13 (65)	12 (63)	7 (78)
Recaída de Leucemia	6 (9)	1 (5)	3 (16)	0
Tumor Sólido	22 (35)	6 (30)	4 (21)	2 (22)
Horas de fiebre †	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-11)
Días de hospitalización †	6 (5-10)	6 (4-10)	7 (6-9)	8 (4-9)
Días de fiebre †	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	3 (2-7)
Días de Neutropenia †	4 (3-7)	5 (2-8)	5 (3-11)	6 (3-13)
Proteína C Reactiva (mg/L) † a las 24 horas	89 (41-148)	43 (15-83)	55 (18-104)	36 (13-97)*
Admisión a UCI ‡				
Requerimiento de Oxígeno ‡	4 (6)	1 (5)	1 (5)	2 (22)
Ventilación Mécanica ‡	1 (2)	0	1 (5)	1 (11)
Diagnóstico de ingreso				
Infección respiratoria alta	24 (38)	8 (40)	6 (32)	4 (44)
Infección respiratoria baja	13 (20)	6 (30)	8 (42)	4 (44)
Diagnóstico de egreso				
Infección respiratoria alta	24 (38)	9 (45)	5 (26)	2 (22)
Infección respiratoria baja	28 (44)	9 (45)	11 (58)	7 (78)
Fallecidos ‡	0	0	0	0

Rino: rinovirus; VRS: virus respiratorio sincial; Paraflu: parainfluenza; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. † Mediana (rango intercuartilico). ‡ Número (porcentaje).

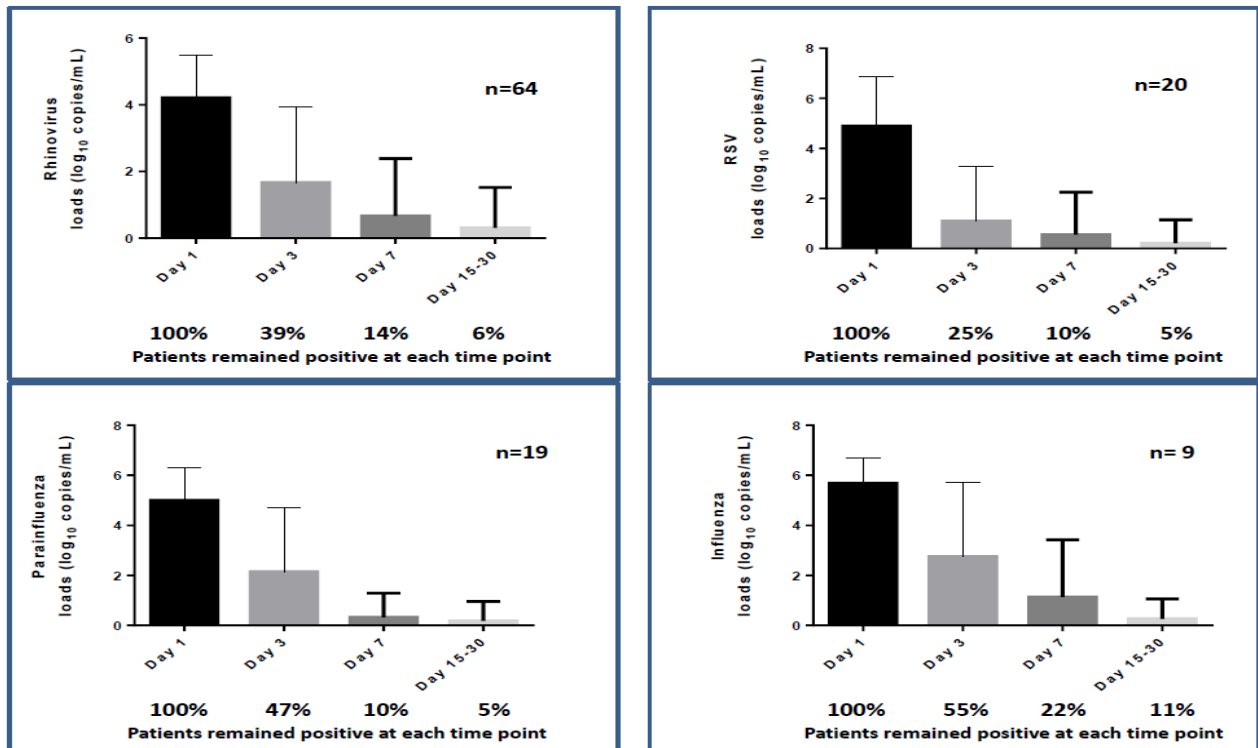


Figura 2. Cargas virales (rinovirus, VRS, parainfluenza e influenza) al día 1, 3, 7 y 15-30 en episodios de NF en niños con cáncer.

Objetivo específico 2: To determine the pro-inflammatory cytokine profile in nasopharyngeal samples from children with cancer and febrile neutropenia episodes.

Para el cumplimiento de este objetivo, se analizaron las concentraciones de 38 citoquinas (Luminex cytokine panel, Millipore) según el tipo de virus respiratorio detectado, en muestra de lavado nasal. En la Figura 3 se muestran los hallazgos en las citoquinas más relevantes del estudio. Llama la atención niveles en general bajos de citoquinas proinflamatorias, en especial interferon gama, MCP1 y MIP1 α . Por el contrario, se observa un aumento en GRO, IL8 e IP10 respecto al control, pero sin alcanzar significancia estadística. Otro hecho relevante, es la concentración sistemáticamente baja de todas las citoquinas estudiadas en los episodios de NF con infección por virus influenza, lo cual contrasta por lo descrito en población infantil no inmunocomprometida. Es posible inferir, que la favorable evolución clínica de niños con NF e infección viral respiratoria se deba en parte a la baja concentración de citoquinas proinflamatorias generadas a partir de su respuesta inmune alterada, pero que sin embargo, es capaz de lograr el *clearance* del virus respiratorio en un periodo de tiempo adecuado. Este es un hallazgo no descrito aun en la literatura para esta población. Por otro lado, esta línea de investigación es parte también de otro proyecto Fondecyt Regular (1120800), donde fue posible y exitosa la suspensión de antibióticos al tercer día de evolución en episodios de NF, lo que permitiría racionalizar el tratamiento y traspasar estos hallazgos a la atención clínica y optimización del manejo en niños con cáncer.

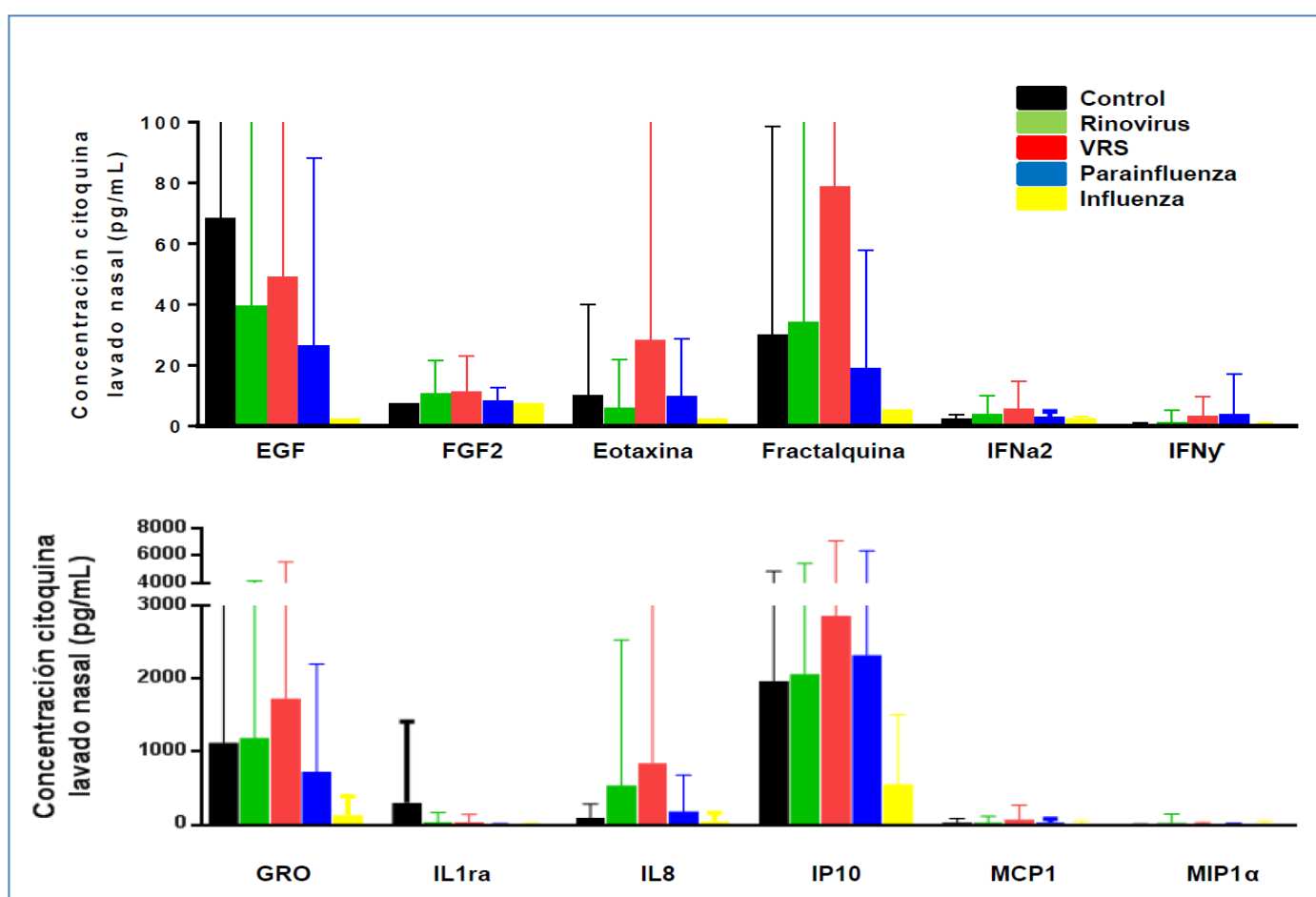


Figura 3. Concentración de citoquinas en lavado nasal obtenido en episodios de neutropenia febril en niños con cáncer.

Objetivo específico 3: To validate gene expression profiles for specific respiratory viruses (RSV, rhinovirus, influenza and parainfluenza) in children with cancer and febrile neutropenia episodes.

En este objetivo, se utilizaron los datos obtenidos del Fondecyt de Inicio 11080113, con lo cual, dado las nuevas herramientas informáticas disponibles, fue posible validar los hallazgos iniciales respecto al perfil transcripcional de cada uno de los virus respiratorios estudiados (rinovirus, VRS, parainfluenza e influenza) (Figura 4). Además, fue posible disminuir costos, con lo cual se pudo realizar un panel de citoquinas (objetivo 2) mucho más amplio y del cual también derivarán nuevas publicaciones (2 tesis de postgrado en etapa de finalización: infección por rinovirus en 115 episodios de neutropenia febril y significado clínico de una PCR positiva para virus respiratorio en niños con cáncer, aceptado y premiado en el Congreso Europeo de Infectología Pediátrica 2016).

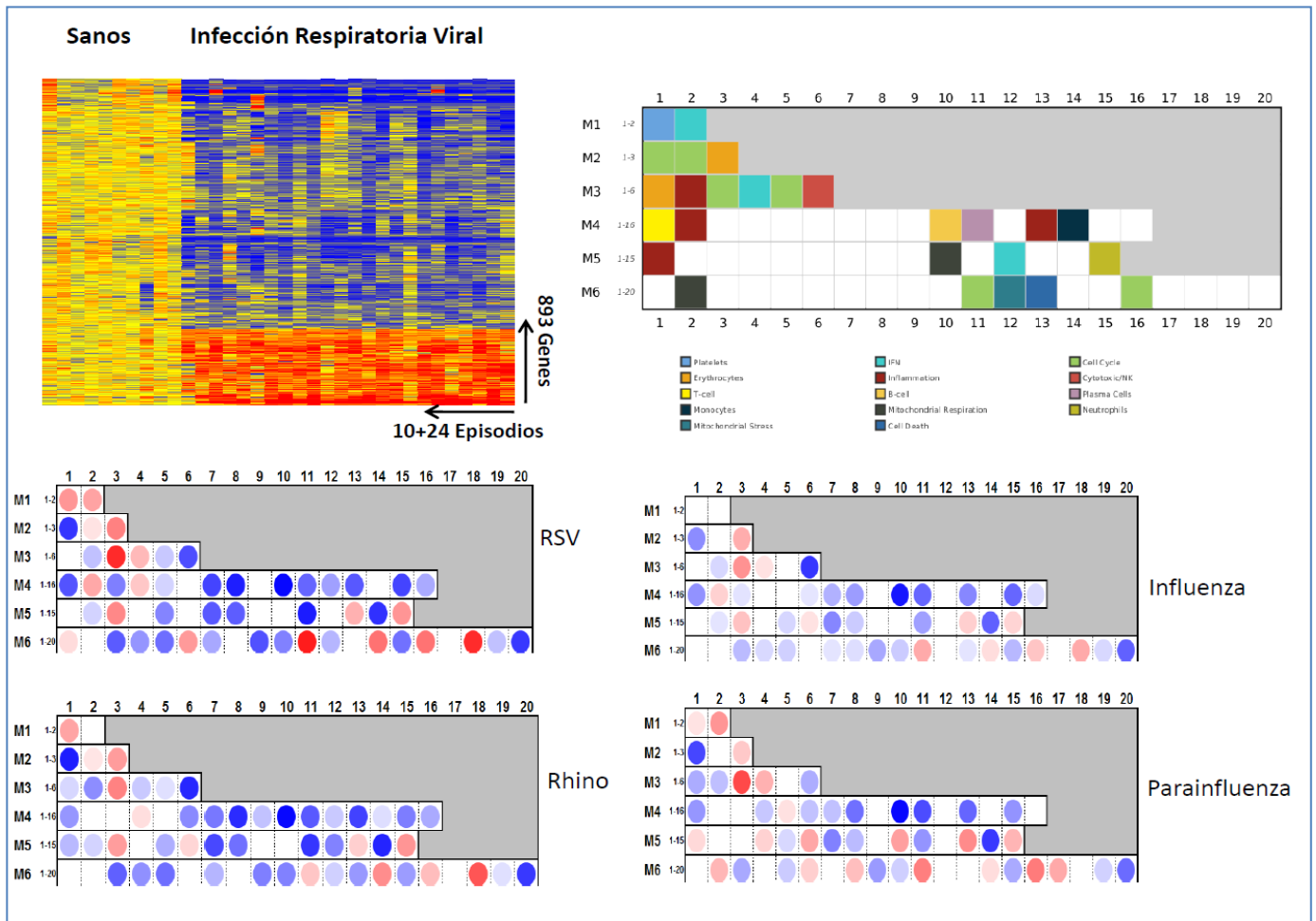


Figura 4. Perfil transcripcional asociado a la infección de virus respiratorios en niños con neutropenia febril y cáncer en comparación con pacientes sanos (arriba, izquierda). Se observa una expresión diferencial con predominio de subexpresión de genes (azul), principalmente relacionados con la respuesta inmune innata (datos no mostrados). Abajo se observa el perfil transcripcional asociado a cada uno de los cuatro virus respiratorios en relación a la sobreexpresión (rojo) o subexpresión (azul) de genes agrupados por función, donde también destaca el predominio de subexpresión de genes asociados a la respuesta inmune innata.

Productos: 1 paper del Proyecto aceptado (Pediatric Infectious Diseases, ISI), 2 papers publicados (Pediatr Infect Dis J (ISI) y Rev Chil Ped (Pubmed)) relacionados al proyecto y un paper enviado (Journal of Clinical Oncology). 7 presentaciones en Congreso: 4 internacionales (Dublín, Leipzig y Londres) y 3 presentaciones en Congreso Nacional. 2 trabajo de tesis de postgrado, con 2 manuscritos en preparación.

PRODUCTOS

ARTÍCULOS

Para trabajos en Prensa/ Aceptados/Enviados adjunte copia de carta de aceptación o de recepción.

Nº : 1
Autor (a)(es/as) : De la Maza V, Simian D, Castro M, Torres JP, Lucero Y, Sepúlveda F, Mazquiaran S , Salazar C, Segovia L, Santolaya ME.
Nombre Completo de la Revista : Pediatric Infectious Diseases Journal
Título (Idioma original) : Administration time for the first dose of antimicrobials in episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Searching for quality standards in care.
Indexación : ISI
ISSN : 0891-3668/15/3410-10
Año : 2015
Vol. : 34
Nº : 10
Páginas : 1069-1073
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Nº : 2
Autor (a)(es/as) : de la Maza V, Fernandez M, Concha L, Santolaya ME, Villarroel M, Castro M, Torres JP
Nombre Completo de la Revista : Revista Chilena de Pediatría
Título (Idioma original) : Impacto de un programa educativo a los padres de niños con cáncer en el aumento del conocimiento de la enfermedad de sus hijos y la disminución de la ansiedad
Indexación : SciELO
ISSN :
Año : 2015
Vol. : 86
Nº : 5
Páginas : 351-356
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Nº : 3
Autor (a)(es/as) : Santolaya, Me.; Alvarez, AM.; Torres, JP.
Nombre Completo de la Revista : Journal of Clinical Oncology
Título (Idioma original) : Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection
Indexación : ISI
ISSN :
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Estado de la publicación a la fecha : Enviada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

Nº : 4
Autor (a)(es/as) : Torres, JP.; De la Maza, V.; Santolaya, ME.
Nombre Completo de la Revista : Pediatric Infectious Diseases Journal
Título (Idioma original) : Respiratory viral infections and co-infections in children with cancer, fever and neutropenia:clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses
Indexación : ISI
ISSN :
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Estado de la publicación a la fecha : Aceptada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

OTRAS PUBLICACIONES / PRODUCTOS

Sin información ingresada.

CONGRESOS

Nº : 1
Autor (a)(es/as) : Torres JP, Kors L, Farfán M, de la Maza V, Villarroel M, Zubieta M, Salgado C, Santolaya ME
Título (Idioma original) : Clinical outcome of respiratory viral infections in children with cancer, fever and neutropenia
Nombre del Congreso : 32th Meeting of European Society of Pediatric Infectious Diseases
País : IRLANDA
Ciudad : Dublín
Fecha Inicio : 05/05/2014
Fecha Término : 10/05/2014
Nombre Publicación : 32th Abstract Book, ESPID
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :

Nº : 2
Autor (a)(es/as) : Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Villarroel M, Zubieta M, Toso A, Bataszew A, de la Maza V, Farfán M, Torres JP
Título (Idioma original) : Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia with a demonstrated viral respiratory infection
Nombre del Congreso : 32th Meeting of European Society of Pediatric Infectious Diseases
País : IRLANDA
Ciudad : Dublín
Fecha Inicio : 05/05/2014
Fecha Término : 10/05/2014
Nombre Publicación : 32th Abstract Book
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
ESPID_20141_Abstract_Book1.pdf

N° : 3
Autor (a)(es/as) : Torres JP, Farfán M, de la Maza V, Villarroel M, Piemonte P, Zubieta M, Salgado C, Tordecilla J, Acuña M, Santolaya ME
Título (Idioma original) : Evolución clínica de las infecciones respiratorias causadas por diferentes tipos de agentes virales en niños con cáncer, neutropenia y fiebre
Nombre del Congreso : XXXI Congreso Chileno de Infectología
País : CHILE
Ciudad : Puerto Varas
Fecha Inicio : 12/11/2014
Fecha Término : 15/11/2014
Nombre Publicación : Libro resúmenes XXXI Congreso Chileno de Infectología
Año :
Vol. :
N° :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :

N° : 4
Autor (a)(es/as) : De la Maza V, Simian D, Castro M, Torres JP, Lucero Y, Sepúlveda F, Segovia L, Mazquiarán S, Salas C, Santolaya ME
Título (Idioma original) : Tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos en niños con cáncer y neutropenia febril: en busca de estándares de calidad en la atención
Nombre del Congreso : XXXI Congreso Chileno de Infectología
País : CHILE
Ciudad : Puerto Varas
Fecha Inicio : 12/11/2014
Fecha Término : 15/11/2014
Nombre Publicación : Libro del XXXI Congreso Chileno de Infectología
Año :
Vol. :
N° :
Páginas :
Envía documento en papel : no

Nº : 5
Autor (a)(es/as) : Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Venegas M, Villarroel M, Zubieta M, Toso A, Bataszew A, Torres JP
Título (Idioma original) : Eficacia y seguridad de la suspensión de tratamiento antimicrobiano en niños con cáncer, fiebre y neutropenia, con una infección respiratoria viral demostrada.
Nombre del Congreso : XXXI Congreso Chileno de Infectología
País : CHILE
Ciudad : Puerto Varas
Fecha Inicio : 12/11/2014
Fecha Término : 15/11/2014
Nombre Publicación : Libro de resúmenes XXXI Congreso Chileno de Infectología
Año :
Vol. :
Nº :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :

Nº : 6
Autor (a)(es/as) : Torres, JP.; Farfán, M.; De la Maza, V.; Piemonte, P.; Zubieta, M.; Salgado, C.; Izquierdo, G.; Acuña, M.; Tordecilla, J.; Santolaya, ME.
Título (Idioma original) : CLINICAL PRESENTATION AND OUTCOME OF RESPIRATORY INFECTIONS BY RHINOVIRUS IN CHILDREN WITH CANCER, FEVER AND NEUTROPENIA
Nombre del Congreso : 33th Meeting of European Society of Pediatric Infectious Diseases
País : ALEMANIA
Ciudad : Leipzig
Fecha Inicio : 12/05/2015
Fecha Término : 16/05/2015
Nombre Publicación :
Año :
Vol. :
Nº :

Páginas :

Envía documento en papel : no

Archivo Asociado :

Nº : 7

Autor (a)(es/as) : Torres, JP.; Rivera, G.; Rios, M.; De la Maza, V.; Farfan, M.; Piemonte, P.; Santolaya, ME.

Título (Idioma original) : CLINICAL RELEVANCE OF A POSITIVE POLYMERASE CHAIN REACTION FOR RESPIRATORY VIRUSES IN CHILDREN WITH CANCER

Nombre del Congreso : 34th Meeting of European Society of Pediatric Infectious Diseases

País : REINO UNIDO DE GB E IRLANDA DEL NORTE

Ciudad : Brighton

Fecha Inicio : 10/05/2016

Fecha Término : 14/05/2016

Nombre Publicación :

Año :

Vol. :

Nº :

Páginas :

Envía documento en papel : no

Archivo Asociado :

TESIS/MEMORIAS

Nº : 1

Título de Tesis : UTILIDAD DE DETERMINACIÓN DE CARGA VIRAL DE RINOVIRUS EN EL CURSO CLÍNICO DE NEUTROPENIA FEBRIL EN EL PACIENTE PEDIATRICO ONCOLOGICO

Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : Daniella Gambaro; Maximilian Fingerhuth

Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Juan Pablo Torres Torretti

Título Grado : Magister

Institución : Facultad de Medicina, Universidad de Chile

País : CHILE

Ciudad : Santiago

Estado de Tesis : En Ejecución

Fecha Inicio : 01/07/2014

Fecha Término : 30/05/2016

Envía documento en papel : no

Nº : 2
Título de Tesis : Significance of viral respiratory infections detected by molecular techniques in children with febrile neutropenia
Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : Natalia Barnafi Retamal
Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Juan Pablo Torres Torretti
Título Grado : Magister
Institución : Universidad de Chile
País : CHILE
Ciudad : Santiago
Estado de Tesis : En Ejecución
Fecha Inicio : 30/04/2014
Fecha Término : 30/04/2016
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :

ANEXOS

Nº : 1
Archivo Asociado : ESPID_2016_Travel_award.pdf

Nº : 2
Archivo Asociado : Informe_Seguimiento_Etico_Bioetico_1130911_Final.pdf

Nº : 3
Archivo Asociado : Informe_Seguimiento_Etico_Bioetico_1130911_Avance.pdf

Nº : 4

Archivo Asociado : Informe_Difusión_1130911.pdf

A continuación se detallan los anexos físicos/papel que no se incluyen en el informe en formato PDF.

--