

¿Por qué necesitamos más investigación traslacional en pediatría?, la historia de la inmunización frente al virus respiratorio sincitial

Why we need more translational research in pediatrics?,
the history of immunization against respiratory syncytial virus

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia,* Peter Olbrich,* Serena Villaverde González,^{‡,§}
Ángela Mazanares Casteleiro,[‡] Luis Prieto Tato,[‡] Cinta Moraleda^{‡,¶}

* Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

‡ Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

§ Unidad Pediátrica de Investigación y Ensayos Clínicos. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.

¶ Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12). Madrid, España.

RESUMEN

La investigación traslacional actúa como puente para la simbiosis entre la investigación básica y la investigación clínica. Busca llevar los avances de la investigación básica a la práctica clínica con el fin de mejorar la salud de la población, o de manera complementaria solventar los problemas clínicos mediante el uso de las ciencias básicas. Durante años, su aplicación en pediatría ha resultado un verdadero desafío, requiriendo infraestructuras adaptadas, cumplir con requisitos regulatorios y éticos más exigentes y la capacitación y reconocimiento de personal con entrenamiento específico. La historia del exitoso desarrollo de una estrategia de inmunización poblacional frente al virus respiratorio sincitial, uno de los patógenos con mayor morbilidad y mortalidad en la población pediátrica e históricamente elusivo al desarrollo de alternativas preventivas y terapéuticas, demuestra de forma ejemplar el potencial de la investigación traslacional en pediatría. El presente artículo de revisión resume cómo la investigación traslacional aplicada pudo resolver este problema clínico pediátrico y resalta los retos a futuro para el desarrollo racional de vacunas y tratamientos para la población pediátrica.

Palabras clave: investigación traslacional, pediatría, virus respiratorio sincitial, inmunización.

ABSTRACT

Translational research acts as a bridge facilitating the symbiosis between basic research and clinical research. It seeks to bring the advances of basic research to clinical practice to improve the health of the population, or in a complementary way, to solve clinical problems using basic science. For years, its application in pediatrics has been a real challenge, requiring adapted infrastructures, compliance with more demanding regulatory and ethical requirements, and the preparation and recognition of personnel with specific training. The story of the successful development of a population immunization strategy against the respiratory syncytial virus, a pathogen with the great morbidity and mortality in infants and historically elusive to the development of preventive and therapeutic solutions, demonstrates in an exemplary way the potential of translational research in pediatrics. This review article summarizes how applied translational research was able to solve this pediatric clinical problem and highlights the future challenges for the rational development of vaccines and therapeutics for the pediatric population.

Keywords: translational research, pediatrics, syncytial respiratory virus, immunization.

Citar como: Goycochea-Valdivia WA, Olbrich P, Villaverde GS, Mazanares CÁ, Prieto TL, Moraleda C. ¿Por qué necesitamos más investigación traslacional en pediatría?, la historia de la inmunización frente al virus respiratorio sincitial. Rev Latin Infect Pediatr. 2023; 36 (4): 155-160. <https://dx.doi.org/10.35366/113465>

Recibido: 01-10-2023. Aceptado: 30-10-2023.



INTRODUCCIÓN

En octubre de 2023, se ha iniciado en algunas regiones de España la inmunización sistemática frente al virus respiratorio sincitial (VRS) a todos los menores de seis meses y hasta los 24 meses de edad para aquéllos con factores de riesgo, utilizando Nirsevimab®.¹ Este es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1k) dirigido frente a la proteína F del virus en su estado de prefusión (pre-F), con un tiempo de duración en el suero estimado de 85 a 117 días, cubriendo el periodo estacional en el que se transmite el virus.² Se espera que el impacto clínico de esta estrategia suponga un hito histórico bien valorado por los pediatras que experimentan de primera mano la importante carga de enfermedad asociada al VRS, con el objetivo de que la implementación de esta nueva medida preventiva consiga reducir la morbilidad y mortalidad asociada a este patógeno.¹

Manteniendo expectativas muy positivas de la intervención, resulta imposible obviar la importancia que ha tenido la investigación traslacional en desbloquear un desafiante acertijo que viene eludiendo a la comunidad científica durante más de 60 años.^{3,4} Intentos previos en el desarrollo de medidas de inmunización pasiva y activa frente al VRS han sido llevadas a cabo desde 1960, con intervenciones infructuosas, en algunos casos hasta lesivas para los sujetos.⁴ Sin embargo, en el año 2012, publicaciones en ciencias básicas caracterizando las diferencias estructurales entre la proteína F del virus en su estado pre-F y postfusión (post-F), así como novedosas estrategias para el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales, actúan como catalizador para sobreponerse a los fracasos del pasado en búsqueda de una estrategia de inmunización poblacional frente al VRS.^{4,5} El uso de estos conceptos recabados en la investigación básica buscando su aplicabilidad a la investigación clínica es lo que conocemos como investigación traslacional, dando lugar a una aportación clave a la prevención y mitigación de una de las patologías más frecuentes en la pediatría.

Esta revisión busca resumir esta inspiradora historia, reforzando la necesidad de un mayor apoyo a la investigación traslacional en pediatría.

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL, CARGA DE ENFERMEDAD Y PRIMEROS INTENTOS DE INMUNIZACIÓN

El VRS es un virus perteneciente al género *Orthorhombivirus* de la familia *Pneumoviridae*.^{2,6} Se

caracterizan dos grupos antigénicos principales, A y B, con múltiples genotipos dentro de cada grupo.^{2,6} Estructuralmente, se conforma por una nucleocápside y una envoltura lipídica que contienen al genoma viral (ARN de cadena simple). No es considerado un virus complejo estructuralmente. Sus 10 genes codifican 11 proteínas, de las cuales tres se anclan en la envoltura lipídica: la glucoproteína F, responsable de la fusión del virus a la membrana celular del hospedero y consiguiente entrada viral a estas células; la glucoproteína G, que participa en la adhesión a las células ciliadas de las vías respiratorias y a las células planas de los alveolos pulmonares; y la proteína SH, cuya función se desconoce en la actualidad.^{2,6} Tanto la glucoproteína F como la G inducen la producción de anticuerpos por parte del sistema inmunológico.^{2,6}

El VRS puede transmitirse por contacto con secreciones de la nariz y la garganta de personas infectadas cuando tosen y estornudan, teniendo un carácter estacional (iniciando sobre los meses finales del verano en los trópicos y durante el invierno en los sitios templados). Sin embargo, se han evidenciado cambios en el patrón estacional supeditados a las medidas de contención aplicadas durante la pandemia COVID-19.^{2,6} Actualmente, el VRS es la causa más común de infección respiratoria en lactantes.⁷ En el año 2019, se estimaron a nivel mundial 33 millones de infecciones respiratorias bajas asociadas al VRS, registrándose 3.6 millones de ingresos hospitalarios, con 26,300 muertes asociadas en este entorno, y hasta 101,400 muertes atribuibles al VRS globalmente en niños menores de cinco años.⁷ Se estima que aproximadamente 3.6% de las muertes en niños de 28 días de vida a seis meses de edad son atribuibles al VRS, registrándose una mayor mortalidad en países de ingresos bajos y medios.⁷ Cada año, durante la temporada de transmisión del virus, se registra un incremento sustancial en las consultas de urgencias y atención primaria, el número de ingresos hospitalarios pediátricos y en unidades de cuidados intensivos pediátricos, destinándose gran cantidad de recursos humanos y económicos.¹ Adicionalmente, se ha relacionado la infección por VRS con una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias bacterianas, principalmente la enfermedad neumocócica invasiva, lo que se asocia con un mayor uso de antimicrobianos.¹ También se ha relacionado con el desarrollo posterior de sibilancias respiratorias recurrentes en los primeros años de vida.⁸

Esta carga de enfermedad asociada al virus ha hecho del mismo un candidato importante para la prevención de su infección mediante inmunización poblacional.⁹ En la década de 1960 se desarrolló un candidato vacunal mediante la inactivación completa del virus utilizando formalina, asociándose aluminio como adyuvante.^{3,4} La vacuna fue administrada a lactantes y niños en cuatro ensayos clínicos realizados en Estados Unidos.³ Los sujetos se expusieron comunitariamente al VRS y aquellos niños vacunados que no tenían anticuerpos frente al VRS previo a la inmunización, experimentaron un incremento significativo en la frecuencia y severidad de la infección respiratoria baja asociada al virus.^{3,4} Se reportó hasta 80% de admisiones hospitalarias versus 5% entre sujetos vacunados y controles respectivamente; con el lamentable fallecimiento de dos sujetos vacunados.^{3,4} Este fenómeno tendería a caracterizarse en los años subsiguientes como «enfermedad incrementada por VRS» (EIV) (del inglés: *enhanced respiratory syncytial virus disease*).^{3,4} Los mecanismos involucrados en la EIV no son del todo bien comprendidos, pero parece estar implicada una respuesta incrementada tipo Th2 en conjunción con anticuerpos no neutralizantes y el consecuente depósito del complemento en las células pulmonares.^{3,4} Estos acontecimientos mermaron el desarrollo de potenciales candidatos vacunales frente al VRS en los años siguientes por cuestiones de seguridad.^{3,4}

VACUNOLOGÍA ESTRUCTURAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

La caracterización de la estructura del virus, el conocimiento de la función de sus glicoproteínas y la inmunogenicidad de las mismas, *a priori*, suponen una solución factible al desarrollo de un candidato vacunal.^{4,9} La proteína F ha sido la diana prioritaria debido a su participación en el proceso de infección del virus en las células respiratorias.^{4,9} Sin embargo, existen puntos clave dificultosos: si bien la infección primaria por VRS es más grave, la inmunidad adquirida de forma natural no previene las reinfecciones, precisándose una estrategia de inmunización superior a la adquirida por esta vía.⁴

Las vacunas formuladas en la década de 1960 seguían los principios básicos de la vacunología implantados por Louis Pasteur en la década de 1880, basados en una perspectiva empírica, promulgando

que, para inmunizar frente a un patógeno, bastaría con aislarlo, inactivarlo/atenuarlo e inyectarlo/administrarlo.¹⁰ Si bien mediante este enfoque empírico observacional se consiguieron numerosas vacunas, no resolvía las lagunas de conocimiento sobre las interacciones entre el patógeno y el sistema inmunológico para numerosos agentes infecciosos, incluyendo el VRS.¹⁰ Mucho tiempo después, a partir de los años 1990 los avances en ciencias básicas como la biología, inmunología y microbiología, entre otras, son incorporados al desarrollo clínico de diversas estrategias de inmunización, hacia un diseño con un enfoque racional, que se avizora aún más promisorio con la incursión de la genómica, metabolómica y transcriptómica.¹⁰

En el caso particular del VRS, las preocupaciones sobre la seguridad de los estudios fallidos en los 60, viraron la estrategia hacia el desarrollo de la inmunización pasiva, mediante la administración de anticuerpos monoclonales. Gracias a la tecnología del ADN recombinante, se desarrolla y se aprueba para su uso en 1998 el primero de ellos, Palivizumab®.² Este anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante en células de huésped de mielomas de ratón, se une a la proteína F del VRS, impidiendo la fusión celular.² Desafortunadamente, tiene una vida media de 20 días, y al ser una estrategia de inmunización pasiva, la protección dura mientras se mantenga el anticuerpo circulando, por lo cual precisa de dosis adicionales para poder proteger al lactante durante el periodo de riesgo. Esto incrementa los costes y dificulta la concepción de una estrategia poblacional universal, siendo limitada a los grupos de mayor riesgo.^{1,2} No obstante, los datos obtenidos suponían una prueba de concepto, la proteína F era una diana posible, pero era necesario determinar por qué las estrategias de inmunización activa tenían riesgo de EIV.^{3,4}

La investigación traslacional permitió incorporar conceptos de inmunología y biología estructural, una rama de la biología molecular en la cual se utilizan cristalografía por rayos X y espectrometría por resonancia magnética nuclear para caracterizar la conformación de las proteínas y sus secuencias aminoácidos con información estructural en tres dimensiones.⁵ La caracterización parcial sobre los mecanismos implicados en la EIV suponía la producción de anticuerpos no neutralizantes, estos anticuerpos se pueden producir a consecuencia de mecanismos de evasión viral frente al sistema inmune. Utilizando las técnicas de la biología estructural,

se descubrió que la proteína F del VRS tiene las dos conformaciones ya mencionadas pre-F y post-F, que difieren en su disposición tridimensional, exponiéndose diversos epítopos antigénicos (sitios de unión a los anticuerpos) según la forma adquirida.^{5,10} De particular interés, los sitios con mayor capacidad antigénica son los expuestos en la forma pre-F, objetivo primario de los anticuerpos neutralizantes, mientras que estos sitios no se encuentran expuestos en la forma post-F como mecanismo de evasión del virus al sistema inmune.^{2,5,10}

De forma retrospectiva, estos hallazgos permitieron identificar que las estrategias de inactivación completa del virus probablemente producirían anticuerpos no neutralizantes exponiendo antígenos de la proteína F en post-F, derivando en EIV.^{3,5,10} Consecuentemente, este hallazgo permitió un avance real en la búsqueda de estrategias de inmunización frente al VRS, apuntando como diana a la forma pre-F. Niservimab[®] aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2022, no sólo cuenta con una vida media superior, sino que se estima que su capacidad neutralizante sería al menos 50 veces mayor que Palivizumab[®].² La investigación traslacional ha permitido la rápida incorporación de estos conceptos a la investigación clínica, reflejados en los resultados obtenidos por Niservimab[®] en los ensayos clínicos.¹¹ Más aún, el uso de la proteína pre-F se ha incorporado al diseño de diversas estrategias de inmunización activa y pasiva, con nuevos monoclonales en desarrollo, el potencial uso de vectores virales para la inmunización activa de lactantes,⁹ y de especial interés y recientemente aprobada por la EMA, la vacuna bivalente de proteína pre-F: Abrysvo[®].¹² Esta vacuna cuenta con indicación para la inmunización de la embarazada, proporcionando protección a sus hijos mediante transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes frente al VRS con datos de eficacia hasta los seis meses de edad de 69.4% (IC 95%: 44.3; 84.1) frente a las formas graves de enfermedad.¹² Gracias a la investigación traslacional, hemos pasado de no tener alternativas frente al VRS a tener opciones reales en el presente y de desarrollo futuro.⁹

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN PEDIATRÍA

La investigación traslacional busca llevar los avances de la investigación básica a la práctica clínica con el fin de mejorar la salud de la población.^{13,14} Llevar

a cabo proyectos de investigación traslacional en pediatría es, en términos generales, un gran desafío. Algunos de los retos más significativos son los requisitos regulatorios y éticos, el tamaño de muestra disponible y la heterogeneidad en los diferentes rangos de edad afectando tanto el reclutamiento como la aplicabilidad de los resultados. Necesidades específicas de los neonatos y niños que hacen necesario personal e infraestructuras adaptadas, por ejemplo, unidades de ensayos clínicos pediátricos, son otra característica de esta área. Existe una mayor complejidad en cuanto a desarrollar medicamentos pediátricos debido a las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas. Desafortunadamente, la financiación por parte del sistema público y de la industria farmacéutica es más limitada en comparación con los adultos. A nivel de la investigación básica merece la pena recordar que los modelos animales son escasos dificultando la investigación preclínica.¹⁵ Otra limitación muy llamativa es la falta de pediatras con formación en investigación.¹⁵⁻¹⁷ Países como Estados Unidos, Canadá y Reino Unido han desarrollado programas específicos para formar médicos-investigadores. Los profesionales formados son altamente valorados y se integran rápidamente en las plantillas de los hospitales e institutos de investigación de referencia, reconociendo su papel fundamental en el desarrollo de nuevas herramientas diagnóstico-terapéuticas.¹⁸ Es destacable que aun así la «especie» de médicos-investigadores está en peligro.^{19,20}

El concepto de la investigación traslacional consiste en hacer preguntas clínicamente relevantes y contestarlas aplicando una metodología científica adecuada. En el caso ideal se genera un círculo. El primer paso consiste en reconocer una necesidad clínica y transformarla en una hipótesis. Esta hipótesis se traslada a la investigación y se reformula en unos objetivos que son alcanzados a través de la aplicación de métodos científicos adecuados.²¹ Tras analizar e interpretar los resultados se integrarán los conocimientos generados a la práctica clínica buscando la mejora de atención de los niños. Finalmente, los resultados y experiencias se intentan divulgar tanto en publicaciones científicas como a través de otros canales de comunicación con el fin de mejorar la calidad de vida no sólo de los niños atendidos en el propio centro, sino en otros centros atendiendo pacientes con características similares.¹⁵

Durante su formación, los pediatras-investigadores adquieren las habilidades teóricas y prácticas

de la atención médica similar a sus compañeros puramente asistenciales. Adicionalmente se forman en el área de la investigación tanto a nivel básico como clínico. Para poder adquirir estos conocimientos su proceso de formación suele ser más largo (entre 2-4 años) que el de los médicos puramente asistenciales. Posteriormente, estos profesionales se dedican tanto a la atención clínica como a la investigación. Debido a su formación dual son capaces de comunicarse con el personal sanitario y también con el personal investigador interconectando estas dos áreas. Se trata entonces de personas altamente calificadas.^{22,23}

Desafortunadamente en diversos países el reconocimiento de esta figura se enfrenta a varios desafíos. Existen programas de formación de médico-investigadores, pero son altamente competitivos y los criterios de evaluación (como por ejemplo el factor de impacto, cantidad de recursos captados etcétera) desfavorecen en muchas ocasiones a los especialistas en pediatría en comparación con las otras especialidades médicas de adultos. Una vez incorporado a uno de estos programas, los médicos-investigadores suelen encontrarse con una desigualdad importante en cuanto a condiciones laborales incluyendo el sueldo o seguridad laboral en comparación con los médicos puramente asistenciales. Además, al finalizar el programa de formación no existe un plan o compromiso de integración de estos especialistas en las unidades clínicas como médicos-investigadores.²⁴ Todo ello contribuye a una falta de pediatras investigadores en los sistemas nacionales de salud poniendo en peligro el potencial de la investigación traslacional en la pediatría. El desarrollo de estrategias de inmunización contra el VRS es un excelente ejemplo de la necesidad y oportunidad de la investigación traslacional en pediatría. La colaboración y coordinación de profesionales especializados en la atención médica de los niños con los investigadores experimentales y clínicos han sido esenciales. En primer lugar, permitió reconocer el VRS como patógeno altamente relevante para la población pediátrica con implicaciones importantes tanto para los niños, como para sus familias y para el sistema sanitario.^{7,8} Posteriormente a través de la investigación básica se descubrió la biología y genómica del VRS incluyendo la identificación de antígenos claves que posteriormente fueron incorporados en las vacunas iniciales en modelos preclínicos.^{4,5,25} Se diseñaron y realizaron los ensayos clínicos apropiados determinando la seguridad

y eficacia de los candidatos potenciales.^{11,12} Para llevar a cabo este complejo proceso la implicación de pediatras médico-investigadores fue clave, puesto que facilitó la colaboración interdisciplinaria y la comunicación entre investigadores, médicos y agencias reguladoras. Su labor finalmente contribuyó al desarrollo de estrategias con un alto potencial de generar un impacto significativo en la salud pediátrica a través de la prevención de infecciones por VRS.

CONCLUSIONES

La investigación traslacional nos está ayudando a encontrar soluciones a problemas médicos en la pediatría apoyados en el desarrollo de las ciencias básicas y la aplicación de sus resultados a la investigación clínica. La experiencia del VRS, puede ser el preludio del paso desde los enfoques empíricos hacia los de desarrollo completamente racional de alternativas terapéuticas y de prevención de la patología infecciosa que aqueja a los pacientes pediátricos. Se necesita fomentar la inversión económica y humana en la investigación traslacional, precisando más clínicos pediatras investigando en conjunto con los expertos de las distintas ciencias básicas.

REFERENCIAS

1. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Ministerio de Sanidad; 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
2. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus respiratorio sincitial. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-33>
3. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2015; 23 (3): 189-195. doi: 10.1128/CVI.00609-15.
4. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Peeples ME, Ramilo O. Respiratory syncytial virus vaccines: are we making progress? *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38 (10): e266-e269. doi: 10.1097/INF.0000000000002404.
5. Dormitzer PR, Grandi G, Rappuoli R. Structural vaccinology starts to deliver. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10 (12): 807-813. doi: 10.1038/nrmicro2893.
6. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*. 2023; 15 (3): e36342. doi: 10.7759/cureus.36342.
7. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory

- syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
8. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023; 401 (10389): 1669-1680. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
 9. Langedijk AC, Bont LJ. Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (11): 734-749. doi: 10.1038/s41579-023-00919-w.
 10. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14 (7): 505-514. doi: 10.1038/nri3694.
 11. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*. 2023; 388 (16): 1533-1534. doi: 10.1056/NEJMc2214773.
 12. 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 (16): 1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
 13. Zerhouni EA. Translational and clinical science--time for a new vision. *N Engl J Med*. 2005; 353 (15): 1621-1623. doi: 10.1056/NEJMs053723.
 14. Fox RJ. Translational and clinical science. *N Engl J Med*. 2006; 354 (9): 978-979. doi: 10.1056/NEJMc053105.
 15. Connor E, Lombardi D, van den Anker J. More than baby steps: perspectives on pediatric translational research. *Sci Transl Med*. 2009; 1 (2): 2cm2. doi: 10.1126/scitranslmed.3000152.
 16. Connor EM, Smoyer WE, Davis JM, Zajicek A, Ulrich L, Purucker M et al. Meeting the demand for pediatric clinical trials. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (227): 227fs11. doi: 10.1126/scitranslmed.3008043.
 17. Brinkley WR. Disappearing physician-scientists. *Science*. 1999; 283 (5403): 791. doi: 10.1126/science.283.5403.791b.
 18. Williams CS, Rathmell WK, Carethers JM, Harper DM, Lo YMD, Ratcliffe PJ et al. A global view of the aspiring physician-scientist. *Elife*. 2022; 11: e79738. doi: 10.7554/eLife.79738.
 19. Strong MJ, Busing N, Goosney DL, Harris KA, Horsley T, Kuzyk A et al. The rising challenge of training physician-scientists: recommendations from a Canadian National Consensus Conference. *Acad Med*. 2018; 93 (2): 172-178. doi: 10.1097/ACM.0000000000001857.
 20. Garrison HH, Ley TJ. Physician-scientists in the United States at 2020: Trends and concerns. *FASEB J*. 2022; 36 (5): e22253. doi: 10.1096/fj.202200327.
 21. Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008; 453 (7197): 840-842. doi: 10.1038/453840a.
 22. Kools FRW, Fox CM, Prakken BJ, van Rijen HVM. One size does not fit all: an exploratory interview study on how translational researchers navigate the current academic reward system. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1109297. doi: 10.3389/fmed.2023.1109297.
 23. Moore DJ, Powell W, Boyer D, Blin K, Harshman L, Nowalk A et al. National Pediatrician-Scientist Collaborative Workgroup comment on new ACGME requirements' impact on pediatric physician-scientists. *Pediatr Res*. 2023. doi: 10.1038/s41390-023-02795-9.
 24. Utz PJ, Jain MK, Cheung VG, Kobilka BK, Lefkowitz R, Yamada T et al. Translating science to medicine: The case for physician-scientists. *Sci Transl Med*. 2022; 14 (632): eabg7852. doi: 10.1126/scitranslmed.abg7852.
 25. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013; 342 (6158): 592-598. doi: 10.1126/science.1243283. Erratum in: *Science*. 2013; 342 (6161): 931.

Correspondencia:

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia

E-mail: alfgova@gmail.com