

Enfermedades infecciosas en nuestra sociedad: ¿la batalla más antigua del mundo? Presente y retos futuros

Óscar Zaragoza Hernández

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III

La diversidad microbiana (bacterias, parásitos y hongos), ya de por sí enorme se hace gigantesca al incluir los virus que, aunque no son seres vivos sensu estricto incrementan el número de agentes que pueden replicarse a costa de otros organismos.

Todos ellos juegan un papel significativo en procesos biológicos de diversa índole, en consecuencia el contacto humanos-microbios es una constante. Posiblemente la continua interacción con microorganismos ha hecho que determinadas características se deban precisamente a la co-evolución hombre-microorganismo (Rook *et al.*, 2017). Por ejemplo, se ha planteado que nuestra temperatura fisiológica (37 °C) ha sido seleccionada a lo largo de la evolución para evitar el crecimiento de hongos microscópicos en nuestro cuerpo (Bergman y Casadevall 2010). Es también conocido el papel que los microorganismos intestinales juegan no solo en la digestión, sino también en la regulación del sistema inmune en el intestino y las mucosas. Las nuevas aproximaciones basadas en la secuenciación masiva están mostrando que muchas funciones de nuestro cuerpo puedan estar determinadas, o al menos fuertemente influenciadas por la microbiota individual.

La interacción con microorganismos, tanto de la microbiota propia como ambiental, tiene también su lado negativo, las enfermedades infecciosas. Las enfermedades infecciosas son posiblemente las más antiguas de las que tenemos referencia. En este sentido, los humanos no somos una excepción, ya que las enfermedades infecciosas aplican a todos los seres vivos, incluyendo plantas, invertebrados y vertebrados. Es conocido que ciertas especies se han extinguido a causa de enfermedades infecciosas. Por lo tanto, se puede afirmar que la lucha frente a los microorganismos que causan enfermedad es una de las batallas más antiguas que ha librado

el hombre en la naturaleza. Esa lucha además ha tenido efectos en la evolución, resultando en el desarrollo de un sistema inmunitario preparado para eliminar y/o repeler las amenazas que diariamente le suponen los microorganismos que nos rodean y que pueden penetrar a través de los pulmones, mucosas, sistema digestivo, heridas, etc. A pesar de ello, las enfermedades infecciosas han tenido y tienen un gran impacto y sus manifestaciones van cambiando en el tiempo. Por ejemplo, muchas de las enfermedades infecciosas que azotaban de manera dramática a la población hace unos pocos siglos tienen hoy en día un impacto mínimo, y sin embargo, en el siglo XXI, nos enfrentamos a otro tipo de agentes infecciosos como consecuencia del tipo de vida que llevamos (condiciones higiénicas, sanitarias, ambiente, globalización, etc.). Todas las personas en algún momento de su vida sufren enfermedades infecciosas, y aunque frecuentemente la sintomatología es leve, la mortalidad debida a enfermedades infecciosas es aún muy elevada, alcanzando decenas de millones de personas casa año. Resulta obvio resaltar la importancia de las enfermedades infecciosas en el momento de la escritura de este artículo, cuando nos enfrentamos a una pandemia (SARS-CoV-2).

¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA? ¿EXISTEN REALMENTE MICROORGANISMOS "PATÓGENOS" Y "NO PATÓGENOS"? REFORMULACIÓN DE LOS POSTULADOS DE KOCH

Estamos acostumbrados a escuchar que los microorganismos que causan enfermedad son patógenos o virulentos, y que cuando nos infectamos se genera una enfermedad. Pero esta idea precisa de matizaciones, ya que no siempre es así. Un buen ejemplo de rabiosa actualidad es el virus SARS-CoV-2, nadie duda de su potencial patógeno. Sin embar-

go, muchos contagiados por este virus son asintomáticos ¿Puede entonces afirmarse categóricamente que el SARS-CoV-2 es un patógeno? Es aquí cuando se entiende que el concepto de "patógeno" no es universal, ya que no sólo depende del agente infeccioso, sino de otro elemento importante que participa en la ecuación que da lugar a una enfermedad infecciosa, el individuo. Este concepto ha sido resumido de manera muy intuitiva en el denominado Damage Response Framework (Casadevall y Pirofski 2003). Tan determinantes son los factores de la persona que lo hacen sensible como los factores del microorganismo que favorecen el desarrollo de la enfermedad. Hay muchos otros ejemplos. *Candida albicans* es una levadura que causa enfermedad en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, su nicho habitual es el tracto intestinal, donde se cree que participa regulando la homeostasis de la respuesta inmunitaria de los epitelios. Si todos estamos colonizados por esta levadura, ¿puede afirmarse categóricamente que es patógena?

Por tanto, una enfermedad infecciosa se define como **el efecto o efectos deletéreos que se producen como resultado de la interacción de una persona susceptible con un microorganismo**. Con esta definición, es fácil entender la razón por las que diferentes personas desarrollan diferente sintomatología o clínica al interactuar con el mismo microorganismo.

Existen múltiples elementos que pueden determinar el desarrollo de una enfermedad infecciosa, como son factores genéticos intrínsecos a la persona (variantes relacionadas con el sistema inmunitario, sexo, edad, microbiota, etc.), tratamientos con determinados fármacos u otras enfermedades que causan sensibilidad. Entre los factores relacionados con el microorganismo, se encuentran

entre otros la capacidad de sobrevivir y replicarse a determinada temperatura, la dosis infectiva, la capacidad de evadir la respuesta inmunitaria, y la producción de factores de virulencia, que son aquellos que directamente tienen un efecto deletéreo sobre el huésped (toxinas, enzimas líticas, etc.).

Reformulación de los postulados de Koch

El desarrollo de una enfermedad infecciosa es un proceso dinámico, de manera que las condiciones de una persona que la hacen sensible o resistente a un determinado microorganismo pueden cambiar con el tiempo. Y este concepto también aplica a los microorganismos, ya que pueden sufrir procesos de microevolución, seleccionándose individuos con mayor virulencia o resistentes a antimicrobianos, o con menor virulencia.

Así pues, hay enfermedades infecciosas en las que el daño para el enfermo viene determinado principalmente por factores del microorganismo (como puedan ser el ántrax, virus que causan fiebre hemorrágica, cólera, etc), otras en las que viene determinado por factores del huésped (enfermedades oportunistas, como las causadas por hongos), y otras en las que la enfermedad depende del balance de ambos factores.

Aún así, no todos los microorganismos causan enfermedades infecciosas, por lo que parece pertinente utilizar la denominación de **patógeno** para aquellos que pueden contribuir a alterar el bienestar de una persona, bien por factores propios del microorganismo o por los factores de la persona que contribuyen a la enfermedad en presencia de ese microbio.

La inclusión de los factores del huésped lleva a la necesaria reconsideración de los clásicos postulados de Koch para definir una enfermedad infecciosa, ya que existen muchas situaciones en las que no se cumplen (Revisado en Hosainzadegan *et al.*, 2020). Este aspecto merecería ser un artículo independiente. Intuitivamente, un microorganismo que causa una enfermedad en una persona no necesariamente se comporta como patógeno en otro individuo con factores de predisposición diferentes. Pero además, el aislamiento de un determinado microor-

ganismo a partir de un paciente infectado no implica necesariamente que sea el agente causante de la enfermedad, ya que el daño puede venir determinado por una respuesta inmune exagerada de esa persona. También hay que considerar que en muchas ocasiones no es posible aislar y cultivar el microorganismo o virus causante de la enfermedad, como puede ocurrir con algunas bacterias, hongos como *Pneumocystis* o algunos virus.

PRINCIPALES RETOS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN NUESTRA SOCIEDAD

El impacto de las enfermedades infecciosas en nuestra sociedad es muy significativo a múltiples niveles. No solo se limita a efectos sanitarios, sino también sociales y económicos. Por ello, es importante abordar su impacto desde varios puntos de vista, y para ello, es necesario hacer un ejercicio de reflexión sobre cuáles son los principales retos que se plantean en las tres principales áreas de interés de cualquier enfermedad: Conocimiento, diagnóstico y tratamiento.

Investigación sobre las bases moleculares involucradas en el desarrollo de la enfermedad

Como cualquier otro proceso biológico, no es posible establecer estrategias para reducir el impacto de las enfermedades infecciosas sin conocer las bases moleculares que resultan en los efectos deletéreos sobre las personas. Como se ha expuesto anteriormente, la investigación de las enfermedades infecciosas debe enfrentarse desde dos puntos de vista: desde el microorganismo involucrado, y desde el huésped, con especial énfasis en la respuesta inmunitaria que se induce durante el proceso infeccioso. Sin este conocimiento, el desarrollo de fármacos y técnicas diagnósticas se ve limitado.

Factores microbianos

Los mecanismos que induce un microorganismo *in vivo* y que contribuyen a su virulencia son múltiples. Por ejemplo, hay que considerar todas las rutas que producen la adaptación al huésped, como son la adecuada-

da utilización de las fuentes de carbono y nitrógeno, asimilación de aminoácidos, adaptación a 37 °C y respuestas que confieren resistencia a estrés oxidativo. La mera adaptación al huésped y evasión de la respuesta inmune puede suponer la diseminación e invasión de órganos, causando la alteración de su función.

La adaptación al ambiente es incluso más compleja, ya que muchos microorganismos son capaces de replicarse en el interior de células del huésped tras ser internalizadas. Este es el caso de muchas bacterias, hongos y parásitos que se comportan como patógenos intracelulares facultativos. Resulta obvio que cualquier estrategia terapéutica frente a estos microorganismos debe considerar su forma de vida en el cuerpo. Además, muchos microorganismos producen también enzimas líticas (proteasas, lipasas, etc.) y toxinas que tienen un efecto directo negativo sobre las células del huésped.

Factores del huésped

Con respecto al anfitrión, el principal factor que determina el desarrollo de la enfermedad infecciosa es la respuesta inmunitaria que se induce. Este es un aspecto muy complejo, en el que están involucrados múltiples elementos de nuestra inmunidad. De manera general, nuestro cuerpo es capaz de desarrollar respuestas inmunes innatas o adquiridas, habiendo en cada una de ellas componentes celulares y humorales. Se ha avanzado mucho en el tipo de inmunidad que se desarrolla en respuesta a diferentes tipos de microorganismos con potencial patógeno, pero este es un proceso también dinámico, y pueden establecerse múltiples tipos de respuestas simultáneamente. En general la defensa frente a bacterias extracelulares está mediada por fagocitos y activación del sistema del complemento (inmunidad innata) y por los anticuerpos (producidos por los linfocitos B) que neutralizan la bacteria y sus toxinas (inmunidad específica). La defensa frente a microorganismos intracelulares es principalmente de tipo celular: generación de linfocitos Th efectoras que ayudarán a otras células incluidos los macrófagos y linfocitos Tc efectoras (CTLs) que eliminarán a las células infectadas. Además, distintos tipos de microorganismos han desarrollado mecanismos peculiares para evitar la inmunidad. Para añadir un grado de complejidad, hay muchas

enfermedades infecciosas cuya principal causa es una respuesta inmune inapropiada, tanto por defecto como por exceso. En muchos casos, por ejemplo, la respuesta frente al SARS-CoV-2, nuestro sistema inmunitario responde induciendo una inflamación exagerada, lo cual tiene un efecto negativo para nuestro organismo, ya que dicha inflamación termina interfiriendo con la funcionalidad de los órganos afectados.

Microbiota

La microbiota juega un papel vital en muchas funciones de las personas, y por lo tanto, cada vez hay más tendencia a considerar a la microbiota como una de las partes que componen una persona y que puede jugar un papel en desarrollo de enfermedades infecciosas (Revisado en Honda y Littman 2012). Los microorganismos que habitan en nuestro cuerpo pueden competir con el microorganismo capaz de causar la enfermedad y de esta manera, evitar que proliferen. En otros casos, está descrito que la replicación e interacción de algunos virus intestinales con las células epiteliales se ve favorecida en presencia de la microbiota bacteriana. La microbiota puede también definir el estado de activación de nuestro sistema inmune, y por tanto, determinar la susceptibilidad individual de cada persona a desarrollar otras infecciones. Por ello, es importante considerar que todos aquellos factores que definen la composición de la microbiota de una persona (edad, dieta, fármacos, etc.) pueden también influir en la probabilidad de desarrollar enfermedades infecciosas.

En resumen, a pesar de los avances tecnológicos de las últimas décadas, todavía existen muchas preguntas sobre los mecanismos fisiológicos que resultan en una enfermedad infecciosa. Además, el número de microorganismos que son capaces de causar enfermedad aumenta todos los años. Por ello, es necesario que de manera estratégica se desarrollen líneas de investigación básicas centradas en conocer en detalle todos los procesos involucrados en esta clase de enfermedades

RETO DIAGNÓSTICO Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

Uno de los principales logros en el campo de la biomedicina es poder proporcionar

un diagnóstico específico de determinadas enfermedades. Obviamente, esto es también crítico en el caso de las enfermedades infecciosas. Se habla de una infección probada cuando se consigue aislar o identificar la presencia de un microorganismo determinado a partir de una muestra biológica. Clásicamente, esto se ha conseguido mediante el aislamiento del microorganismo en medios de laboratorio a partir de una muestra tomada al paciente. Pero esto plantea dos problemas. Primero, esta aproximación normalmente proporciona un diagnóstico tardío, con lo que es necesario implantar técnicas que permitan anticipar la detección de la enfermedad y la correcta administración de tratamientos. Y segundo, hay microorganismos que son difíciles de cultivar *in vitro*. Por ello, hoy en día hay un mayor interés al diagnóstico directo a partir de muestras, sin necesidad de cultivar el microorganismo.

Hay que considerar también que muchas enfermedades infecciosas se manifiestan con síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor de cabeza, resfriado, etc., que muchas veces no requieren un diagnóstico exhaustivo. Sin embargo, en otros casos, según el estado del paciente, estos síntomas pueden derivar en cuadros clínicos graves que requieren un diagnóstico preciso.

Diagnóstico que no requiere aislamiento del microorganismo

En las últimas décadas, ha habido un avance muy significativo en las herramientas diagnósticas disponibles, que permiten realizar una identificación de la enfermedad sin necesidad de aislar el microorganismo en el laboratorio. Los avances en este tipo de diagnóstico se basan principalmente en dos hechos: la mejora de las técnicas de imagen no invasivas, y el desarrollo de herramientas de biología molecular que permiten la detección de componentes del microorganismo. En los últimos años, se ha generalizado la detección de los ácidos nucleicos mediante PCR en tiempo real como una de las principales herramientas para detectar la presencia de determinados microorganismos. Esta técnica tiene una alta sensibilidad y especificidad, debido a que implica ciclos de amplificación del material genético que facilita la detección. Pero tiene un coste alto,

y requiere de equipamiento específico y validado, personal con experiencia para interpretar las curvas de amplificación, y en muchas ocasiones, procesos de extracción que alargan el proceso. Además, en esta técnica, se añaden normalmente sondas fluorescentes dirigidas a reconocer zonas específicas del genoma de un determinado microorganismo. Es frecuente utilizar el formato multiplex, en el que se añaden varias sondas dirigidas a varias dianas. Pero aun así, el número de microorganismos que se detectan en cada reacción es bajo (tres o cuatro). Por ello, es necesario continuar con el desarrollo de nuevas técnicas. Recientemente, se ha desarrollado variantes de la técnica CRISPR que tienen utilidad diagnóstica (SHERLOCK y CARMEN), las cuales pueden detectar el ARN de patógenos en menos tiempo que la PCR en tiempo real.

Uno de los principales retos en el diagnóstico microbiológico es intentar acortar los tiempos de respuesta y detectar la presencia de patógenos en muestras clínicas sin necesidad de equipamiento complicado (bench to bedside). Este es el ejemplo de los kits basados en inmunocromatografía, en los que la presencia de determinados componentes (proteínas, polisacáridos, etc.) se visualizan como una banda de color en dispositivos de pequeño tamaño (los denominados test de antígenos). La sensibilidad de estos chips suele depender de la afinidad de los anticuerpos que se incluyen, pero normalmente tienen menor sensibilidad que la PCR. A pesar de ello, si hay suficiente antígeno en la muestra que se analiza, los test de antígenos son una herramienta muy efectiva para proporcionar diagnóstico precoz. Tienen una aplicación en regiones en vías de desarrollo, donde el acceso a técnicas que requieren equipamientos costosos puede ser complicado.

Existen varios campos que pueden ofrecer un gran potencial diagnóstico. Uno de ellos es la secuenciación masiva a partir de muestras clínicas. Posiblemente, esta es una de las áreas en las que se realizará avances en los próximos años. Tiene la ventaja de que no es necesario tener ninguna idea previa del microorganismo que se trata de identificar, ya que se lleva a cabo la secuenciación de todo el material genético de la muestra, incluyendo el humano. El avance de esta tecnología permite identificar en una muestra clínica la presencia

de los microorganismos que se encuentren en ella. El principal reto que plantea esta estrategia es poder discernir cuando la presencia de un determinado ADN o ARN de un microorganismo corresponde realmente con la causa de la enfermedad, o corresponde a un estado comensal o simbiótico. Otro campo que puede ofrecer gran potencial diagnóstico en el futuro es la aplicación de otros dispositivos nanotecnológicos (microfluídica, nanochips, etc.), que permitan la detección de una única molécula de interés presente en la muestra clínica que se está analizando.

Identificación de los microorganismos aislados del paciente

En muchas ocasiones, es frecuente aislar el microorganismo causante de la enfermedad en el laboratorio, y se requiere llevar a cabo la identificación a nivel de especie e incluso caracterizaciones ulteriores como genotipado o serotipado. Aquí de nuevo, los métodos clásicos (técnicas bioquímicas, etc.) han sido sustituidos por los métodos moleculares, basados en secuenciación de determinadas dianas (principalmente el DNA ribosomal), o PCR en tiempo real. Además, en los últimos años, se han introducido la identificación basada en espectrometría de masas, en los que se coloca el microorganismo directamente en un chip que se ioniza e introduce en un equipo cerrado de MALDI-TOF. Estos equipos proporcionan una identificación precisa en cuestión de minutos, y están siendo ampliamente usados en los hospitales.

RETO TERAPÉUTICO Y RESISTENCIAS

La disponibilidad de tratamientos efectivos hace posible el control de las enfermedades y en particular de las infecciosas. Existen dos aproximaciones terapéuticas principales, las cuales no son excluyentes: Tratamientos que resultan en una mejora en la respuesta inmune, y/o tratamientos con fármacos antimicrobianos.

Tratamiento basado en mejora de la respuesta inmune

Los primeros hitos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas podemos atribuirlos a la implantación de la vacunación, así como al

uso de sueros inmunes tras descubrir que los anticuerpos son uno de los principales componentes que nos protegen frente a los microorganismos. Las vacunas suponen posiblemente la herramienta más útil para prevenir el desarrollo de enfermedades infecciosas. Posiblemente, la historia de la vacuna de la viruela es la que mejor define el éxito de esta estrategia frente a enfermedades infecciosas. Cronológicamente, el primer tratamiento contra la viruela se describió en China, hace mil años. El proceso, conocido como variolización, se basaba en administrar a personas sanas algún fluido proveniente de una zona afectada de pacientes infectados (pus, costras, e incluso ropa impregnada). Esta terapia fue importada a Europa por la esposa del embajador inglés en Constantinopla, Lady Mary Wortley Montague en 1720. Pero fue Edward Jenner en 1796, el primero que estableció científicamente el éxito de vacunación, tras la observación de que las personas que estaban en contacto con vacas que padecían la viruela vacuna (cowpox) estaban protegidas frente a la viruela humana, o solo desarrollaban síntomas leves. Jenner demostró científicamente el éxito del procedimiento al inocular a personas con fluidos de personas afectadas de la viruela bovina, y posteriormente exponerlos a fluidos que contenían la viruela humana, observando que con este proceso no aparecía la enfermedad o solo se presentaba con sintomatología leve. De especial interés es la historia de Francisco Xavier Balmis, médico alicantino que bajo el mandato del rey Carlos IV, emprendió una expedición (1803-1806) para extender la vacuna de la viruela por todo el imperio español y más allá (América, Islas Filipinas y China). La vacuna en aquella época no era más que preparados a partir de heridas de personas que habían padecido la enfermedad, y que se iba inoculando a otras personas durante el viaje, para mantenerla viable. En concreto, la expedición incluyó 22 niños que fueron los portadores sucesivos de la vacuna, ya que los niños eran las personas que padecían las manifestaciones más leves de la vacunación. Como colofón final a la historia de la viruela y el éxito de vacunación, el último caso conocido fue en 1978, y la OMS declaró la enfermedad como erradicada en 1980. Hoy en día, el desarrollo de vacunas efectivas es una de las prioridades para el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa, aunque su obtención es un proceso largo y costoso. Pero la emergencia de la pandemia de la COVID19 demuestra la necesidad de inversión en vacunas para este tipo de enfermedades.

La sueroterapia tuvo gran importancia a finales del siglo XIX y principios del siglo XX. Este tratamiento se basa en la administración del suero de pacientes que se recuperan de una enfermedad infecciosa a otras personas. Esta estrategia fue gradualmente descartada en el siglo XX gracias a la aparición de otras terapias, y al riesgo que había de transmisión de otras enfermedades entre personas. Sin embargo, sigue siendo una terapia de gran utilidad para aquellas enfermedades frente a las que no hay tratamiento, como ocurrió con el brote del Ébola o más recientemente, con la COVID19. Una variante más segura es la administración de anticuerpos monoclonales que reconocen epítomos del microorganismo patógeno. Esta estrategia tiene la ventaja de la especificidad del tratamiento, aunque suele ser un proceso costoso. Además, la administración de anticuerpos monoclonales puede también efectos inmunomoduladores secundarios, con lo que no es obvio llevar a cabo la estandarización y el ajuste de las dosis terapéuticas.

También merece la pena destacar que muchas enfermedades infecciosas pueden tratarse modulando la respuesta inmunitaria de la persona, que como hemos descrito anteriormente, es otro de los elementos involucrados en el desarrollo de este tipo de enfermedades. Así pues, es frecuente administrar inmunomoduladores que potencian respuestas protectoras (TNF- α , INF- γ , terapia basada en CAR-T, etc). Pero también es frecuente administrar fármacos antiinflamatorios (como corticoides) para reducir respuestas inmunitarias dañinas. La inmunoterapia debe por tanto ajustarse según la respuesta inmunitaria de cada paciente, y por ello, es uno de los campos donde existe mayor posibilidad de desarrollar medicina personalizada para curar las enfermedades infecciosas.

Tratamiento con fármacos antimicrobianos. Problema de las resistencias

En las últimas décadas, los principales hitos en el tratamiento de enfermedades infecciosas ha sido el desarrollo de fármacos antimicrobianos o fármacos inmunomoduladores. Desde el descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Flemming en 1928 a partir del hongo *Penicillium notatum*, la búsqueda de antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios y antivirales ha sido la principal herramienta para curar

enfermedades infecciosas. Es de todos conocidos el gran número de fármacos que se han encontrado y desarrollado en el siglo XX con este objetivo, y es indudable de que ha supuesto que muchas enfermedades no supongan un riesgo alto para la salud de la mayoría de los pacientes. Aun así, existe un claro margen de mejora en los tratamientos usados hoy en día. En primer lugar, muchos antimicrobianos tienen efectos secundarios, por lo que su administración debe realizarse con extrema precaución. Además, muchos son caros, y no accesibles en determinadas regiones geográficas.

Quizás uno de los principales retos terapéuticos a los que nos enfrentamos es el desarrollo de resistencias. La presión selectiva que ejercen los antimicrobianos permite la selección de microorganismos resistentes a casi todos los antibióticos, antivirales, antiparasitarios o antifúngicos utilizados en clínica. Pero también es notorio el número de especies que intrínsecamente son resistentes a estos fármacos, y que son seleccionados como patógenos por el uso de los antimicrobianos. La aparición de resistencia se acentúa también debido a que los antimicrobianos se usan de manera masiva en clínica. Hoy en día, existen varias maneras de administración de estos fármacos, no solo frente a una infección probada, sino también de manera preventiva o profiláctica para evitar que aparezcan enfermedades infecciosas en pacientes de riesgo. Aunque estas estrategias reducen la aparición de microorganismos patógenos, es inevitable la selección de resistencias. Hay que considerar además que estos fármacos son liberados al ambiente por las heces u orina, lo que supone que muchos microorganismos pueden estar expuestos de manera continua a estos fármacos en el ambiente. Para aumentar la complejidad, algunos antimicrobianos que se usan en el ambiente (por ejemplo, fungicidas) son de la misma familia que antimicrobianos de uso humano, lo que favorece la selección de cepas ambientales que ya son resistentes en el momento de entrar en contacto con los humanos.

El impacto de la resistencia a antimicrobianos es muy significativo, no solo a nivel de los pacientes afectados y la mortalidad que causan, sino también a nivel económico. Considerando las otras limitaciones expuestas en este apartado, es importante concienciar a la sociedad de la importancia de continuar con la búsqueda y desarrollo de nuevos antimicrobianos. Esto

puede hacerse mediante búsqueda de nuevas moléculas o mediante la aplicación de medios bioinformáticos que permitan predecir diseño o modificaciones de compuestos para que inhiban de manera eficaz una determinada diana microbiana. Las empresas biotecnológicas juegan un papel vital en este apartado. Sin embargo, en ocasiones, la enorme inversión que se requiere para desarrollar un nuevo fármaco hace que las empresas no se involucren en el desarrollo de nuevos antimicrobianos para tratar enfermedades de baja incidencia. Y no les falta razón, ya que cualquier empresa debe considerar los efectos económicos que tiene para su futura viabilidad establecer cualquier nuevo proyecto. Por ello, la labor de encontrar nuevos fármacos no debe recaer sólo en las empresas farmacéuticas y biotecnológicas y es necesaria la implicación de los gobiernos y de la financiación pública. Desafortunadamente, en las últimas décadas, se está observando una infrafinanciación en este área y es necesario revertir esta situación para afrontar los retos que plantean las enfermedades infecciosas.

En este sentido, una estrategia que está ganando interés en los últimos años es la denominada reposicionamiento de drogas no sometidas a patentes (“off-patent drug repurposing”). Con ello, se pretende identificar nuevas funciones a fármacos ya usados en clínica. Esta estrategia tiene varias ventajas sobre el desarrollo de una nueva molécula, ya que es más barato, y el tiempo necesario para llevarlo a la clínica es más corto.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS: PRESENTE Y FUTURO. ¿A QUE NOS ENFRENTAMOS?

La constante e inevitable exposición a los microorganismos hace que las enfermedades infecciosas vayan a ser un compañero de viaje permanente de la humanidad. Ha sido así desde hace miles de años, y seguirá siendo así en el futuro. Además, hay que entender el aspecto dinámico de estas enfermedades. Cada sociedad, país o región, se enfrenta a diferentes retos, según el estado económico y sanitario del que dispongan. Por ejemplo, hay enfermedades muy asociadas a pobres condiciones sanitarias (como la malaria, tuberculosis y cólera, entre otras). Pero los países más desarrollados y con acceso a la mejor sanidad tienen otros problemas, como infecciones nosocomiales,

resistencias o población más susceptible por envejecimiento u otros factores. De hecho, se da la paradoja de que muchos avances de nuestra medicina (terapias antitumorales e inmunosupresoras, trasplantes, desarrollo de las UCLs, etc) suponen la aparición de una población de riesgo muy significativa a desarrollar determinadas enfermedades infecciosas.

En el contexto de la escritura de este artículo, la pandemia de la COVID19 pone de manifiesto otros retos, que es la aparición de nuevos microorganismos y virus que pueden causar auténticos estragos. Aunque es un hecho poco frecuente, es obvio de que existe un riesgo real de que virus de otras especies puedan mutar y adaptarse al humano. Y desafortunadamente, hemos visto varios ejemplos en las últimas décadas. El VIH tiene su origen en virus que afectan a los primates, y que saltó a los humanos hace justo un siglo, sobre los años 1920-1930. Después tenemos los ejemplos de las variantes de la gripe aviar. De hecho, la gran variabilidad del virus de la gripe, tanto la que afecta a los animales como la de humanos, supone un riesgo constante año tras año, y muchos expertos anticipan que la aparición de una variante que cause una mortalidad anormalmente alta no es más que una cuestión de tiempo. Y no debería pillarnos de sorpresa, ya que ocurrió hace justo también un siglo, con la mal llamada “gripe española” de causó decenas de millones de muertos.

Es inevitable también comentar los ejemplos que nos han proporcionado el SARS (“severe acute respiratory syndrome, causado por el virus SARS-CoV) de 2003 y MERS (middle east respiratory syndrome, causado por el virus MERS-CoV), como anticipo de la gran pandemia de la COVID19 que está azotando nuestra sociedad. Resulta paradójico que los “avisos” previos del SARS y MERS no hayan servido para estar mejor preparados para afrontar la actual situación. Todos ellos tienen su origen en virus de murciélagos. En el caso del SARS y el MERS, han sido capaces de adaptarse a los humanos tras pasar por un huésped intermedio (jinetas y camellos, respectivamente). En el caso del SARS-CoV-2 se han propuesto varios animales intermedio (serpientes, pangolines, visones entre otros) pero todavía se desconoce exactamente como se ha transmitido este virus desde los murciélagos a las personas.

La gran pregunta es cómo podemos predecir y prepararnos frente a eventos como los

producidos por la gripe aviar, SARS, MERS y COVID19. ¿Debemos cambiar algunas de nuestras costumbres, en especial en la interacción con los animales? ¿Deberían llevarse a cabo más experimentos de “ganancia de función”, para investigar que mutaciones son las responsables de estas adaptaciones? ¿Sería aceptable que volviera a afectarnos una gripe parecida a la de 1918? Este debate se acentuó con los dos polémicos artículos en 2012 en los que dos grupos de manera independiente describieron mutaciones en el virus de la gripe aviar que permitían la adaptación y transmisibilidad en modelos de mamíferos (Herfst *et al.*, 2012, Imai *et al.*, 2012). Estos trabajos crearon un debate científico muy intenso que resultó en una moratoria y la interrupción de los experimentos de ganancia de función en 2014. Finalmente, a finales de 2017, el NIH decidió poner fin a esta moratoria y volver a financiar este tipo de proyectos. Aún así, es obvio que los problemas de bioseguridad que se plantean todavía provocan un debate ético. Pero por otra parte, estos experimentos son casi ineludibles, ya que la investigación de los mecanismos moleculares que aumentan la virulencia microbiana ofrece la posibilidad de conocer a que retos nos podemos enfrentar en el futuro.

Hay que tener en cuenta que algunas de estas nuevas enfermedades y otros brotes como fue el caso del Ébola en 2014 se han eliminado y controlado con medidas que no involucran a las vacunas debido al tiempo necesario para desarrollarlas. La pandemia de la COVID19 debería llevar a una reflexión profunda para desarrollar todas las estrategias que nos permitan adelantarnos y evitar los efectos catastróficos que estamos sufriendo en la actualidad.

Una de las grandes preguntas desde un punto de vista evolutivo es como han adquirido determinados microorganismos su capacidad de causar enfermedad. En este sentido, cada vez hay más evidencia que algunos microorganismos han seleccionado ciertos rasgos o fenotipos durante interacciones ambientales que posteriormente les facilitan causar enfermedad en humanos. En otros casos, se debe a la íntima evolución de algunos microorganismos con las personas. Esta es una cuestión de gran interés en estos tiempos, ya que puede contribuir a plantear respuestas a los futuros retos que nos plantean las enfermedades infecciosas.

También es pertinente plantearse si la comunidad científica debería jugar un papel más activo en la toma de decisiones políticas. Múltiples voces han anticipado que una pandemia causada por un virus respiratorio (gripe, coronavirus, etc.) iba a llegar tarde o temprano, ya que era solo una cuestión de mutación y azar. ¿Sería descabellado plantear que determinados comités científicos tuvieran un papel ejecutivo y no solo asesor en los gobiernos?

Además de los ejemplos mencionados hay muchas otras enfermedades infecciosas que se producen por nuestra exposición a animales, plantas e invertebrados. Es bien conocido la cantidad de virus y parásitos que son adquiridos por picaduras de mosquitos. Y hay otros muchos ejemplos de enfermedades infecciosas que adquirimos del ambiente: Fiebre lassa, encefalitis espongiiformes, rabia, zika, ántrax, salmonelosis, tuberculosis, tularemia, criptococosis, aspergilosis, histoplasmosis, dengue, leishmaniasis, toxoplasmosis, triquinosis, y otras muchas. Incluso, microorganismos patógenos en plantas, como *Fusarium* o *Ustilago*, pueden causar también enfermedad en humanos.

Y esto nos lleva a otra reflexión, que es como pueden influir posibles cambios ambientales en el futuro de las enfermedades infecciosas. Desde hace años, se está advirtiendo que el calentamiento global del planeta puede llevar a una selección de microorganismos que pueden causar enfermedad en humanos, principalmente porque pueden adaptarse directamente a la temperatura fisiológica. Pero también cabe plantearse otras preguntas. ¿Es aleatorio que en un plazo tan breve de tiempo en la historia hayamos tenido los episodios de la gripe aviar, SARS, MERS y COVID19 entre otros? ¿Pudiera ser que la tasa de mutación de estos virus y otros microorganismos fuera mayor en las últimas décadas debido al aumento de temperatura, facilitando la aparición de variantes que pueden adaptarse a otros huéspedes? Los murciélagos pasan gran parte de su vida hibernando, sin regular su temperatura corporal, por lo que esta depende del ambiente. Aunque pueda parecer un cambio insignificante, variaciones de uno o dos grados centígrados pueden tener efectos biológicos muy significativos. Por otro lado, la adaptación a mayores tempera-

turas también tiene un coste metabólico que puede influir en la capacidad de adaptarse a nuevos ambientes. Y más allá del calentamiento global, debemos plantearnos como pueden influir otros cambios, tales como la contaminación ambiental y la generación de residuos en el futuro de las enfermedades infecciosas. ¿Podríamos estar seleccionando “supermicroorganismos” resistentes a factores de estrés ambientales, y que por lo tanto, podrían tener mayor capacidad de causar enfermedad?

Aparte de los posibles patógenos que podemos adquirir del ambiente de manera ocasional, no podemos olvidar del riesgo inherente que suponen los microorganismos a los que estamos expuestos todos los días. Aquí también se plantean retos importantes en el futuro. Nuestro sistema inmune debe funcionar durante toda nuestra vida para contener estos retos diarios. ¿Qué consecuencias tiene esta interacción continua a largo plazo? ¿Es posible que la aparición de determinadas enfermedades con la edad esté determinada por la exposición prolongada a microorganismos? ¿Y qué papel juega la microbiota individual en la aparición de otras enfermedades? En este sentido, las estrategias basadas en secuenciación masiva que permiten tener una visión de la microbiota individual de cada persona ofrecen uno de los campos más prometedores en el futuro para entender su relación con predisposición a desarrollar otras enfermedades.

Como conclusiones, la historia nos indica que las enfermedades infecciosas son un riesgo inherente e inevitable a nuestra vida. El futuro es totalmente impredecible. La reciente pandemia de la COVID19 ha demostrado que a pesar de contar con grandes avances, no estamos preparados para poder controlar las enfermedades infecciosas. No es descartable que en unos años (pocos o muchos) suframos una pandemia similar, incluso con una mortalidad mayor que causaría estragos inimaginables. Además, los retos ambientales, la aparición de resistencias, el aumento de edad o de pacientes inmunodeprimidos en determinadas sociedades, o carencias sanitarias en regiones en vías de desarrollo, hacen que las enfermedades infecciosas vayan a seguir siendo un problema inherente en nuestros sistemas sanitarios.

Cualquier estrategia que se plantee en el futuro, debe basarse en:

- 1) Una ciencia rigurosa y de calidad, para lo cual hace falta garantizar financiación e inversión, tanto privada como pública, en investigación;
- 2) Mayor peso de la comunidad científica en la toma de decisiones estratégicas;
- 3) Concienciación de la sociedad en el riesgo constante que suponen las enfermedades infecciosas, más allá de la pandemia que estamos padeciendo hoy en día;
- 4) Análisis crítico de todas las circunstancias que rodean a cada sociedad y que aumentan la susceptibilidad a desarrollar nuevas enfermedades;
- 5) Evaluación de la influencia de cambios ambientales (temperatura, contaminación, liberación de antimicrobianos,

etc) sobre las enfermedades infecciosas (selección de nuevos patógenos, resistencias, etc.);

- 6) (quizás de las más importantes) Fomentar la motivación y el desarrollo de carreras científicas en el campo enfermedades infecciosas entre nuestros jóvenes investigadores, ya que sea cual sea, el futuro es suyo. Sin una masa crítica de jóvenes científicos interesados en los retos que nos plantean los microorganismos, no será posible realizar una investigación de calidad, por lo que es prioritario que las instituciones competentes y gobiernos fomenten la formación y financiación para garantizar carreras investigadoras de calidad en este área.

AGRADECIMIENTOS

O.Z. quiere dar las gracias a todos los compañeros de la JD del GEBMP que han propor-

cionado sus comentarios y críticas, las cuales han contribuido a completar este artículo.

REFERENCIAS

- Bergman A y Casadevall A.** (2010). Mammalian Endothermy Optimally Restricts Fungi and Metabolic Costs. *mBio* 1(5): e00212-10.
- Casadevall A y Pirofski, L.** (2003). The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 1: 17-24.
- Herfst S, Schrauwen E, Linster M et al.** (2012). Airborne Transmission of Influenza A/H5N1 Virus Between Ferrets. *Science* 336: 1534-1541.
- Honda K y Littman D.** (2012). The microbiome in infectious disease and inflammation. *Ann. Rev. Immunol*, 30: 759-795.
- Hosainzadegan H, Khalilov R, Gholizadeh P.** (2020). The necessity to revise Koch's postulates and its application to infectious and non-infectious diseases: a mini-review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 39: 215-218.
- Imai, M., Watanabe, T., Hatta, M. et al.** (2012). Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 486: 420-428.
- Rook G, Bäckhed F, Levin B, McFall-Ngai MJ, McLean AR.** (2017). Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet* 390: 521-30.

Nuevos socios de la SEM

- Ávila Arribas, Marta
- Balmaseda Rubina, Aitor
- Condón Abanto, Santiago
- De Toro Hernando, María
- Fernández Álvarez, Manuela
- García García, Raquel
- García Sanchez, Rosa
- Gil Campillo, Celia
- Jiménez, Irene
- Martín Cabello, Guadalupe
- Melo Possas, Arícia Mara
- Newman Portela, Antonio Martín
- Pastor Martínez, José Antonio
- Sáenz Domínguez, Yolanda
- Tito Tito, José David
- Toft, Chirstina

Altas desde 14/04/2020 hasta 21/09/2020