

El futuro de las enfermedades infecciosas.

The future of infectious diseases.

GORBACH Sherwood²

²Profesor de Salud Comunitaria y Medicina de la Universidad de Tufos, Boston Massachussets, EUA.

El siglo pasado ha sido testigo de muchos triunfos sobre las enfermedades infecciosas tradicionales las cuales han plagado la humanidad desde tiempos remotos. Los agentes causales de la mayoría de los enfermedades infecciosas clásicas han sido descubiertos, por ejemplos viruelas, peste, tuberculosis, lepra, cólera e influenza. Estos descubrimientos asombrosos continúan, y en años recientes hemos descubierto la causa de la enfermedad de los legionarios, colitis pseudomembranosa SIDA. Hemos desarrollado vacunas contra muchas de las pestes previas. Se han obtenido triunfos remarcables, tales como la erradicación de la viruela y el control sobre la difteria, sarampión y polio. El laboratorio de microbiología ahora puede aislar y caracterizar virtualmente todos los patógenos bacterianos y siccóticos, y mucho de los agentes virales conocidos.

Aún así, nosotros como médicos microbiológicos e infectólogos, no nos sentimos confiados. Estamos algo incómodos en relación a nuestro éxito, quizás debido a que sabemos mejor que nadie la historia oculta, las frustraciones continuas, y las decepciones en la guerra contra las enfermedades infecciosas, una guerra que no ha sido ganada y peor aún que puede inclinarse a favor de las fuerzas de los microbios infectantes, en ciertas áreas.

Permítanme reflexionar acerca de nuestras continuas batallas con las fuerzas de la infección. No indagaré excesivamente en el problema del SIDA, debido a que este tema ha recibido tanta atención, que puede hacernos olvidar los otros problemas que enfrentamos diariamente en la práctica clínica.

En el ejercicio de las enfermedades infecciosas me impresiona que sea raro que fallezca un paciente con una infección bacteriana dada, por falta de antibióticos apropiados. Particularmente en los centros docentes con médicos bien entrenados, un régimen antibiótico adecuado se utiliza para tratar casi cualquier patógeno resistente. Uno podría preguntarse: ¿Porqué necesitamos más agentes antimicrobianos?. Creo que hemos llegado al punto donde tenemos en las drogas con que contamos, casi toda la actividad antimicrobiana que es necesaria para tratar las bacterias patógenas que conocemos actualmente.

Por supuesto, nos gustaría tener nuevas drogas antimicrobianas con mejores propiedades farmacocinéticas y menor toxicidad. También buscamos beneficios, como mejor penetración en sitios especiales, como las meninges. Nuevos patógenos emergen sobre

bases regulares en esta nueva versión del purgatorio llamada Unidad de Cuidados Intensivos. Estos microorganismos son mejores bioquímicos que nosotros, y siempre están produciendo nuevas enzimas o proteínas que destruyen o blanquean la actividad de los últimos inventos de la industria farmacéutica. Girando en círculos, estas bacterias resistentes son las responsables del origen de nuevas drogas. Si dirección de esta espiral va hacia la redención i hacia Hades, será motivo de juicio de futuras generaciones.

Muchos de los avances en agentes antimicrobianos están en el campo de los beta-lactámicos. Espera. Esperamos ver en el futuro mejores penems, carbapenems, tienamicinas y monobactámicos, cada uno de los cuales ofrece ciertas ventajas. Las quinolonas también han florecido en años recientes. Hay una meta implícita en el desarrollo de estas nuevas drogas (que yo espero se realice en la nueva década), y es evitar el uso de los aminoglicósidos. Espero ver el momento cuando estas drogas sean presentadas a nuestros estudiantes como interés histórico. En el

Presente, sin embargo, los aminoglocósidos son todavía muy importantes para tratar pacientes, pero nos gustaría tener nuevos agentes que los reemplacen.

Es interesante pensar en el hecho de que no hemos desarrollado una y original clase de antimicrobianos en cerca de 30 años. Tomando a los beta-lacta micos como grupo, y en las manipulaciones hechas, todas las nuevas drogas son congéneres que ya teníamos en los años cincuenta (de hecho en los cuarenta) cuando el beta-lactámico original, la penicilina, fue descubierta. Para 1950, teníamos varios tipos de penicilinas, así como tetraciclina, cloranfenicol, una aminoglicósido (estreptomina), y la isoniazida. En la década siguiente, polimixinas, ácido nalidíxico, nitroimidazoles, polienos y macrólidos fueron descubiertos y al final de los cincuenta, las penicilinas semisintéticas y las cefalosporinas hicieron su aparición. Cada producto comercial en los 30 años pasados, ha sido un refinamiento en la inversión de drogas que comenzó a mediados de los años treinta con el descubrimiento de las sulfonamidas y parecía cesar hacia finales de los cincuenta con las cefalosporinas. Esperamos que haya más inventiva en los nuevos compuestos químicos que vendría de parte de las casa farmacéuticas.

Ciertamente, la resistencia a los antibióticos es un problema potencial, pero no es la razón principal de la muerte por infección bacteriana en nuestros hospitales. Nuestros pacientes está muriendo en gran parte, debido a que las defensas del huésped son incapaces de luchar contra los agentes infectan tes. De hecho, la infección parece persistir a pesar de adecuados niveles de antibióticos. Aún cuando se dan antibióticos apropiados, el huésped es incapaz de tener una respuesta efectiva para matar a los patógenos invasores.

El paciente con neumonía causada por gram-negativos, todavía tiene un riesgo de muerte del 30%, y en el caso de pseudomonas, un 50%, a pesar del tratamiento con 1 ó 2 antibióticos que tienen excelente actividad antimicrobiana y buena penetración tisular. Un aminoglucósido y una penicilina de espectro extendido pueden darse y sin embargo, Pseudomonas y Klebsiella persisten en el espunto y el paciente tiene un curso inexorablemente cuesta abajo.

Tomemos el ejemplo del absceso subfrénico. La mortalidad asociada a esta condición permanece fija en cifras del 30%, más o menos la misma cifra reportada en las descripciones clásicas de hace casi cincuenta años, antes del descubrimiento de los antibióticos. Esta visión frustrante en estos pacientes, obedece actualmente al retardo en el diagnóstico, a menudo causado por uso antibiótico prolongado, y estado nutricional deteriorado del paciente. Hay muchos ejemplos de mortalidad irreducible en el campo de las enfermedades infecciosas a pesar de los avances en terapia antimicrobiana. El 30% de falla en el shock por gram-negativos permanece igual a pesar de los nuevos antibióticos. Los pacientes con neutropenia profunda debido a quimioterapia están en un alto riesgo de infección bacteriana, y su chance de sobrevivir es sobre. El recién nacido con sepsis, el anciano con neumonía neumocócica, hay muchos pacientes que sufren de infección por bacterias patógenas que son sensibles a los antibióticos, y el paciente sucumbe al testarudo microbio, a pesar que el médico usa antimicrobianos apropiados.

El médico conciente, frustrado por la inevitabilidad de la muerte en tales pacientes a menudo expresa un lamento atribuido a un médico de la edad media: ¿Sobrevive a mi como sobrevive a un charlatán? o ¿porqué debo esforzarme en saber más?.

El futuro del desarrollo de las drogas para manejar infecciones debe dirigirse a aumentar más las defensas más que en actividad directa sobre los microorganismos. Tenemos suficiente actividad contra la mayoría de las bacterias patógena. Se han realizado algunos progresos en el campo de las defensas del huésped mediante el uso de formas tradicionales de inmunoterapia, anticuerpos pasivos. Nuevos antisueros han sido producidos para tratar infecciones por citomegalovirus y shock por gram negativos. Con la tecnología de los anticuerpos monoclonales es ahora posible producir grandes cantidades de anticuerpos tipo-específicos los cuales pueden ser usados para tratar formas específicas de infección. Estas tecnologías están en desarrollo en la industria farmacéutica y muchos productos han trazado su camino hacia la práctica clínica.

Considerable progreso se ha hecho en inmunomoduladores. Explotando nuevos conocimientos de las citoquinas, ahora somos capaces de aumentar o inhibir reacciones intermedias a la infección. Así estamos viendo al interferon entrar en el mercado terapéutico, junto con varios tipos de interleukinas y anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral. A partir del desarrollo en la inmunología de los trasplantes, otros inmunomoduladores, tales como la ciclosporina y la FK-506, son usados para tratar infecciones en las cuales las respuestas inmunes es exagerada y lleva a daños en el huésped.

Hay también muchísimo interés en el desarrollo de las vacunas. Las nuevas formulaciones de vacunas la fiebre tifoidea, pertusis y Haemophilus influenzae han sido desarrolladas. Además hay nuevas vacunas para hepatitis A, varicela y rotavirus, las cuales han pasado la fase de investigación. La técnicas de recombinación del DNA son parte importante de este esfuerzo en la producción de nuevas vacunas.

Hasta ahora, la discusión ha estado relacionada con infecciones bacterianas y su tratamiento, pero el hecho es que vemos muchas infecciones causadas por otros tipo de gérmenes para los cuales hay poco agentes terapéuticos. El tratamiento adecuado de las infecciones virales presenta quizás nuestra mayor deficiencia en el momento actual. En la próxima década miraremos atrás a drogas como aciclovir, ganciclovir y AZT, y nos

daremos cuenta cuan primitivas son nuestras drogas antivirales actuales. Nos preguntaremos como pudimos practicar medicina en la década final del siglo xx sin droga antiviral adecuada. Después de todo, los virus son la primera causa de infecciones respiratorias y diarrea, cuales a su vez, son la primera y segunda causa de muerte en el mundo. Conociendo el secreto del genoma viral, y aprendiendo sus sitios de susceptibilidad a los tratamientos antivirales, podemos también desarrollar nuevas terapias para leucemia y linfomas que pueden estar relacionados a los agentes virales. Hasta el momento, estamos en una etapa primitiva del tratamiento de las infecciones virales.

Afirmaciones similares pueden ser hechas en relación a las infecciones micóticas. Al menos, para estas infecciones hay algo establecido, la anfotericina B, pero hay que ser un experto para usar este veneno. La anfotericina B es probablemente la más peligrosa droga de todas las usadas en medicina, incluyendo también a los agentes antineoplásicos. Las drogas antifúngicas del grupo de los azoles ofrece cierta promesa, pero todas son deficientes en un aspecto muy importante como es la incapacidad para tratar infecciones micóticas. Necesitamos de desesperadamente nuevas drogas antimicóticas. La causa más importante de muerte en pacientes que reciben quimioterapia por leucemia y linfoma es la infección micótica. A medida que la terapia inmunosupresora se hace más agresiva para tratar neoplasias y en el campo de los trasplante de órganos, tendremos más infecciones micóticas. Estamos viendo también un aumento de las infecciones por *Cándida* en pacientes quirúrgico quienes han recibido múltiples antibióticos por complicaciones. Más recientemente, pacientes con SIDA sea han sumado con nuevas urgencias para el desarrollo de drogas antimicóticas.

Desafortunadamente, ha habido poco progreso en el desarrollo de nuevas clases de drogas antimicóticas. Los polienos y azoles han ocupado virtualmente el escenario, y hay pocas drogas por venir. Es triste el hecho que las drogas antimicóticas han recibido poca atención por parte de las casa farmacéuticas, y esto representa una oportunidad importante para el futuro desarrollo de drogas.

Estas no son las únicas limitaciones en el tratamiento de las infecciones en el momento actual. Sugeriré la falta de progreso en el área de diagnóstico rápido de laboratorio, lo cual ha limitado seriamente nuestra capacidad para tratar infecciones severas. Tantos microbiólogos como clínicos estamos frustrados de nuestra función de laboratorio, más o menos igual que en época cuando las técnicas de cultivo puro fueron inventados por Robert Koch. Aún estamos limitados al aislamiento de un organismo en una placa o en un caldo cultivo, purificándola, luego probándola en un número de azúcares de otros sistemas. En el momento de que la química clínica ha avanzado increíblemente, la microbiología clínica permanece en la oscuridad. Típicamente, toma de 1 a 3 días hacer un diagnóstico bacteriológico específico. El diagnóstico sexológico es retrospectivo. Los hongos patógenos crecen lentamente, y en muchos casos el diagnóstico de infección diseminada por *Cándida* o *Aspergillus* se hace por autopsia. Aún contando con el mejor de los sistemas, menos del 50% de los casos de aspergilosis pueden ser diagnosticados por cultivo antes de la muerte.

En realidad, casi todos nuestros diagnósticos microbiológicos son retrospectivos, y el reporte final llega días o semanas después que el médico ha asumido el compromiso de

cierta forma de aventura terapéutica. Imaginen si el químico clínico trabajara de esa manera: un paciente diabético se hospitaliza y obtenemos una muestra de sangre para medir glicemia a fin de administrar la dosis de insulina. El laboratorio de química nos informa que por lo menos tomará 24 horas, y quizás 72 horas, obtener el resultado. Como médicos, no podríamos aceptar tal demora debido a que impediría seriamente nuestra capacidad para tratar la diabetes. De hecho, podemos medir la glicemia al lado de la cama del paciente, teniendo los datos instantáneamente para manejar la dosis de insulina de una manera científica. ¿Cuándo será capaz el laboratorio de microbiología de darnos resultados una hora después del ingreso del paciente para que el clínico pueda prescribir drogas de una manera científica?.

El problema principal con el laboratorio microbiológico es que sólo hay la tecnología de cultivo puro. A fin de desarrollar diagnóstico rápido, el laboratorio de microbiología debe convertirse en un laboratorio de microbiología molecular o de bioquímica, en el cual el microorganismo es identificado por una huella específica, tal como la secuencia de ADN, sitios de reacción inmunológica sobre la superficie de la célula, o alguna otra característica que represente una marca única para el organismo. No necesito enumerar a ustedes los progresos que se han hecho en tecnología con probos de ADN y anticuerpos monoclonales, pero la triste verdad es que muy pocas de estas técnicas rápidas han entrado en la medicina clínica.

El retardo en el diagnóstico de laboratorio de infección, ha causado un impacto importante en la prescripción de antibióticos. Muchos de nosotros aprendimos a usar un antibiótico único, y específico (el arma mágica para tratar infecciones). Como estudiantes y residentes en mi época fuimos instruidos a evitar antibióticos de amplio espectro a favor de drogas de espectro reducido.

Pero a través de los años nuestros pacientes han sido más complicados debido al uso extenso de esteroides y drogas antineoplásicas; han sido sometidos a cirugía más extensa; y adquieren infecciones más serias en nuestros hospitales. Han aparecido nuevos patógenos, con nombres impronunciables, a menudo de nichos ecológicos diferentes. En el proceso, nosotros estamos desilusionados con nuestra habilidad para diagnosticar una infección sobre bases clínicas. A medida que nuestros pacientes se hacen más complejos, y sus infecciones son más complicadas, el laboratorio de microbiología no ha avanzado a la misma velocidad de estos cambios en materia de diagnóstico rápido. Nosotros hemos perdido gradualmente nuestras habilidades clínicas, y estamos entrando en un estado de sopor intelectual en el cual el tratamiento con antibióticos de amplio espectro es administrado a la mayoría de los pacientes en el hospital. De hecho, la dirección en el desarrollo de nuevos antibióticos está basada en un abordaje de amplio espectro.

Estamos en las puertas de un cambio revolucionario en el laboratorio de microbiología, el cual resultará en un diagnóstico rápido de la infección. Cuando estos avances se realicen, seremos capaces de identificar patógenos microbianos rápida y específicamente. En ese momento reganaremos nuestra confianza en el diagnóstico de la infección, y volveremos a usar antibióticos de espectro reducido. Si supiéramos rápidamente después de la admisión, por ejemplo, que un paciente tiene ADN neumocócico en su esputo o en sangre podríamos usar penicilina G para el tratamiento.

Además, el diagnóstico rápido de laboratorio nos rescatará de esta carga actual de polifarmacia. Usar combinaciones de antibióticos es casi la regla ahora en pacientes enfermos, aún así es basado en nuestra ignorancia, nuestra frustración y nuestros miedos, no en estadísticas buenas. Nosotros tratamos para lo peor y sin embargo estamos preocupados por lo inesperado. Así tratamos pacientes inmunocomprometidos para la infección por *Pseudomonas*, aún cuando el organismo puede ser relativamente raro en nuestro hospital en particular. En pacientes enfermos, empleamos 2 ó aún 3 drogas antimicrobianas, basados en la falsa noción de sinergismos antimicrobiano, que ha sido probado sólo en determinadas situaciones. En otras circunstancias tratamos el enterococo en condiciones en que es raramente patógeno, como en infecciones intraabdominales, donde simples drogas, o aún 2 drogas sin actividad contra el enterococo tiene éxito remarcable. Aún así, el enterococo tiene el respeto y miedo de nuestros colegas, y la ampicilina es incluida en estos regímenes de tratamiento sin eficacia probada. Estamos atrapados en el sofismo de una pregunta incontestable: ¿Qué pasa si el organismo está presente? Solo podemos ser rescatados de esta carga de uso excesivo de antibióticos y polifarmacia por diagnóstico de laboratorio específico y oportuno de los organismos infectantes.

El problema no es meramente retardo del diagnóstico de laboratorio, sino que va más allá, a nuestra incapacidad aún de reconocer los patógenos de varias enfermedades. Déjenme examinar el problema en relación al diagnóstico de la diarrea aguda infecciosa.

De los pacientes que acuden al médico por síntomas de diarrea, menos del 20% tienen un patógeno específico identificado en las heces. En grandes brotes de diarrea en las cuales mucha gente está afectada, sólo se aísla patógenos en 25% de estas epidemias. Aún cuando el paciente es hospitalizado por episodio severo de diarrea, la causa de infección se identifica en menos de la mitad de los casos. La razón de esto es que muchos casos de diarrea aguda son causados por agentes virales que no son actualmente identificados. El único patógeno viral que puede ser diagnosticado fácilmente en las heces es el rotavirus. Este es un importante patógeno en niños hasta la edad de 2 años, pero es una causa rara de diarrea en niños mayores y adultos. Los enterovirus, que pueden ser cultivados de las heces, aunque difícilmente, son raras causas de diarrea. Los virus pequeños de 27 nanómetros, agrupados como agente Norwalk y virus relacionados, no crecen en cultivos y su identificación se hace en laboratorios muy especializados. Otros agentes como los coronavirus, calicivirus y astrovirus, son identificados en heces por microscopía electrónica sólo con gran dificultad, y su incidencia verdadera no es conocida. Aún cuando todos los virus conocidos se busquen en casos de diarrea aguda, aún serán la causa de un pequeño número de ellas, y es claro que muchos otros agentes virales están esperando para ser descubiertos en las misteriosas heces.

El mismo análisis puede hacerse para infecciones de vías respiratorias, la mayoría de las cuales son causadas por virus y otros agentes que no han sido descubiertos. Los casos clásicos de neumonía por neumococo, hemofilus, o estafilococo son minoría. Aún cuando la adición del micoplasma, clamidia o legionela, dejamos fuera la mitad de los casos de neumonías de las comunidad que no pueden ser diagnosticados. En neumonías nosocomiales la situación es al revés con un exceso de patógenos potenciales en el esputo,

pero la especificidad en el diagnóstico no es buena. En la unidad de cuidado intensivo, por ejemplo, somos incapaces de identificar la causa específica de neumonías a menos que tenga un cultivo positivo de la sangre, líquido pleural o punción pulmonar. El diagnóstico microbiológico de neumonía por cultivo de esputo o aspirado endotraqueal es a menudo imposible debido a multiplicidad de bacterias aisladas. La mayoría de estos organismos son de hecho contaminantes de la orofaringe o del estómago. No es claro cual, si alguno de los organismos es el causante de la neumonía. Bajo estas circunstancias, es lógico suponer que el médico cuando está ante la presencia de una neumonía en la clínica o en el hospital, a menudo recurre a antibióticos de amplio espectro a fin de tratar todos los posibles patógenos. La situación sólo puede ser remediada expandiendo nuestros conocimientos de agentes causales de infecciones respiratorias y mejorando nuestra habilidad para diagnosticar estos organismos de una manera rápida de forma que la información pueda ser usada a tiempo por el clínico.

Mientras hay problemas en el área de diagnóstico y terapia, hay manchas brillantes en el futuro de nuestra profesión. Es verdad que muchos humanos en este planeta aún mueren de enfermedades infecciosas que son prevenibles o curables mediante drogas actuales. Particularmente en países en desarrollo, los niños son víctimas de sarampión y polio los cuales se pueden prevenir con vacunas; o diarreas o malnutrición, que pueden ser controladas mediante saneamiento ambiental y distribución de alimentos. Progresos considerables se han hecho para controlar esas formas tradicionales de infección aplicando vacunas y terapias disponibles actualmente. Nuevos retos han emergido en las formas de SIDA y organismos resistentes. Nos entusiasma ver muchos médicos jóvenes y científicos de laboratorio que son devotos a las campañas continuas contra la infección. Nuestra profesión también ha desarrollado una mejor apreciación por esfuerzos científicos interdisciplinarios. De esta forma, los frutos del descubrimiento del laboratorio pueden extenderse a la clínica a fin de combatir las enfermedades infecciosas.

Es importante en el futuro, pensar más allá del desarrollo de antibióticos debido a que los problemas de las infecciones en la era moderna son mucho más complejos. Necesitamos más investigación para descubrir nuevos microorganismos. Necesitamos mejorar técnicas de diagnóstico rápido y sobre todo, necesitamos considerar aumentar las defensas del huésped como parte del diseño total para tratar infecciones.

Los médicos microbiológicos e infectólogos están inmersos en las batallas más excitantes de la vida, jugando por los mayores honores, contra adversarios más severos. Requeriremos nuevas drogas, ciencia inspirada de laboratorio, y terapias inmunológicas creativas en la guerra contra estos incansables microbios que continúan atacando a nuestros pacientes, nuestros amigos y nuestras familias, contaminando el aire que respiramos, en insectos y otras criaturas, en nuestra comida y bebida, y aún en nuestro amor.