



BRUCE

«No creo que la fármaco-resistencia provoque un apocalipsis inminente por la propagación sin control de enfermedades infecciosas»

Bruce Levin entrevistado por Andres Moya y Fernando Barquero

Bruce Levin es catedrático de Biología en la Emory University (Atlanta, EEUU). Cuenta con una amplísima trayectoria de docencia e investigación, así como de publicaciones científicas en los campos de la genética, la biología de poblaciones, evolución y ecología, biología computacional, etc. Actualmente desarrolla un programa sobre dinámica de poblaciones y tratamiento antibiótico. Es un experto mundial en epidemias y agentes patógenos, epidemiología, infecciones e interacción con el medio ambiente. Bruce Levin lleva a cabo tanto trabajo experimental de laboratorio como estudios teóricos y desarrolla nuevas metodologías a partir de modelos de simulación para el análisis dinámico de las epidemias. Una voz sumamente autorizada que nos ayuda a esclarecer algunas cuestiones de gran repercusión pública.

¿Podría hablarnos de su formación e intereses académicos?

Mi formación, intereses y pasión giran en torno a la biología evolutiva y de biología de poblaciones. Desde mis inicios universitarios hace más de 50 años, vengo estudiando los factores que regulan las densidades de las poblaciones de organismos y determinan la estructura de sus comunidades, y la manera en que la selección natural y la que no lo es tanto (es decir, la de mediación humana) y el azar contribuyen a la evolución de los organismos vivos.

Habla de «organismos» en general, pero ¿cuáles le interesan y estudia en particular?

Si bien inicialmente me interesaban e investigaba las poblaciones animales, incluidas las humanas, he dedicado la mayor parte de mi carrera a estudiar la biología de poblaciones y la evolución de las bacterias y sus virus (bacteriófagos).

¿Por qué bacterias y no organismos superiores?

La respuesta a esa pregunta puede resumirse con el único consejo que mi hija Petra (una excelente bióloga molecular que trabaja con bacterias) ha aceptado de mí: «Los eucariotas son perfectos para acostarse con ellos, pero ni se te ocurra utilizarlos para investigar». Con las bacterias es posible analizar empíricamente los procesos dinámicos de las poblaciones y estudiar la evolución en tiempo real y todo ello en condiciones sumamente controladas. No es necesario recurrir a los «cuentos» por los que la biología evolutiva tiene la mala fama que a veces se merece. Es más, para mis experimentos tengo acceso a un conjunto de herramientas extraordinarias que los microbiólogos, los genetistas microbianos y los biólogos moleculares, y también los epidemiólogos, han ido recopilando en los últimos 130 años.

Además de los estudios experimentales, gran parte de su investigación, y la de sus estudiantes e investigadores ya doctorados, ha sido teórica con modelos matemáticos e informatizados de simulación. ¿Por qué?

Parafraseando un dicho de Robert Frost, el poeta estadounidense, sobre poemas sin rima: «Estudiar la biología evolutiva y de poblaciones sin modelos matemáticos e informatizados de simulación es como jugar al tenis sin red o marcas en la pista». La dinámica de poblaciones y los procesos evolutivos son cuantitativos. Por ello los modelos matemáticos e informatizados de simulación ofrecen una forma de describir, comunicar y, en una situación ideal, entender tales procesos, en particular las epidemias. Y lo que es más importante, permiten generar hipótesis para experimentos, interpretar los resultados de esos experimentos y ampliar las deducciones derivadas de los estudios experimentales. Los modelos matemáticos e informatizados de simulación utilizados en la biología evolutiva y de poblaciones son comparables a los modelos de estructura molecular y los dibujos que utilizan los biólogos moleculares. El ADN en realidad no son hélices unidas por hexágonos de colores vivos. El operón lactosa en realidad no es una línea marcada con las letras O, I, Z, Y y A en proceso de ser devorada por el represor «comecocos». Todas nuestras representaciones, incluyendo nuestro lenguaje, no dejan de ser modelos con los que queremos aprehender y hacer consciente la realidad.

¿El objetivo de sus investigaciones es generar modelos matemáticos e informatizados de simulación que se ajusten a los datos?

En absoluto. Como dijo una vez con evidente ironía el estadístico George Box: «Todos los modelos son erróneos, aunque algunos son útiles». Tal como yo lo veo, los modelos matemáticos e informatizados de simulación son especialmente útiles cuando no se ajustan a los datos. Ello significa que nuestras ideas iniciales sobre los mecanismos estudiados que controlan el fenómeno evolutivo y dinámico de las poblaciones (como una amenaza epidémica concreta) son incorrectas, que se han pasado por alto procesos importantes que influyen. Al modificar los modelos para que otros procesos se ajusten mejor, se pueden identificar esos otros mecanismos y comprobar empíricamente su existencia y su contribución al fenómeno objeto de estudio. El peligro está en que los modelos iniciales se ajusten a los datos, porque entonces paramos. Y puede que se ajusten por una razón equivocada.

La biología evolutiva y de poblaciones es una disciplina académica. ¿Es su estudio útil para el mundo real, como en el caso del estudio de las epidemias?

Yo creo que sí. Las epidemias de enfermedades infecciosas son procesos evolutivos y de poblaciones. Comprender esos procesos es fundamental para la concepción racional (por oposición a empírica) de medidas destinadas a prevenir y tratar las infecciones en las personas, los animales domésticos y las plantas, y entender e, idealmente, controlar los factores que provocan las epidemias de infecciones en los seres humanos, los animales domésticos y las plantas.

Los tratamientos con antibióticos y la resistencia a estos son un buen ejemplo de lo que quiero decir. Los antibióticos se utilizan para prevenir el crecimiento y propagación de poblaciones bacterianas en personas y animales infectados. De hecho, algunos antibióticos se utilizan para impedir la aparición de epidemias bacterianas (como la meningitis) o de endemias (como el tracoma). Para utilizarlos del mejor modo posible con ese fin es imprescindible comprender cómo responden las poblaciones bacterianas a esos fármacos y la contribución de las poblaciones de células fagocitarias y de otros tipos de respuesta del sistema inmunitario al control de las infecciones. Puesto que los antibióticos inhiben el crecimiento y matan a las bacterias, no es en absoluto sorprendente que sean una fuerza selectiva y que el resultado de sus aplicaciones clínicas y de otro tipo haya sido la aparición y propagación de la resistencia. Para encontrar formas de controlar y preferiblemente prevenir el aumento y la propagación de la resistencia a los antibióticos es necesario entender los procesos evolutivos y poblacionales que provocan ese cambio.

Usted tiene formación de biólogo evolutivo y de poblaciones en el ámbito académico, ¿esas aplicaciones prácticas, del mundo real, de su disciplina influyen en los temas que elige para sus investigaciones?

Por supuesto que influyen. En los últimos 30 años hemos dedicado una parte creciente de nuestras investigaciones a estudios de la dinámica de poblaciones, la evolución y epidemiología de las enfermedades infecciosas, los tratamientos con antibióticos y la resistencia a los antibióticos. Si bien aún trabajamos en asuntos puramente académicos (¿muy estimados?) en apariencia —algunos de los temas son tan sustanciosos que es difícil abandonarlos— la mayor parte de nuestras investigaciones están dedicadas a estudios teóricos y experimentales del tratamiento con antibióticos y la resistencia a estos y a establecer modelos de la epidemiología de la resistencia. Ahora bien, nuestros modelos pueden por lo general aplicarse con relativamente pocos cambios al estudio de las epidemias.

Usted es biólogo en un departamento universitario y la biología de poblaciones y evolutiva y los modelos matemáticos son temas y métodos mal conocidos y poco apreciados por los médicos, investigadores farmacéuticos o epidemiólogos que participan en la aplicación, desarrollo y normas de uso de los antibióticos. ¿Cómo elige temas de investigación pertinentes para ellos y les comunica los resultados de sus estudios?

Puedo darle una respuesta breve pero precisa: colaborando con un científico brillante y sabio que se dedique a la aplicación clínica de antibióticos y que entienda el mundo real de las enfermedades infecciosas, el desarrollo de los antibióticos y su uso, y sepa apreciar y entender la biología evolutiva. Estoy hablando de Fernando Baquero.

Hay quien dice que pronto veremos el fin de la era de los antibióticos por la evolución y propagación de patógenos resistentes a los agentes antimicrobianos que utilizamos para controlarlos. Como biólogo evolutivo, ¿está de acuerdo con esta visión apocalíptica de la epidemiología?

Además de biólogo evolutivo también soy optimista, y por ello no estoy de acuerdo con esa visión, y ciertamente no creo que la fármaco-resistencia provoque un apocalipsis inminente por la propagación sin control de enfermedades infecciosas. Ciertamente, no preveo que las frecuencias de bacterias patógenas resistentes y ultrarresistentes que han evolucionado en los últimos 60 años descendan rápidamente, si es que llegan a descender, aun cuando dejáramos de utilizar por completo antibióticos, cosa que no podemos hacer ni haremos.

Probablemente, lo mejor que podemos conseguir con un uso más prudente de esos medicamentos es ralentizar la velocidad de evolución y propagación de los patógenos resistentes a su acción. Si las iniciativas actuales de desarrollar antibióticos con nuevas metas son fructíferas, ganaremos tiempo en la carrera armamentística entre tecnología y evolución microbiana. Cabe incluso la posibilidad de que desarrollemos regímenes de tratamiento que no provoquen resistencia. Por ejemplo, la mayor parte de la morbilidad y mortalidad de las infecciones puede atribuirse a la respuesta del sistema inmunológico del anfitrión y la respuesta excesiva a las infecciones y su producto, por ejemplo septicemia, meningitis, gripe... Si se establecen métodos para controlar la respuesta inmunológica y la respuesta excesiva, no solo podremos prevenir la mortalidad y reducir la morbilidad de las infecciones, sino que lo haremos sin que los patógenos que provocan la infección manifiesten resistencia en esas intervenciones. El SIDA es un buen ejemplo de lo que pueden conseguir la ciencia y la tecnología y la voluntad de invertir en un proyecto. Para las personas seropositivas que han tenido acceso a los fármacos desarrollados en los últimos 20 años, el SIDA es una enfermedad crónica cuyos síntomas pueden controlarse; ya no es la sentencia de muerte que fue y que todavía es en demasiadas partes del mundo.

Vale la pena también destacar que del enorme incremento en la esperanza de vida logrado durante el siglo xx bien poco puede atribuirse a la intervención médica, en todo caso mucho menos de lo que creemos. Si bien ese incremento en la esperanza de vida se debe mayoritariamente al descenso de la mortalidad por las enfermedades infecciosas, especialmente en los niños, la mayor parte del descenso ocurrió mucho antes de la era de los antibióticos. El enorme aumento en la esperanza de vida de los seres humanos puede atribuirse casi por completo a mejoras en la nutrición, saneamiento, vacunación y otras medidas de orden público, no a la intervención médica. Mientras podamos mantener y mejorar la infraestructura nutricional y de salud pública de las poblaciones, no se producirá un apocalipsis planetario por la propagación descontroladas de las enfermedades infecciosas.

Con ello no quiero decir que la propagación sin control de patógenos resistentes a los antibióticos no vaya a tener repercusiones graves en la salud y el bienestar humanos. La gran mayoría de los antibióticos se utilizan (debida o indebidamente) para el tratamiento de infecciones no letales que normalmente desaparecen. Sin antibióticos, la magnitud y morbilidad de esas infecciones, y el dolor y sufrimiento que provocan, se incrementarán. También aumentaría la mortalidad por infecciones potencialmente letales resultantes de traumatismos y otras causas, un problema grave en este mundo de guerras civiles y terrorismo prevalentes y en aumento. Lo mismo sucedería con las infecciones hospitalarias adquiridas durante intervenciones quirúrgicas y de otro tipo, así como las debidas a tratamientos que debilitan el sistema inmunitario, como la quimioterapia contra el cáncer.

La historia de las epidemias es tan antigua como la de la humanidad. ¿Podría ser que veamos, en un futuro próximo, un día en el que no habrá epidemias?

No creo que debamos esperar que algún día la humanidad no tenga que afrontar brotes epidémicos de nuevas enfermedades infecciosas (emergentes) o de enfermedades que ya hemos padecido en el pasado y que vuelven a surgir. También supongo que algunas de esas enfermedades infecciosas nuevas o que reaparecen afectarán a un número suficiente de personas, de modo que podrá considerarse una epidemia y se propagará por todo el mundo, con lo que adquirirá categoría de pandemia. Los microbios que provocan las enfermedades epidémicas evolucionan continuamente y lo hacen a una velocidad muy superior a la nuestra.

¿Cuáles son los requisitos para que aparezca una epidemia, especialmente la epidemia de un agente infeccioso?

Los requisitos mínimos para una epidemia son: una población huésped susceptible y que las tasas de transmisión del agente infeccioso sean suficientes para que el número de infecciones secundarias sea superior a la unidad. En esas condiciones, el número de huéspedes infectados aumentará y el agente infeccioso se establecerá en esa población huésped. Que la frecuencia de los huéspedes infectados aumente a proporciones «epidémicas» dependerá de los criterios utilizados para definir una epidemia: 1%, 10%... de la población infectada. Al menos en teoría, los agentes infecciosos pueden llegar a ser endémicos y reducir e incluso regular las densidades de la población huésped.

Se considera que los agentes infecciosos (la peste bubónica, la gripe, el VIH, el virus de la hepatitis C, el virus del ébola, etc.) son entidades prototípicas que provocan epidemias, pero ¿son las únicas? ¿Qué otro tipo de epidemias deberían preocuparnos también?

Conocemos la peste bubónica y la gripe desde hace tiempo. Aunque es muy posible que haya habido infecciones esporádicas que no han recibido ningún reconocimiento, algunos de los agentes «prototípicos» citados son nuevos para la humanidad, como los agentes etiológicos de enfermedades epidémicas como el VIH y el ébola. En los últimos 30 años además nos hemos encontrado con otras enfermedades aparentemente nuevas, como la enfermedad de Lyme, el dengue, la fiebre del Nilo Occidental y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), algunos de cuyos agentes, como el virus del dengue, podrían desencadenar epidemias en gran parte del mundo. Podemos ciertamente contar con que habrá otra pandemia de gripe en un futuro no muy lejano. Además de decir que ciertamen-

te deberíamos prever epidemias por agentes infecciosos reconocidos actualmente, además de por agentes aún por reconocer, no creo que podamos predecir la próxima epidemia de un patógeno nuevo o que reaparezca.

¿Qué factores (ambientales, geográficos, de salud pública) hay en torno a una epidemia? ¿Hay epidemias ya relegadas a los países subdesarrollados?

La mayoría, si no todos los agentes infecciosos responsables de epidemias humanas, han sido endémicos en animales domésticos o salvajes y se transmitieron a los humanos. Como consecuencia de densidades más elevadas, y determinadas condiciones ambientales, sociales y políticas, esos agentes pueden llegar a establecerse y propagarse entre las poblaciones humanas. Esos agentes infecciosos pueden o no haber exigido cambios genéticos para adaptarse a la replicación y transmisión entre humanos. No hay razón alguna para creer que el reservorio animal de agentes infecciosos capaz de transmitirse a los seres humanos y replicarse en ellos se haya agotado o que cuando se transmiten, las condiciones ambientales, sociales y políticas de densidad que permiten su establecimiento y propagación entre las poblaciones humanas ya no existan.

Más bien, puesto que la población humana crece e invade las poblaciones animales portadoras de agentes infecciosos capaces de infectar a los humanos, puede que los incidentes de transmisión a partir de fuentes animales se produzcan a un ritmo más acelerado. Es más, con el calentamiento global puede muy bien ocurrir que las poblaciones animales estén desplazándose y entrando en zonas con alta densidad de población. Gracias a la creciente densidad de la población humana y a las interrupciones en saneamiento y en la infraestructura social y de salud pública a causa de las guerras y los disturbios civiles, las condiciones para el establecimiento y propagación de agentes infecciosos recientemente adquiridos serán más prevalentes.

El reciente brote epidémico del ébola y la anterior epidemia de cólera se dieron en países muy subdesarrollados, respectivamente en África occidental y Haití. Parecería que las condiciones para el establecimiento de nuevos patógenos es superior en los países subdesarrollados en parte por la escasez relativa de recursos para saneamiento o la potabilización del agua, y porque las infraestructuras de salud pública son inadecuadas, pero también porque son más susceptibles de verse afectadas por las guerras y los disturbios civiles.

¿Qué clase de políticas necesitamos para hacer frente a epidemias?

Las políticas están muy bien, pero la riqueza (léase el dinero) es sin lugar a dudas el factor más importantes y necesario para luchar contra las enfermedades

epidémicas. En el siglo XIX la malaria, la fiebre amarilla, el cólera y otras infecciones que se transmitían por el agua eran importantes fuentes de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos. Y creo, que, posiblemente con la excepción de la fiebre amarilla, lo mismo era cierto para Europa. La Revolución Industrial y el consiguiente incremento en la riqueza de las naciones industrializadas hizo posible drenar pantanos, construir alcantarillados e instalaciones de tratamiento de aguas y, con la agricultura mecanizada, mejorar la nutrición en general.

Actualmente tenemos la capacidad de sintetizar algunos agentes infecciosos. ¿Ve algún problema en estudiar de nuevo esos agentes infecciosos que en el pasado han desatado efectos tan devastadores en la humanidad?

El problema que veo es la posibilidad de generar patógenos epidémicos y de que salgan accidentalmente de los confines del laboratorio. Actualmente se debate esta cuestión con respecto a la investigación con los virus de la gripe. Marc Lipsitch, un brillante colega a quien deberían ustedes entrevistar en el futuro sobre estas cuestiones, ha desempeñado una función importante en este debate. Echen un vistazo a estas páginas:

<<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/41263/title/Moratorium-on-Gain-of-Function-Research/>>;

< <https://www.youtube.com/watch?v=d5fe7KEkwQM>>.

Aunque puede que la respuesta sea compleja, ¿cuál es la mejor estrategia para prevenir un brote epidémico?

Deberíamos hacer todo lo posible por controlar densidades susceptibles de poblaciones, mejorar la nutrición y la infraestructura del alcantarillado y de tratamiento de aguas, analizar los alimentos para detectar si transportan agentes infecciosos, drenar zonas pantanosas y limpiar otros criaderos de insectos y otros vectores de enfermedades infecciosas. También deberíamos mantenernos alerta y efectuar un seguimiento de la población para detectar infecciones nuevas y aumentos destacados en la incidencia de enfermedades infecciosas reconocidas.

Traducción de P.A.