

IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN INFECTOLÓGICA EN LA SALUD Y EL BIENESTAR DEL SER HUMANO

IMPACT OF INFECTIOUS DISEASE RESEARCH IN THE HEALTH AND WELFARE OF HUMAN BEING

DR. MIGUEL O'RYAN G. (1), DR. MAURICIO FARFÁN U. (2)

1. Profesor Titular, Director de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2. Profesor Asistente, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: moryan@med.uchile.cl

RESUMEN

La prolongación de la vida, así como el avance en su calidad, acaecido de manera formidable durante las últimas décadas se debe en gran parte al control de las enfermedades infecciosas. Este control se ha logrado en buena parte gracias al progreso de la investigación biomédica, a estas alturas más que centenaria, fruto del esfuerzo de miles de investigadores que han aportado sus "granos de arena", generando una sumatoria de nuevo conocimiento. En determinadas ocasiones el conocimiento generado permite una especie de "salto cuántico" o "breakthroughs" con un impacto rápido y evidente en la disminución de la mortalidad y/o morbilidad. Esta es una revisión no sistemática basada en la reflexión personal, con los sesgos que esta conlleva, sobre los hitos en la investigación infectológica reciente que han impactado en la salud humana y lo que podría esperarse en el futuro cercano. Al final se incluye literatura recomendada que profundiza varios de los tópicos presentados.

Palabras clave: Investigación, Enfermedades infecciosas, Impacto en salud

SUMMARY

The increase in lifespan together with an improved quality of life during the past decades has been formidable and due in a large part to the control of infectious disease. This control has been made possible through the efforts of thousands of infectious disease related researchers whom have contributed their "grain of salt"; the sum of which has created significant

new knowledge and progress in the field. In certain instances this knowledge allows significant breakthroughs with rapid and obvious impact on the reduction of mortality and/or morbidity. This is a non-systematic review based on personal reflection, with the biases that this entails, on relatively recent infectious disease research milestones that have had a significant impact in human health and what can be envisioned for the near future. Recommended literature that further explores some of the topics discussed is included.

Key words: Research, Infectious disease, Health impact, breakthroughs

CONOCIENDO AL ENEMIGO

En el consabido paralelo que se hace entre una "guerra entre humanos" y "la guerra del humano contra las enfermedades infecciosas", se argumenta con frecuencia y razonable lógica, que resulta fundamental para el éxito de ambos conocer al "enemigo" con el máximo detalle posible y disponer de armas efectivas y seguras para vencerlo. Si se logra prevenir la guerra cuanto mejor. Esta comparación permite identificar en forma simple tres grandes áreas de investigación que han permitido el control de las enfermedades infecciosas: el conocimiento de los microorganismos, el desarrollo de antimicrobianos y el desarrollo de vacunas.

Los descubrimientos asociados a las técnicas de cultivo y la microscopía de luz que permitieron avanzar hacia una identificación relativamente precoz de las bacterias causantes de enfermedad aguda, resultaron claves para la selección oportuna y apropiada de antimicrobianos, un paso crítico para la terapia efectiva y precoz contra infecciones que ha

permitido salvar innumerables vidas humanas. Los avances de la microscopía electrónica permitieron la visualización e identificación de los virus, demasiado pequeños para ser visualizados con microscopía óptica, representando un paso fundamental para el desarrollo de estrategias dirigidas hacia su prevención y control. Los ejemplos de virus asociados a una alta mortalidad histórica son muchos: los virus polio, sarampión, influenza, rabia, inmunodeficiencia humana, rotavirus, por mencionar sólo algunos, los cuales hoy se conocen estructuralmente en detalle, incluyendo en menor medida, la relación funcional entre sus estructuras y el hospedero. Este conocimiento ha permitido controlar y reducir estas enfermedades infecciosas en forma significativa, salvando millones de vidas, especialmente en los grupos etarios más precoces.

Avanzando en este conocimiento del “enemigo” un salto cuántico fue la secuenciación del primer genoma completo de una bacteria, *Haemophilus influenzae* en el año 1995, lo que podría equipararse con la llegada del hombre a la luna considerando el largo recorrido para lograr ambos objetivos, así como las proyecciones pluripotenciales que ambos logros representaron. Del estudio y manipulación positiva del genoma, denominado genómica, se ha avanzado a la expresión y función de las proteínas codificadas en el genoma, denominada proteómica. Este conocimiento ha permitido, por ejemplo, la síntesis de proteínas específicas en sistemas biológicos artificiales (verdaderas máquinas de síntesis de proteínas) para la producción a gran escala de proteínas importantes para el tratamiento de enfermedades, como es el caso de la insulina. Los avances de la genómica y proteómica en infectología han permitido identificar proteínas estructurales y funcionales fundamentales para la sobrevivencia y/o patogénesis de los microorganismos, así como el descubrimiento y posterior confirmación de nuevos agentes infecciosos como los priones, el agente proteico causante de las encefalopatías espongiiformes. De igual forma, el impulso de la genómica y proteómica ha permitido el desarrollo de técnicas moleculares basadas en detección de genes y/o proteínas para el diagnóstico rápido de patógenos, el diseño de nuevas estrategias terapéuticas basado en moléculas contra blancos específicos en diferentes microorganismos, así como también la detección de biomarcadores que permiten implementar terapias más selectivas y eficientes. De esta manera, en forma casi imperceptible, hemos ido ampliando nuestro arsenal diagnóstico y terapéutico así como sofisticando nuestras estrategias para afrontar al “enemigo”, cada vez más al descubierto con nuestros avances y por ende, susceptible de ser combatido en forma más eficaz ¡aunque lejos de ser vencido!

PREVENCIÓN A TRAVÉS DE VACUNACIÓN: UNO DE LOS AVANCES MÁS SIGNIFICATIVOS

Uno de los hitos más importantes en la investigación infectológica corresponde al desarrollo de vacunas, debido a su impacto en la reducción de enfermedades infecciosas altamente letales. La vacunología ha sido particularmente beneficiada con los avances de la genómica y proteómica, y hoy decenas de millones de niños reciben anualmente vacunas proteicas sintetizadas como la vacuna hepatitis B, primer exponente de esta nueva estrategia molecular. La síntesis de proteínas inmunógenas relevantes, derivada del conocimiento genómico del microorganismo, englobado en

lo que hoy se denomina “vacunología reversa”, permitió el reciente licenciamiento de la vacuna contra meningococo B. Esta vacuna, anhelada por muchas regiones del mundo, es un avance significativo que se suma a las vacunas basadas en polisacáridos capsulares conjugadas con proteínas “carriers”, estrategias formidables que están permitiendo controlar la mayoría de los microorganismos invasores de la niñez: *Haemophilus influenzae B*, *Streptococcus pneumoniae* (que al día de hoy incluyen 10 y 13 serotipos) y *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, Y, W. Con la vacuna proteica contra el meningococo B se completa el arsenal que en su conjunto puede ofrecer actualmente protección contra los tres microorganismos invasores principales de la niñez (19 microorganismos en propiedad ya que cada serotipo/serogrupo dentro de una especie bacteriana es un microorganismo diferente). El futuro de la vacunología reversa se avizora prometedor para nuevos agentes como *Streptococcus agalactae*, agente causante de sepsis neonatal. Las vacunas virales más destacadas que han superado la valla del licenciamiento durante la última década son las vacunas contra el virus papiloma al cual nos referiremos más abajo, y contra el rotavirus. El desarrollo de vacunas contra el rotavirus demoró más de 25 años y el licenciamiento de dos vacunas, con eficacia y seguridad demostrada, acaecido en el año 2006 luego de un largo camino de altos y bajos, está teniendo un impacto significativo en disminuir la morbimortalidad por diarrea aguda a nivel mundial. La investigación clínica que se requirió para cada vacuna, el reclutamiento de más de 60 mil niños, en ensayos clínicos monumentales para descartar una asociación significativa con invaginación intestinal, además de demostrar eficacia significativa, han sido reconocidos como grandes avances para la medicina mundial.

NUEVAS ARMAS PARA EL COMBATE

El incremento del arsenal terapéutico ha sido lento durante las últimas dos décadas en lo que se refiere a antibióticos y es muy probable que este escenario no cambie en un futuro cercano. Lo más destacable se refiere a las “nuevas formas” de utilizar los antimicrobianos existentes, incorporando los conceptos de farmacodinamia, farmacocinética y farmacogenómica de una manera más proactiva en la medicina hospitalaria diaria. De esta manera y apoyado en protocolos de investigación rigurosos, se ha avanzado hacia una terapia “hecha a la medida” para el paciente, incorporando la medición de niveles sanguíneos de fármacos y terapias con infusión continua o prolongada, lo cual permite optimizar niveles terapéuticos y minimizar la toxicidad asociada a los antimicrobianos. El avance de las terapias antivirales ha sido lo más notable en las últimas décadas.

La infección por VIH ha pasado de ser una enfermedad altamente letal a una enfermedad crónica sustentada en la administración precoz de múltiples fármacos antivirales, diseñadas sintéticamente según el conocimiento adquirido sobre la conformación y el funcionamiento de las estructuras proteicas y nucleotídicas del virus. Estudios clínicos formidables han permitido demostrar la alta efectividad de terapias preventivas con esquemas cortos cuando se aplica precozmente a grupos de riesgo como neonatos hijos de madres infectadas o parejas sexuales de personas infectadas. La necesidad de una vacuna, un anhelo buscado sin éxito por cientos de investigadores, pudo ser mitigado con la estrategia de tratamiento an-

tiviral precoz, combinado y crónico. Otro ejemplo de avance notable es el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis C, en donde la incorporación de la terapia antiviral combinada con inmunomoduladores, como el interferón gamma, ha permitido aumentar la sobrevida de estos pacientes que sin tratamiento, avanzaban hacia una cirrosis o carcinoma hepatocelular en una importante proporción.

A lo anterior, se agrega los avances en el arsenal terapéutico contra infecciones virales por Citomegalovirus y Adenovirus, importantes causales de muerte en personas que han logrado sobrevivir a intensos esquemas inmunosupresores requeridos paradójicamente para permitirles sobrevivir a un cáncer y/o aceptar un trasplante de órgano. En estos mismos grupos de sujetos inmunocomprometidos, los avances en tratamiento antimicrobóticos, basados en investigaciones de nuevos fármacos y nuevos esquemas terapéuticos, han permitido tratar infecciones fúngicas altamente letales por hongos del género *Aspergillus* y *Mucor* con mejores posibilidades de sobrevida gracias a un tratamiento eficaz contra un hongo específico y con una menor toxicidad para el paciente.

La terapia antiviral basada en anticuerpos monoclonales fue un "salto" quizás no cuántico, pero sí muy significativo, en el control de la infección por virus sincicial respiratorio, uno de los grandes responsable de la muerte de lactantes pequeños en todo el mundo. La aplicación de este tipo de terapia para el tratamiento de infecciones por otros agentes virales ha cobrado gran relevancia en el último tiempo, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

LA REVOLUCIONARIA ASOCIACIÓN ENTRE MICROORGANISMOS Y CÁNCER

El descubrimiento de la relación causal entre microorganismo y varios cánceres de alto impacto en salud ha sido uno de los grandes avances de las últimas décadas. El cáncer se ha erigido en el nuevo milenio como uno de los "grandes asesinos" y causante de sufrimiento prematuro, en buena parte debido al control de las enfermedades infecciosas. A la asociación causal entre virus VIH y Sarcoma de Kaposi, Hepatitis B/C y cáncer de hígado, virus Epstein-Barr y carcinoma nasofaríngeo y linfoma de Hodgkin, se agregaron recientemente dos microorganismos de alta relevancia epidemiológica: el virus papiloma humano asociado a cáncer cérvico uterino y la bacteria *Helicobacter pylori* asociado al cáncer gástrico y úlcera péptica. Estas dos últimas asociaciones abrieron un nuevo horizonte de magnitud inconmensurable que ya está dando frutos en hombres y mujeres adultos afectados por estas neoplasias. El desarrollo de las vacunas contra el virus papiloma producidas en forma sintética utilizando sistemas de expresión celular que forman partículas virales completas a partir del genoma, asociado a estudios clínicos de gran envergadura, permitieron demostrar que la vacunación será efectiva en prevenir la gran mayoría de los cáncer cérvico uterinos. Por su parte, la reducción de la infección por *Helicobacter pylori* (aún no hay vacuna para este microorganismo) ha resultado ser una estrategia altamente efectiva para reducir la úlcera péptica y el cáncer gástrico, salvando miles de vidas, especialmente de hombres y en menor medida de mujeres en edades altamente productivas.

LA PERMANENTE AMENAZA DE NUEVOS PATÓGENOS

La capacidad de adaptación a nuevos nichos ecológicos de los microorganismos otorgada por la plasticidad intrínseca de sus genomas de adquirir nuevas propiedades eventualmente perjudiciales para el ser humano, es un riesgo constante. El ser humano estará eternamente confrontándose a "nuevos microorganismos" como consecuencia de variaciones de su genoma que derivan en cambios estructurales y/o funcionales que permiten su mayor sobrevida, por ejemplo, cuando son atacadas por antimicrobianos. Las bacterias se "defienden del ataque humano" a través de la selección de cepas dentro de su especie, que han adquirido la propiedad de resistencia al antimicrobiano mediante diferentes mecanismos de adaptación genética, siendo el más simple el de las mutaciones espontáneas. El descubrimiento de sistemas de intercambio genético entre diferentes bacterias a través de elementos genéticos móviles como fagos, transposones, o simplemente la incorporación e inserción de genes presentes en el ambiente, han permitido comprender la generación de "nuevos patógenos" que en determinado momento adquieren características que pueden conferirle mecanismos de resistencia amplia a diferentes antimicrobianos así como la adquisición de nuevos factores de virulencia altamente dañinos para el ser humano. Estos genes pueden ser traspasados entre bacterias "del vecindario" (por ejemplo dentro del intestino, o la vía aérea superior, o piel entre otros ambientes altamente colonizados). El genotipo de *Escherichia coli* denominado enterohemorrágico es un buen ejemplo de estos "hijos de la promiscuidad"; se trata de una bacteria que en su origen era de nula o baja virulencia, que en algún momento de su evolución, adquirió características genéticas de la bacteria patógena *Shigella dysenteriae*, fundamentalmente el gen que codifica para una potente exotoxina denominada toxina Shiga. Esta toxina produce una microangiopatía trombótica intensa, primordialmente a nivel renal, derivando en una enfermedad severa y letal como es el síndrome hemolítico urémico (SHU). Las cepas de *Escherichia coli* enterohemorrágico, adquirido primordialmente a través de la ingestión de carne bovina y porcina es así reconocido hoy como la causa principal de SHU en la niñez y otras patologías vasculares microtrombóticas en adultos. Recientemente, la adquisición del gen que codifica para la toxina Shiga por una cepa de *Escherichia coli* enteroagregativa, un patógeno asociado a diarrea persistente en niños y adultos, originó un nuevo patógeno que causó un brote en Alemania con más de 4.000 casos de diarrea responsable de cerca de 1.000 casos de SHU. El conocimiento adquirido en este sentido ha permitido diseñar estrategias epidemiológicas de prevención, aunque con pocos avances en su prevención por vacunas y tratamiento específico. Por su lado, las bacterias intrahospitalarias *Staphylococcus aureus* metilicilino resistentes, o las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro expandido son otros ejemplos de la "guerra permanente entre el hombre y los agentes patógenos" y que cobran decenas de miles de vidas humanas anualmente en el mundo, debido a la adquisición creciente de genes de resistencia contra los antimicrobianos disponibles.

Nuestras estrategias se centran en el permanente descubrimiento de nuevas moléculas contra nuevos blancos bacterianos sumado a estudios clínicos cada vez más complejos que necesariamente requieren de voluntarios humanos. Es importante reconocer aquí la irremplazable relevancia de los

estudios clínicos para el avance de la medicina. Para el desarrollo de estudios clínicos de calidad se requiere de voluntarios capaces de comprender a cabalidad los riesgos y beneficios de su participación, quienes deben ser protegidos por los investigadores y los comités de ética debidamente conformados, con el máximo de rigor. La difusión transparente de estos estudios a la población, muchas veces reacia a su realización, del por qué la humanidad depende de ellos para su propia subsistencia, debiera ser una tarea permanente de toda la comunidad médica.

Los virus "nuevos" han cobrado relevancia especialmente durante los últimos años. La aparición de enfermedades respiratorias altamente letales, primordialmente en países orientales ha causado impacto y temor, de alguna manera amplificada por el aumento explosivo de la información instantánea a través de los medios de comunicación masivos y redes sociales (paradójicamente referido como la diseminación viral de la información). El avance en el desarrollo de técnicas de secuenciación ha permitido la rápida identificación de estos virus "nuevos", en su mayoría virus influenza "quimeras" así como "nuevos" coronavirus, el agente del resfrío común que en su nueva forma es altamente letal. Estos nuevos virus están compuestos de material genético/proteico de virus de diferentes especies, provenientes de humanos y animales, originados como consecuencia de la infección simultánea y efectiva de una misma célula humana y/o animal por dos o más cepas virales diferentes. El nuevo virus quimera adquiere de esta manera una capacidad patogénica aumentada para el humano. Los virus H7N1 circulantes primordialmente en Asia han resultado ser los más agresivos a la fecha con un 50% de letalidad, con un impacto que se ha mantenido acotado dado su baja capacidad de diseminación. El virus influenza humana H1N1 es otro "virus quimera" y la pandemia por este agente acaecida en 2009-2010 es un ejemplo de lo que se puede lograr cuando se asocia investigación molecular y epidemiológica a escala mundial, con los impresionantes avances en conectividad global. En tiempo récord, menor a un año, se logró dimensionar la magnitud de la pandemia, definir su espectro clínico (no tan severo como parecía al momento del reporte de los primeros casos), identificar al detalle el virus causal y su origen (una quimera entre un virus humano, porcino y de ave), determinar su susceptibilidad a antivirales (altamente susceptible) y desarrollar vacunas inmunogénicas. Si bien la pandemia no resultó ser tan temible como se pensó en los primeros meses, permitió demostrar la capacidad de respuesta del mundo en su conjunto a una situación potencialmente cataclísmica. Dos de las principales deficiencias demostradas fue la capacidad limitada de producir vacuna suficiente en un tiempo acotado para la población mundial en su conjunto y no sólo para aquellos con mayor posibilidad de financiarlas, así como la deficiencia colectiva en la preparación del país para afrontar una epidemia, evitar el pánico y acciones desproporcionadas de la población frente a este tipo de situaciones.

Es del todo esperable que en el futuro continúen apareciendo "nuevos patógenos" en un mundo cada vez más globalizado e intervenido. Afortunadamente, el que un patógeno logre combinar la doble capacidad de alta virulencia con alta diseminación parece ser un hecho altamente improbable, pues requiere de múltiples mecanismos de adaptaciones gené-

ticas de ocurrencia simultánea, fenómeno que no ha ocurrido en millones de años de evolución.

TEMAS DE FUTURO Y DESAFÍOS PARA LA COMUNIDAD INFECTOLÓGICA INTERNACIONAL Y DE CHILE

Recientemente, la revista *Science* publicó un ranking con los Top 10 *breakthrough* de 2013, siendo dos de ellos de importancia en infectología: el rol de la microbiota en la salud humana y los avances en el conocimiento de las estructuras biológicas de los microorganismos para el diseño de vacunas. En la última década, la mirada confrontacional hacia los microorganismos de importancia infectológica, se ha contrastado con el rol beneficioso de la microbiota en la salud humana. No es un detalle menor que el cuerpo humano alberga más de 100 veces el número de microorganismos en comparación con el número de células que conforman los tejidos y órganos. Diversos grupos de investigación se han enfocado en comprender el rol de estos microorganismos residentes en diversas patologías como cáncer, obesidad, enfermedades autoinmunes, entre otras. El proyecto del microbioma humano del *National Institute for Health* en Estados Unidos es un claro ejemplo de los esfuerzos por conocer y caracterizar comunidades microbianas de diferentes tejidos u órganos y correlacionarlos con los cambios en la microbiota y su efecto en la salud humana.

Los grandes temas del nuevo milenio en nuestro afán de vivir más y mejor son cáncer, envejecimiento y enfermedades crónicas. En cada uno de estos temas los microorganismos juegan un rol y es esperable que en las próximas décadas se identifiquen nuevas interacciones que permitan aventurar nuevas intervenciones. La identificación de microorganismos benéficos que podrán estimularse y/o trasplantarse así como patógenos que puedan suprimirse para prevenir cánceres, permitirán aumentar la longevidad y/o abolir/aplazar enfermedades crónicas inflamatorias, cardiovasculares y endocrinas, entre otras.

La ciencia en general ha cambiado y gran parte de este cambio se debe al desarrollo de nuevas tecnologías. Lo que antes era difícil hoy es posible, lo que era costoso hoy es de fácil acceso y lo imposible, hoy ya no lo es tanto. En la investigación infectológica es muy difícil aventurar el futuro, pero hoy en día contamos con herramientas que nos permiten desde secuenciar una bacteria en minutos a obtener la estructura cristalográfica de un inmunogéno importante para el desarrollo de vacunas en un par de semanas. Esto va a tener un impacto en el desarrollo de nuevas estrategias de prevención de enfermedades infecciosas, en la medida en que seamos capaces de utilizar esta tecnología para descifrar los mecanismos que subyacen en la relación bacteria-hospedero. Se avizora también un desplazamiento de la "medicina empírica", basado fundamentalmente en el criterio del médico, a una "medicina de precisión" basado en el uso de biomarcadores moleculares y genéticos que permitirán diagnósticos y terapias hechas más "a la medida" del paciente individual. Sin perjuicio de lo anterior, será importante el utilizar las nuevas herramientas con prudencia para evitar el sobrediagnóstico y sobretratamiento, un problema creciente en el mundo desarrollado, asociado con un importante costo social, económico e inclusive de salud.

El hecho que la ciencia no llega a las poblaciones más vulnerables no hace más que acentuar la inequidad actualmente subyacente en el mundo. La diferencia en sobrevivencia y calidad de vida (asociado a enfermedades infecciosas así como a muchas otras enfermedades) de un niño que nace en Uganda comparado con un niño que nace en Finlandia es dramático por decirlo menos, situaciones que se replican a menor escala dentro de un mismo país con marcadas diferencias socioeconómicas, como Chile. El desafío es lograr que todo ser humano pueda acceder a las tecnologías de mayor impacto (vacunas, terapias antimicrobianas y antivirales, terapias intensivas, técnicas diagnósticas moleculares, entre otras) independiente de dónde le tocó nacer. Lograr que los gobiernos sean más proclives a implementar estrategias de prevención, especialmente en los países más pobres del mundo, requerirá de un proceso educativo constante de los científicos/investigadores hacia la clase política y la población en general. El rol de fundaciones como la Fundación Bill y Melinda Gates, que invierte sumas siderales en investigación e implementación dirigida a resolver los temas esenciales de salud que aún matan a cientos de miles de personas en países de bajos recursos, junto con el desarrollo de proyectos de investigación financiados por los gobiernos, continuarán jugando un rol de alta relevancia en las décadas que vienen.

El desafío para la comunidad médico infectológica nacional a nuestro parecer, es la de ser actores y no meros receptores/espectadores de los avances científicos que están modelando nuestro mundo. En este sentido, es preocupante la generación creciente de médicos con deficiente formación científica, en parte, producto de una sociedad que en forma creciente demanda soluciones inmediatas sin importar si se condice con la evidencia científica. El país debe entender que sus Universidades de

Investigación son clave para su desarrollo, tanto para aportar nuestros granos de arena al crecimiento del bagaje científico que nos ha llevado al estado actual de salud y bienestar, como, y quizás más importante, para generar profesionales de salud reflexivos, críticos y solidarios, capaces de resolver los problemas que aquejan a nuestros pacientes. Acercar la investigación a los estudiantes de pregrado y postítulo y al personal de salud del sistema público y privado del país, se transforma así en un fin en sí mismo y no en un "hobby" para los ratos libres. Chile posee un grupo selecto de investigadores en el área biomédica que han tenido y/o tienen un impacto a nivel mundial; en infectología el número es reducido y es del todo deseable que se incremente en el futuro, para que sean locomotoras que tiren el carro de las nuevas generaciones basadas en el conocimiento.

COMENTARIO FINAL

La investigación infectológica ha cambiado. Desde los esfuerzos individuales y excepcionales de científicos como Jenner, Pasteur, Koch o Fleming, hemos pasado al trabajo de grupos multidisciplinarios colaborativos que enfrentan un problema infectológico desde diferentes aristas que incluyen el contacto directo con el paciente, el laboratorio clínico y molecular y la epidemiología clínica. A pesar del conocimiento adquirido y el desarrollo de nuevas tecnologías, todavía quedan muchas interrogantes por resolver, lo que hace de la investigación infectológica un terreno fértil para el desarrollo de nuevas líneas de investigación, la inserción de nuevos investigadores y la creación de grupos de trabajos enfocados en resolver un problema en particular. La obtención de nuevos *breakthroughs* dependerá de nuestra capacidad de asumir la importancia de realizar investigación infectológica colaborativa, comunicar adecuadamente nuestros hallazgos a la comunidad científica y la población en general e incrementar el apoyo de entidades públicas y privadas, lo que sin lugar a dudas, se traducirá en un beneficio notable y sostenido para nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morens DM and Fauci AS. Emerging infectious diseases in 2012: 20 years after the Institute of Medicine report 2012. *mBio* 3(6):e00494-12.
2. Acquatella-Tran Van Ba I, Imberdis T, Perrier V. From Prion Diseases to Prion-Like Propagation Mechanisms of Neurodegenerative Diseases. *Int J Cell Biol*. 2013;2013:975832. Epub 2013 Oct 10.
3. Mayer C, Leibowitz C, Kurosawa S, Stearns-Kurosawa D. Shiga Toxins and the Pathophysiology of Hemolytic Uremic Syndrome in Humans and Animals. *Toxins* 2012, 4, 1261-1287.
4. Eisenstein M. Vaccines: Know your enemy. *Nature*. 2011; 471: S8-9.
5. Bagnoli F, Baudner B, Mishra RP, Bartolini E, Fiaschi L, Mariotti P, et al. Designing the next generation of vaccines for global public health. *OMICS*. 2011 Sep;15(9):545-66.
6. Patel MM, Glass R, Desai R, Tate JE, Parashar UD. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? *Lancet Infect Dis*. 2012;12:561-70.
7. Science's Top 10 Breakthroughs of 2013. <http://news.sciencemag.org/2013/12/sciences-top-10-breakthroughs-2013>
8. NIH Human Microbiome Project. <http://www.hmpdacc.org>
9. Shen B, Hwang J. The Clinical Utility of Precision Medicine: Properly Assessing the Value of Emerging Diagnostic Tests. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88: 754-6.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.