

Las epidemias como indicador de nuestra ignorancia

Didier Raoult

El papel de las epidemias ha sido, sin duda, considerable en la historia de la humanidad. En un libro famoso, Zinsser (1) dejaba claro que las epidemias probablemente han causado más muertes que las guerras. En particular epidemias tan devastadoras como el tifus, la peste, la viruela y la rubeola (en América), la sífilis (en la Europa del Renacimiento) y luego, ya en tiempos más recientes, la gripe y el SIDA, seguidas de cerca por la hepatitis (las hepatitis C y B). La evolución de estas epidemias no se entiende de manera adecuada, lo que lleva a reacciones desconectadas de la realidad. La razón principal es que las epidemias están ligadas a fenómenos extremadamente complejos en ecosistemas variables con humanos que modifican su comportamiento, de tal forma que una epidemia no se parece jamás a la anterior (2; 3). Voy a poner como ejemplo tres modelos en los que he tenido ocasión de trabajar –la gripe, la peste y el cólera– para mostrar hasta qué punto llega nuestra ignorancia.

LAS EPIDEMIAS DE GRIPE

La gripe es seguramente el fenómeno de este orden en relación con el cual más errores se han cometido. La razón es que se trata de la epidemia más violenta del siglo XX en Estados Unidos y la única que ha llevado a disminuir la esperanza de vida de los norteamericanos durante el siglo XX (cosa que se debe, en particular, al hecho de que los estadounidenses no tuvieron pérdidas significativamente comparables en las dos guerras mundiales). Esta epidemia, que se calcula que acabó con la vida de 40 millones de personas, debida a un virus H1N1, ha alimentado fantasmas de un retorno espectacular y espantoso. Tanto más cuanto que había afectado muy especialmente a individuos jóvenes. Esta epidemia justificaba la especulación de que epidemias similares podrían repetirse. El mundo entró en tensión ante los primeros episodios de gripe aviar, vinculada a los virus H5N1 y luego H7N9. En realidad se trataba de zoonosis y no de enfermedades de transmisión interhumana. Por eso su potencial epidémico es siempre limitado.

Tal vez la confusión se debió al hecho de que el equipo más dedicado a trabajar sobre los riesgos de la gripe en Europa estaba dirigido por un veterinario, para el que la barrera entre especies es probablemente menos relevante que para los médicos. Sea como fuere, se puso en marcha un razonamiento circular a propósito de la gripe. Sin elementos de prueba efectivos se decidió que el hurón era el modelo que reproducía mejor la infección humana y su transmisibilidad. Sabemos actualmente que esto es totalmente falso. La transmisión interhumana de la gripe en nuestra época es por las manos y el entorno, lo que no hace en absoluto al hurón un modelo de precisión a este respecto. En segundo lugar, las condiciones de aparición de una epidemia gripal, en el contexto de los ecosistemas, es completamente incomprensible. En efecto, las tres pandemias gripales conocidas en el siglo XX se iniciaron en todos los casos durante el verano, en países templados, mientras que las epidemias de gripe habituales son estacionales y limitadas al período de frío. Paradójicamente, en Europa la epidemia reciente de H1N1 solo persistió hasta la llegada del frío. Y de manera muy sorprendente, en 2009 hubo poca o ninguna gripe, no solo de H1N1, también de H3N2 y de gripe B. Lo que es tanto como decir que entendemos poco o más bien nada la influencia de los factores climáticos sobre la gripe. Por lo demás, la gripe no está ligada específicamente al frío porque en los países tropicales está presente todo el año y alcanza un pico durante el verano, en la estación cálida y húmeda. Esto da a entender que somos incapaces de predecir la evolución de una epidemia, porque ignoramos absolutamente cuáles son los factores ambientales que la determinan. Por otra parte, hasta hace poco teníamos una visión simple de la dimensión patógena del virus de la gripe en los humanos. Esto ha cambiado debido a que actualmente contamos con numerosos trabajos, entre otros los de nuestro equipo, que muestran que el número de portadores sanos del virus de la gripe es muy importante. Y así, examinando a individuos que retornaban de la peregrinación a La Meca, comprobamos que el 14% de ellos eran portadores del virus de la gripe sin mostrar el menor síntoma, y ninguno enfermaría posteriormente. Las cosas, por tanto, son algo más complejas. No basta tener el virus de la gripe para enfermar y no basta con importar el virus de la gripe a un lugar para desencadenar una epidemia. Hay factores ambientales y está también el huésped que no conocemos en absoluto. Por lo demás, la idea de la gravedad del virus de la gripe llamada española se ha revelado cuanto menos aproximativa. En efecto, he tenido ocasión de colaborar con el responsable del CDC (Center for Disease Control) a propósito de los análisis patológicos de infecciones inexplicadas, entre ellas la gripe, y en 2008 se publicó un artículo sobre las autopsias realizadas en pacientes fallecidos en 1918 por la gripe española en Estados Unidos. Recordemos, por lo demás, que la gripe llamada española no era española, sino americana. El resultado es espectacular. En realidad, al menos el 90% de los muertos por la gripe española no murieron por una infección vírica, sino por una sobreinfección bacteriana, y en primer término por el neumococo *Haemophilus* y el estafilococo dorado.

Teniendo en cuenta la existencia actual de antibióticos y la vacunación anti-neumocócica es imposible que nos encontremos en una situación comparable a aquella epidemia de gripe. Podrán ocurrir otras cosas, pero esta desde luego no. Vista nuestra ignorancia, la posibilidad de determinar o adivinar lo que serán los virus de las próximas epidemias es pura especulación. El peligro es que esta tensión mantenida entre los científicos que trabajan sobre los virus lleve a la OMS y a los gobiernos a tomar medidas desproporcionadas. A una reactividad excesiva que en realidad va en detrimento de la lucha efectiva contra las epidemias. En la práctica, en cuanto a la gripe hay mucho trecho por recorrer para llegar a entender cómo y por qué los individuos enferman de ella, por qué lo hacen en determinados momentos y no en otros y por qué unas veces la transmisión cobra mucha importancia y otras veces no tanta.

UN CASO HISTÓRICO: LAS EPIDEMIAS DE PESTE

La peste ha constituido, para nosotros, todo un desafío (4). Así, hace ya tiempo realizamos un estudio sobre las epidemias de peste que sacudieron Europa entre los siglos XIV y XVIII, generalmente agrupadas bajo el rótulo de segunda pandemia. La primera oleada se conoce como la peste negra. Pusimos a punto por vez primera un método que hemos llamado paleomicrobiología que permitió hallar el ADN de *Yersinia pestis* en la pulpa dentaria de esqueletos enterrados en cementerios de catástrofes identificados como los de la peste. El primero de estos emplazamientos en el que llevamos a cabo la investigación fue un cementerio de catástrofes de Marsella, donde los registros eran perfectamente claros en cuanto a la descripción de la enfermedad, que era una fiebre epidémica con pústulas, lo que dejaba pocas dudas en cuanto a su origen. Nuestro segundo trabajo se centró en esqueletos hallados en Montpellier, donde hubo un médico, Guy de Chauillac, que dejó también perfectamente descrita la dolencia con aquellas pústulas que dejaban pocas dudas en cuanto a la naturaleza de la epidemia. Publicamos los resultados, no sin cierta ingenuidad, gracias a un editor que era uno de los mejores investigadores de las enfermedades infecciosas del mundo, Joshua Lederberg en PNAS (*Proceedings of the National Academy of Sciences*). Es bastante curioso el hecho de que este trabajo se viera muy pronto situado entre dos fuegos. Por una parte, algunos demógrafos publicaban *bestsellers* en los que afirmaban que la peste negra (*black death*, en inglés) no era en absoluto atribuible a la peste sino a una fiebre hemorrágica. Esto era una mala interpretación debida a gentes que no eran médicos y que no conocían bien la historia. En efecto, la peste negra fue denominada así más de un siglo después de su advenimiento para describir no a los enfermos, sino el oscurecimiento simbólico causado por esta epidemia que diezmó Europa. Algunos autores que se apoyaban en demógrafos indicaron que las poblaciones de ratas en el norte de Europa probablemente no podían expli-

car la epidemiología de una epidemia tan rápida y tan espantosa, que mató a un número tan elevado de personas. Por otra parte, un equipo inglés no consiguió reproducir y corroborar nuestros resultados. Pero era un equipo que carecía de experiencia diagnóstica. Para nosotros las cosas eran más simples. Nosotros llevamos a cabo 400.000 PCR al año en mi laboratorio a título diagnóstico, ya sea de personas vivas, de muertos recientes o de fallecidos hace siglos. La estrategia seguida no cambia gran cosa en uno u otro caso. Claro está que somos muy conscientes de los problemas de contaminación de la PCR y hemos ideado incluso diversas estrategias para sortear este problema. Sea como fuere, nuestro trabajo fue cuestionado, lo que nos impulsó a investigar toda la problemática para entender qué había sucedido.

Realmente, muchos elementos de la peste y su investigación inicial fueron publicados solo en francés. Nuestro conocimiento de la epidemiología de la peste era más profundo. Yo mismo fui alumno, en el Instituto Pasteur, del profesor Mollaret, que dedicó su vida a trabajar sobre la peste. Y la primera conferencia médica a la que asistí la impartió el profesor Baltazard, del Instituto Pasteur de Irán, quien también dedicó su vida al estudio de la peste. Estos grandes conocedores de la peste, al igual que Yersin, tenían sin duda una visión muy diferente de la que se enseña actualmente y que se consigna en los libros. Lo cierto es que la peste tiene un reservorio telúrico: la bacteria sobrevive muy bien en el suelo, lo que había demostrado Mollaret y nosotros volvimos a demostrar con Michel Drancourt en mi laboratorio. En segundo lugar, muchas pulgas y animales son sensibles a la bacteria de la peste. Muchos roedores lo son, en particular los roedores salvajes que generalmente constituyen el vínculo entre los reservorios telúricos y los roedores antropófilos. Las epidemias de peste en las ciudades fueron frecuentemente precedidas por epidemias en las ratas, lo que comportaba infecciones esporádicas en humanos que habrían sufrido picaduras de pulgas. Hay que señalar que diferentes tipos de pulgas, y no solo la pulga oriental de la rata que figura en los textos, son capaces de transmitir la peste. En fin, la transmisión interhumana puede efectuarse de manera excepcional por vía respiratoria cuando los pacientes se ven afectados por la neumonía pestífera pero esto no es suficiente para explicar la transmisión interhumana. Los demógrafos habían planteado una cuestión relevante. No parece plausible pensar que el 90% de una población podía infectarse simplemente por pulgas de ratas que habitualmente no pican a los humanos, sino a las ratas. Lo que había señalado Baltazard es que los ectoparásitos asociados al hombre podrían ser vectores del bacilo de la peste. Tal es el caso, en primer término, de la pulga que era común entre los humanos hasta el siglo XIX (*Pulex irritans*), pero también era el caso del piojo corporal, y Baltazard lo había demostrado dos veces, incluido un periodo de epidemia en Marruecos. Retomamos por tanto esta hipótesis del piojo porque entre las grandes epidemias mundiales las que tuvieron como vector a los piojos fueron las más mortíferas (tifus, fiebre de las trincheras, borreliosis recurrente). Está bastante claro que

hasta un pasado reciente, los individuos estaban plagados de lo que se llama la vermina, es decir, de pulgas y piojos. Cuando George Washington estableció un código de comportamiento de los representantes del Estado americano aconsejaba no rascarse en público por las picaduras de ectoparásitos. A fin de validar esta hipótesis, construimos un modelo experimental con conejos que nos dio como resultado que *Yersinia pestis* podía ser vehiculada a través de los piojos. Piojos que se nutrían de sangre de un conejo infectado eran trasplantados a conejos no infectados y eran capaces de transmitir la peste a un segundo conejo; cuando este último nutría a piojos no infectados les retransmitían la peste. El modelo experimental era de una gran claridad. Posteriormente tuvimos ocasión de realizar una investigación en una zona del Congo en la que la peste es endémica. Y se dio el caso de que pudimos, analizando piojos, hallar *Yersinia pestis* en piojos actuales, del siglo XXI. Así pues, es verosímil que el vector de las pandemias pestíferas fueran los ectoparásitos humanos y particularmente los piojos, que han sido con mucha frecuencia responsables de enormes epidemias. Es difícil pensar que una enfermedad que fuera solo una zoonosis pudiera dar lugar a millones de muertos. No hay ejemplos de este tenor y en estas condiciones el desafío de explicar un fenómeno epidemiológico nos ha permitido hallar una explicación plausible de la epidemia de la peste. Conviene señalar que todos nuestros trabajos han sido confirmados, pero de una manera harto extraña. Por no decir chocante. El artículo que describía el genoma de *Yersinia pestis* de la gran peste de la Edad Media publicado en la revista *Nature* y que utilizaba la pulpa dentaria, tal como habíamos hecho nosotros quince años antes, no citaba ninguno de los estudios incluidos en las 17 publicaciones que vieron la luz entre nuestro primer trabajo de 1998 y su publicación en 2013 por al menos cuatro equipos, totalmente independientes, y diferentes, utilizando las mismas técnicas (4).

EL CÓLERA, OLVIDOS E INCOMPETENCIA

En cuanto al cólera, la realidad ha puesto de manifiesto recientemente la pérdida de memoria y la ausencia de conocimiento por parte de un buen número de investigadores y de aquellos que toman decisiones en lo relativo a las epidemias. Como se sabe, en Haití la mayor epidemia reciente de cólera se produjo en una situación de catástrofe, a raíz de un terremoto (5). Muy pronto los haitianos señalaron que la fuente del cólera se hallaba en un campamento de soldados de la ONU enviados para ayudar a la población a gestionar la catástrofe sanitaria desencadenada por el movimiento sísmico. Ese campamento estaba situado a orillas de un río. Todos los casos de cólera se registraron en el entorno del campamento. En aquella época no se había observado la aparición de ninguna nueva epidemia. La tendencia mayoritaria ligada al pensamiento ecológico que domina actualmente en el mundo consideraba que el cólera es una enfermedad

vinculada al ecosistema. Es cierto, en cualquier caso, que el vibrión del cólera se encuentra actualmente en todas las aguas del mundo, pero ninguna epidemia se ha originado de esos vibriones que pueden encontrarse en las aguas marinas, por ejemplo. La mayor parte de las instituciones apoyaron esta hipótesis del ecosistema, en particular la OMS, debido al riesgo que podía representar que se viese a la ONU como responsable de esta catástrofe sanitaria. La hipótesis era que el temblor de tierra, al remover las bacterias que forman parte del ecosistema natural, habría desencadenado la epidemia. Cosa muy sorprendente, porque nunca antes se había producido una epidemia de cólera en Haití. Los haitianos solicitaron una investigación a nuestro colega Renaud Piarroux. Así, se llevó a cabo una investigación sobre el terreno que permitió, a través de un estudio epidemiológico muy simple, retrotraer el conjunto de casos al campamento nepalí. El origen nepalí no constituyó ninguna sorpresa dado que existía una situación de hiperepidemia de cólera en Nepal en aquella misma época. Finalmente el debate acabó cuando se pudieron comparar las secuencias de los vibriones del cólera con el conjunto de las secuencias conocidas y se constató que eran prácticamente idénticas a las del Nepal. El hecho es que soldados procedentes de un país en el que había epidemia de cólera habían sido llevados a una zona extremadamente frágil en el aspecto sanitario y determinaron una epidemia que aún no ha tocado a su fin. Esto demuestra que las lecciones de la historia han sido olvidadas. La creación de lazaretos, por ejemplo, se ha olvidado por completo. La cuarentena se inventó para evitar que pacientes portadores de enfermedades epidémicas las importasen a las ciudades. Las tres primera ciudades que se dotaron de lazaretos fueron Génova, Venecia (que le dio nombre) y Marsella. Los barcos y los viajeros procedentes de países tenidos por epidémicos y que se presumía que podían traer consigo la peste o el cólera quedaban aislados durante cuarenta días. Solo así podía tenerse la seguridad necesaria para detectar enfermos que podrían dar lugar a situaciones en las que se produciría una cantidad considerable de muertes. Esto es lo que sucedió en Haití. Esta historia de las cuarentenas no se tuvo en cuenta, lo que debería llevar a Naciones Unidas a excusarse públicamente y, de cara al futuro, si se trata de enviar mercenarios procedentes de países afectados por epidemias, habría que proceder bien a una cuarentena bien a una evaluación sistemática de los riesgos de contagio, a fin de evitar consecuencias catastróficas.

LO QUE NOS ENSEÑAN LAS EPIDEMIAS

En conclusión, las epidemias nos enseñan a ser modestos y a reconocer que no somos capaces de predecir su evolución ni el momento en que se producirán. Puede que esto sea –junto con la aceleración de la difusión de las informaciones, la escasa solidez de quienes han de tomar decisiones políticas y la actitud pusilánime de la OMS– la causa de que carezcamos de iniciativas coherentes, coordi-

nadas y dinámicas. También ha llevado a cuestionar de manera radical la modelización de las epidemias, en un sentido equivalente a lo que puede suponer la modelización de cualquier acontecimiento complejo. Ninguno de los modelos predictivos de ninguna epidemia se ha visto confirmado jamás. Y como la gente tiene miedo a infravalorar los riesgos y a que se les reproche esa infravaloración, generalmente tienden a optar por el riesgo máximo en sus previsiones. Y esto lleva a aterrorizar a las poblaciones por razones que nunca acaban de verificarse, ya se trate de la enfermedad de las vacas locas, de la gripe aviar H5N1, H7N9, del SARS (síndrome respiratorio agudo grave), del coronavirus o del riesgo de extensión al conjunto de la humanidad del virus del Ébola (6) (7). En realidad no sabemos cuáles serán las próximas epidemias ni cómo será su desarrollo porque somos incapaces de entender todos los pormenores de las mismas. La única lección que cabe extraer del pasado son ideas relacionadas con el aislamiento de los pacientes contagiosos, la creación de puestos de diagnóstico rápido en la mayor parte de lugares del mundo y la puesta en práctica de estrategias evolutivas a partir de datos suministrados a distancia. Es decir, modificando a medida que lleguen las informaciones correspondientes las estrategias destinadas a luchar contra la difusión de las epidemias.

Traducción de Jaume Soler

REFERENCIAS

1. ZINSER, H., *Rates, lice and history*, Amazon (Social Science Classics Series), 2007.
2. RAOULT, D., *Les nouveaux risques infectieux: SARS, grippe aviaire et après?*, Broché, 2005.
3. RAOULT, D., *De l'ignorance et de l'aveuglement: pour une science postmoderne*, formato Kindle, Amazon media EU, 2012.
4. RAOULT, D., «How Paleomicrobiology aids our understanding the role of lice in plague pandemics», en *Paleomicrobiology of Humans*, Washington DC, ASM, 2015.
5. PIARROUX, R., BARRAIS, R., FAUCHER, B., HAUS, R., GAUDART, J. *et al.*, «Understanding the cholera epidemic, Haiti», *Emerg Infect Dis*, julio 2011, 17(7), pp. 1161-1168.
6. MCCONNELL, J. y RAOULT, D., «Emerging respiratory viruses: is it 'much ado about nothing'? (Shakespeare)», *Clin Microbiol Infect*, marzo 2014, 20(3), pp. 187-188.
7. RAOULT, D., *Votre santé. Tous les mensonges qu'on vous raconte*, Michel Lafont, 2015.

.....
DIDIER RAOULT es biólogo francés, especializado en enfermedades infecciosas. Cuenta con un currículum de publicaciones científicas extraordinario en las revistas científicas de más impacto (como, por ejemplo, *Science* o *Nature*) y es uno de los autores más citados en el campo biomédico. Desde 2008 es director de URMITE (Instituto de investigación en enfermedades infecciosas y tropicales emergentes) y enseña en la Universidad de Marsella.