

## Gripe Aviar: La libertad de investigación, a debate

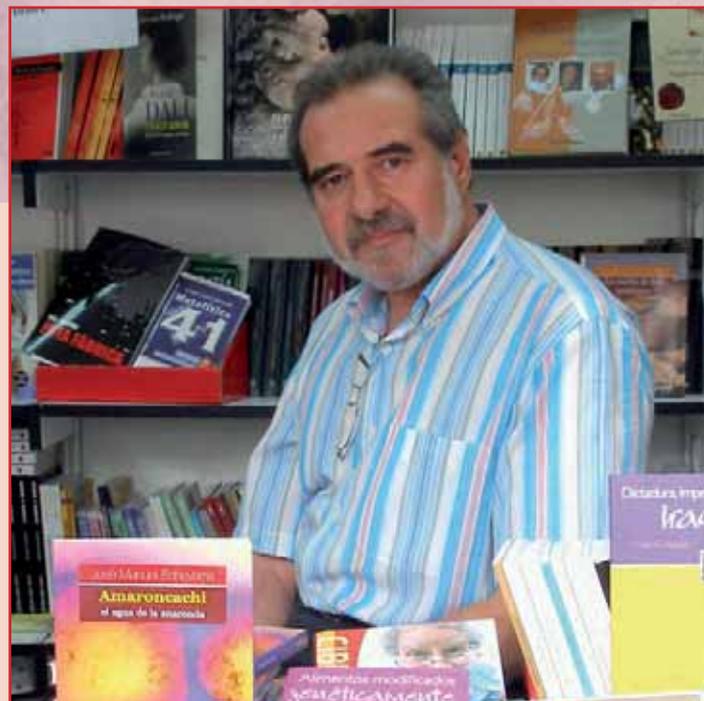
NÚMERO 53

26

SEM@FORO

JUN.  
2012

**José Manuel Echevarría Mayo.** (Madrid, 1953), es desde 1990 Jefe de Servicio de Microbiología Diagnóstica en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Es autor en más de 200 artículos publicados tanto en revistas científicas como en el ámbito divulgativo. Es además, autor de dos novelas (Ed. Meteora), *Amaroncachi*, *el agua de la anaconda* (2007) y *¿Alerta Pandémica?* (2011).



La gripe es, tal vez, la enfermedad infecciosa más extendida entre los seres humanos. España registra picos máximos de entre 20.000 y 200.000 casos nuevos en una sola semana durante las temporadas gripales normales, esencialmente entre los niños y los adolescentes<sup>1</sup>. Globalmente, la letalidad de la gripe es baja, del 0.6 al 1.4% en nuestro país, y las muertes se acumulan esencialmente entre los ancianos y los pacientes aquejados de patologías respiratorias y cardiovasculares crónicas<sup>2</sup>. Las muertes en pacientes jóvenes y previamente sanos suceden todos los años, son muy infrecuentes, y parecen responder a fenómenos inmunopatológicos y a condicionantes genéticos de

susceptibilidad individual que no guardan relación con las características del virus involucrado<sup>3,4</sup>.

### LAS PANDEMIAS GRIPALES Y LA «GRIPE A NUEVA»

Los virus gripales del tipo A son los únicos capaces de producir pandemias, entendiéndose como tales las epidemias de dimensión excepcional y de extensión global. Se trata de un linaje viral propio de las aves, pero cuyos miembros están dotados de una notable habilidad para realizar saltos de

especie hacia los mamíferos, incluida nuestra propia especie. Las pandemias suceden cuando dicha adaptación involucra un subtipo de virus que es nuevo para nosotros, y responden a la inexistencia de inmunidad protectora entre la población. Este concepto no rezó, sin embargo, para la pandemia por virus del subtipo H1 declarada en Mayo de 2009 (la «gripe A nueva»), que se cerró oficialmente en 2011 en medio de una intensa polémica sobre las circunstancias de su declaración<sup>5,6</sup>.

La declaración de esa pandemia por parte de la OMS fue formalmente correcta, ya que se atuvo a lo establecido en los documentos que regulan los niveles de alerta del sistema internacional de vigilancia de la enfermedad. Sin embargo, ello sólo pudo ser así merced a la introducción de algunos cambios importantes en dichos documentos que comenzaron a gestarse seis años atrás, y que entraron en vigor muy poco antes de que se caracterizase por primera vez el virus pandémico. El principal de ellos consistió en eliminar la exigencia de que un virus gripal tipo A hubiese de pertenecer a un subtipo nuevo para la especie humana para poder justificar la puesta del sistema de vigilancia en el nivel de máxima alerta, ampliando tal consideración a cualquier virus suficientemente evolucionado con anterioridad en animales frente al que no exista inmunidad entre la población, con independencia del subtipo al que pertenezca. Esta modificación, que incluye un juicio sobre la antigenicidad de estos virus que puede resultar problemático y especulativo, amparó la declaración de la alerta pandémica, y continúa vigente a día de hoy.

En Mayo de 2009, existían ya razones suficientes para dudar que un virus gripal del subtipo H1 pudiese ser capaz de originar un problema epidémico serio<sup>7</sup>, y tales razones se vieron pronto reforzadas por nuevos conocimientos<sup>8</sup>. Los hechos de la pandemia ilustraron luego la pertinencia de esas razones. Por referirme de nuevo a España, el pico de incidencia de la gripe en la temporada 2009-2010 (~350 casos/100.000h)<sup>1</sup> se mantuvo dentro del rango de los registrados en las trece temporadas anteriores, y la letalidad (0.05%) fue inferior en más de un 90% al límite bajo del rango estimado para el período 1983-2002<sup>2</sup>, ya mencionado antes. Los datos sobre letalidad obtenidos en Inglaterra fueron algo más elevados (0.26%)<sup>9</sup>, pero confirmaron que esta epidemia gripal se cuenta ya entre las más benignas en cuanto a la mortalidad producida. En consecuencia, es legítimo dudar que los criterios vigentes para declarar una alerta pandémica por gripe sean acertados, y pienso que igualmente lo es plantear que se reestablezcan los antiguos criterios antes de que se presente una nueva circunstancia que amenace con reproducir la situación ya vivida. Declarar una situación de alerta pandémica tiene siempre importantes repercusiones económicas y sociales, y solo debe hacerse cuando las circunstancias lo justifiquen cumplidamente.

## LA GRIPE AVIAR Y SU AMENAZA PANDÉMICA

Todos los subtipos conocidos de virus gripales tipo A han sido hallados en aves, y dos de ellos (H6 y H8) no se han encontrado nunca, hasta donde conozco, entre los

mamíferos. Estos virus son, por tanto, virus aviares, y solo tres de sus diez subtipos (H1, H2 y H3) han logrado hasta la fecha saltar con éxito a la especie humana.

Sin embargo, desde el año 1997 sabemos que se producen esporádicamente infecciones humanas de origen zoonótico por otros subtipos, aunque esos virus no puedan diseminarse luego entre las personas. Hay evidencia de que esto ha sucedido ya con virus de los subtipos H5, H7 y H9. La gran mayoría de esas infecciones han sido causadas por virus del subtipo H5, que han producido 582 casos de enfermedad humana y 344 muertes (60%) en los últimos quince años. Una letalidad tan elevada justifica que la eventual adaptación del subtipo H5 a los seres humanos sea causa de preocupación, y fue esto lo que motivó en su día la revisión de los criterios de declaración de pandemia gripal que mencioné antes. No obstante, nada predice con certeza que un hipotético linaje viral de subtipo H5 adaptado ya a nuestra especie deba exhibir esa letalidad, aunque tampoco nada prediga lo contrario.

Por consiguiente, descubrir qué cambios genéticos se requieren para que un virus del subtipo H5 se adapte con éxito a nuestra especie podría ser importante para enfrentar mejor la pandemia que dicho evento desataría. Al generar o seleccionar en el laboratorio variantes de estos virus para investigar su capacidad de transmitirse entre las personas, el modelo experimental de elección es el del hurón. Utilizando dicho modelo, se supo hace pocos meses que dos grupos de investigación independientes habían logrado seleccionar variantes de virus del subtipo H5 capaces de transmitirse eficazmente entre los hurones, lo que hace muy probable que puedan hacerlo asimismo entre las personas<sup>10</sup>. Los investigadores habrían logrado, además, identificar las mutaciones responsables de esa adaptación. Por el momento, se ha bloqueado la publicación detallada de esos resultados en tanto se analizan los riesgos que de ello podrían derivarse para la seguridad de las personas, tratando de llegar a una decisión consensuada. El negro pájaro de la censura planea, lógicamente, sobre este paisaje.

## LÍMITES A LA LIBERTAD DE INVESTIGACIÓN

«La diferencia entre la ficción y la realidad es que la primera debe resultar creíble». La frase es de Mark Twain, y tiene más de un siglo. Hoy, lo que con mayor o menor grado de conocimiento técnico y credibilidad se ha planteado en la literatura de ficción científica más reciente<sup>11-14</sup> parece que se nos ha colado en la realidad. Mucho de lo que se imagina en esas ficciones resulta ya posible, y sería muy irresponsable tratar la cuestión con ligereza.

La libertad de investigación se halla, como concepto, sometida a juicio con ocasión de este debate, que afecta en general a la que ya se había dado en llamar «investigación de doble uso»<sup>15</sup>. Se trata de juzgar los beneficios que se deriven de la obtención y la publicación de unos determinados resultados y de sopesarlos con mucho cuidado frente a los riesgos que se generen. Aunque el origen del material peligroso no incluya este asunto en el debate, algo similar sucede

desde hace años con la cuestión de destruir o no las reservas existentes de virus de la viruela, un tema que se discute recurrentemente en el seno de la OMS sin que se llegue nunca a materializar esa destrucción total que se acordó en su día. Personalmente, no me convencen los argumentos que se esgrimen una y otra vez para que dichas reservas continúen existiendo -como expresé con total claridad en la única ocasión en que tuve el honor de representar oficialmente a España en las conversaciones-, y con esto de dar libre difusión a los resultados de estas investigaciones sobre virus de la gripe aviar me sucede, por ahora, lo mismo. Estimar la probabilidad de que un virus H5 aviar pueda acumular espontáneamente esas mutaciones en la naturaleza está sujeto a una gran incertidumbre; y es, además, muy poco probable que sean esas las únicas que harían posible su adaptación a la especie humana. La valoración objetiva de los beneficios resulta, por consiguiente, muy problemática en este caso. Por el contrario, los riesgos parecen mucho más sencillos de valorar, ya que la diseminación —fortuita o intencionada— de esas variantes originaría, con toda probabilidad, una situación de pandemia gripal que tal vez podría ser especialmente grave.

El debate al que me refiero se planteó originalmente en torno a la publicación de los resultados de esas investigaciones, pero dudo que la difusión de esa información vaya a depender en último extremo de que se produzcan o no publicaciones formales. Más tarde o más temprano se filtrará la información a quienes interese, otra cosa sería muy sorprendente. Incluso no puede descartarse que los propios virus ya creados terminen por escapar de su encierro actual a pesar de todas las precauciones que se hayan tomado, como sucede —en tributo al caos que gobierna el Universo— con los dinosaurios clónicos de Jurassic Park<sup>16</sup>; o —por intención humana— con cierto filovirus causante de fiebre hemorrágica<sup>11</sup>, o con la variante de hantavirus pulmonar protagonista de otro relato más reciente<sup>13</sup>. Así pues, estoy de acuerdo en considerar que la discusión se centre más bien en si se deben o no permitir en lo sucesivo las investigaciones que presenten un riesgo alto de generar materiales potencialmente letales para muchas personas<sup>10</sup>, como lo podrían tal vez ser estas variantes de virus gripal. Y si prohibirlas por completo suena excesivo, pienso que al menos habría de decidirse bajo qué condiciones se financiarán con fondos públicos, y qué límites se pondrán a las que puedan fi-

nanciarse con fondos privados. Es ahí donde está el auténtico debate, y estimo que sólo desde esa perspectiva podrá llegarse a conclusiones útiles. La clave estaría, creo yo, en extremar el rigor en cuanto a la evaluación de los posibles beneficios cuando los riesgos sean serios y evidentes, exigiendo mejores argumentos que los que yo, personalmente, puedo apreciar en el caso concreto al que me he referido.

## REFERENCIAS

1. **Larrauri A.** Evolución de la pandemia por A(H1N1) 2009 en España. Informe presentado al Grupo de Trabajo de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). Madrid, 20 de Abril de 2010.
2. **de Mateo S.** La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe en España. *Vacunas* 2002; 3(S1):9-13.
3. **Monsalvo AC et al.** Severe pandemic H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes. *Nat Med* 2011; 17:195-199.
4. **Everitt AR et al.** IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature* 2012; doi: 10.1038/nature10921 (en prensa).
5. **Enserink M.** News of the week. In Holland, the public face of flu takes a hit. *Science* 2009; 326:350-351.
6. **Echevarría JM.** Comentarios a «La pandemia gripal: y ahora, ¿qué?». *Virología* 2012, en prensa.
7. **Krause R.** The swine flu episode and the fog of epidemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:40-43.
8. **Greenbaum JA et al.** Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:20365-20370.
9. **Donaldson RJ et al.** Mortality from pandemic A/H1N1 influenza in England: public health surveillance study. *Brit Med J* 2009; 339:b5213.
10. **Editorial.** Avian influenza and the dual-use research debate. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:167.
11. **Cook R.** *Outbreak*. G.P. Putnam's Sons. New York, 1987.
12. **Preston R.** *The hot zone*. Random House Publishing Group. New York, 1994.
13. **Echevarría JM.** *Amaroncachi, el agua de la anaconda*. Editorial Meteora. Barcelona, 2007.
14. **Echevarría JM.** *¿Alerta pandémica?* Editorial Meteora. Barcelona, 2011.
15. **Selgelid MJ.** Governance of dual-use research: an ethical dilemma. *Bull World Health Org* 2009; 87:720-723.
16. **Crichton M.** *Jurassic Park*. Random House Publishing Group. New York, 1990.

