
Rev Biomed 1999; 10:57-61.

Influenza: Historia de una enfermedad.

Historia de la Medicina

Guadalupe Ayora-Talavera.

Laboratorio de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN.

En los pasados 400 años, las epidemias de influenza han sido reportadas en muchos países. Las epidemias desde el siglo XVI en Inglaterra y la del siglo XVIII en USA, son reconocidas como influenza, aun con la ausencia del conocimiento preciso del agente causal. La pandemia de influenza de 1918 fue la más grande en la historia actual, causando 20 millones de muertes en todo el mundo. En los tiempos modernos desde 1957 y 1968 las pandemias de influenza han matado cerca de un millón de personas.

Mientras que la relación entre el cambio antigénico y epidemia es algo complejo, involucrando numerosos factores atribuibles al huésped y a los virus. Los cambios "drift" y giros "shift" antigénicos, son los marcadores que mejor se pueden identificar con potencial pandémico. (*Rev Biomed 1999; 10:57-61*)

Palabras clave: Pandemia, Influenza, epidemia, historia de la Medicina.

SUMMARY.

Influenza: the history of a disease.

During the last 400 years, influenza epidemics have been recorded worldwide. Epidemics since the 16th century in England and the 18th century in the USA, are recognizable as influenza, even in the absence of precise knowledge of their causative agent. The 1918 influenza pandemic was the largest in recent history, causing a total of 20 million deaths worldwide. Since 1957 and 1968 influenza pandemic have killed a million people.

While the relationship between the antigenic change and epidemic is complex, presumably involving multiple factors attributable to the host as well as to the viruses. Antigenic drift and shift are the most readily identifiable markers of epidemic potential.

(*Rev Biomed 1999; 10:57-61*)

Key words: Pandemic, Influenza, epidemic, history of Medicine.

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

La altamente contagiosa enfermedad respiratoria aguda conocida ahora como influenza, parece que ha afectado a los humanos desde los tiempos antiguos. La súbita aparición de enfermedades respiratorias que persisten por pocas semanas e igualmente desaparecen, son características suficientes para identificar un número de epidemias mayores en el pasado. Una de estas epidemias fue reportada por Hipócrates, el padre de la Medicina, en el año 412 a.C. Numerosos episodios similares también fueron descritos en la Edad Media.

El término influenza fue introducido en Italia al inicio del siglo XV para describir una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas. El término fue adoptado por los Ingleses en el siglo XVIII; durante el mismo período los franceses denominaron la enfermedad como *la grippe*.

Una descripción precisa de las principales características de la influenza es contenida en una carta enviada desde Edimburgo por Lord Randolph a Lord Cecil en Noviembre, 1562:

“Inmediatamente que la Reina (María) llegó aquí, ella cayó con una nueva enfermedad que es común en este pueblo, llamado aquí la *acquaintance*, la cual pasó a toda su corte, ya sean estos lords, ladies o damiselas o ya sean Ingleses o Franceses. Es una plaga en sus cabezas, y dolor en sus estómagos, con una gran tos, que en algunos permanece por más tiempo que en otros, mientras encuentra cuerpos aptos para desarrollarse. La Reina estuvo en cama por seis días. No hubo peligro, no muchos murieron por la enfermedad, excepto algunos amigos ancianos. Mi Lord de Murraye está enfermo ahora, el Lord de Lidlington la ha tenido, y yo estoy asombrado de decir que he estado libre de ésta”

La primera bien recordada pandemia ocurrió en 1580 y se creyó se originó en Asia; de ahí se dispersó a Africa y Europa. La mortalidad fue alta en algunas ciudades e indudablemente fue altamente incrementada por la práctica

de sangrar al enfermo para reducir la fiebre. Durante los siguientes tres siglos, a pesar de que el seguimiento fue irregular y no muy preciso, hubo un número definido de pandemias (junto con las epidemias intermedias), en las que los historiadores están de acuerdo. La investigación retrospectiva en la década pasada ha aclarado parcialmente la naturaleza de la pandemia de 1889 al probar anticuerpos para influenza en el suero de gente que vivió en ese tiempo. Sin embargo, no fue sino hasta 1930 que un virus específico fue identificado como la causa de influenza, siendo el comienzo de un mejor entendimiento de la enfermedad.

En términos de números de las víctimas humanas, la gran pandemia de 1918-19 fue sin precedentes. Estimaciones van de un mínimo de 20 millones de muertes en todo el mundo hasta más del doble de este número. Más de 500,000 muertes fueron reportadas en los Estados Unidos, y en otras partes del mundo fueron iguales o gravemente mayores. Una autoridad estimó 20 millones de muertes sólo en la India. Algunas partes de Alaska y las islas del Pacífico perdieron más de la mitad de su población.

Hubo una vasta destrucción a través de los E.U. y la calidad de la vida comunitaria en muchas ciudades llegó a ser mínima. Unos 25,000 casos clínicos de influenza fueron observados durante el invierno de 1918-19: un cuarto de la población total. Sólo en Filadelfia durante la tercera semana de Octubre, 1918, hubo 4,600 muertes por influenza. La mayoría de las ciudades principales y otros lugares públicos fueron cerrados, y los hospitales estaban excedidos y faltos de servicios médicos. Adultos sanos previamente, enfermaron y murieron en un lapso de 24 horas. Familias enteras padecieron, en la soledad de la enfermedad, a pesar de un gran grupo de servicios voluntarios en todo el país. Existieron remedios grotescos, pero al final el único tratamiento efectivo fue un buen cuidado por enfermeras.

Las fuerzas armadas americanas fueron

golpeadas fuertemente, por el envío de tropas Americanas al frente oeste en el verano de 1918. Las muertes en las fuerzas armadas americanas sumaron 43,000, cerca del 80% del número total de americanos muertos durante la guerra. Las bajas y eventual falla de la ofensiva alemana, se creyó por algunos generales alemanes, fueron causadas por la influenza.

Aún no es claro como la pandemia pudo ser tan letal. Ciertamente, infecciones bacterianas secundarias que causaron neumonía y otras condiciones serias fueron en algunos casos, sino en la mayoría, la principal causa de muerte. Tales infecciones pueden ser tratadas el día de hoy efectivamente con antibióticos. Otro factor importante pudo haber sido un marcado incremento en la virulencia del virus durante las primeras fases de la pandemia en la primavera y verano de 1918. Hasta ahora, todos los intentos para aclarar estas preguntas han fallado, incluyendo la examinación microscópica de tejido de las víctimas de la enfermedad y de la exhumación en 1950 de cuerpos enterrados en el suelo congelado de Alaska en búsqueda de la cepa de virus relacionada.

El nombre dado a la pandemia de 1918-19 fue "flu española", un mal nombre que ha persistido hasta estos días a pesar del hecho de que los casos de influenza se dieron en muchos lados del planeta. Aparentemente, España adquirió esta dudosa distinción dado a la práctica de ser un país intermediario de las fuerzas Aliadas y Alemanas y a la negación de las autoridades de admitir la amplia incapacidad de las tropas. Es difícil acertar la primera área geográfica afectada, ya que la pandemia vino en tres olas: en la primavera de 1918, el invierno de 1918 y los primeros meses de 1919. No se enfocó atención a la enfermedad hasta que la ola "asesina" del invierno de 1918 había atacado. Algunas autoridades adscriben el origen de la primera ola de la epidemia a China en Marzo de 1918, pero información mucho más certera puede encontrarse en los reportes de la armada americana. Es-

tos reportes puntualizan el primer grupo de casos de influenza entre tropas estacionadas en Fort Riley en Kansas el 11 de Marzo de 1918. Que la enfermedad se dispersó al mundo a través de un sólo sitio no puede ser demostrado, pero evidencias posteriores han demostrado que la hipótesis no es improbable.

Fue por la amarga experiencia de la pandemia de 1918-19, que con gran aprehensión fue tomada entre las autoridades de salud en los E.U., cuando otro brote de la enfermedad, aparentemente relacionada a la misma cepa del virus de influenza, ocurrió en Fort Dix en Nueva Jersey en Enero de 1976.

EN BUSCA DE UNA CAUSA

Por siglos, el hombre ha especulado en la causa de la influenza: las estrellas, el tiempo y gases venenosos de los pantanos. Es más, en 1849 Charles Creighton, un eminente epidemiólogo británico, insistió que la influenza no era contagiosa. Sin embargo, al final del siglo XIX el concepto microbiológico de enfermedad había sembrado raíces, preparando el terreno para el descubrimiento de un bacilo en la garganta de algunos pacientes de influenza. Este bacilo, *Hemofilus influenza* (también conocido como bacilo de Pfeiffer, por F.J. Pfeiffer, un microbiólogo alemán) permaneció por muchos años como el agente causal de la influenza. El descubrimiento de la causa viral verdadera fue al final de los años veinte cuando una cepa de virus fue encontrada por primera vez en cerdos. Una cepa relacionada fue finalmente aislada de un paciente humano en 1933.

Un número de acontecimientos históricos de la enfermedad mencionan la interesante coincidencia de la influenza como enfermedad en animales, particularmente en caballos, inmediatamente después o en conjunto con las epidemias en el hombre. La amplia variedad de agentes microbianos, además de los virus de influenza, que se conocen causan enfermedades respiratorias superiores en animales confunden la si-

G Ayora-Talavera.

tuación. Ahora es cierto, que los virus que causaron brotes de la enfermedad entre animales ocurrieron muchas veces en el pasado. No fue sino hasta el final del año de 1918, que una relación cercana entre la influenza del hombre y los animales fue realmente establecida. J.S. Koen veterinario de Fort Dodge, Iowa, e inspector del Departamento de Agricultura, reportó una nueva enfermedad que había aparecido en cerdos en el Medio Oriente, estrictamente similar y coincidente con la influenza humana entre familias. El concluyó que fue una y la misma enfermedad.

Después de largas investigaciones de la transmisibilidad de influenza entre cerdos, Richard E. Shope del Instituto Rockefeller de Patología Comparativa, Princeton, N.J., fue capaz de demostrar que el virus podía ser transmitido entre cerdos con material filtrado. El trabajo de Shope fue notado en Inglaterra, en donde otro intento se realizó para aislar el virus durante una epidemia de influenza humana en 1933. Wilson Smith, Christopher Howard Andrewes y P. P. Laidlaw, quienes trabajaban en el Instituto Nacional para la Investigación Médica en Londres, tuvieron éxito al inocular un filtrado de lavado traqueal de humano en la nariz de hurones y producir neumonía en ratones con el material infectado obtenido de los hurones.

Los progresos fueron rápidos desde entonces. En 1940 los hurones fueron experimentalmente infectados con un segundo tipo del virus de influenza de humano. La segunda cepa humana fue designada influenza B, para distinguirla del primer tipo encontrado, el cual se hizo conocer como influenza A. Un tercer tipo de influenza, influenza C, fue aislado de un hombre en 1949. Así mismo, en 1940, F.M. Burnet de Australia encontró que los virus de influenza podían multiplicarse en las células de la cavidad alantoica de embriones de pollo en desarrollo, y un año más tarde George K. Hirst del Instituto de Investigación de Salud Pública de Nueva York observó que el fluido de los embriones de pollo

infectado con influenza podía aglutinar, o agrupar, las células rojas de los pollos. Esta hemaglutinación desapareció en calor, lo cual sugirió la presencia de una enzima en el virus que causaba que el virus y la célula roja se disociaran.

Estos desarrollos establecieron el estado para futuras investigaciones. La disponibilidad de altas concentraciones de virus de influenza obtenidos de embriones de pollo, dio lugar al desarrollo de vacunas inactivadas para el hombre. La reacción de hemaglutinación pudo ser inhibida por anticuerpos específicos en el suero del hombre o animales infectados o vacunados con virus de influenza. Así un método sencillo hizo posible distinguir entre diferentes cepas de influenza y para medir la respuesta inmunológica del cuerpo a una cepa dada.

En los pasados 100 años, han habido cinco grandes pandemias comenzando en 1890, 1900, 1918, 1957 y 1968. La llamada influenza Asiática que circuló en la pandemia de 1957 fue causada por un virus H2N2, que sustituyó repentinamente al virus H1N1 que circuló en la población humana anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, la llamada influenza del Hong-Kong, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que circuló entre 1957 y 1968. Técnicas seroarqueológicas - probando los anticuerpos de gente que vivió durante estas epidemias- ha demostrado que la cepa de 1890 fue un virus H2N8, la cepa de 1900 fue H3N8, y la cepa de 1918 fue un virus H1N1, el cual apareció de nuevo en 1977 y está aún en circulación junto con la cepa H3N2.

Son aproximadamente 30 años desde que ocurrió la última pandemia de influenza humana, la pandemia de Hong-Kong en 1968. El virus de influenza A H3N2 que fue introducido en la población humana en ese entonces, contenía una nueva hemaglutinina, el principal antígeno de superficie. El virus de influenza A H2N2 de la pandemia de 1957 llevaba nueva la hemaglutinina y la neuraminidasa. Estudios filogenéticos

Historia de la influenza.

revelan que estas nuevas glicorpotéínas emergentes se originaron de virus de aves y que entraron a la población humana después del rearrreglo con cepas de influenza de origen humano. Sin embargo, los virus relacionados a la más devastadora pandemia de influenza, 1918-19, al parecer fueron introducidos a la población humana sin ningún evento de rearrreglo. Hasta la fecha, 15 hemaglutininas y nueve neuraminidasas han sido identificadas en las aves, apareciendo como un gran reservorio del virus de influenza que puede ser transmitido a otras especies.

En Mayo de 1997, un virus de influenza fue aislado del aspirado traqueal de un niño de 3 años de edad en Hong-Kong, quien murió días después de su admisión al hospital. El niño murió de neumonía por influenza, síndrome respiratorio agudo, síndrome de Reye, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada. No se le conocía enfermedad alguna antes de ser hospitalizado. El virus no pudo ser caracterizado por la prueba de inhibición de la hemaglutinación (HI) con antisueros de hurones contra virus humanos y porcinos. Análisis posteriores demostraron que el subtipo de virus era influenza A H5N1, un subtipo que no había sido previamente identificado en los seres humanos.

El virus de influenza A H5N1 cumple dos de los tres importantes criterios para un nuevo virus de influenza con carácter pandémico: la habilidad para replicarse en los seres humanos y la ausencia de anticuerpos a este virus en la población humana. El tercer criterio es el potencial de dispersarse de hombre a hombre, lo cual no ha sido observado.

Aproximadamente seis meses después del primer caso de infección humana con el subtipo H5N1, 17 casos más fueron confirmados y cinco de ellos fueron fatales. Resultados preliminares de secuenciación demostraron que todos los genes son de origen aviar, sugiriendo transmisiones independientes múltiples de pájaros infectados a la gente. Si la transmisión entre especies ocurre en períodos de actividad de in-

fluenza humana, el mismo hombre podría funcionar como un vaso mezclador. Aunque no existe evidencia de una eficiente dispersión del virus, su detección ilustra la importancia de un intensivo sistema de vigilancia epidemiológica.

BIBLIOGRAFÍA.

Beveridge W. The chronicle of influenza pandemic. *Hist Phil Life Sci* 1991; 13:223-35.

Claas ECJ, Osterhaus ADME, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351:472-7.

Crosley A. The influenza Pandemic of 1918. In: Osborn J., Ed. *Influenza in America 1918-1976*. New York: Academic Press; 1977.

Kaplan MM, Webster RG. The epidemiology of influenza. *Scientific American* 1977; 237:88-106.

Patterson K. *Pandemic influenza 1700-1990: A study in historical epidemiology*. New Jersey: Rowman & Littlefield; 1986.

Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology* 1978; 87:13-20.

Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56:152-79.