

La influenza y sus pandemias

Apuntes sobre su historia

Especial para Galenus
Marco Villanueva-Meyer, MD

El virus de la influenza causa cada año miles de muertes en el mundo. Inclusive, lo que podría parecer un simple resfrío producido por un rinovirus común puede ser, a veces, un caso de influenza. En un porcentaje pequeño, la influenza puede ser mortal, por lo que las instituciones de salud pública a nivel local, nacional o internacional le dan especial atención. Ha habido epidemias muy serias de influenza, como la de 1918; pero también hay otros virus que afectan las vías respiratorias y el organismo en general, como el causante de la actual epidemia de coronavirus.

Denominación de “influenza”

Los síntomas de la enfermedad que hoy conocemos como influenza ya habían sido descritos por Hipócrates en 412 a. C., pero el término “influenza” recién se usó desde fines del siglo XVI, específicamente a partir de una gran pandemia gripal que se inició en 1580 en Asia y que se extendió a Europa, África e, inclusive, a América. Por su extensión global y, sobre todo, porque ocurrieron algunos fenómenos astrales antes de su inicio, es que en Italia la denominaron de “influenza planetaria”. De ahí surgió el término “influenza”. Anecdóticamente, hoy algunos expertos creen que ese caso específico fue de tosferina. Por otro lado, el término “gripe” procede del francés grippe (que, a su vez, se cree viene del suizo-alemán gruppi o grüppi, que quiere decir acurrucarse).

Signos y síntomas	Resfriado común	Influenza (gripe)
Comienzo de los síntomas	Gradual	Repentino
Fiebre	Poco frecuente	Frecuente, dura 3 a 4 días
Dolores	Leves	Habituales, a menudo intensos
Escalofríos	Poco comunes	Bastante comunes
Fatiga, debilidad	A veces	Frecuente
Estornudo	Común	A veces
Incomodidad en el pecho, tos	Leve a moderado, tos áspera	Común, puede ser intenso
Nariz tapada	Común	A veces
Dolor de garganta	Común	A veces
Dolor de cabeza	Poco frecuente	Común

Algunos síntomas comunes de la influenza y del resfriado común.

La pandemia de influenza de 1918

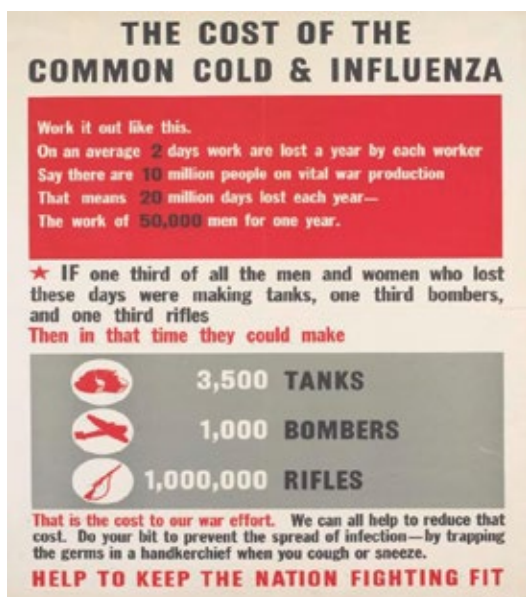
Antes y también después de esa crisis de 1580, ha habido diferentes pandemias, algunas más virulentas y de mayor morbilidad, y otras menos agresivas. De muchas no hay datos, pero en los últimos siglos se dice que la pandemia de 1830-1833 fue de las más fuertes, ya que afectó a una cuarta parte de la población mundial.

Sin embargo, casi con seguridad, la pandemia más agresiva y letal conocida fue la de 1918. Se le conoce como pandemia de “influenza o gripe española de 1918” (virus A, subtipo H1N1). Se usó la denominación “española” porque en –y desde– España se difundió ampliamente en los medios de prensa a todo el mundo ya que el resto de los países grandes de Europa –tanto o más afectados por la misma pandemia– tenían un régimen de control o censura de las noticias porque se encontraban inmersos en la Primera Guerra Mundial. España, en cambio, era neutral. En esa época se estimó que murieron más de 20 millones de personas, pero algunos expertos han calculado la cifra de fallecidos en todo el mundo entre 50 y 100 millones.

Esa epidemia tuvo un gran impacto por su alta mortalidad e infectividad (sobre el 50% de los expuestos) y porque –a diferencia de otras pandemias– afectó a los jóvenes y a los adultos sanos (casi todos los muertos tenían menos de 65 años). Los síntomas también fueron muy serios con complicaciones como hemorragias. El mayor porcentaje de las muertes ocurrió por neumonía bacteriana secundaria, muchas veces con hemorragias masivas y edema pulmonar.

Además, esa pandemia tuvo un rol determinante en la Guerra Mundial. En 1918, cuando el ejército alemán –cuyas tropas eran mucho mayores en número que las aliadas– se dirigía a París, se hizo patente la epidemia en sus tropas, lo que frenó el avance. Eso facilitó y dio tiempo para que se establecieran las recién llegadas tropas de los Estados Unidos, lo que permitió un cambio en el curso de la guerra. Sin embargo, así como las tropas alemanas fueron afectadas, eso ocurrió después también con las aliadas. Algunos historiadores estiman que la mayoría (casi un 80%) de las pérdidas humanas –sobre 40,000 soldados– de las tropas americanas en Europa no fueron causadas por el enemigo, sino por efecto de la influenza. Se calculó también que esa epidemia de influenza fue responsable en un año de 2 a 4 veces más muertes que el total de las muertes en los 4 años de guerra.

Se calcula que una quinta parte de la población mundial fue infectada y que 2 a 3% de los infectados murieron. La Asociación Médica Americana (AMA) reportó que un tercio de las muertes de los médicos durante esa pandemia fue debido a la infección por influenza. La actividad letal de la influenza de 2018 redujo en 12 años la esperanza de vida promedio en los Estados Unidos. No se ha observado una tasa de mortalidad equiparable durante cualquiera de las temporadas de influenza antes o después de la pandemia de 1918, lo que desconcertó a los investigadores durante mucho tiempo.



Póster creado en la Primera Guerra Mundial para indicar la importancia de cuidarse de la gripe.

Una búsqueda de décadas

En 1951, Johan Hultin, un microbiólogo sueco de 25 años que hacía estudios de posgrado en Iowa decidió investigar el virus de 1918. Se enteró de que un pequeño pueblo de la costa de Alaska frente al estrecho de Bering, llamado Brevig Mission, había sido diez-mado por la epidemia y de que allí murieron 72 de los 80 adultos, casi todos aborígenes inuits. Él hizo una expedición con algunos compañeros y obtuvo la autorización de los ancianos del pueblo para excavar la fosa común que se hizo durante la pandemia por orden del gobierno local en una colina cercana. Esa fosa estaba congelada e intacta. Después de algunos días cavando y descongelando la tierra, él halló el cuerpo intacto y bien vestido de una niña. A su lado había otros 4 cuerpos de adultos, de los que obtuvo tejido pulmonar. De vuelta en Iowa, inyectó ese tejido en huevos de gallina para que el virus se reprodujera, pero fracasó en su intento.

Casi 46 años después, en 1997, Hultin leyó en la revista *Science* un artículo de Jeffrey Taubenberger –un patólogo del Instituto de las Fuerzas Armadas– sobre la caracterización genética del virus de influenza de 1918, hecha de una muestra preservada en laboratorio de un joven fallecido por el virus. Taubenberger describió que logró la secuenciación de fragmentos de ARN viral de 4 de los 8 segmentos genéticos del virus. Eso fue un avance, a pesar de no lograr la secuencia completa del genoma del virus de 1918.

Hultin escribió de inmediato a Taubenberger y este le respondió expresando su interés. A los pocos días, Hultin –que ya tenía 72 años– partió hacia Brevig Mission llevando consigo algunas herramientas para hacer la excavación. Consiguió la autorización para cavar y contrató a algunos lugareños para que lo ayudaran. A los 5 días encontró el cuerpo intacto de una mujer y le extrajo los pulmones. Los colocó en líquido conservante y los envió a Taubenberger en Washington. Todos los gastos de este viaje –que sumaron unos cuantos miles de dólares– fueron pagados por el mismo Hultin. Diez días después recibió una llamada para confirmarle la gran noticia de que se había obtenido material genético del virus de 1918 con resultado positivo del tejido pulmonar.



Johan Hultin en Brevig Mission, 1997, 46 años después de su primer intento. (Crédito de la foto: Johan Hultin, CDC).

El trabajo posterior en laboratorio

El impacto inicial de este descubrimiento fue descrito por primera vez en febrero de 1999 por Ann Reid y otros, entre los que fue reconocido Hultin como coautor. Allí describieron los esfuerzos para lograr la caracterización del gen de la hemaglutinina “HA” del virus de 1918.

En los estudios a partir de 1999, los autores lograron definir la secuencia de genes de la HA del virus de 1918, usando los fragmentos disponibles, en especial de lo obtenido por Hultin. Ellos sugirieron que un predecesor del virus de 1918 pudo infectar a seres humanos entre 1900 y 1915 porque el gen tenía adaptaciones a mamíferos y no solo a aves, por lo que postularon que quizás tenía alguna relación con los virus de la influenza anteriores que eran conocidos por infectar a los mamíferos.

También consideraron que el virus de 1918 podría haber obtenido su HA de los virus de la influenza aviar, pero no estaban seguros de cuánto tiempo se estuvieron adaptando en un organismo mamífero antes de la pandemia, ya que diferían mucho de los de influenza aviar.

Tras lograr la secuenciación del genoma del virus de 1918 ya contaban con la información necesaria para poder reconstruir una versión viva del mismo virus por método de genética inversa. Para eso debían crear primero unos plásmidos del virus –que son pequeñas cadenas circulares de ADN–. Esto lo hicieron expertos de Mount Sinai School of Medicine en Nueva York.

Tipos de virus de la influenza en humanos

El virus de influenza es un virus ARN de la familia *orthomyxoviridae* y sus serotipos **A, B y C** pueden causar influenza (tienen estructura parecida con diámetros entre 80 y 120 μm):

- Tipo A: los más agresivos (los huéspedes naturales de muchos subtipos A son aves acuáticas salvajes);
- Tipo B: menos frecuentes y menos agresivos; infectan casi exclusivamente a humanos;
- Tipo C: son menos frecuentes y pueden producir cuadros banales en niños; y
- Otros tipos como D suelen afectar a animales.

Los virus de influenza A se dividen en **subtipos** según dos proteínas de superficie del virus:

- La hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N).

Hay 18 subtipos de **H** y 11 subtipos de **N** diferentes (de H1 a H18 y de N1 a N11, respectivamente).

La reconstrucción del virus mortal

Para reconstruir un virus tan peligroso había que ser muy cuidadosos y tomar muchas precauciones. En CDC decidieron hacerlo en sus oficinas centrales en Atlanta, bajo estrictas medidas de bioseguridad. Solo se concedió permiso para entrar al laboratorio a una persona, el microbiólogo Terrence Tumpey. Su trabajo comenzó en 2005; él tenía que pasar por controles especiales, lectores biométricos y escáner de iris, así como tomar preventivamente una dosis diaria del antiviral oseltamivir. Así, se logró reconstruir el virus completo de 1918. El siguiente paso era realizar estudios en animales para conocer su efecto letal.

Allí se vio su sorprendente capacidad y velocidad de reproducción en los pulmones de ratones infectados; se determinó que a los 4 días de la infección había 39,000 veces más virus que en una muestra paralela de ratones con virus de influenza recombinados. El virus de 1918 fue unas 100 veces más letal que los virus recombinados. Fue importante la determinación de la importancia del gen de HA en el virus de 1918 ya que cuando se cambió por el de la influenza estacional A (H1N1) y se combinó con los 7 genes restantes del virus de 1918, el virus recombinado no causó la muerte de los ratones infectados. Las pruebas sobre el efecto de los virus de

1918 sobre embriones de huevos de gallina indicaron también que –además del HA– los genes de polimerasa (PB1) son decisivos en su virulencia. También, se determinó que el virus de 1918 no causaba una infección sistémica, pero sí un daño pulmonar rápido y severo, con neumonía e inflamación pulmonar a partir de los 4 días de la infección.

Lecciones del pasado

Ese gran esfuerzo ayudó a entender la pandemia de influenza más mortal en la historia moderna, lo que hoy es útil a la comunidad de salud pública mundial para estar mejor preparados para otras pandemias, como la H1N1 de 2009, o futuras epidemias.

También surge la pregunta acerca de si en los tiempos modernos podría ocurrir una pandemia como la de 1918. Algunos expertos creen que sí. Pero también debemos considerar que la realidad médica y social es diferente. En 1918 hubo elementos desfavorables como la misma Guerra Mundial y la movilización de tropas y poblaciones en condiciones de hacinamiento. Muchos médicos fueron enviados a la guerra y los servicios de salud se afectaron. Tampoco había muchos adelantos tecnológicos como pruebas de diagnóstico, vacunas, medicamentos, antibióticos, antivirales, sistemas organizados de salud ni medios de comunicación como los tenemos hoy en día. Ahora se dispone de muchos avances y la OMS/WHO tiene centros de referencia con los que coordina sus actividades en Estados Unidos, Europa, Reino Unido, Australia, Japón y China.

Pero, fuera de esas mejoras quedan aún muchos problemas por solucionar. En 1918, la población mundial era de 1.8 mil millones de personas; hoy, unos 100 años después, la población se acerca a los 8 mil millones de personas. Del mismo modo aumentó la cantidad de aves y de cerdos para alimentar a la población humana. Los medios de transporte y traslado también mejoraron y se volvieron más rápidos, por lo que la amenaza de llegada rápida de un virus es mucho mayor.


Indudablemente, la mejor defensa sigue siendo la vacuna. En el caso de la influenza, su efectividad es moderada y existe la limitación de que la preparación de una vacuna toma meses (26 semanas en 2009).

Prevención

La mejor manera de protegerse contra la influenza es vacunándose todos los años. CDC recomienda que todas las personas de 6 meses en adelante, especialmente aquellas con riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de la influenza, se vacunen cada temporada.

Los virus de la influenza pueden ser destruidos con calor (167-212°F [75-100°C]) y por germicidas químicos, como cloro, peróxido de hidrógeno, detergentes, antisépticos a base de yodo y alcoholes (en concentraciones y tiempos adecuados).

Comentario

A poco más de 100 años de la gran epidemia de influenza de 1918 conocemos hoy mucho más sobre el virus causante. Sin embargo, queda aún mucho más por investigarse y por conocerse, no solo acerca del virus de la influenza y de las pandemias relacionadas con él, sino también de otros virus, como puede ser el caso del coronavirus (Covid-2019) y la epidemia mundial de inicio reciente. 

Referencias

- Johnson P, Mueller J. Global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull. Hist. Med.* 2002. 76(1): 105-115.
- Jester B, et al. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology* 2019. 527: 32-37.
- NYT Magazine: Why revive a deadly flu virus? <https://www.nytimes.com/2006/01/29/magazine/why-revive-a-deadly-flu-virus.html>.
- San Francisco Chronicle: The Virus detective / Dr. John Hultin found evidence of the 1918 flu epidemic.
- Reid A, et al. Characterization of the 1918 Spanish Influenza Virus Matrix Gene Segment. *Journal of Virology.* 2002. 76(21)10717-10723.
- Taubenberger JK, et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature.* October 2005. 437(6). 889-893.
- Tumpey TM, Baster CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus" *Science.* October 2005. 310(5745): 77-80.
- Jordan D, et al. The Deadliest Flu: The Complete Story of the Discovery and Reconstruction of the 1918 Pandemic Virus; cdc.gov/flu/pandemic-resources/reconstruction-1918-virus.html; 2019.

Cifras estimadas de CDC para la temporada de influenza 2019-2020 en los Estados Unidos

Casos de influenza	32,000,000 – 45,000,000
Visitas médicas por influenza	14,000,000 – 21,000,000
Hospitalizaciones por influenza	310,000 – 560,000
Muertes por influenza	18,000 – 46,000

CDC: Febrero 2020