Influenza: historia de una enfermedad

The influenza, history of a disease

• Guadalupe Ayora Talavera
Adscrita al laboratorio de hematología del Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán

ABSTRACT

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 abscence 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 shave killed a million people.

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

En los pasados 400 años, las epidemias de influenza han sido reportadas en muchos países. Las epidemias del siglo XVI en Inglaterra y la del siglo XVIII en Estados Unidos 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, pues provocó 20 millones de decesos en todo el mundo. En los tiempos modernos, desde 1957 y 1968, las pandemias de influenza han matado a cerca de un millón de personas.

La relación entre el cambio antigénico y una epidemia es algo complejo, ya que involucra 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.

Historia de la enfermedad

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

El término influenza fue introducido en Italia al inicio del siglo XV para referirse a una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas. Dicha palabra fue adoptada por los ingleses en el siglo XVIII; durante el mismo periodo los franceses denominaron a la enfermedad *grippe*.

La descripción precisa de las principales características de la influenza se halló en una carta enviada desde Edimburgo por Lord Randolph a Lord Cecil en noviembre de 1562: "inmediatamente que la Reina (María) llegó aquí, ella cayó con una nueva enfermedad que es común en este pueblo, llamado aquí la *acquayntance*, la cual pasó a toda su corte, ya sean estos lords,

Bibliografía

1. Beveridge W. The chronicle of influenza pandemica. *Hist Phil Life Sci* 1991;13:223-235.
2. Claas ECJ, Osterhaus AD, 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; 351:472-477.
3. Crosley A. The influenza pandemic of 1918. In: Osborn J. *Influenza in America* 1918-1976. New York: Academic Press, 1977.
4. Kaplan MM, Webster RG. *The epidemiology of influenza*. Scientific American 1977;237:88-106.
5. Patterson K. *Pandemic influenza* 1700-1990: a study in historical epidemiology. New Jersey: Rowman & Littlefield,1986.
6. 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.
7. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza a viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56:152-179.

RIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR

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 que se originó en Asia; de ahí se dispersó a África y Europa. La mortalidad fue alta en algunas ciudades e indudablemente incrementó debido a 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 cuando un virus específico fue identificado como el origen de la influenza. Esto representó el comienzo de un mejor entendimiento de la enfermedad.

En términos del número de víctimas humanas, la gran pandemia de 1918-1919 no tuvo precedentes. Las estimaciones van de un mínimo de 20 millones de muertes en todo el planeta hasta más del doble de dicha cifra. Más de 500 000 decesos fueron reportados en Estados Unidos, y en otras partes del mundo fueron iguales o gravemente mayores. Una autoridad calculó 20 millones de fallecimientos sólo en la India. Algunas zonas de Alaska y las islas del Pacífico perdieron más de la mitad de su población. Tuvo lugar una vasta destrucción a través de Estados Unidos, y la calidad de la vida comunitaria en muchas ciudades llegó a ser mínima. Aproximadamente 25 000 casos clínicos de influenza fueron observados durante el invierno de 1918-1919: un cuarto de la población total. Tan sólo en Filadelfia –durante la tercera semana de octubre de 1918– hubo 4 600 muertes por influenza. La mayoría de las ciudades principales y otros lugares públicos fueron cerrados, mientras que los hospitales estaban saturados y carentes de atención médica. Adultos sanos previamente, enfermaron y murieron en un lapso de 24 horas. Familias enteras padecieron en la soledad de la enfermedad a pesar de haberse formado un gran grupo de servicios voluntarios en todo el país. Surgieron entonces remedios grotescos, pero al final el único tratamiento efectivo fue un buen cuidado a cargo de enfermeras.

Las fuerzas armadas americanas fueron golpeadas fuertemente al ser enviadas al frente oeste en el verano de 1918, de modo que los decesos en este sector sumaron 43 000, cerca de 80% del número total de norteamericanos muertos durante la guerra. Las bajas y eventual falla de la ofensiva alemana, según algunos generales alemanes, fueron propiciadas por la influenza.

Aún no es claro cómo la pandemia pudo ser tan letal. Ciertamente, infecciones bacterianas secundarias que provocaron neumonía y otras condiciones serias fueron en algunos casos, si no en la mayoría, la principal causa de muerte. Tales infecciones pueden ser tratadas hoy en día eficazmente 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 por aclarar estas preguntas han fallado, incluidas la examinación microscópica de tejido de las víctimas de la enfermedad y 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 1918-1919 fue *flu española*, término inapropiado que ha persistido hasta estos días a pesar de que los casos de influenza aparecieron en muchas partes del planeta. Aparentemente, España adquirió esta dudosa distinción debido a su condición como país intermediario de las fuerzas aliadas y alemanas y a la negación de las autoridades de admitir la gran incapacidad de las tropas. Es difícil asegurar cuál fue 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 prestó atención a la

DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DO

enfermedad hasta que la ola *asesina* del invierno de 1918 había atacado. Algunas autoridades atribuyen el origen de la primera ola de la epidemia a China, en marzo de 1918, pero puede encontrarse información mucho más certera en los reportes de la armada americana, los cuales señalan que el primer grupo de casos de influenza surgió entre las tropas estacionadas en Fort Riley, en Kansas, el 11 de marzo de 1918. Que el padecimiento se extendió al mundo a través de un solo sitio no puede ser demostrado, pero evidencias posteriores han probado que la hipótesis no es improbable.

La amarga experiencia de la pandemia de 1918-1919 hizo que fuera recibido con gran aprehensión entre las autoridades de salud en Estados Unidos otro brote de la enfermedad, aparentemente relacionado con la misma cepa del virus de influenza en Fort Dix, en Nueva Jersey, en enero de 1976.

En busca de una causa

Por siglos, el hombre ha especulado sobre 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 en que la influenza no era contagiosa. Sin embargo, al final del siglo XIX el concepto microbiológico de la enfermedad había echado raíces, preparando el terreno para el descubrimiento de un bacilo en la garganta de algunos pacientes con 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 hallazgo del verdadero origen viral tuvo lugar al final de los años 20, cuando una cepa de virus fue encontrada por primera vez en cerdos. Una cepa relacionada fue aislada de un paciente humano en 1933.

Una serie de acontecimientos históricos del padecimiento 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 producen enfermedades respiratorias superiores en animales, lo que confunde la situación. Ahora, es cierto que los virus que provocaron brotes de la enfermedad entre animales se hicieron presentes muchas veces en el pasado. No fue sino hasta el final de 1918 cuando 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 un nuevo padecimiento que había aparecido en cerdos en el Medio Oriente, estrictamente similar y coincidente con la influenza humana entre familias.

Koen concluyó que fue una y la misma enfermedad. Después de intensas investigaciones acerca de la transmisibilidad de la 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 destacó en Inglaterra, donde se llevó a cabo otro intento por aislar el virus durante una epidemia de influenza humana en 1933. Wilson Smith, Christopher Howard Andrewes y P. P. Laidlaw, quienes laboraban 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 infectados experimentalmente 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 fue denominado 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, halló que los virus de influenza podían multiplicarse en las células de la cavidad alantoica de embriones de pollo en desarrollo; 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 al ser expuesta al calor, lo cual sugirió la presencia de una enzima en el virus que causaba que el virus y la célula roja se disociaran.

RIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR

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

En los pasados 100 años surgieron cinco grandes pandemias: en 1890, 1900, 1918, 1957 y 1968. La llamada influenza asiática (1957) fue originada por un virus H2N2, que sustituyó repentinamente al virus H1N1 que afectó a la humanidad anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, la llamada influenza de Hong-Kong, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que apareció entre 1957 y 1968.

Mediante técnicas seroarqueológicas –probando los anticuerpos de gente que vivió durante estas epidemias– se ha comprobado 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 reapareció en 1977 y está aún en circulación junto con la cepa H3N2. Han pasado 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, estaba formado por hemaglutinina y neuraminidasa. Estudios filogenéticos revelan que estas nuevas glicoproteínas emergentes se originaron de virus de aves y que entraron a la población humana después del rearreglo con cepas de influenza de origen humano.

Sin embargo, los virus relacionados con la más devastadora pandemia de influenza (1918-1919) al parecer fueron introducidos a la población humana sin ningún evento de rearreglo. Hasta la fecha, 15 hemaglutininas y nueve neuraminidasas han sido identificadas en las aves, que representan 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 tres años de edad en Hong-Kong, quien falleció días después de su admisión al hospital. El infante 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 considerarlo un nuevo virus de influenza con carácter pandémico: la habilidad para replicarse en los seres humanos y la ausencia de anticuerpos para este virus en la población humana. El tercer criterio es su capacidad 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, se confirmaron 17 casos más y cinco de ellos fueron fatales. Resultados preliminares de secuenciación probaron que todos los genes son de origen aviar, sugiriendo transmisiones independientes múltiples de pájaros infectados a las personas. Si la transmisión entre especies ocurre en periodos de actividad de influenza 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. ★

DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DOLOR DORIXINA DO