

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# La pandemia olvidada de 1918

Dr. Sergio González Bombardiere  
Prof. Titular  
Depto. Anatomía Patológica  
Pontificia Universidad de Chile

## Resumen

La pandemia de influenza del año 1918 causó más muertes que la Primera Guerra Mundial. El agente causal solo se identificó 20 años después y en la década de los 90, recién se conoció el tipo específico. El presente trabajo resume los hechos de 1918 y los esfuerzos posteriores para aclarar la causa de esta pandemia, por qué fue tan letal y si podría repetirse.

**palabras clave:** influenza; pandemia; guerra mundial; ARN viral.

## THE FORGOTTEN PANDEMIC OF 1918

The 1918 pandemic of influenza caused more deaths than the First World War. The causal agent was isolated 20 year after the first events and in only in the 90's the specific type was identified. The present work summarizes the 1918 facts, describes the efforts to clarify the cause of this pandemics, why it was so lethal, and if it could attack again.

**Key words:** influenza; pandemia; world war; viral RNA.

“Influenza” proviene del italiano, que quiere decir “influencia”, ya sea de los astros o de los miasmas como responsables de la enfermedad.

Puesto que la pandemia de influenza de 1918 coincide con la Primera Guerra Mundial, inmediatamente se la identificó como una posible arma de guerra. Las teorías populares se multiplicaron. Entre los Aliados, se rumoreó que los gérmenes causantes habían sido incrustados en la aspirina fabricada por la farmacéutica alemana Bayer, que los gérmenes habían sido liberados en la bahía de Boston por un barco alemán camuflado o que comandos alemanes llegaron en submarinos U-boot y dispersaron gérmenes en teatros y desfiles. Lo cierto es que comenzó en la zona de Boston.

Se estima que murieron de 40 a 60 millones de personas en todo el mundo, aunque la verdadera cifra nunca se conocerá. Solo en los Estados Unidos se registraron 400.000 muertes. A manera de comparación, en la Primera Guerra Mundial murieron aproximadamente 9 millones de soldados en acciones de guerra y unos 15 millones relacionados directamente con los hechos bélicos. Se dice que la influenza en 1918 mató en 24 semanas más gente que el SIDA en 24 años y más gente en 1 año que la peste negra en 100 años durante la Edad Media. La enfermedad atacó a gente joven y sana. Los enfermos experimentaban los primeros síntomas en la mañana y en la tarde habían muerto. Así, la muerte sobrevinía en cuestión de horas o unos pocos días.

La epidemia habría comenzado en un recinto militar de EE.UU. denominado Camp Fuston, en febrero de 1918. Dos semanas después, marzo de 1918, apareció en otros recintos, como Camp Forrest y Greenleaf en el estado de Georgia. Se enfermó el 10% de los soldados. Luego, 24 de los 36 campos militares fueron afectados esa primavera. De las 50 ciudades más grandes de los Estados Unidos, la mayoría cercanas a los campos militares, 30 también experimentaron “mortalidad en exceso” por influenza<sup>1</sup>.

En Francia hubo pequeños brotes con carácter epidémico. Los primeros brotes invernales en Europa ocurrieron en Brest en abril, justo donde desembarcaron las tropas americanas. Igual que en los Estados Unidos, estos primeros brotes fueron leves. La influenza atacó París en abril y al mismo tiempo apareció en Italia, y luego surgieron los primeros casos en el ejército inglés. En mayo, el ejército inglés reportó 36.743 enfermos. Las tropas que regresaron en junio a Inglaterra introdujeron la enfermedad en la isla. Pero las complicaciones fueron pocas y prácticamente toda la tropa se recuperó. También el ejército alemán reportó los primeros casos en abril. España tuvo pocos casos antes de marzo, pero como el país fue neutral durante la guerra, la prensa española informó detalladamente sobre la epidemia, especialmente luego de que el rey Alfonso XIII enfermara gravemente. Por lo mismo, también se la denominó “influenza española”, ya que durante la guerra los

<sup>1</sup> John M. Barry. *The great influenza*. Penguin Group Ltd., New York, 2004.

periódicos de los países beligerantes estaban bajo estricta censura militar y no podían informar sobre estos hechos, excepto en España. De tal manera que las noticias sobre la epidemia aparecían solo en diarios españoles, dando la impresión de ser el único país afectado por la enfermedad.

Luego se extendió a Portugal y Grecia. En junio y julio aumentó la mortalidad en Inglaterra, Escocia y Gales. Alemania sufrió brotes esporádicos inicialmente y luego la epidemia se desencadenó en todo el país. Dinamarca y Noruega cayeron en julio, Suecia y Holanda en agosto. Aparecieron casos en India y China a fines de mayo. En septiembre, llegó a Australia y Nueva Zelanda; en Sydney enfermó el 30% de la población. La mortalidad fue más bien baja, lo que hizo dudar a algunos de que se tratara de influenza. Sin embargo, aparecieron casos mortales de neumonía fulminante, fatales en 24 a 48 horas, y lo más preocupante fue que morían jóvenes de 20 a 35 años, previamente sanos. A fines de agosto, la epidemia había desaparecido de Europa. En los Estados Unidos aparecieron algunos casos, pero disminuyeron significativamente. En realidad, el virus estaba por cambiar de genio para explotar catastróficamente.

La influenza de 1918 como muchas otras epidemias atacó en oleadas. En total fueron tres. La primera fue leve, durante la primavera. Pero la segunda ola, fue muy letal. Las explicaciones al respecto son las siguientes:

ambas formas fueron causadas por dos virus completamente diferentes; lo que es improbable, ya que las víctimas de la primera ola resistieron muy bien la segunda, sugiriendo que la segunda fue producida por una variante del mismo virus; la segunda fue causada por una combinación

del primero y el segundo virus que creó la forma letal; no hay evidencia científica que lo apoye y la mayoría de los autores piensa que esta hipótesis es improbable; la tercera posibilidad es que el virus se adaptó al hombre.

A comienzos de septiembre, la influenza rebrotó en Camp Devens, al noroeste de Boston. En 15 días, el 20% de la población del campo estaba enferma (total 55.000).

Los enfermos caían con una forma especial de neumonía. El doctor Roy Grist, médico militar, lo describió de la siguiente manera en una carta a un amigo:

Estos hombres comienzan con lo que parece ser un ataque ordinario de la Gripe o Influenza y cuando llegan al hospital, desarrollan rápidamente el tipo más vicioso de neumonía que se haya visto. Dos horas después del ingreso, tienen las manchas de Mahogany en las mejillas y pocas horas después puede verse la cianosis extendiéndose desde las orejas a toda la cara, hasta que se hace difícil distinguir negros de blancos. En cosa de horas sobreviene la muerte, es horrible. Uno puede ver morir, uno, dos o 20 hombres, pero estos hombres mueren como moscas... ha habido un promedio de 100 muertes por día... la neumonía es la causa de todas estas muertes... hemos perdido numerosos médicos y enfermeras... son necesarios trenes especiales para trasladar los muertos. Por varios días no había féretros suficientes y fue necesario apilar los muertos. Se ha desocupado una gran barraca para adaptarla como morgue... donde los cadáveres reposan en doble fila... William Welch visitó Camp Devens y alarmado contactó a Buró Wolbach, famoso patólogo de Boston, y a Oswald Avery, investigador del Rockefeller Institute en Nueva York, para que ambos lo ayudaran a resolver “este nuevo tipo de infección o plaga”. El primero haciendo más autopsias para identificar y caracterizar bien la nueva enfermedad y el segundo para realizar las investigaciones bacteriológicas correspondientes. La tarea era conocer la causa y crear en forma urgente un suero inmune contra este enemigo mortal.

Una vez que la enfermedad comenzó a afectar a civiles, se tomaron medidas para tratar de evitar la diseminación por contagio: evitar aglomeraciones, uso de mascarilla, aislamiento. También se aumentó la distancia o espacio entre las camas de los enfermos, los que eran puestos al revés en forma alternada y las camas eran separadas por sábanas. Estas recomendaciones aparecieron en un artículo del doctor Joe Capps en JAMA el 10 de agosto de 1918.

La movilización de las tropas estadounidenses, que rondaban los dos millones de soldados, facilitó la propagación de la infección y, pese a que se ordenó aislar a los enfermos, la enfermedad igual contagió a miles, ya que la fase de incubación si bien era asintomática era igualmente contagiosa.

En octubre, la influenza mataba más gente por semana que todas las demás causas de muerte en la población. Los hospitales estaban llenos y ni los sobornos facilitaban la hospitalización de nuevos enfermos. Escaseaban medicamentos como la aspirina y el digital e incluso los termómetros.

Cerraron los juzgados, la gente que escupía en las calles era arrestada, los médicos morían por decenas y la prensa minimizaba la epidemia.

Cuando la mortalidad subió a 500, 600 y 800 muertes por día, comenzaron a acumularse los cadáveres, no había empresas funerarias ni enterradores suficientes ni menos ataúdes. La gente rehusaba enterrar a los muertos por influenza por temor al contagio.

Hacia fines de noviembre, la enfermedad pareció declinar. Hubo menos enfermos y la mortalidad decreció significativamente.

Pero la tercera ola apareció en diciembre y duró hasta bien entrado el año 1919. Atacó de nuevo las mismas grandes ciudades con similares niveles de mortalidad. Esta vez un país escapó a la ola de 1919: Australia. Las autoridades pusieron en cuarentena a todo barco que arribara a las costas australianas y si bien se produjeron contagios, la mortalidad fue muy baja. La enfermedad continuó apareciendo en brotes esporádicos hasta 1920 y en algunos lugares con la misma morbilidad y letalidad.

La mortalidad fue mayor en las ciudades que primero fueron afectadas, y las otras tuvieron significativamente menor mortalidad, muy probablemente, porque las noticias hacían que la gente tomara medidas preventivas. De hecho, se ha demostrado que quienes guardaban reposo en cama con la aparición de los primeros síntomas, evolucionaban mejor que los que continuaban activos.

Después, la pandemia comenzó a declinar tan rápidamente como apareció. Muy probablemente la infección de una gran mayoría de la población frenó la diseminación al agotar el número de huéspedes susceptibles y así limitar el contagio de persona a persona.

Después de 1919, pocos hablaron abiertamente de la enfermedad. Incluso los escritores y los periódicos no mencionaron la enfermedad explícitamente. Hubo algunos cuentos y novelas relatando los hechos, pero pronto se olvidó y de cuando en cuando surgía a la luz algún evento de carácter científico relacionado con el epidemia. La gente prefirió olvidarla. De ahí que en 1956 se habló de la pandemia olvidada, porque nadie quería recordar tan tristes tiempos<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Alfred W. Crosby. *America's forgotten pandemic The influenza of 1918*. Cambridge University Press. New York, 1989.

Las autopsias mostraban daño en múltiples órganos con necrosis y hemorragia. Los pulmones de los que habían muerto en forma rápida mostraban hiperinsuflación, hiperemia, edema y ausencia de infección bacteriana. Los hallazgos correspondían a lo que hoy se denomina morfológicamente Daño Alveolar Difuso y clínicamente, Síndrome de Distress Respiratorio o ARDS. Los pacientes que morían en la segunda semana de la enfermedad mostraban signos de neumonía bacteriana y muy probablemente la mayoría de los que fallecieron en 1918 fue por esta infección secundaria.

Epidemias de influenza se conocían ya en Occidente, pero esta de 1918 tuvo características peculiares, aunque mucho en común con las anteriores. Por ejemplo, ocurrió después de la pandemia de 1890. Su aparición fue súbita y global. La morbilidad fue de 25 a 40%. La mayoría de los casos presentó una enfermedad autolimitada y la mayoría de los enfermos eran menores de 15 años de edad. Los síntomas y signos eran similares con infección principalmente del tracto

respiratorio superior. Sin embargo, se diferenci6 por tener una mortalidad de 2,5% (usual 0,1%) y la curva de mortalidad fue en forma de W con gran mortalidad en el estrato 15 a 34 a1os de edad. Normalmente tena forma de U con mortalidad en ni1os menores y adultos mayores. Las comunidades aisladas, como los esquimales, tuvieron mortalidad sobre 70%. La mortalidad super6 las decenas de millones, mientras que en los Estados Unidos era usualmente de 50.000 por a1o.

El tratamiento en esa 6poca era reposo en cama, comida caliente y saludable, frazadas, aire fresco, sales de quinina y aspirina. Adem6s, se aplicaron numerosos remedios caseros, algunos de los cuales a1n hoy se utilizan para enfermedades respiratorias, como inhalaci6n de sal com1n, inhalaci6n de vapores de parafina, collares de ajo, sopa y jarabe de cebollas, entre muchos otros. A la fecha, ninguno de los remedios recomendados era efectivo. Se intent6 incluso purgaci6n y sangr1as como en los tiempos antiguos.

Las enfermeras jugaron un papel crucial en los cuidados de los enfermos, muchas murieron y entonces se hicieron insuficientes, de ah1 que hubo monjas voluntarias trabajando 24 horas y numerosas estudiantes de Medicina como fuerza de apoyo.

En 1918 no se pod1a cultivar ni ver el virus. No se sab1a cu6l era la diferencia esencial entre resfr1o com1n e influenza; no se hab1a aclarado si la llamada influenza espa1ola era la misma enfermedad que la de la pandemia en curso. Tampoco se sab1a si la influenza espa1ola era producto de una infecci6n secundaria. Los m6dicos opinaban que se trataba de una plaga neum6nica y algunos, que se trataba de una verdadera arma biol6gica relacionada con la guerra en curso. En Alemania, Richard Pfeiffer, famoso bacteri6logo disc1pulo conspicuo de Robert Koch, encontr6 en forma consistente un bacilo en los enfermos de influenza y lo denomin6 *Bacillus influenzae*, consider6ndolo con mucha seguridad como el agente causal de la influenza (hoy d1a se denomina *Haemophilus influenzae*). Varios cient1ficos intentaron encontrar una relaci6n causal entre este bacilo y la enfermedad; sin embargo, si bien se encontraba en un alto n1mero de pacientes fallecidos por influenza, hab1a casos en donde no se encontraba o bien se identificaba otra bacteria como el neumococo y el estreptococo.

El virus de la influenza de 1918 no se aisl6 en esa 6poca. Ni siquiera se sospech6 que el germen era un virus. El virus influenza humano fue aislado por primera vez en 1933 por Smith et al.<sup>3</sup>. Los anticuerpos de los sobrevivientes demostraron que estaba relacionado a un virus porcino aislado despu6s en los Estados Unidos.

En 1951 se exhumaron varios cad6veres de nativos de Alaska por un equipo conformado por antrop6logos y el vir6logo Johan Hultin. Este tom6 algunas muestras de tejido con la intenci6n de cultivar el virus. No se logr6 recuperar virus viable con las t6cnicas disponibles en esa 6poca.

La gran mortalidad se ha atribuido a condiciones insalubres y gran hacinamiento, frecuente infecci6n bacteriana secundaria y a que afect6 a gente joven sin inmunidad adquirida. Se ha planteado que se trataba de un virus nuevo que se transmiti6 directamente de animales al hombre, interacci6n diferente entre el virus y el sistema inmune humano y que se trataba de un virus con variantes de susceptibilidad y dispersi6n diferentes.

Los esfuerzos de numerosos investigadores actuales han estado dirigidos a aislar el virus de 1918 para conocer el origen del agente causal de esta pandemia y para determinar la contribución genética a la virulencia. Lo primero para ayudar a la vigilancia y prevención y lo segundo para desarrollar estrategias de tratamiento.

Esta parte de la historia del virus influenza 1918 tiene un comienzo insospechado. En el número del 17 de febrero de 1995 de la revista *Science*

<sup>3</sup> Smith W., Andrews C., Laidlaw P. “A virus obtained from influenza patients”. *Lancet* 225: 66-68, 1933.

se publicó un artículo sobre el análisis genético de los globos oculares de John Dalton (1766-1844), famoso químico que propuso la teoría atómica de la materia y que en 1794 descubrió su propia ceguera a los colores. Él postuló que su ceguera se debía a un defecto en el humor vítreo o en el cristalino. Donó sus ojos para ser estudiados post mórtem. Un discípulo lo hizo y encontró que tanto el humor vítreo como los cristalinos parecían normales. Pasaron muchas décadas antes que se pudiera analizar molecularmente la mutación de la enfermedad que hoy conocemos como daltonismo. Las muestras estaban conservadas en formalina y de ahí se extrajeron ácidos nucleicos para analizar las mutaciones hoy conocidas de la enfermedad. Esta estrategia probó ser viable y útil.

Este trabajo impulsó al doctor Jefferey Taubenberger del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos (AFIP) a estudiar con una estrategia similar una enfermedad de parecida trascendencia histórica. Su equipo decidió hacerlo con la influenza 1918. Para obtener material útil revisó los archivos del AFIP en busca de muestras de pulmones de soldados fallecidos en 1918. Encontró bloques de parafina con muestras de pacientes que fueron autopsiados en esa época. La TM Ann Reid trabajó por meses tratando de recuperar ARN de esas muestras para identificar secuencias de virus de la influenza y compararlas con secuencias de los virus de las epidemias posteriores, especialmente las de 1957 y 1968. Simultáneamente, el doctor Johan Hultin contribuyó con muestras de esquimales, más precisamente nativos inuit de Alaska, que murieron en esa época y que estaban enterrados en cementerios con *permafrost* (*permafrost* es la capa de tierra semicongelada permanentemente, de ahí *perma-frost*, que se encuentra en los territorios polares o semipolares). La epidemia de 1918 mató el 80% de los habitantes de la misión de Brevig en Alaska en una semana<sup>4</sup>. Los descendientes de los nativos respetan cuidadosamente las tumbas de sus ancestros: por eso los cadáveres estaban perfectamente preservados y pudieron recuperar muestras de pulmón semicongelado por años. Hultin obtuvo muestras de pulmón de cuatro cadáveres, una de las cuales fue útil para recuperar ARN. Además, se estudiaron casos ingleses obtenidos de los archivos del Royal London Hospital. En total, cinco casos dieron señales positivas que permitieron

<sup>4</sup> Kolata G. *Flu: The story of the great influenza pandemic of 1918 and the search for the virus that caused it* Touchstone, New York, 1999.

identificar las secuencias del virus de influenza de 1918 como H1N1<sup>5</sup>; el virus de 1957 era H2N2 y el de 1968 H3N2. Los casos positivos correspondían a pacientes fallecidos en el otoño de 1918 y en menos de una semana.

Taubenberger estudió también la posible relación entre virus influenza 1918 y la encefalitis letárgica o enfermedad de Parkinson posencefalitis, que fue llevada al cine en la película *Despertares*. El equipo del AFIP no detectó ARN de virus influenza en tejido cerebral de estos casos, descartando así cualquier vínculo posible entre ambas condiciones<sup>6</sup>.

En los últimos años, ha resurgido el interés por la influenza. Desde el punto de vista científico y también en la población general. Por una parte, los trabajos de Taubenberger han sido elogiados, pero también criticados, ya que logró descifrar el código genético del virus elevando las sospechas de mal uso de esta información para elaborar virus letales como armas biológicas por terroristas. Por otra parte, la aparición de pequeños brotes de gripe aviaria ha producido temor entre los especialistas y el público. Estos temores surgen de dos hechos: la presencia de cepas aviarias con comprobado contagio al humano y la periodicidad histórica de las epidemias de influenza, es decir, cada 10 a 30 años, lo cual significa que teóricamente se está dentro del período de aparición de una nueva epidemia. En años recientes se han detectado nuevas cepas de virus que se originan en Asia y relacionadas con las aves. Ha habido numerosos casos de humanos contagiados y con resultado fatal. Medidas como eliminar millones de aves para consumo humano se han hecho rutinarias en algunos de estos países como una forma de prevenir la potencial aparición de virus mutados que se extiendan al humano y produzcan una nueva pandemia.

Los estudios de Taubenberger muestran que el virus de 1918 no era de origen aviario, sino de origen porcino, de tal manera que no se transmitió de las aves al humano sino de los cerdos. Esto permite sugerir que la posibilidad de una pandemia similar a la de 1918 es poco probable. Tampoco es posible descartar una mutación del virus aviario y su transformación a

<sup>5</sup> Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. "Initial genetic characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus". *Science* 275: 1793-1796, 1997.

<sup>6</sup> McCall S, Henry JM, Reid AH, Taubenberger JK. "Influenza RNA not detected in archival brain tissues from acute encephalitis lethargica or in postencephalitic Parkinson cases". *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 696-704.

una especie contagiosa para el humano y de una agresividad tal como para producir una pandemia. Los esfuerzos continúan en dos líneas: desarrollo de medicamentos antivirales efectivos y prevención. En ambas líneas queda mucho por hacer.