

Breve historia de las pandemias de influenza, su impacto en Venezuela, y su relevancia para entender la presente pandemia de la COVID-19

Dr. José Esparza¹

RESUMEN

Entre los muchos virus causantes de infecciones respiratorias, la influenza tiene un lugar especial en la medicina, no solo por la severidad de los cuadros que produce, sino también por haber causado numerosas epidemias y pandemias a través de la historia. En los últimos tres siglos, se han documentado al menos 10 pandemias importantes de influenza, pero muy pocas han recibido la atención de los cronistas o historiadores médicos en Venezuela. La excepción ha sido la “Gripe Española” de 1918, que causó una alta morbilidad y mortalidad en el país. La mayoría de las pandemias de influencias comenzaron en los meses de invierno en el hemisferio norte, generando olas sucesivas que recorrieron el mundo en los siguientes 2 a 3 años, llegando a su fin probablemente al establecerse la inmunidad de rebaño que cortaba la cadena de transmisión del virus. Es interesante notar, que con frecuencia las segundas olas fueron más intensas que las primeras. La experiencia en Estados Unidos durante la “Gripe Española” fue que las medidas de distanciamiento social fueron efectivas solo cuando cumplían tres condiciones: inicio temprano, implementación en gran escala y duración apropiada. Durante la pandemia de la “Gripe Española” en Caracas se implementaron medidas de distanciamiento social muy parecidas a las que recientemente se han utilizado en Venezuela para la contención y mitigación

de la pandemia de la COVID-19. Un análisis del comportamiento epidemiológico de las pandemias de influenza del pasado proporciona información importante sobre el posible comportamiento de futuras epidemias y pandemias de influenza, así como también de la COVID-19.

Palabras clave: Covid-19, epidemias, gripe, influenza, pandemia, Venezuela

SUMMARY

Among the many viruses that cause respiratory infections, influenza has a special place in medicine, not only because of the severity of the disease it produces, but also because it has caused numerous epidemics and pandemics throughout history. In the last three centuries, at least 10 major influenza pandemics have been documented, but very few have received the attention of chroniclers or medical historians in Venezuela. The exception is the “Spanish Flu” of 1918, which caused a high morbidity and mortality in the country. Most influenza pandemics began in the winter months in the northern hemisphere, generating successive waves that traveled the world over the next 2 to 3 years, probably coming to an end by establishing herd immunity that interrupted the chain of transmission of the virus. It is interesting to note, that the second waves were often more intense than the first. The experience in the United States during the “Spanish Flu” was that the social distancing measures were only effective if they met three conditions: early start, large-scale implementation, and appropriate duration. During the “Spanish Flu” pandemic in Caracas, social distancing measures were implemented very similar to those recently used in Venezuela for the containment and mitigation of the COVID-19 pandemic. An analysis of the epidemiological behavior of past influenza

¹ Profesor Adjunto de Medicina del Instituto de Virología Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América; Robert Koch Fellow del Instituto Robert Koch, Berlín, Alemania; Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias de América Latina y Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Correo electrónico: Jose.esparza5@live.com

pandemics provides important information on the possible behavior of future influenza epidemics and pandemics, as well as COVID-19.

Key words: Covid-19, epidemics, gripe, influenza, pandemic, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Entre los muchos virus que causan infecciones respiratorias, la influenza tiene un lugar especial en la medicina, no solo por la severidad de los cuadros que produce, sino también por haber causado numerosas epidemias y pandemias a través de la historia (1). Por epidemia nos referimos a un aumento repentino en el número de casos de una enfermedad determinada en una región determinada; mientras que pandemia se refiere a la diseminación de la epidemia a varias regiones del mundo, con frecuencia a nivel global. El nombre de influenza se originó durante una epidemia que ocurrió en Italia en 1504, cuando la misma se le atribuyó a la influencia de las estrellas (“*ex influentia celesti*”), aunque por muchos años también se le denominó en castellano con los nombres de catarro, catarro epidémico, o romadizo (2). Se cree que el virus de la influenza humana tuvo su origen primordial en diferentes especies de aves acuáticas migratorias, en donde el virus usualmente se replica sin causar enfermedad. Se especula que debido a la estrecha proximidad física en la cual convivieron y conviven humanos y animales domésticos en algunos lugares de China, hizo que allí, el virus saltara de aves a humanos, y también a cerdos, iniciándose una relación zoonótica entre humanos y animales, explicando en gran parte, la compleja epidemiología de la enfermedad (3).

La enfermedad en humanos es causada por los ortomixovirus de la influenza pertenecientes a los géneros A y B, sobre todo A, que son diferenciados entre ellos por la antigenicidad de las proteínas internas del virus (el género C no es causa frecuente de enfermedad en humanos). Los ortomixovirus poseen como material genético (genoma viral) al ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena, de polaridad negativa, y con la importante característica de ser segmentado. Cada uno de los ocho segmentos del ARN viral

codifica una proteína diferente y junto con otras proteínas virales estructurales, estos segmentos se empaquetan dentro de una envoltura lipoproteína, constituyendo así el virión o partícula infectiva. Para nuestros propósitos es importante señalar que dos segmentos diferentes del ARN genómico codifican para las dos proteínas más importantes en la respuesta inmune protectora contra el virus: La hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), ambas localizadas en la superficie externa del virión. La HA facilita la entrada del virus a la célula y la NA facilita su salida al final de la replicación viral. Existen 16 diferentes tipos antigénicos de la HA y 9 diferentes tipos de la NA del virus de la influenza A (H1-H16 y N1-N9, respectivamente). Los virus de la influenza B no tienen la complejidad genética que caracteriza a los virus de la influenza A. La naturaleza segmentada del genoma del virus de la influenza, permite el fenómeno conocido como reacomodamiento genético (en inglés “*genetic reassortment*”) que consiste en el intercambio de segmentos genómicos entre dos virus del mismo género (A o B) al infectar ambos una misma célula, resultando virus diferentes que obtienen segmentos genómicos provenientes de ambos virus parentales. Dado que los virus de la influenza A circulan tanto entre humanos como también en diferentes especies de animales domésticos y salvajes, existe la posibilidad de que a través del fenómeno de reacomodamiento los virus humanos obtengan segmentos genómicos de los virus de animales, aumentando la complejidad genética y antigénica de los mismos. Los diferentes tipos antigénicos de las proteínas HA y NA se utilizan para denominar a las diferentes cepas del virus (por ejemplo, A(H1N1), A(H3N2), etc.).

La influenza normalmente ocurre como epidemias estacionales durante los meses de invierno de cada año, o como pandemias ocasionales. Dos fenómenos genéticos sirven para explicar ambos eventos. Uno es el llamado deriva antigénica (en inglés “*antigenic drift*”) a través de la cual los genes que codifican la HA y la NA van acumulando poco a poco, mutaciones que permiten al virus escapar de la respuesta inmune adquirida en la población, ya sea por infecciones naturales o por vacunación. Esas mutantes virales son la causa de las epidemias estacionales anuales, las cuales necesitan controlarse con vacunas que

deben ser diseñadas cada año, y que se basan en las cepas virales circulantes en ese período. El otro fenómeno genético, que es el responsable de las pandemias de influenza, es el llamado salto antigénico (en inglés “*antigenic shift*”) y consiste en un cambio dramático de la antigenicidad de la HA del virus de la influenza A. Ello debido al antes mencionado mecanismo de reacomodamiento, en donde el virus humano adquiere de algún otro virus de influenza, humano o animal, el segmento de ARN que codifica una HA para la cual la población humana no tiene inmunidad preexistente. Cuando ocurre una pandemia, el tipo de virus involucrado reemplaza al anterior y continúa circulando por varios años, sujeto a las mutaciones causadas por la deriva antigénica, y causando así las epidemias anuales estacionales inter-pandémicas.

Desde 1700 hasta 2020 han ocurrido al menos 10 grandes pandemias de influenza, muchas de las cuales afectaron gran parte del globo. Sin el beneficio de la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas, que fue formulada a partir de los años 1860s por Robert Koch, Louis Pasteur y sus discípulos, por mucho tiempo las epidemias y pandemias de influenza se atribuyeron a fenómenos meteorológicos del ambiente. Esas enfermedades llamadas epidémicas eran diferenciadas de los “contagios”, donde se podía intuir la transmisión de algún agente desconocido, de una persona enferma a una sana. Después de la pandemia de influenza que ocurrió de 1889 a 1890, los investigadores médicos comenzaron a utilizar las técnicas modernas de la microbiología médica para tratar de identificar al agente causante de la influenza. En 1892 Richard Pfeiffer, discípulo de Robert Koch, anunció equivocadamente que había encontrado el bacilo causante de la influenza (conocido entonces como bacilo de Pfeiffer o *Bacillus influenza*). El microorganismo reportado por Pfeiffer fue probablemente el *Haemophilus influenza*, una causa de meningitis en niños. En todo caso, el bacilo de Pfeiffer fue utilizado en su época para la preparación de vacunas preventivas de la influenza, y las cuales fueron totalmente inútiles (5). Tomó cuarenta años más, para que el primer virus de la influenza A fuese identificado en 1933 por los investigadores británicos Andrewes, Smith y Laidlaw, iniciándose así la época moderna en la investigación de la influenza (5).

Las primeras vacunas basadas en los virus de la influenza fueron ensayadas en 1937 por Thomas Francis y sus colaboradores, quienes usaron virus inactivados que habían sido multiplicados en huevos embrionados. La mayoría de las vacunas actuales contra la influenza se basan en procedimientos muy parecidos a esos métodos originales. Actualmente se hacen esfuerzos importantes para diseñar vacunas universales contra la influenza, que protejan contra las diferentes variantes antigénicas del virus, sin requerir vacunas reformuladas cada año (6).

Muchos autores han tratado de identificar epidemias de influenza en la antigüedad, pero realmente ha sido muy difícil llegar a una firme conclusión sobre su posible cronología. El Cuadro 1 lista las 10 pandemias históricas mejor conocidas desde 1700, aunque su identificación y descripción han sido fuertemente influenciadas por los observadores europeos que las describieron (1,7).

El historiador médico español Francisco Guerra (1916-2011) propuso que la primera epidemia viral traída por los exploradores españoles a América fue de influenza porcina, introducida en Santo Domingo en 1493 durante el segundo viaje de Colon (8,9). El virus pudo haberse originado a partir de cerdos infectados provenientes de las Islas Canarias. Esa primera epidemia se extendería a varias islas del Caribe causando gran mortalidad entre la población aborígen. La misma precedió por varios años, a la introducción de la viruela en las Américas (1518), epidemia responsable en gran parte de la hecatombe poblacional que ocurrió entre los aborígenes americanos durante el siglo 16 (9-11).

En su obra “Relación Geográfica y Descriptiva de la Provincia de Caracas y Gobernación de Venezuela” escrita en 1585, el Gobernador Juan de Pimentel, hace una descripción de las enfermedades más importantes en el país, incluyendo viruela, sarampión, disentería y calenturas. Allí menciona que “los romadizos (rinitis) y catarros eran muy frecuentes a la entrada y salida del invierno, los cuales solían complicarse en los naturales con puntadas de costado (neumonías) que atribuían los españoles al exceso de baños, pues los indios se bañaban, con asombro de los invasores, cuatro y más veces diarias, estuviesen o no enfermos” (12).

Uno podría preguntarse si algunas de esas enfermedades respiratorias eran causadas por el virus de la influenza y si su severidad era mayor entre los aborígenes por ellos carecer de la inmunidad preexistente que protegía a los españoles.

Aunque los cronistas e historiadores médicos venezolanos han descrito en detalle muchas de las epidemias que ocurrieron en nuestro país, centrándose sobre todo en la viruela, fiebre amarilla y cólera, es muy poco o nada lo que escribieron sobre la influenza, con excepción de la llamada “Gripe Española” de 1918.

PANDEMIAS DE INFLUENZA

Pandemias del siglo 18

Europa en el siglo 18 tenía una población entre 120 y 180 millones de habitantes, la mayoría viviendo en el medio rural. Los medios de comunicación eran limitados y eso impedía la diseminación rápida de las epidemias. Sin embargo, durante ese siglo ocurrieron al menos tres pandemias importantes de influenza.

La primera pandemia (1729-1730) parece haberse iniciado en Rusia en abril de 1729, extendiéndose por toda Europa y llegando a España en marzo de 1730, describiéndose la como una “constitución catarral” (13). La enfermedad continuó en América del Sur, aunque no se reportó en Venezuela. La pandemia parece haber causado una gran morbilidad mundial, pero su mortalidad fue moderada.

La segunda pandemia del siglo 18 también se reporta que se originó en Rusia en 1732, extendiéndose al resto de Europa, entrando en marzo de 1733 a España por la Isla de Mallorca (13). La pandemia se extendió a la América del Norte, y en octubre de 1732 ya se reportaba en México y Argentina, pero no en Venezuela (9). No obstante es posible, que la pandemia reportada en 1732 en América del Sur, sea la segunda ola de la primera pandemia. El hecho de que esa primera pandemia del siglo parece no haber conferido inmunidad protectora contra la segunda, sugiere que esta última fue causada por un virus diferente que emergió por

un fenómeno de salto antigénico, aunque no podemos saber los tipos de virus involucrados. Al igual que la primera, esta segunda pandemia parece haber ocasionado una alta morbilidad pero baja mortalidad.

La tercera y última pandemia del siglo 18 ocurrió en 1781-1782. Probablemente se originó en diciembre de 1781, en Rusia (aunque quizás provenía de China) y se extendió por toda Europa. Llegó a España en el otoño de 1781 “como una especie de fiebre catarral epidémica producida por alguna causa desconocida contenida en la atmósfera” (13). La pandemia se extendió a Estados Unidos y también aparentemente a Brasil y Cuba, donde se confundió con dengue (9). No se reportó en Venezuela. Fue de gran severidad y rápidamente se diseminó, afectando a un estimado de entre el 70 % y 80% de la población. Sin embargo, la mortalidad fue relativamente baja y sobre todo afectó a los ancianos y a aquellos que sufrían de enfermedades respiratorias crónicas.

En 1788-1789 hubo otra epidemia que algunos han catalogado como posible pandemia, aunque no parece haber alcanzado a España. Esta epidemia está bien documentada en la América del Norte y también en el Caribe, donde llegó en 1789. También hay reportes de que la epidemia llegó a los territorios españoles de América del Sur en 1789-1790. En 1789 aparece en La Habana, donde se la llamó popularmente “el bolero” (como veremos más adelante, en los países latinoamericanos las epidemias de influenza siempre fueron bautizadas con ingeniosos apelativos). Aparentemente se extendió por un par de años más en América del Sur, y ya en 1790 se describe en Perú, pero no en Venezuela. Y aunque esta epidemia se caracterizó por una alta morbilidad, su mortalidad fue baja.

Pandemias del siglo 19

El crecimiento urbano y las mejoras en los medios de comunicación, especialmente el ferrocarril, constituyen los dos factores que más contribuyeron a la diseminación de la influenza en Europa del siglo 19. Durante este siglo hubo al menos tres grandes pandemias de influenza (1830-1831, 1833, and 1889-1890) además de varias epidemias, algunas de considerable severidad (14).

Antes de la primera pandemia del siglo 19, se describieron en la América Latina varias epidemias de influenza que pudieron o no estar relacionadas con epidemias en Europa, a saber: 1801 en Rio de Janeiro, 1802 en Perú (llamada “chavalongo”), 1806 en México, 1808 en Colombia (la “pasa diez”), 1810 en Perú, 1811 y 1816 en Brasil, 1819 en Perú (conocida como “La Piadosa” por su benignidad), 1826 en México (el “susto de la Pinacata”), y 1827 en Cuba (9).

La primera pandemia del siglo 19 ocurrió entre 1830 y 1831. Posiblemente se originó en Cantón, China en octubre o noviembre de 1829, extendiéndose rápidamente por extensas áreas en China, el Sureste Asiático, Europa y América. Aparentemente esta pandemia fue de moderada intensidad, aunque más severa al final de la misma.

Después de un año de relativo silencio epidemiológico, en 1833 estalló la segunda pandemia del siglo 19, mucho más letal que la anterior, aunque atacó sobre todo a Europa. Se reportó su inicio en enero de 1830 en Rusia. Algunos autores consideran a esta pandemia como la segunda ola de la anterior, siendo más letal que la ocurrida en 1830-1831. Quizás como parte de alguna de estas dos pandemias; en 1834-1835 se reportó influenza en Brasil y en 1836 en México, en donde apareció acompañada de varias otras enfermedades. Nuevamente, no se reportó en Venezuela.

Entre la segunda y tercera pandemia del siglo 19, ocurrieron en América Latina varias epidemias de influenza: 1852 en Haití, Perú y Chile; 1855 en Rio de Janeiro; 1857 en Yucatán; 1885 en Paraguay; 1862-1866 en Cuba; 1863 en Perú, 1870 en Guatemala; y 1873-1874 en Cuba.

La tercera gran pandemia del siglo 19 ocurrió en 1889-1890, casi sesenta años desde la última pandemia, cuando Europa ya estaba altamente urbanizada e industrializada. Las vías de comunicación, altamente desarrolladas, permiten la rápida expansión de la enfermedad que nuevamente parecía proceder de Rusia, donde se inició al final de 1889. La colonización europea exportó la epidemia a prácticamente todos los rincones de la tierra, llegando a las costas atlánticas y pacíficas de la América del Sur entre enero y abril de 1890 (en Venezuela probablemente en enero, aunque no se conocen reportes). En

Honduras se le conoció como “trancazos”. La pandemia causó una alta morbilidad, pero tuvo una mortalidad relativamente baja, aunque superior a las epidemias precedentes (cerca de 0,1%). Se ha estimado que cerca de un millón de personas fueron víctimas de esta pandemia, sobre todos los ancianos. La pandemia ganó la reputación de ser una enfermedad inconveniente pero no muy peligrosa. Cabe destacar sin embargo, que en el siglo 19 la influenza mató a más personas que el cólera, pero nunca adquirió la mala reputación de esta última. Esta pandemia de influenza es la primera que ocurre cuando la medicina científica comienza a desarrollarse y la sociedad comienza a deshacerse de los viejos conceptos sobre las causas miasmáticas o atmosféricas de las epidemias; iniciando la adopción de los modernos conceptos de la microbiología. Ya hemos mencionado que durante esta epidemia se hicieron los primeros esfuerzos para identificar el germen de la influenza y la preparación de vacunas para prevenirla.

La pandemia de “Gripe Española” de 1918: A(H1N1)

Los primeros años del siglo 20 fueron relativamente tranquilos en lo que respecta a epidemias de influenza. Sin embargo, en abril de 1918 apareció la primera ola de lo que sería una gran pandemia de influenza, para la cual no se sabe dónde comenzó, pero hay sugerencias que fue en Estados Unidos (15,16). Aunque la mortalidad fue baja en la primera ola, ya se comenzó a notar un patrón de mortalidad nunca visto antes, causando la llamada curva con forma de W, con picos de mortalidad en niños, en adultos jóvenes y en personas de avanzada edad (17). La segunda ola de la pandemia comenzó en agosto de 1918, mostrando una mayor morbilidad y mortalidad que la primera. Esta segunda ola, que se extendió por todo el mundo, recibió el nombre de “Gripe Española”, no porque la enfermedad fuese especialmente severa en ese país, sino porque España, que no era un país beligerante durante la Gran Guerra, no censuraba a su prensa y desde allí se dio a conocer al mundo, la epidemia que devastaba a Europa. La epidemia, que probablemente fue exacerbada por los movimientos militares de la Primera Guerra Mundial, mostró una tercera ola

en el invierno de 1918, que continuó en 1919 para no volver a aparecer (18,19). Se calcula que cerca de 500 millones de personas, un 30 % de la población del mundo fueron infectados, con un estimado de entre 50 y 100 millones de muertos (20), número mayor a la sumatoria de todos los militares y civiles muertos durante los cuatro años que duró la Primera Guerra Mundial.

En su segunda ola, la pandemia de “Gripe Española” llegó al puerto de La Guaira probablemente durante la segunda mitad de septiembre o la primera de octubre de 1918 (21-25). No se ha precisado como llegó la gripe a Venezuela, pero algunas referencias periodísticas destacan que el 8 de octubre de 1918 llegó a La Guaira la fragata argentina Puyrredon con más de 400 hombres, la mayoría de los cuales se habían contagiado de influenza en el puerto de Veracruz en México, donde la epidemia era muy intensa (22). Desde el 15 de octubre comenzaron a aparecer casos en La Guaira (21) y el 16 de octubre el Ministro de Relaciones Interiores, General Ignacio Andrade, le comunicó desde Caracas al Presidente General Juan Vicente Gómez, quien se encontraba en Maracay, que “La novedad que le han comunicado de epidemia en La Guaira es exagerada... Solo hay un catarro que da con fiebre que dura dos días” (23). Pero el mismo día el Ministro de Guerra y Marina, doctor Carlos Jiménez Rebolledo, también le participó a Gómez que en La Fortaleza de La Guaira se había presentado “una epidemia de fiebre y haber más de cuarenta enfermos... que parece ser la epidemia llamada gripe española”. Para el 17 de octubre se calculaba que había más de 500 casos en La Guaira y el 18 de octubre la epidemia hace su aparición en Caracas, en la parroquia de La Candelaria, reportándose también que había numerosos casos entre los soldados del cuartel de Miraflores.

Para contener la pandemia, el 21 de octubre Gómez dictó desde Maracay medidas para controlar el transporte de pasajeros y mercancías de La Guaira a Caracas y a otros pueblos del centro del país. Asimismo se estableció un cordón sanitario y servicios de fumigación en Antímano. El 29 de octubre el Presidente Provisional de Venezuela, Victorino Márquez Bustillos, por instrucciones de Gómez, constituyó la Junta de Socorro del Distrito Federal presidida por Felipe Rincón González, Arzobispo de Caracas,

e integrado por distinguidos profesionales, con el Dr. Luis Razetti como vocal y Director Técnico de la Junta (21). Se cerraron caminos y vías ferroviarias y se mantenía una censura sobre la información relativa a la epidemia. Para el 1 de noviembre el número de personas fallecidas en Caracas llegó a 89, obligando a establecer hospitales en las diferentes parroquias. El 14 de noviembre se prohibieron reuniones en teatros, iglesias, procesiones “hasta que haya terminado la epidemia”. Mientras tanto la epidemia seguía avanzando en el interior del país, aunque el último caso en Caracas se reportó el 15 de diciembre. Ya desde el 11 de diciembre se comenzó a discutir la conveniencia o no de levantar la cuarentena en el territorio nacional. Esa discusión continuó hasta que el 1 de enero de 1919 Gómez declaró oficialmente suspendidas dichas medidas. Es de notar que en los primeros meses del año 1919 la epidemia continuó atacando ciudades y pueblos del interior del país, algunos de los cuales habían permanecido hasta entonces libres de la epidemia.

Durante todo ese tiempo, la epidemia fue objeto de acalorados debates sobre su etiología y tratamiento, enfrentando a los miembros de la Academia Nacional de Medicina, con personas que se negaban a aceptar que la influenza era la causa de la epidemia. Su más vocal opositor fue el Dr. Aaron Benchetrit, quien sostenía que la epidemia no era de influenza sino un “proceso febril estomacal” (26). El 18 de enero de 1919 la Academia Nacional de Medicina emitió una declaración oficial afirmando que la epidemia “era de Grippa o influenza y no es otra cosa”. Sin embargo, añadió que “como la Grippa es una enfermedad proteiforme, no es posible establecer un mismo tratamiento para todo lo casos. Corresponde al médico establecer el plan que juzgue mejor a cada enfermo” y procedió a enumerar una serie de recomendaciones terapéuticas que no van “dirigidas a coartar la libertad de que goza el médico para tratar a su cliente según el sistema que considere más conveniente al rápido restablecimiento del enfermo.” Mientras tanto, el pueblo pobre recurría a diferentes brebajes, tales como guarapo de limón con panela, purgantes como aceite de castor o tártago, y bebidas calientes basadas en canela y jengibre. Para el final de la epidemia en Caracas, el 15 de diciembre de 1918, se estimó que el número de muertos en esa ciudad fue de

1960. En el Estado Miranda la epidemia causó 1963 defunciones.

LagripeespañolaseextendióportodaVenezuela, aunque no existen muchas descripciones de la misma en el interior del país. El 22 de octubre de 1918 la influenza llegó a Maracaibo en una goleta proveniente de La Guaira y de allí la epidemia se extendió a todo el Estado (27-30). El 2 de noviembre se nombró una comisión presidida por el Dr. Francisco Eugenio Bustamente para verificar que la enfermedad era en verdad la Gripe Española. Confirmada la naturaleza de la epidemia, se procedió a nombrar una “Liga Sanitaria” presidida por el Obispo del Zulia, Monseñor Arturo Celestino Alvarez, y compuesta por representantes de la sociedad civil. La recién fundada Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia, antecesora de la hoy Academia de Medicina del Zulia, emitió una serie de reglas a seguir durante la epidemia (29). Se dice que para mediados de noviembre la mitad de la población de Maracaibo estaba padeciendo la enfermedad, causando cincuenta defunciones diarias. Se cuenta que durante esta epidemia en Maracaibo, primero se agotaron los ataúdes, luego la madera con la cual se improvisaban los féretros, posteriormente se optó por enterrar los cadáveres en fosas comunes enrollados en las hamacas donde fallecían. Se prohibía acompañar a los muertos a las iglesias y cementerios. Cifras conservadoras dan una mortalidad de 564 personas para el mes de noviembre y de 105 en el mes de diciembre, aunque se estima que quizás llegaron a 1 570 las defunciones en todo el Estado Zulia (24).

La epidemia también cobró muchas vidas en varios otros Estados de Venezuela: Anzoátegui (1 409), Apure (41), Aragua (1 092), Bolívar (126), Carabobo (2 096), Cojedes (2 559), Falcón (943), Guárico (más de 796), Lara (1 493), Nueva Esparta (210), Monagas (800), Mérida (77), Portuguesa (693), Trujillo (2 222), Yaracuy (1.130), y Zamora (90). Aparentemente el Estado Táchira escapó a la epidemia (21).

De una manera conservadora se ha estimado que el número de fallecidos por la epidemia de “Gripe Española” en Venezuela fue cerca de 25 000 personas, aunque algunos cálculos lleva ese número hasta 80 000. Eso equivaldría a entre el 1 % y el 3 % de la población venezolana en ese momento (21,31). Entre los fallecidos

estuvo el Coronel Alí Gómez, hijo predilecto del General Juan Vicente Gómez, quien durante toda la epidemia se mantuvo refugiado en su hacienda de Maracay.

La pandemia de la “Gripe Asiática” en 1957: A(H2N2).

Desde la pandemia de 1918 la humanidad había estado temiendo que ocurriese una nueva pandemia de influenza de similares proporciones a las de la “Gripe Española”, pues se sabía que solo sería cuestión de tiempo, debido a la variabilidad genética y antigénica del virus.

A mediados del siglo 20 entre 1957-1958, surgió la que entonces se denominó “Gripe Asiática” debido a su lugar de origen (32-35). Los primeros casos se reportaron a finales de 1956 en la provincia de Guizhou, en el suroeste de China, llegando a Hong Kong en abril de 1957. De allí se diseminó por todo el mundo, llegando a Estados Unidos en junio. En ese país la influenza afectó a dos terceras partes de sus condados y atacó a muchos millones de personas. La primera ola de la epidemia en Estados Unidos alcanzó el pico en octubre, afectando sobre todo a los niños, y la segunda ola en febrero de 1958, afectando sobre todo a personas de edad avanzada, donde la enfermedad fue más mortal. Sin embargo, en general la pandemia fue de carácter leve, aunque el exceso de mortalidad por la influenza y neumonía atribuida a la epidemia en Estados Unidos se calculó en 15 000 defunciones.

Se ha propuesto que en el mundo esta pandemia pudo haber infectado a tantas personas como lo hizo la pandemia de la “Gripe Española”, pero su mortalidad fue muy baja, cerca del 0,3 %, y causó la muerte de 3 millones de personas. Sin embargo, en América Latina la letalidad pareció ser más alta. Durante esta pandemia, quizás por primera vez se pudo documentar el fuerte impacto económico de una pandemia sobre las bolsas de valores del mundo.

La “Gripe Asiática” comenzó en Caracas en septiembre de 1957 y ya para el 4 octubre se habían notificado más 110 000 casos en el Área Metropolitana de Caracas, no obstante se estima que ocurrieron el doble de casos. La epidemia prontamente se extendió desde Caracas hasta La Guaira, Maiquetía y Macuto, donde se notificaron

más de 12 000 casos y 16 defunciones. En el resto del país se notificaron más de 50 000 casos y 41 defunciones en 167 localidades en 18 estados.

La pandemia de la “Gripe de Hong Kong” en 1968: A(H3N2).

La última pandemia de influenza que ocurrió en el siglo 20 se inició en julio de 1968 en China y fue conocida como la “Gripe de Hong Kong” (36-38). La pandemia duró hasta 1969-1970 y debido a su alta infectividad rápidamente se propagó por todo el mundo. Del Sureste Asiático llegó al Canal de Panamá, traída por soldados norteamericanos que regresaban de la guerra en Vietnam. La explosión de la transmisión ocurrió entre julio y septiembre de 1968. A finales de diciembre de 1968, la epidemia había llegado prácticamente a todos los rincones del planeta, incluyendo América del Sur. La epidemia progresó en dos olas, atacando en la segunda ola a los países que habían escapado a la primera. En muchos lugares esta segunda ola causó más muertes que la primera. Se ha especulado que la pandemia de 1957 proporcionó cierto grado de inmunidad, que hizo menos letal a esta pandemia, con una fatalidad estimada del 0,5 %. Se calcula que la pandemia ocasionó la muerte de entre 1 y 4 millones de personas. Es interesante notar que en un trabajo de grado sobre la mortalidad en Venezuela en 1968-1978, no se hace mención de esta pandemia (39).

La pandemia de H1N1 del 2009

La primera y hasta el momento la única pandemia de influenza que ha ocurrido en el siglo 21, se inició en un pueblo del Estado de Veracruz en México en marzo de 2009, donde el 75 % de las personas se enfermaron. Es posible, sin embargo, que el virus ya estaba circulando desde finales de 2008. Simultáneamente se reportaron casos en California. Las alarmas internacionales se encendieron cuando un análisis del virus indicó que la cepa viral involucrada A(H1N1) estaba relacionada con la que había producido la pandemia de “Gripe Española” en 1918. En abril se había extendido a Europa, América del Sur y otras regiones del mundo, obligando a la OMS declarar la pandemia en junio. La pandemia llegó a su pico en octubre para entonces comenzar a

declinar. Para diciembre, ya se habían reportado más de 600 000 casos y más de 12 000 muertes, y al final de la pandemia se estimaba que más de 200 000 personas murieron por esa causa en el mundo. Aunque se esperaba una segunda y más fuerte ola en 2010, tan solo ocurrieron algunas epidemias aisladas (40-42). Aunque el mundo se preparó para confrontar esta pandemia, afortunadamente, esta no resultó ser tan grave como se había anticipado (43).

El 27 de mayo de 2009 se notificó el primer caso en Venezuela, en un viajero procedente de Panamá (40). Ya para el mes de junio de 2010 se había reportado el fallecimiento de 137 personas, distribuidos en todos los estados del país, sobre todo en el Distrito Capital, Miranda y Zulia. El total de casos confirmados desde el inicio de la epidemia hasta al 14 de abril de 2010 fue de 2 857, de un total de 13 426 casos sospechosos estudiados. Los niños y los jóvenes fueron los más afectados, con muy poco impacto en las personas de la tercera edad.

DISCUSIÓN

La mayoría de las pandemias de influenza que ocurrieron en los siglos 18 al 19 fueron reportadas por los cronistas e historiadores de varios países latinoamericanos pero, para mi conocimiento, eso no pasó en Venezuela, donde solo vino a apreciarse la seriedad de dichas pandemias cuando ocurrió la “Gripe Española” en 1918.

Debido a la diseminación geográfica que tuvieron esas pandemias de influenza es poco probable que Venezuela se hubiese escapado de las mismas. Igualmente hay certeza de que Venezuela sufrió epidemias recurrentes “estacionales” de influenza, las cuales eran probablemente aceptadas por la población, como un efecto normal e inescapable de los cambios atmosféricos que ocurrían cada año. Una pandemia podría verse entonces, tan solo como una exacerbación de una ocurrencia considerada como normal. Asimismo, es posible que la morbilidad y mortalidad atribuible a la influenza no era significativamente alta en relación con otras endemias y epidemias que afectaban a la población venezolana y que por lo tanto no llamaron la atención de los cronistas de la época,

o de los historiadores médicos más recientes.

Si en el pasado se trataba de explicar la aparición de las epidemias de influenza por los cambios atmosféricos, hoy en día las podemos explicar por la variabilidad genética del virus, sobre todo por el fenómeno de reacomodamiento genético que mencionamos al principio (44).

Sabemos, por ejemplo, que el virus que causó la pandemia de la “Gripe Española”, hoy conocida como influenza A(H1N1), por las características genéticas y antigénicas de sus proteínas HA y NA; es muy similar a los virus de la influenza A que ya en esa época circulaban y todavía circulan alrededor del mundo, en las aves acuáticas. Esas variantes virales podrían reemerger en el futuro cuando la población humana deje de tener inmunidad protectora contra las cepas A(H1N1). Más aún, 4 de las 15 variantes antigénicas de las HA presentes en aves acuáticas (H6, H7, H10, y H15) son altamente patógenas para los mamíferos, tal como lo fue el H1 de 1918, y las cuales potencialmente pudiesen causar en el futuro epidemias de igual intensidad (45).

Los virus que causaron las siguientes dos pandemias (en 1957 y 1968) aunque fueron diferentes, ambos se derivaron del reacomodamiento de genes entre los virus de influenza que en ese tiempo circulaban entre humanos, y un virus de la influenza aviar. El virus causante de la “Gripe Asiática” de 1957 (A H2N2) obtuvo ambas proteínas, HA y NA, de aves acuáticas de Eurasia. El virus causante de la “Gripe de Hong Kong” de 1968 (A H3N2) obtuvo una nueva proteína HA, también de aves acuáticas Euroasiáticas (46).

Finalmente, el virus causante de la pandemia del 2009 fue caracterizado como una cepa A(H1N1). Cabe notar que los virus A(H1N1) han estado circulando entre humanos desde la pandemia de “Gripe Española” de 1918, aunque ha sufrido varios cambios debido al fenómeno de la deriva antigénica. Sin embargo, el virus A(H1N1) causante de la pandemia de 2009 adicionalmente contenía una combinación de segmentos del ARN genómico que nunca antes había sido reportada, incluyendo segmentos derivados del linaje Euroasiático del virus de la influenza porcina (que a su vez se derivaba del virus de las aves acuáticas); así como también segmentos del linaje de un virus clásico de la influenza

porcina, que se cree fueron originados durante la pandemia de 1918. Por lo antes descrito, al inicio de la pandemia de 2009, se llegó a caracterizar esta, como causada por un virus porcino. He descrito lo anterior, solo como un ejemplo sobre la complejidad genética y antigénica que se puede generar por el reacomodamiento de genes derivados de diferentes cepas virales de humanos y animales (47).

La gran pregunta que los virólogos y epidemiólogos se han estado haciendo, es si el análisis de las pandemias del pasado pudiese ayudar a predecir cuándo ocurrirá una nueva pandemia de influenza, y/o cómo será su comportamiento (48). En este sentido es totalmente predecible que la humanidad sufrirá nuevas pandemias de influenza, aunque no podríamos saber ni cuándo pasara, ni cuál será su intensidad (49).

Un análisis de las pandemias de influenza ocurridas en los últimos tres siglos no nos ofrece ideas claras que permitan predecir cuándo ocurrirá esa nueva pandemia de influenza. Las pandemias aparecen con muy poca frecuencia, 3 veces cada siglo, separadas entre sí desde 2 años hasta 60 años.

Con el conocimiento de las características antigénicas del virus de la influenza, hace años se propuso el concepto del reciclamiento antigénico, el cual proponía que había un número finito de cepas virales capaces de iniciar una pandemia, y que estas se sucederían unas a otras, a medida que desapareciera en la población, la inmunidad contra los virus que causaron las pandemias anteriores; y así volver a recomenzar el ciclo. En este sentido se ha documentado una secuencia de HAs (H3-H1-H2-H3-H1) en las pandemias desde 1889 (Cuadro 1); sin embargo, ese concepto no incluye la posibilidad de que nuevas cepas de virus con capacidad de infectar a humanos, se generen por reacomodamiento genético o por adaptación de virus de la influenza animales, como sería el posible caso de los altamente virulentos virus de la influenza aviar H5N1 (48,50).

Otro punto importante es el origen putativo de dichas pandemias, las cuales con frecuencia señalan a Rusia como su inicio; aunque es posible que cuando los Europeos del siglo 18 y 19 identificaban a Rusia, en realidad se referían a pandemias que venían más allá de Rusia, quizás

Cuadro 1

Cronología de las principales pandemias de influenza (siglos 18-21)

Años	Intensidad	Descripción	Virus
1729-1730	++	¿Se inició en Rusia? y llegó a la América del Sur (¿Venezuela?)	?
1732-1733	++	¿Se inició en Rusia? y llegó a la América del Sur (¿Venezuela?)	?
1781-1782	+++	¿Se inició en Rusia? y llegó a la América del Sur (¿Venezuela?)	?
1830-1831	++	Se inició en China y llegó a la América del Sur (¿Venezuela?)	?
1833	+++	¿Se inició en Rusia? y llegó a la América del Sur (¿Venezuela?)	?
1889-1890	+++	¿Se inició en Rusia y llegó a la América del Sur (¿Venezuela?)	¿H3N8?
1918-1919	+++++	“Gripe Española”. Probablemente se inició en los EEUU	H1N1
1957	++	“Gripe Asiática. Se inició en China	H2N2
1968	+	“Gripe de Hong Kong”. Se inició en China.	H3N2
2009	+	“Influenza porcina o H1N1. Se inició en la América del Norte	H1N1

de China. Específicamente la pandemia de 2009 y quizás la de 1918, pudieron haber tenido su origen en la América de Norte.

La mayoría de las pandemias se prolongaron por más de un año, en dos o más olas sucesivas que viajaban alrededor del mundo, hasta que se extinguían, posiblemente cuando alcanzaban el nivel de “inmunidad de rebaño” que interrumpe la cadena de transmisión del virus. Revisando la información histórica, no es posible llegar a una conclusión sólida de que porcentaje de la población humana necesita ser infectado para alcanzar esa hipotética “inmunidad de rebaño”, pero un rango entre el 20 % y 50 % parece ser una posibilidad. Las pandemias tendían a iniciarse en los meses de invierno, pero es claro que se prolongaban por varias estaciones, quizás “sembrando” el virus en algunas poblaciones cerradas cuando las condiciones no eran propicias para su transmisión, para entonces resurgir en el momento apropiado, quizás al comienzo del siguiente invierno (51). Finalmente, no todas las pandemias tenían la misma morbilidad y mortalidad. Hoy en día se estima (de forma muy aproximada) que las epidemias de influenza estacional tienen una tasa reproductiva (Ro) cerca de 1,2 (una persona infectada, en promedio, infecta a 1,2 personas) pero en las pandemias el Ro tiende a ser mayor, cercano a 1,8 (46). Sin embargo, la pandemia de “Gripe Española” parece haber sido excepcional, con un Ro de entre 3 y 4 (51,52).

La mortalidad (relación muerte/caso x 100) de las epidemias y pandemias de influenza es también muy variable, pero el hecho cierto es que ha variado de pandemia a pandemia por causas que no están bien conocidas (53). De nuevo, la letalidad de la “Gripe Española” se estimó en cerca del 2,5 %, mucho más alta que la de otras epidemias y pandemias de influenza que se estima cerca del 0,1%. Con frecuencia se reportó que la letalidad aumentaba en la segunda ola de las pandemias. El Cuadro 2 muestra una comparación muy aproximada de la transmisibilidad y mortalidad de las epidemias

Cuadro 2

Rata reproductiva (Ro) y mortalidad estimada (aproximada) de influenza epidémica y pandémica en comparación con la COVID-19

Enfermedad	Rata reproductiva (Ro)	Mortalidad (x 100)
Influenza epidémica	1,2	0,1
Influenza pandémica	1,8	≥ 0,1
“Gripe Española”	3-4	2,5
COVID-19	3-6	1-5

y pandemias de influenza, así como también las de la COVID-19.

Lo que no era claramente predecible hace un año fue que la próxima gran pandemia sería causada por un oscuro coronavirus que hoy conocemos como SARS-CoV-2, causante de la pandemia de la COVID-19 (54). Aunque existen muchas diferencias biológicas entre los ortomixovirus que causan la influenza y el coronavirus que causa la COVID-19, ambos son virus de transmisión respiratoria y es posible que para el control de la COVID-19 podamos encontrar lecciones de las pasadas pandemias de influenza, especialmente de la “Gripe Española” de 1918.

Con un mejor entendimiento del papel de los microorganismos como causa de la influenza, durante la “Gripe Española” de 1918 se comenzaron a poner en práctica los principios de distanciamiento social (o distanciamiento físico), que se continuaron aplicando en otras pandemias de influenza del siglo 20, y que hoy en día se están aplicando para contener a la COVID-19 (54-58). Los análisis recientes de las estrategias de distanciamiento social usadas durante la “Gripe Española” en Estados Unidos indican que si fueron efectivas y que contribuyeron a la interrupción de la cadena de transmisión del virus y al control de las pandemias. Prácticamente todos los estudios indican que cuando las medidas de distanciamiento social (incluyendo el cierre de las escuelas, iglesias y teatros) fueron introducidas temprano, a gran escala, y mantenidas por el tiempo necesario, estas resultaron en una disminución de la tasa de ataque entre un 50 % y un 90 % (55-57). Pero cuando se interrumpían tempranamente, los casos volvían a resurgir (57). Durante la epidemia de la “Gripe Asiática” de 1957 se documentó en Estados Unidos que cerrar las escuelas, manteniendo a los niños y adolescentes en la casa resultó en una disminución de la tasa de ataque en un 90 % (52). Como ya hemos mencionado, muchas de esas medidas de distanciamiento social también fueron usadas durante la epidemia de la “Gripe Española” en Caracas (23).

Las medidas de distanciamiento social que se aplicaron en las epidemias pasadas de influenza lograron proteger ciudades o poblaciones específicas, pero probablemente tuvieron poco efecto en cuanto a prevenir la diseminación global de la pandemia. Dichas pandemias se presentaron en varias oleadas alrededor del

mundo, hasta lograr establecer un nivel adecuado de inmunidad de rebaño. Recientemente se ha proyectado que las medidas de distanciamiento social en la pandemia de la COVID-19 tendrán que continuarse hasta entrado el 2022, con la epidemia reapareciendo en brotes sucesivos hasta que se llegue al nivel de inmunidad de rebaño requerida para frenar la circulación del SARS-CoV-2, estimada entre el 60 % y 70 % (59). Naturalmente, no se puede excluir la posibilidad de que el virus mute a una forma menos virulenta, ya que una de las estrategias evolutivas claves de los virus es la de no matar a su hospedero. Naturalmente, siempre habría que monitorear la posibilidad de emergencia de cepas más virulentas.

Y así como lo estamos viviendo hoy en día con la pandemia de la COVID-19, la pandemia de “Gripe Española” también tuvo repercusiones sociales y económicas que han sido analizadas por otros (16,25,60,61).

El estudio de las pandemias de influenza es un claro ejemplo de como la historia puede informar nuestra respuesta a epidemias y pandemias en el futuro (62).

REFERENCIAS

1. Beveridge WIB. Influenza, the last great plague. New York: Prodist; 1977.
2. Merino F. Historia natural de las infecciones y epidemias en Venezuela. Caracas: Academia Nacional de Medicina/Ediciones ATEPROCA; 2010.
3. Cunningham K. Diseases in history: Flu. Greensboro NC: Morgan Reynolds; 2009.
4. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
5. Beck RW. A chronology of microbiology in historical context. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2000.
6. Nachbagauer R, Palese P. Is a universal influenza virus vaccine possible? *Ann Rev Med*. 2020;71:315-327.
7. Patterson K D. Pandemic Influenza, 1700-1900. A study in historical epidemiology. Totowa, NY: Rowman & Littlefield, 1986.
8. Guerra F. The earliest American epidemic: The influenza of 1493. *Soc Sci Hist* 1988;12:305-325.
9. Guerra F. *Epidemiología Americana y Filipina, 1492-1899*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo,

- 1999.
10. Esparza J. La introducción de la viruela en América: epidemias en América Latina durante el siglo XVI. *Tierra Firme* (Caracas) 2000;72:527-561.
 11. Esparza J. Viral Epidemics in Latin America from the Sixteenth to the Nineteenth centuries and the early days of virology in the region. En: Ludert JE, Pujol FH, Arbiza J, editores. *Human Virology in Latin America: From biology to control*. Springer International Publishing AG, 2017.p.3-16.
 12. Archila R. Historia de la medicina en Venezuela, Época Colonial. Caracas: Tipografía Vargas; 1962.
 13. Villalba J de. Epidemiología Española o historia cronológica de las pestes, contagios, epidemias y epizootias que han acaecido en España desde la venida de los cartagineses hasta el año 1801. Madrid: Imprenta de Fermín Villalpando; 1803.
 14. Patterson KD. Pandemic and epidemic influenza, 1830-1848. *Soc Sci Med*. 1985;21:571-580.
 15. Morens DM, Taubenberger JK. The mother of all pandemics is 100 years old (and going on!). *Am J Public Health*. 2018;108:1449-1454.
 16. Barry JM. *The Great Influenza*. New York; Viking; 2004.
 17. Shanks GD, Brundage JF. Pathogenic responses among young adults during the 1918 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:201-207.
 18. Oxford JS, Sefton A, Jackson R, Innes W, Daniels RS, Johnson NP. World War I may have allowed the emergence of “Spanish” influenza. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:111-114.
 19. Kiple KF (Editor). *The Cambridge World History of Human Diseases*. Melbourne; Cambridge University Press, 2003.
 20. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76:105-115.
 21. Rodríguez Rivero PD. *Epidemias y sanidad en Venezuela*. Caracas: Tipografía Mercantil; 1924.
 22. Chacín Álvarez LF. La pandemia de gripe española del año 1918 y el Hospital Vargas de Caracas. *Arch Hosp Vargas*. 1950; 2:9-16.
 23. Anónimo. La gripe española, azote venezolano (Noviembre 1918). *Bol Arch Histórico Miraflores*. 1979;2:3-110.
 24. Kabbabe S. La pandemia de Gripe Española de 1918. *Med Interna* (Caracas). 1985;35:59-65.
 25. Dávila D. Caracas y la gripe española de 1918. *Epidemias y política sanitaria*. Caracas: Universidad Católica Andrés Bello; 2000.
 26. Benchetrit A. La pandemia del año 1918 en Venezuela. Bogotá: Editorial Minerva; 1955.
 27. Bellosso N. La epidemia de influenza (Gripe) de 1918 en Maracaibo. *Bol Centr Hist Zulia 1962-1963*;4:11-39.
 28. García Mac-Gregor E. *Maracaibo y los 400 años del Hospital Central*. Maracaibo: Ars Grafica, 1977.
 29. Arrieta O. *Notas para la historia de la medicina del Zulia*. Maracaibo: Ars Grafica; 1988:66-68.
 30. Hernández LG, Parra JA. *Diccionario General del Zulia (Gripe Española del 18)*. Maracaibo: Banco Occidental de Descuento; 1999.
 31. Perozo Pádua LA. La Gripe Española devastó a Venezuela. <https://www.elimpulso.com/2020/03/18/la-gripe-espanola-devasto-a-venezuela/> 22020; Consultado el 11 de abril de 2020.
 32. Anderson RJ. Un año de progreso en el control de las enfermedades transmisibles. *Bol Ofic San Panam*. 1958;45(4):294-299.
 33. Anónimo. Influenza. *B Ofic Sanit Panam*. 1957;44(2):154-177.
 34. Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller M, Chowell G. Global mortality impact of the 1957-1959 influenza pandemic. *J Infect Dis*. 2016; 213:738-745.
 35. Anónimo. 1957-1958 influenza pandemic. Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/1957%E2%80%931958_influenza_pandemic, consultado el 12 de abril de 2020.
 36. Anónimo. 1968 Flu Pandemic. *Encyclopædia Britannica*. <https://www.britannica.com/event/Hong-Kong-flu-of-1968>. Consultado el 11 de abril del 2020.
 37. Anónimo. Influenza en el mundo, 1968-1969. *B Ofic Sanit Panam*. 1969;66:464.
 38. Jester BJ, Uyeki TM, Jernigan DB. Fifty years of influenza A(H3N2) following the pandemic of 1968. *Am J Public Health*. 2020;110:669-676.
 39. Ruiz M. La mortalidad en Venezuela por sexo, edad y causas, 1968-1978. Trabajo final de investigación. Maestría en Demografía, Centro Latinoamericano de Demografía, CELADE- Santiago, 1981-1982.
 40. Oletta López. JF, Carvajal A. Influenza Pandémica A (H1N1). En: Silano A, Rísquez A, Rodríguez-Morales A, Coordinadores. *Temas de Epidemiología y Salud Pública*. Caracas: Ediciones de la Biblioteca de la Universidad Central; 2013.p.761-808.
 41. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of the 2009-2010 Influenza season. <https://www.cdc.gov/flu/pastseasons/0910season.htm> Consultado el 11 abril 2010.
 42. Anónimo. H1N1 flu: the pandemic of 2009. *Encyclopædia Britannica*. <https://www.britannica.com/topic/H1N1-Flu-The-Pandemic-of-2009-1574957>. Consultado el 13 Abril de 2020.
 43. Fineberg HV. Pandemic preparedness and response – Lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Eng J Med*. 2014;370:1335-1342.
 44. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century.

- Emerg Infect Dis. 2006;12:9-14.
45. Morens DM, Taubenberger JK. Influenza cataclysm 1918. *N Eng J Med.* 2018;379:2285-2287.
 46. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence; the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:909-914.
 47. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of the early isolate of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325:197-201.
 48. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The next influenza pandemic: can it be predicted? *JAMA* 2007; 297:2025-2027.
 49. Esparza J. Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima? *Investigación Clínica (Maracaibo)* 2016;57(3):232-236.
 50. Spencer JF, Miller JC, Meyers LA. Seasonality in risk of pandemic influenza. *PLoS Comput Biol* 2017; doi: 10.1371/journal.pcbi.1005749
 51. Biggerstaff M, Cauchemez S, Redd C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproductive number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2014;14: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>
 52. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature.* 2004; 432:904-906.
 53. Wong JY, Kelly H, Ip DKM, Wu JT, Leung GM, Cowling BJ. Case fatality risk of influenza A(H1N1pdm09): A systematic review. *Epidemiology* 2013; doi: 10.1097/EDE.0b013e3182a67448
 54. Esparza J. COVID-19: una epidemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Caracas.* 2020;128:5-11.
 55. Markel H, Stern AM, Navarro JA, Michalse JR, Monto AS, DiGiovanni. Nonpharmaceutical influenza mitigation strategies, US communities, 1918-1920 pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1961-1964.
 56. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, Sloan A, Michalsen JR, Stern AM, Cetron MS. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA.* 2007;298:644-654.
 57. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *PNAS* 2007;104:7582-7587.
 58. Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE, Min HJ. Targeted social distancing designs for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1671-1681.
 59. Kissler SM, Tejidanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*, 2020. doi: 10.1126/science.abbs5793.
 60. Collier R. *The plague of the Spanish Lady.* London: Allison & Busby; 1974.
 61. van Hartesveldt. *The 1918-1919 pandemic of influenza: The urban impact in the Western World.* New York: Edwin Mellen Press; 1992.
 62. Esparza J. Lessons from history: What can we learn from 300 years of pandemic flu that could inform the response to COVID-19? *Am J Public Health.* 2020; aceptado para publicación).