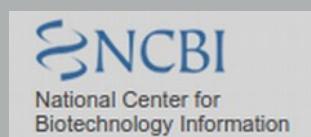


El estado de la ciencia, la microbiología y las vacunas allá por 1918



John M. Eyler, PhD^a
Public Health Rep. 2010; 125(Supl 3): 27–36



Traducción: seryactuar.org

El estado de la ciencia, la microbiología y las vacunas allá por 1918

John M. Eyler, PhD^a [Public Health Rep.](#) 2010; 125(Suppl 3): 27–36. doi: [10.1177/00333549101250S306](https://doi.org/10.1177/00333549101250S306)

Sinopsis

La pandemia de gripe de 1918–1919 cambió drásticamente el conocimiento médico de la enfermedad. En su inicio, la base del conocimiento científico era la información recopilada durante la anterior gran pandemia de 1889–1890. El trabajo de Otto Leichtenstern, publicado por primera vez en 1896, describía las principales características epidemiológicas y patológicas de la pandemia de gripe, y fue ampliamente citado durante las dos décadas siguientes. En 1892 y 1893 Richard Pfeiffer declaró haber descubierto la causa de la gripe. El bacilo de Pfeiffer (*Bacillus influenzae*) se convirtió en un importante objeto de atención y de cierta controversia entre 1892 y 1920. El papel que este organismo u organismos, desempeñaron en la gripe, presidió la discusión médica durante la gran pandemia.

Durante la pandemia de 1918–1919 se desarrollaron y utilizaron muchas vacunas. La literatura médica estaba plagada de afirmaciones contradictorias sobre su éxito; aparentemente no había consenso sobre cómo juzgar los resultados reportados de estos ensayos de vacunas. El resultado de la controversia sobre la vacuna fue tanto una nueva disminución de la confianza en el bacilo de Pfeiffer como causante de la gripe, como la aparición de un conjunto precoz de criterios para la realización de ensayos válidos de vacunas.

Cuando se inició la gran epidemia de gripe 1918–1919, las referencias más importantes de conocimiento sobre la gripe epidémica eran los estudios realizados durante e inmediatamente después de la anterior pandemia, la de 1889–1890. La pandemia de gripe de 1889–1890 era la primera en producirse en el mundo occidental, tras la pandemia de 1848–1849. Eso significaba que era la primera que se había producido desde que los estados nación más prósperos habían creado centros de salud activos y profesionales, así como sistemas de estadísticas vitales, y la primera que se estudiaba utilizando los métodos de la patología y la bacteriología modernas. La pandemia de 1889–1890 generó una producción literaria muy grande, y dos síntesis biomédicas particularmente importantes.

En 1891, Franklin Parsons, miembro del Centro Médico de la Junta de Gobierno Local de Londres, publicó un informe de 300 páginas sobre la pandemia, basado en encuestas realizadas en todos los distritos sanitarios de Inglaterra y Gales, así como en estudios locales en determinadas zonas.¹ Cinco años más tarde, basándose en la literatura científica y clínica continental, especialmente la alemana, Otto Leichtenstern publicó el estudio científico definitivo de la gripe en el manual de varios volúmenes de Hermann Northnagel sobre patología especial.^{2,3} Estas dos obras principales, en particular la de Leichtenstern, fueron el pozo del que se nutrieron los autores estadounidenses de libros de texto médicos y obras de referencia, como William Osler y Frederick Lord, durante las dos décadas siguientes, y las normas con las que las autoridades médicas juzgarían sus observaciones y conclusiones durante la siguiente gran pandemia.^{4–6}

Dice mucho sobre el estado rudimentario del conocimiento científico de la gripe, a principios de la década de 1890, que la conclusión más importante y duradera de estos dos trabajos fundamentales fuera que la gripe era una enfermedad concreta y transmisible.^{1,3} (p. 51–3, 70–102) (p. 554–64, 573–5). Se propagaba muy rápidamente, más rápidamente que cualquier otra enfermedad transmisible conocida, y producía brotes locales explosivos. Sin embargo, nunca surgía de forma espontánea, ni viajaba más rápido de lo que viajan los humanos. Una investigación minuciosa permitió desacreditar fácilmente los relatos de brotes que se producían sin casos de precursores, o en lugares sin contacto con personas infectadas. Además, las poblaciones aisladas, como las que se encuentran dentro de las prisiones en ciudades muy infectadas, a veces escapaban por completo.

Si bien la gripe se producía con mayor frecuencia en los meses de invierno y primavera, la pandemia golpeó en todas las latitudes de ambos hemisferios, en todas las altitudes habitadas por los seres humanos, y en todos los climas. Esté claro que no estaba causada por factores climáticos o ambientales manifiestos. Una grave epidemia de gripe rara vez era un evento aislado. A una epidemia importante le solían seguir, al cabo de unos meses, uno o más brotes adicionales. Las autoridades de principios del decenio de 1890 reconocían

que el diagnóstico de la gripe era difícil, y que los casos leves se confundían fácilmente con otros trastornos respiratorios y similares a los catarros.

De los registros clínicos y epidemiológicos se desprendía con bastante certeza que la gripe de la gran pandemia de 1889-1890 era la misma enfermedad que había causado las pandemias de gripe del pasado, como la de 1848-1849. El problema más preocupante era si esta gripe pandémica era la misma enfermedad que el trastorno comúnmente conocido como gripe o resfriado, que se producía casi todos los años. Parsons pensó que sin duda eran enfermedades distintas; Leichtenstern estuvo de acuerdo, aunque menos categóricamente.^{1,3} (p. 81) (p. 530-1)

Tipos de gripe

Sus características clínicas y su identidad opaca hicieron que la gripe pareciera una enfermedad especialmente proteica. Escribiendo en 1907, Clifford Allbutt, Profesor Regio de Medicina, "la gripe observada es de las enfermedades proteicas la más proteica; más diversificada incluso que la sífilis."⁷ (p. 1) Los casos individuales se caracterizaban por su aparición repentina y por una postración extrema, que no guardaba proporción alguna con otros rasgos patológicos. El blanco habitual de la enfermedad eran las vías respiratorias, y la neumonía era la complicación más grave de la gripe, y la principal causa de mortalidad durante un brote. Pero Leichtenstern observó que los casos podían no presentar ningún síntoma respiratorio.

Además de los casos respiratorios típicos, tanto él como Parsons transmitieron una división de tres subtipos heredados de autores anteriores: nervioso, catarral y gástrico.^{1,3} (p. 64) (p. 590-1) En los años siguientes, el número de tipos clínicos reconocidos aumentó enormemente.

En 1907, cuando Frederick Lord escribió su capítulo sobre la gripe, en la obra de referencia de Osler, *Modern Medicine*, describió no menos de 10 tipos clínicos, incluyendo la gripe del sistema circulatorio, del sistema genito-urinario, de las articulaciones, y de la piel.⁶ (p. 474-83) Por lo que parece, la gripe estaba sufriendo una crisis de identidad. Este es un aspecto del cual volveremos a hablar.

La generación que trabajó después de la pandemia de 1889-1890 también clasificó los casos de gripe según su ocurrencia y su presunta causa. Leichtenstern propuso una división tripartita de los tipos de gripe:

- la pandemia de gripe vera (la enfermedad que se produjo en los grandes brotes mundiales),
- La gripe vera endémica-epidémica (la enfermedad que tenía la misma causa pero que se producía en brotes más pequeños después de una pandemia), y
- La gripe nostras endémica (la pseudo-gripe debida a diferentes causas).³ (p. 531)

Tanto Osler como Lord transmitieron esta clasificación a sus lectores, aunque Lord modificó significativamente la tercera categoría según la gripe vera endémica, sugiriendo que los casos en esta clasificación deben tener la misma causa que los que ocurren en las epidemias^{5,6} (p. 116) (p. 473).

La experiencia de la pandemia de 1889-1890 enseñó a las autoridades médicas que la gripe pandémica era una enfermedad de muy alta morbilidad¹ y baja letalidad, aunque parecía que en los brotes inmediatamente posteriores a una pandemia se podía esperar que las tasas de morbilidad disminuyeran y las tasas de letalidad aumentaran. Dados los problemas de diagnóstico diferencial², y la existencia de casos leves, era difícil obtener estadísticas exactas. Sin embargo, las autoridades llegaron a la conclusión de que en 1889-1890 la infección estaba muy extendida en las naciones europeas. Leichtenstern estimó que hasta el 50% de la población alemana había sido infectada, mientras que Parsons situó la estimación para el Gran Londres en el 25%. Las tasas de incidencia reportadas para los empleados de las instituciones británicas variaban desde el 9% para las tropas estacionadas en Gran Bretaña hasta el 33% para los empleados postales^{1,3} (p. 3-7, 109-10) (p. 532, 564-70)

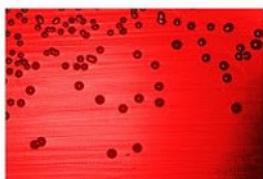
1 Proporción de personas que enferman en un lugar y en un tiempo determinado. N. del T.

2 El diagnóstico diferencial se usa para distinguir enfermedades que causan síntomas iguales. N. del T.

La experiencia de 1889-1890 sugería que la gripe pandémica tenía pautas claras de morbilidad y mortalidad por edades. Las cifras continentales indicaban que la morbilidad era mayor entre los 20 y los 40 años, y menor después de los 50 años, mientras que las tasas de letalidad eran mayores entre los ancianos. Las muertes registradas como debidas a la gripe en Inglaterra y Gales eran más elevadas en el grupo de edad de 40 a 60 años, con un 36%, mientras que el 24% de las muertes por gripe se producían entre los 20 y 40 años y el 22% entre los 60 y 80 años. Parsons demostró que esta pauta de mortalidad era muy diferente de la del período interpandémico. Entre 1876 y 1889, el 33% de las muertes atribuidas a la gripe se produjeron en el primer año de vida y otro 34% se produjo después de los 60 años.¹ (p. 6)

La bacteriología de la gripe

Durante la pandemia de 1889-1890, los investigadores utilizaron los nuevos métodos de la microbiología médica en sus esfuerzos infructuosos por identificar la causa microbiana de la gripe. En 1892 se produjo un aparente avance, durante un brote posterior, cuando **Richard Pfeiffer** anunció en una publicación preliminar de una sola página,⁸ y un año más tarde en un artículo más sustancial, que había encontrado la causa de la gripe.⁹ Pfeiffer informó que en cada caso de gripe encontró un organismo con forma de vara. En los casos no complicados encontró estos bacilos en cantidades abrumadoras, y frecuentemente en cultivo puro. Era todo un reto trabajar con el bacilo de Pfeiffer. Era muy pequeño y fastidioso. solo crecía en placas de sangre con agar. No se podía teñir con la tinción de Gram, pero aceptaba la tinción azul de metileno de Loeffler, y mostraba la característica tinción polar, haciéndolo fácil de confundir con diplococos. Pfeiffer nunca fue capaz de encontrar un modelo animal para la gripe, aunque inoculó a ratones, ratas, conejillos de indias, conejos, cerdos, gatos, perros y monos. Para complicar aún más las cosas, aunque había centrado su investigación casi exclusivamente en los casos de gripe, informó de que había encontrado en unos pocos casos de "bronconeumonía *difterica*" un bacilo que era indistinguible de su propio bacilo por razones de morfología y de características de cultivo y tinción. Llamó a este organismo bacilo de pseudo-influenza.



H. influenzae

R. Pfeiffer

En retrospectiva, la cadena de pruebas de Pfeiffer puede parecer más floja de lo que le pareció a sus contemporáneos. Pfeiffer, un protegido de Robert Koch, era, después de todo, un bacteriólogo productivo y distinguido. Los contemporáneos respetaron la habilidad técnica que exhibió para aislar y caracterizar su bacilo. El fracaso en satisfacer los postulados de Koch, produciendo una enfermedad experimental en animales, por medio de la inoculación de cultivo puro, no era en sí mismo condenatorio. El propio Koch había fallado a veces en este sentido. La existencia del bacilo de la pseudo-influenza no les parecería a sus contemporáneos más inverosímil que la existencia del bacilo de la pseudo-difteria. Si bien la respuesta científica al descubrimiento de Pfeiffer es difícil de caracterizar de manera concisa, parece justo concluir que la mayoría de las autoridades médicas creían que Pfeiffer estaba básicamente en lo cierto en su identificación, aunque sus pruebas pudieran no ser completas. (Aunque el organismo que Pfeiffer aisló era muy probablemente lo que hoy conocemos como *Hemophilus influenzae*, en este artículo nos referimos a él en la forma en que se le denominó durante el período que se examina: el bacilo de Pfeiffer y el *Bacillus influenzae* [*B. influenzae*]).

Parsons publicó antes del comunicado de Pfeiffer, pero Leichtenstern publicó tres años después, y respaldó el descubrimiento de Pfeiffer con solo una modesta salvedad. "Si el *Bacillus influenzae*, descubierto por R. Pfeiffer en 1892, sigue manteniendo su lugar en futuras pandemias como causa exclusiva de la enfermedad, como es de esperar, su descubrimiento puede ser considerado como el logro más importante de nuestra última pandemia de gripe."³ (p. 524)

En los años siguientes hubo un gran interés en el bacilo de Pfeiffer. En 1892, cuando Pfeiffer anunció el descubrimiento de la *B. influenzae*, los estadounidenses tenían poco o nada que agregar a la discusión. Por otra parte, en 1918, eran participantes activos. Para entonces, en la mayoría de las facultades de medicina de Estados Unidos se impartían cursos de laboratorio de bacteriología médica, en muchos hospitales y en algunos departamentos de salud pública funcionaban laboratorios de diagnóstico, y en algunos laboratorios

los bacteriólogos estadounidenses ya estaban realizando investigaciones de nivel mundial. La participación activa de los oficiales médicos del Ejército de Estados Unidos, en 1918 y 1919, es un indicio de la amplia difusión de las nuevas técnicas de laboratorio en la profesión médica estadounidense. Para los estándares del siglo XXI estos laboratorios pueden parecer rudimentarios. Los microorganismos se identificaron principalmente por la morfología y por las técnicas básicas de cultivo y tinción. El diagnóstico clínico rutinario, los exámenes de esputo para la tuberculosis, y los cultivos de garganta para la difteria, por ejemplo, habían comenzado a explotar estas técnicas básicas de laboratorio. Técnicas más especializadas, como el examen Widal de la fiebre tifoidea y las pruebas de fijación del complemento, como la prueba de Wassermann para la sífilis, eran ejemplos tempranos de la explotación de los fenómenos inmunológicos. Se sabía que existían virus filtrables, pero se sabía muy poco sobre ellos, y había muy pocas técnicas para trabajar con ellos.

En los años inmediatamente posteriores al descubrimiento de Pfeiffer, muchos investigadores confirmaron sus hallazgos, aislando su bacilo de los casos de gripe. Pero hubo complicaciones. Otros informaron de aislar organismos no distinguibles, mediante los métodos de laboratorio contemporáneos, de la *B. influenzae* de las otras enfermedades e incluso de las gargantas normales.¹⁰ (p. 28–32) Por ejemplo, David J. Davis, del Instituto Conmemorativo de Enfermedades Infecciosas de Chicago, informó en 1906 que había aislado los bacilos de Pfeiffer de todos los casos de *tos ferina* que había estudiado, excepto cinco de la serie de 61 casos. También los encontró en el 40% al 80% de un número menor de casos de *meningitis cerebro-espinal, varicela, sarampión y bronquitis*. Significativamente, logró aislar los bacilos de Pfeiffer en solo **tres** (18%) de los 17 casos de influenza.¹⁰ (p. 12–3, 25–8)

Tales resultados sugirieron a algunos que el bacilo de Pfeiffer era simplemente un invasor secundario. Pero estos hallazgos también podrían indicar que este organismo era un actor clave en una etiología más compleja. W. D'Este Emery, patólogo clínico del King's College Hospital de Londres, llamó la atención sobre el hecho de que la *B. influenzae* crecía más fácilmente en cultivo en presencia de otros organismos y parecía ser más virulenta para los animales en presencia de estreptococos muertos. Emery se preguntó si el bacilo de Pfeiffer podría ser un "saprofita inofensivo" la mayor parte del tiempo pero ser capaz, en presencia de otros patógenos, de transformarse en "*el bacilo patógeno que se produjo en la pandemia de los años noventa*".¹¹ (p. 110)

La confusión sobre la etiología de la gripe en vísperas de la pandemia de 1918-1919 está bien ilustrada en la octava edición del libro de texto de Osler de 1912. En la definición de la enfermedad afirma que "se encuentra un organismo especial, el *Bacillus influenzae*", y en la sección sobre bacteriología también afirma que este organismo "se reconoce como la causa de la enfermedad", pero también señala que se encuentra comúnmente en otras enfermedades y que "probablemente esté constantemente con nosotros".⁵ (p. 115–7) A pesar de esas reservas, las autoridades médicas reconocieron que el bacilo de Pfeiffer era el único candidato viable para la causa de la gripe. En vísperas de la pandemia de 1918-1919, estaba profundamente implicado en la comprensión, e incluso en la definición, de la enfermedad. Esa gran expansión de los tipos clínicos de gripe identificados en la síntesis de los conocimientos científicos de Frederick Lord fue posible porque *B. influenzae* se había aislado de la sangre, de las válvulas cardíacas, de las articulaciones, y del tracto urinario. En una época en que las definiciones etiológicas de las enfermedades tenían cada vez más importancia, y la bacteriología empezaba a proporcionar el 'patrón oro' para el diagnóstico diferencial en las enfermedades infecciosas, el bacilo de Pfeiffer se había vuelto indispensable.

Vacunas contra la gripe

El destino del bacilo de Pfeiffer, como causa probable de la gripe, se refleja en el uso de vacunas en Estados Unidos durante la pandemia de 1918-1919. En 1918, el uso exitoso de algunas vacunas, especialmente las de la rabia, la fiebre tifoidea y la difteria, así como el uso de la antitoxina de la difteria, había creado grandes expectativas para una vacuna contra la gripe.¹² Los que ya tenían una vacuna en la mano se apresuraron a promocionar sus vacunas como preventivos seguros o curas para la gripe. Los fabricantes de medicamentos promocionaron agresivamente sus vacunas disponibles para los resfriados, la gripe y el resfriado. **Estas vacunas eran de composición no revelada.** A medida que la ansiedad pública y la demanda crecían, hubo

quejas de precios abusivos y sobornos.¹³ (p. 114-6) Las vacunas preexistentes, de composición no revelada, también fueron respaldadas por médicos, como M. J. Exner, quien promovió activamente, en entrevistas y testimonios en la prensa, la vacuna desarrollada unos seis años antes por su colega, Ellis Bonime.¹⁴⁻¹⁵ Bonime fue un defensor tardío del tratamiento de la tuberculosis con tuberculina, y un partidario de la teoría de la respuesta inmunológica de la opsonina³ y del uso terapéutico de las vacunas.¹⁶ Su vacuna fue proclamada para prevenir la neumonía, la gripe, y el envenenamiento de la sangre. El apoyo de Exner dio algunos resultados. Al menos un municipio, Far Rockaway, Nueva York, anunció que proporcionaría la vacuna de Bonime a todos sus ciudadanos.¹⁷

Al principio de la pandemia, autoridades más respetadas y bien situadas desarrollaron vacunas basadas explícitamente en el bacilo de Pfeiffer. El 2 de octubre de 1918, Royal S. Copeland, Delegado de Salud de la ciudad de Nueva York, trató de asegurar a los ciudadanos que la ayuda estaba en camino, porque el director de los laboratorios del Departamento de Salud, William H. Park, estaba desarrollando una vacuna que ofrecería protección contra esta temida enfermedad.¹⁸ Los éxitos de Park en la lucha contra la difteria, con antitoxinas y vacunas desarrolladas en estos mismos laboratorios, dieron mucho peso al anuncio de Copeland. Park explicó a sus colegas que él y su personal habían sido capaces de aislar el bacilo de Pfeiffer de los casos de gripe, y que su laboratorio había aislado la cepa actual, mostrando que los animales inyectados con ella desarrollaban anticuerpos específicos, y desarrolló una vacuna con cepas inactivadas con calor, que debía ser administrada en tres dosis, a intervalos de dos días.¹⁹

La de Park no fue la única vacuna contra la gripe del bacilo de Pfeiffer que apareció tempranamente durante la pandemia. En la Escuela Médica Tufts, de Boston, Timothy Leary, profesor de bacteriología y patología, desarrolló otra vacuna contra el bacilo de Pfeiffer. La suya se desarrolló a partir de tres cepas aisladas localmente, se mató con calor y se trató químicamente. Leary promovió su vacuna como un preventivo y un tratamiento para la gripe.²⁰ Pronto le siguieron otras vacunas de bacilos de Pfeiffer. La Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh aisló 13 cepas del bacilo de Pfeiffer, y elaboró una vacuna a partir de ellas modificando las técnicas que Park había utilizado. En la atmósfera de crisis de la pandemia, los desarrolladores de la vacuna de Pittsburgh aislaron sus cepas, prepararon la vacuna, la probaron en cuanto a su toxicidad en algunos animales de laboratorio y en dos humanos, y la entregaron a la Cruz Roja para su uso en humanos, ¡todo en una semana!¹³ (p. 109-11) En Nueva Orleans, Charles W. Duval y William H. Harris del Departamento de Patología y Bacteriología de la Universidad de Tulane desarrollaron su propia vacuna contra el bacilo de Pfeiffer, químicamente muerto. Su justificación para su uso fue la presencia común del bacilo en los casos de gripe, y el ejemplo de la vacuna contra la fiebre tifoidea, cuyo programa de administración siguieron.²¹

No solo los jefes de laboratorios bacteriológicos actuaron bajo el supuesto de que el bacilo de Pfeiffer era la causa de la gripe, y desarrollaron vacunas bajo ese supuesto. Algunos médicos privados hicieron lo mismo. Horace Greeley, de Brooklyn (Nueva York), informó haber aislado 17 cepas del bacilo de 17 pacientes y, a partir de esas "cepas", desarrolló una vacuna inactivada por calor que debía administrarse en tres dosis cada vez mayores. Con ella inmunió a sus propios pacientes, y distribuyó ocho litros a los colegas, que hicieron lo mismo.²²

Estas vacunas fueron ampliamente utilizadas. La vacuna de Park fue entregada a los militares para su uso en los campos del ejército, así como a médicos privados. También fue usada como política corporativa entre los trabajadores industriales, incluyendo los 14.000 empleados de la Compañía Consolidada de Gas, y los 275.000 empleados de la Compañía de Acero de Estados Unidos.¹⁷⁻¹⁹⁻²³ La vacuna de Leary se usó con frecuencia durante la epidemia en los centros penitenciarios estatales del noreste, y por algunos médicos privados.¹³ (p. 105-7), 24-27 Duval y Harris informaron de que habían vacunado a unas 5.000 personas, la mayoría de las cuales eran empleados de grandes empresas de Nueva Orleans.²¹ (p. 320-2) Casi sin excepción, quienes informaron sobre el uso de estas vacunas de bacilo de Pfeiffer comunicaron que eran eficaces para prevenir la gripe.

3 <https://es.wikipedia.org/wiki/Opsonina>

El fallido caso del bacilo de Pfeiffer

Al principio, el aparente éxito de estas vacunas sirvió para aumentar la confianza en el papel desempeñado por el bacilo de Pfeiffer. Pero se fueron acumulando otras pruebas. Inicialmente, cuando los observadores informaron de la dificultad de aislar el bacilo de Pfeiffer de los casos de gripe, se encontraron cuestionando su técnica y experimentación.²⁸⁻²⁹ (p. 320) Pero lentamente la evidencia *contra* el bacilo de Pfeiffer se fue acumulando, primero de manera ambigua y luego enfáticamente. J.J. Keegan, un oficial médico naval que trabajaba en el área de Boston, publicó un informe inicial sobre los estudios realizados con ocasión de un brote de 2.000 casos en el Primer Distrito Naval, durante el período de dos semanas, entre el 28 de agosto y el 11 de septiembre de 1918. Keegan hizo un esfuerzo especial para estudiar el brote bacteriológicamente. En ambos casos de gripe tuvo dificultades para aislar el bacilo de Pfeiffer de los lavados de garganta o del esputo, así como de los pacientes ingresados en el hospital con otras afecciones. Se preguntaba si el organismo podría estar alojado en los senos nasales o en algún otro lugar más inaccesible para él. Cuando recurrió a las punciones pulmonares en vida y post-mortem, logró aislar el bacilo de Pfeiffer en el 82,6% de 23 casos.³⁰ (p. 1053-5)

Otros resultados ambiguos vinieron de Edwin Jordan, un futuro experto estadounidense en gripe. Jordan informó sobre un gran estudio bacteriológico de pacientes diagnosticados de gripe y de otras enfermedades, durante y después de la epidemia, en la Universidad de Chicago. Informó no haber encontrado una bacteriología consistente en sus casos. No había ningún microorganismo presente en todos los casos de gripe. Aunque identificó el bacilo de Pfeiffer en el 64% de los casos de gripe, y este fue más frecuente que cualquier otro organismo, su abundancia relativa varió mucho entre casos. También aisló el *B. influenzae* en el 14% de los resfriados y otras infecciones.³¹⁻³²

Un grupo del personal médico del Hospital del Condado de Cook, en Chicago, llevó a cabo un cuidadoso estudio utilizando 3.000 placas de cultivo de sangre en agar, y los procedimientos que realizaron deberían haber detectado la *B. influenzae*, de haber estado presente. Encontraron que el bacilo de Pfeiffer estaba presente solo en un pequeño número de casos: en solo el 4% de los cultivos hechos con muestras de esputo lavadas, y en solo el 8,7% de los cultivos pulmonares postmortem. Encontraron el organismo en un cultivo casi puro en los pulmones de un soldado que había muerto de neumonía gripe. Consideraron que el bacilo de Pfeiffer era la causa de ese caso de neumonía. Encontraron que los neumococos eran los organismos más comunes aislados en este estudio, apareciendo en el 70% de los cultivos de esputo y en el 38% de los cultivos de garganta. Los neumococos tipo IV fueron aislados en el 50% de los cultivos de pulmón hechos en la autopsia. Los tipos I-III también estuvieron presentes, pero con menor frecuencia.³³

A principios de 1919, las pruebas empezaban a ser más contundentes *contra* el bacilo de Pfeiffer. En febrero, David Davis, empleando estrictos criterios morfológicos y de cultivo, informó haber logrado aislar lo que identificó como *B. influenzae* en solo el 8% de los 62 casos de gripe que estudió. Como se ha señalado, había aislado anteriormente este organismo en mayores porcentajes de casos de sarampión, varicela, tuberculosis y tos ferina. Sin duda, argumentó, el bacilo de Pfeiffer era patógeno para los humanos. Lo había aislado del líquido cefalorraquídeo en todos los casos de meningitis que acompañaban a la bronconeumonía, en los que el *B. influenzae* también estaba presente en cultivo puro o casi puro. Concluyó que cualquiera que fuera la causa de la gripe, sus características más graves se debían a los invasores secundarios, incluidos los estreptococos, los neumococos y la *B. influenzae*.³⁴ Frederick Lord y sus colegas de Boston llegaron a conclusiones similares. Como Davis, Lord ya había aislado la *B. influenzae* de otras enfermedades distintas a la gripe. En esta pandemia, él y sus colegas aislaron organismos parecidos al bacilo de Pfeiffer en el 84% de los 38 casos de gripe hospitalizados, pero también en el 41% de las gargantas de los miembros del Cuerpo de Entrenamiento del Ejército de Estudiantes de Harvard, que no tenían ningún antecedente de enfermedad en los tres meses anteriores. Lord llegó a la conclusión de que *B. influenzae* debía considerarse parte de la flora normal de la garganta humana, pero que no había forma de asegurar que los organismos encontrados en gargantas normales y en otras enfermedades con morfología y características de cultivo y tinción similares, fueran realmente idénticos a los encontrados en la gripe.³⁵

Parecía existir la posibilidad de que se aclararan los recientes hallazgos bacteriológicos, y se siguiera rescatando un lugar para el bacilo de Pfeiffer en la etiología de la gripe. Tal vez, como se demostraría en el caso de la difteria, había un bacilo de pseudoinfluenza, o diferentes cepas de *B. influenzae*, no todas causantes de la gripe. En ese caso, el hallazgo de organismos morfológicamente idénticos al bacilo de Pfeiffer en otras enfermedades no era ninguna evidencia contra el papel del bacilo de Pfeiffer en la gripe.

Varios investigadores investigaron esta posibilidad, intentando tipificar las cepas del bacilo de Pfeiffer, pero sus hallazgos no sirvieron para reforzar la fe en el papel de *B. influenzae* en la gripe. F.H. Rapoport, un oficial médico naval de Chelsea, Massachusetts, empleó la prueba de fijación de complemento para los anticuerpos contra *B. influenzae*, en sueros de convalecencia de casos de neumonía gripeal y de sueros de control normales. Llegó a la conclusión de que durante la convalecencia se formaron anticuerpos específicos contra el bacilo de Pfeiffer a partir de la neumonía que acompañaba a la gripe, pero que éstos tenían débiles propiedades de fijación del complemento. No pudo determinar si una o más cepas del bacilo de Pfeiffer circulaban durante la epidemia, aunque observó que los antígenos polivalentes de sus muestras no daban mejores resultados que los monovalentes.³⁶

Park y sus asociados estudiaron cultivos tomados de 100 casos de gripe. En algunos casos, los cultivos fueron tomados repetidas veces a lo largo del tiempo. Una cuidadosa tipificación de antígenos mostró que había una gran variedad de tipos de *B. influenzae*, que los organismos tomados de un individuo eran bastante estables a lo largo del tiempo, pero que había diferencias entre los muchos tipos aislados de diferentes individuos. Sugirió que, al igual que el neumococo, la *B. influenzae* se había alterado a lo largo de los años en las gargantas de portadores sanos en distintos tipos. El bacilo de Pfeiffer en los casos de influenza, concluyó, debe ser considerado como un invasor secundario.²⁹ (p. 320-1)

Etiologías⁴ alternativas, otras vacunas

Se propusieron otros candidatos como causa de la gripe durante la pandemia, pero éstos se eliminaron con bastante rapidez. Un oficial médico del Ejército, el capitán George Mathers, que murió de gripe durante su investigación, aisló y caracterizó un estreptococo que producía un color verde en las placas de sangre en agar. En Fort Mead, aisló el estreptococo que producía el color verde en el 87% de los casos de influenza y neumonía, mientras que pudo aislar el bacilo de Pfeiffer en solo el 58% de estos casos.³⁷

El estreptococo de Mathers atrajo cierta atención durante los primeros meses de la pandemia. Jordan, por ejemplo, lo buscó sistemáticamente en su estudio, pero no encontró pruebas que le hicieran parecer una causa más probable que la *B. influenzae*. Luego, tanto en Europa como en América, los investigadores consideraron la posibilidad de que la gripe pudiera ser causada por un virus filtrable.³⁴ (p. 148-9) Se trataba de la controvertida idea de que la gripe podía ser causada en los seres humanos por la inoculación de material procedente de la nariz o la garganta de los pacientes de gripe, que había sido pasado a través de un filtro bacteriano. Investigadores franceses y japoneses habían informado que lograron transmitir la gripe por este método.³⁸⁻³⁹ Los investigadores estadounidenses no confirmaron estos hallazgos. Los investigadores del Hospital del Condado de Cook usaron este método para inocular a siete voluntarios humanos, sin llegar a provocar enfermedades. Hicieron lo mismo con cultivos hechos de los pulmones de las víctimas de la neumonía por gripe, e inocularon a dos monos Rhesus con resultados similares.³³ (p. 1564-5) Otros experimentos de laboratorio y de inoculación humana destinados a detectar un virus filtrable también dieron resultados negativos.⁴⁰⁻⁴¹ Estos hallazgos negativos también fueron confirmados por amplios experimentos humanos con la gripe, patrocinados por la Marina y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos.

A medida que disminuía la confianza en el papel del bacilo de Pfeiffer en la gripe, la estrategia de prevención mediante la vacuna cambiaba. Las vacunas desarrolladas más tarde en la pandemia —y casi todas ellas desarrolladas en el centro del país y en la costa oeste— estaban compuestas por otros organismos, ya fuera solos o en combinación. Cada vez más, las vacunas se justificaban como prevención de las neumonías que acompañaban a la gripe. Las vacunas de estreptococos inactivados fueron desarrolladas

4 Estudio de las causas de la enfermedad. N. del T.

por un médico en Denver, y por el personal médico del astillero naval de Puget Sound.^{42,43} Estas últimas se aplicaron a los marineros y también a los civiles de Seattle.

Las vacunas mixtas eran las más habituales. Estas contenían generalmente neumococos y estreptococos. A veces se incluían estafilococos, el bacilo de Pfeiffer, e incluso organismos no identificados, recientemente aislados en la sala o en la morgue.⁴⁴⁻⁴⁷ La más utilizada, e históricamente la más interesante, fue la vacuna producida por Edward C. Rosenow, de la División de Bacteriología Experimental de la Clínica Mayo.^{48,49} Rosenow sostuvo que la composición exacta de una vacuna destinada a prevenir la neumonía tenía que coincidir con la distribución de los microbios que infectaban los pulmones, y que se encontraban en circulación en aquellos momentos. Por esa razón, insistió en que la composición de su vacuna tenía que ser reajustada frecuentemente. Su vacuna inicial consistía en bacterias muertas en estas proporciones: 30% de neumococos tipo I, II y III; 30% de neumococos tipo IV y un "diplostreptococo productor de verde"; 20% de estreptococos hemolíticos; 10% de estafilococos áureos; y 10% de *B. influenzae*. Posteriormente abandonó por completo el bacilo de Pfeiffer. La Clínica Mayo distribuyó ampliamente la vacuna de Rosenow a los médicos de la parte alta del medio oeste. Nadie parece saber con certeza cuántas personas recibieron dicha vacuna, pero, a través de los médicos, Rosenow obtuvo los resultados de 93.000 personas que recibieron las tres inyecciones, 23.000 que recibieron dos inyecciones y 27.000 que recibieron una.⁴⁹ (p. 398) La vacuna de Rosenow obtuvo una distribución aún más extensa. Fue adoptada por la ciudad de Chicago. Los laboratorios del Departamento de Salud de Chicago produjeron más de 500.000 dosis de la vacuna. Parte de ella fue distribuida a los médicos de Chicago, y el resto se entregó al departamento de salud del estado para su uso en todo Illinois.⁵⁰ (p. 116-23)^{51,52}

Controversia sobre vacunas y normas para los ensayos de vacunas

Tal como sucedió con las vacunas de bacilo de Pfeiffer, la mayoría de los primeros informes sobre el uso de estas vacunas mixtas indicaban que eran eficaces. En 1918 y durante gran parte de 1919, los lectores de las revistas médicas estadounidenses se enfrentaron así a la extraña circunstancia de que todas las vacunas, independientemente de su composición, su modo de administración, o las circunstancias en que se probaban, se sostenía que prevenían la gripe o la neumonía gripal. Algo era claramente erróneo. La profesión médica no tenía en ese momento ningún consenso sobre lo que constituía un ensayo válido de vacuna, y no podía determinar si estas vacunas eran buenas en absoluto. La falta de normas acordadas se vio agravada por los procedimientos editoriales informales, y por la ausencia de revisión por pares en la publicación científica de 1918. Durante la pandemia de 1918-1919, la profesión se vio obligada a desarrollar normas para los ensayos de vacunas.⁵³ Park y George McCoy, director del Laboratorio Higiénico del Servicio de Salud Pública, dirigieron la arremetida señalando las falacias en el diseño o la inferencia de los informes actuales. La mayoría de ensayos comenzaron después de que los primeros casos de gripe hubieran aparecido localmente, a menudo después de que hubiera pasado el pico epidémico y, por lo tanto, los más susceptibles podían haber sido ya afectados, y no podían aparecer en el grupo vacunado, y los más resistentes probablemente serían asignados al grupo vacunado. Por lo general, se hizo poco esfuerzo por reducir al mínimo el sesgo de selección en las asignaciones a los grupos experimentales o de control, o para hacer coincidir cada grupo por edad, sexo y exposición. Y demasiados ensayos funcionaron con una observación pobre y una recolección de datos imperfecta.⁵⁴⁻⁵⁵ (p. 103)

McCoy organizó su propio ensayo de la vacuna Rosenow, producida por los laboratorios del Departamento de Salud de Chicago. Él y sus asociados trabajaron en un centro psiquiátrico en California, donde podían mantener a todos los sujetos bajo estrecha observación. Inmunizaron a pacientes alternativos menores de 41 años en cada pabellón, completando la última inmunización 11 días antes de que comenzara el brote local. Bajo estas condiciones más controladas, la vacuna de Rosenow no ofrecía ninguna protección. El artículo de McCoy apareció como un informe de una columna, en la edición del 14 de diciembre de 1918 de la revista *Journal of the American Medical Association* (JAMA).⁵⁶

En la reunión de la Asociación Americana de Salud Pública (APHA) a finales de ese mes, McCoy y Park utilizaron sus posiciones en el Subcomité Ejecutivo sobre la Bacteriología de la Epidemia de Gripe de 1918,

para emitir un manifiesto que apareció en el "Programa de Trabajo contra la Gripe" de la APHA.⁵⁷ La APHA declaró que debido a que se desconocía la causa de la gripe, no había una base lógica para una vacuna que previniera la enfermedad. Había una base lógica para creer que se podría desarrollar una vacuna para prevenir las infecciones secundarias, pero no había pruebas de que ninguna de las vacunas actualmente disponibles fuera eficaz. La asociación especificó entonces los criterios que debía cumplir un ensayo para que sus conclusiones fueran válidas. Debe haber *un grupo de control*, la asociación especificó, y el grupo vacunado y el grupo de control deben ser iguales en tamaño. Las susceptibilidades relativas de los dos grupos deben ser equivalentes, según lo determinado por la edad, el sexo y la exposición previa. Su grado de exposición debe ser de igual duración e intensidad, y debe tener lugar durante la misma fase de la epidemia.⁵⁷ (p. 3)

La campaña de los reformistas tuvo repercusión. Después de su publicación —aunque persistieron los defectos básicos de diseño de muchos ensayos— algunos autores reconocieron ahora las deficiencias de sus datos, o calificaron sus conclusiones, y unos pocos citaron las nuevas normas de la APHA como autorizadas.⁵⁸ (p. 418-9) A principios de 1919, Rosenow, el defensor por excelencia de las vacunas, se encontró a la defensiva. Durante el debate de su documento en la reunión anual de la APHA, se enfrentó a comentarios hostiles tanto de McCoy como de Victor Vaughan.⁵⁹ (p. 2098-100) Al mes siguiente, JAMA publicó un editorial crítico anónimo que acompañaba su primer artículo sobre el uso de su vacuna.⁵⁹ Tal vez la mejor prueba de que las normas profesionales estaban cambiando se encuentra en dos estudios patrocinados por la Metropolitan Life Insurance Company durante la temporada de gripe de 1919-1920. Ambos no tenían precedentes en la documentación sobre la gripe respecto al rigor en el diseño y análisis de los ensayos. Park y su asociada, Anna Von Sholly, estudiaron el uso de dos vacunas mixtas entre los empleados de la oficina central de Met Life.⁵⁵ Edwin Jordan y W.B. Sharp estudiaron los efectos de una única vacuna mixta en tres internados escolares y en dos grandes hospitales mentales de Illinois.⁶⁰ Si bien se cumplieron las normas establecidas por la APHA, ambos estudios llegaron a la conclusión de que las vacunas utilizadas eran ineficaces.

Estudios epidemiológicos

Los epidemiólogos estadounidenses también dedicaron mucha atención a la pandemia de 1918-1919. Algunos de sus estudios, como el importante estudio sobre la epidemia en Connecticut de Winslow y Rogers,⁶¹ o el estudio de las tendencias de 1910 a 1918 que W.H. Frost preparó para el Servicio de Salud Pública,⁶² o el análisis estadístico de Raymond Pearl de las curvas epidémicas de las principales ciudades americanas⁶³—fueron estudios a gran escala basados en datos de mortalidad masiva. Sin embargo, algunos de los más esclarecedores fueron estudios en menor escala en los que se pudieron rastrear las cadenas de transmisión, y estimar los períodos de incubación en poblaciones pequeñas y aisladas, como los reclusos de una prisión⁶⁴ o los residentes de una pequeña isla.⁶⁵ Entre los más importantes figuraban los estudios que reconocían que la información exacta sobre los casos de gripe, y no solo sobre las muertes por gripe y neumonía, era insuficiente y de importancia crítica. El Servicio de Salud Pública hizo un gran esfuerzo por obtener registros de la enfermedad mediante encuestas domiciliarias, que realizó en 10 comunidades de todo el país, en las que ya estaba realizando investigaciones.⁶⁶⁻⁶⁷ Warren T. Vaughan realizó un estudio más intensivo en una población de 10.000 personas, en seis distritos cuidadosamente elegidos de Boston, durante la temporada de gripe de 1920.⁶⁸ También recopiló información retrospectiva sobre las enfermedades en los hogares durante 1918-1919.

Esta investigación epidemiológica confirmó muchos de los hallazgos de 1889-1890 sobre la rápida propagación de la gripe pandémica, los explosivos brotes locales, y las altísimas tasas de morbilidad. El análisis de Frost de los informes de los hogares muestra un rango de tasas de morbilidad de la gripe local que van de 150 a 530 casos por cada 1.000, aunque tanto él como Vaughan concluyeron que 200 por cada 1.000 fue más típico para 1918-1919.⁶⁶⁻⁶⁸ (p. 588) (p. 142) Esos altísimos índices de incidencia explicaban cómo una enfermedad con índices de letalidad que estos autores encontraron entre el 0,8% y el 3,1% podía causar tantas muertes.⁶⁶⁻⁶⁸ (p. 593) (p. 165)

Esos estudios también mostraron que las diferencias en las tasas de letalidad eran más **importantes** que las **diferencias en las tasas de incidencia** para explicar **las pautas de mortalidad del grupo de edad**, incluidas las **altas tasas de mortalidad entre los adultos jóvenes durante la pandemia**.⁶⁶ (p. 588-96)

Vaughan era peculiar al prestar atención a la cuestión de la inmunidad de la población. Aunque la causa de la gripe debe haber sido ampliamente distribuida en sus distritos en 1918-1919, **algunas personas mostraron una notable resistencia a la enfermedad**. El 55 por ciento de los integrantes de sus grupos de estudio que **compartieron cama con una víctima de la gripe durante la pandemia escaparon de la enfermedad**. Sostuvo que las pautas de incidencia y muerte durante la pandemia de 1918-1919 no podían explicarse por la inmunidad adquirida durante la pandemia de 1889-1890, y sugirió, tal vez con más sagacidad de la que creía, que la comprensión de la inmunidad de rebaño sería la clave para entender la epidemiología de la gripe. **Si el sarampión no producía una inmunidad duradera, señaló, sus brotes en las ciudades serían tan explosivos como los de la gran pandemia de 1918-1919**.⁶⁸ (p. 209-10, 230-2)

Tal vez los estudios epidemiológicos más interesantes realizados durante la pandemia de 1918-1919 fueron los experimentos con humanos realizados por el Servicio de Salud Pública y la Marina de los Estados Unidos bajo la supervisión de **Milton Rosenau** en la Isla Gallops, la estación de cuarentena del Puerto de Boston, y en la Isla Ángel, su homóloga en San Francisco. **El experimento comenzó con 100 voluntarios de la Marina que no tenían antecedentes de gripe**. Rosenau fue el primero en informar sobre **los experimentos realizados en la Isla Gallops en noviembre y diciembre de 1918**.⁶⁹

Sus primeros voluntarios recibieron primero una cepa y luego varias cepas del bacilo de Pfeiffer por rociado y frotado en su nariz y garganta y luego en sus ojos. Cuando ese procedimiento no produjo la enfermedad, a otros se les inoculó con mezclas de otros organismos aislados de las gargantas y narices de los pacientes con gripe. A continuación, algunos voluntarios recibieron inyecciones con sangre de pacientes con gripe. Finalmente, 13 de los voluntarios fueron llevados a una sala de gripe y expuestos a 10 pacientes de gripe cada uno. Cada voluntario debía estrechar la mano de cada paciente, hablar con él a corta distancia y permitirle toser directamente en su cara. **Ninguno de los voluntarios de estos experimentos desarrolló la gripe**. Rosenau estaba claramente desconcertado, y advirtió que no se debían sacar conclusiones de los resultados negativos. Terminó su artículo en la JAMA con un revelador reconocimiento: "Entramos en el brote con la idea de que conocíamos la causa de la enfermedad, y estábamos bastante seguros de que sabíamos cómo se transmitía de persona a persona. Tal vez, si algo hemos aprendido, es que no estamos muy seguros de lo que sabemos sobre la enfermedad"⁶⁹ (p. 313)

La investigación realizada en Angel Island, y que continuó a principios de 1919 en Boston, amplió esta investigación al inocular con el estreptococo de Mathers e incluir una búsqueda de agentes que pasan el filtro, pero produjo resultados negativos similares.⁷⁰⁻⁷² Parecía que **lo que se reconocía como una de las enfermedades más contagiosas de todas, no podía transferirse en condiciones experimentales**.

La pandemia y los conocimientos biomédicos

Si bien la experiencia de la gran pandemia de 1918-1919 había dado a los investigadores médicos estadounidenses una mayor apreciación de los peligros de la gripe pandémica, y si bien permitía a los epidemiólogos ampliar el fondo de información descriptiva sobre los brotes de gripe, poco había hecho para desentrañar los misterios de la enfermedad. En todo caso, **la experiencia de 1918-1919 sirvió para desmontar los conocimientos biomédicos existentes**.

Este vacío en el conocimiento fundamental no sería cubierto rápidamente. En 1927, cuando Jordan publicó su enorme síntesis autorizada de 500 páginas de la literatura sobre la gripe, las características más básicas y fundamentales de la gripe seguían sin explicación. Jordan dijo a sus lectores que la gripe solo podía definirse por su patrón de aparición: **su epidemiología**. Se desconocía su causa, y su patología era indefinida. No se sabía si existía una inmunidad adquirida para la gripe y, si la había, cuánto tiempo duraba. También se desconocía por qué las pandemias ocurrían cuando ocurrían, y por qué no afectaban a algunos lugares. Tampoco se sabía si la enfermedad llamada gripe que se producía todos los años en casos esporádicos y

pequeños brotes era la misma enfermedad que circulaba en las pandemias. Él continuó la práctica de distinguir la "gripe" de la "gripe epidémica".⁷³

Jordan sugirió que los cambios en la virulencia del agente gripal, aún desconocido, podrían ser importantes y que este agente podría ser filtrable, pero en 1927 éstas seguían siendo especulaciones de las que no había pruebas directas. En resumen, los tres decenios transcurridos desde que Leichtenstern publicara su importante síntesis habían sido notablemente escasos en cuanto al conjunto de conocimientos científicos básicos sobre la gripe, a pesar de los esfuerzos concertados de los investigadores, que utilizaban los mejores instrumentos de investigación disponibles.

Referencias

1. Parsons F. Report on the influenza epidemic of 1889–90 [C.—6387] London: HMSO; 1891. p. 324. [[Google Scholar](#)]
2. Leichtenstern OML. Influenza and dengue. In: Northnagel H, editor. Vienna: A. Hölder; 1896. p. 222. Specielle Pathologie und Therapie; Band 4. [[Google Scholar](#)]
3. Leichtenstern OML. Influenza. In: Mannaberg J, Leichtenstern OML, Ross R, Stephens JWW, Grunbaum AS, editors; Stengel A, translator. Malaria, influenza, and dengue. Philadelphia/London: W.B. Saunders; 1905. pp. 523–719. [[Google Scholar](#)]
4. Osler W. Principles and practice of medicine. 2nd ed. New York: D. Appleton; 1895. Influenza; pp. 92–4. [[Google Scholar](#)]
5. Osler W. Principles and practice of medicine. 8th ed. New York: D. Appleton; 1912. Influenza; pp. 115–9. [[Google Scholar](#)]
6. Lord FT. Influenza. In: Osler W, McCrae T, editors. Modern medicine: its theory and practice. Vol. 2. Philadelphia/New York: Lea Brothers; 1907. pp. 469–88. [[Google Scholar](#)]
7. Allbutt TC. Influenza: introduction. Practitioner. 1907;78:1–10. [[Google Scholar](#)]
8. Pfeiffer R. Vorlaufige Mittheilungen über die Erreger der Influenza. Deutsche med. Wchschr. 1892;18:28. [[Google Scholar](#)]
9. Pfeiffer R. Die Aetiology der Influenza. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1893;13:357–86. [[Google Scholar](#)]
10. Davis DJ. The bacteriology of whooping cough. J Infect Dis. 1906;3:1–37. [[Google Scholar](#)]
11. Emery WD'E. The micro-organisms of influenza. Practitioner. 1907;78:109–17. [[Google Scholar](#)]
12. Hansen B. New images of a new medicine: visual evidence for the widespread popularity of therapeutic discoveries in America after 1885. Bull Hist Med. 1999;73:629–78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Haythorn SR. Studies on epidemic influenza comprising clinical and laboratory investigations by members of the faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Pittsburgh: University of Pittsburgh Medical School; 1919. The prevention of epidemic influenza with special reference to vaccine prophylaxis; pp. 97–153. [[Google Scholar](#)]
14. 903 new cases of grip reported yesterday—use of vaccine not new. New York Times. 1918 Oct 3;:24. [[Google Scholar](#)]
15. Grip in the Y.M.C.A checked by vaccine. New York Times. 1918 Oct 17;:9. [[Google Scholar](#)]
16. Bonime E. Tuberculin and vaccine in tubercular affections: a practical guide for the utilization of the immune response in general practice. Troy (NY): Southworth; 1917. p. 267. [[Google Scholar](#)]
17. Copeland sees grip on the wane here. New York Times. 1918 Oct 25;:22. [[Google Scholar](#)]
18. Tells of vaccine to stop influenza. New York Times. 1918 Oct 2;:10. [[Google Scholar](#)]
19. Park WH. Bacteriology and possibility of antiinfluenza vaccine as a prophylactic. N Y Med J. 1918;108:621. [[Google Scholar](#)]
20. Leary T. The use of influenza vaccine in the present epidemic. Am J Public Health. 1918;8:754–5. 768. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Duval CW, Harris WH. The antigenic property of the Pfeiffer bacillus as related to its value in the prophylaxis of epidemic influenza. J Immunology. 1919;4:317–30. [[Google Scholar](#)]
22. Greeley H. Vaccine as a prophylactic against influenza, and local reaction as a guide to immunity. Med Rec. 1919;96:624–7. [[Google Scholar](#)]
23. Big firms take up fight on influenza. New York Times. 1918 Oct 23;:8. [[Google Scholar](#)]

24. Hinton WA, Kane ES. Use of influenza vaccine as a prophylactic—an experimental study conducted by the Massachusetts State Department of Health. *J Tennessee State Med Assn.* 1918;11:442-6. [[Google Scholar](#)]
25. Barnes HL. The prophylactic value of Leary's vaccine. *JAMA.* 1918;71:1899. [[Google Scholar](#)]
26. Hawes JB. Experience of Massachusetts State sanatoria for tuberculosis during the recent influenza epidemic. *Boston Med Surg J.* 1919;180:35-7. [[Google Scholar](#)]
27. Wallace GL. Report of the influenza epidemic and experience in the use of the influenza vaccine 'B' at the Wrentham State School, Wrentham, Mass. *Boston Med Surg J.* 1919;180:447-48. [[Google Scholar](#)]
28. The factor of technique in the detection of the influenza bacillus. *Public Health Rep.* 1919;34:1973. [[Google Scholar](#)]
29. Park WH. Bacteriology of recent pandemic of influenza and complicating infections. *JAMA.* 1919;73:318-21. [[Google Scholar](#)]
30. Keegan JJ. The prevailing pandemic of influenza. *JAMA.* 1918;71:1051-5. [[Google Scholar](#)]
31. Jordan EO. Observations on the bacteriology of influenza. *Public Health Rep.* 1919;34:1413-25. [[Google Scholar](#)]
32. Jordan EO. Observations on the bacteriology of influenza. *J Infect Dis.* 1919;25:28-40. [[Google Scholar](#)]
33. Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large civil hospital. *JAMA.* 1918;71:1562-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Davis DJ. The bacteriology of influenza. *Proc Inst Med Path.* 1919;2:142-50. [[Google Scholar](#)]
35. Lord FT, Scott AC, Jr, Nye RN. Relation of influenza bacillus to the recent epidemic of influenza. *JAMA.* 1919;72:188-90. [[Google Scholar](#)]
36. Rapoport FH. The complement fixation test in influenzal pneumonia: studies with serum from convalescent patients, the influenza bacillus being used as antigen. *JAMA.* 1919;72:633-6. [[Google Scholar](#)]
37. Tunnicliff R. Phagocytic experiments in influenza. *JAMA.* 1918;71:1733-4. [[Google Scholar](#)]
38. Nicolle C, Lebailly C. Recherches experimentales sur la grippe. *Ann De l'Inst Pasteur.* 1919;33:395-402. [[Google Scholar](#)]
39. Yamanouchi T, Sakakami K, Iwashima S. The infecting agent in influenza: an experimental research. *Lancet.* 1919;1:1971. [[Google Scholar](#)]
40. Branham SE, Hall IC. Attempts to cultivate filterable viruses from cases of influenza and common colds. *J Infect Dis.* 1921;28:143-9. [[Google Scholar](#)]
41. Wahl HR, White GB, Lyall HW. Some experiments on the transmission of influenza. *J Infect Dis.* 1919;25:419-26. [[Google Scholar](#)]
42. Katzman M. Influenza vaccination at the Denver City and County Hospital. *Colorado Med.* 1919;16:121-3. [[Google Scholar](#)]
43. Ely CF, Lloyd BJ, Hitchcock CD, Nickson DH. Influenza as seen at the Puget Sound Navy Yard. *JAMA.* 1919;72:24-8. [[Google Scholar](#)]
44. Minaker AJ, Irvine RS. Prophylactic use of mixed vaccine against pandemic influenza and its complications at the Naval Training Station, San Francisco. *JAMA.* 1919;72:847-50. [[Google Scholar](#)]
45. Watters WH. Vaccines in influenza. *Boston Med Surg J.* 1919;181:727-31. [[Google Scholar](#)]
46. Stone WB. A prophylactic vaccine against the so-called Spanish influenza. *Med Rec.* 1918;94:979-80. [[Google Scholar](#)]
47. Kolmer JH. The value of active immunization with vaccine virus against influenza. *Med Rec.* 1918;94:919. [[Google Scholar](#)]
48. Rosenow EC. Prophylactic inoculation against respiratory infections during the present pandemic of influenza. Preliminary report. *JAMA.* 1919;72:31-4. [[Google Scholar](#)]
49. Rosenow EC, Sturdivant BF. Studies in influenza and pneumonia. IV. Further results of prophylactic inoculations. *JAMA.* 1919;73:396-401. [[Google Scholar](#)]
50. Report and handbook of the Department of Health of the City of Chicago, 1911-1918 inclusive. Chicago: Chicago Department of Health; 1919. Report of an epidemic of influenza in Chicago during the fall of 1918; pp. 40-150. [[Google Scholar](#)]
51. Illinois Influenza Commission. Letter to the medical profession 1918 Oct 23. Ludvig Hekton Papers, Box 5, Folder 3, Special Collections Research Center, University of Chicago Library.

52. Illinois Influenza Commission. Letter to the medical profession 1918 Oct 24. Ludvig Hekton Papers, Box 5, Folder 3, Special Collections Research Center, University of Chicago Library.
53. Eyler JM. The fog of research: influenza vaccine trials during the 1918–19 pandemic. *J Hist Med*. 2009;64:401–28. [PubMed] [Google Scholar]
54. McCoy GW. Pitfalls in determining the prophylactic or curative value of bacterial vaccines. *Public Health Rep*. 1919;34:1193–5. [Google Scholar]
55. Von Sholly AI, Park WH. Report on the prophylactic vaccination of 1536 persons against acute respiratory diseases, 1919–20. *J Immunology*. 1921;6:103–15. [Google Scholar]
56. McCoy GW, Murray VB, Teeter AL. The failure of a bacterial vaccine as a prophylactic against influenza. *JAMA*. 1918;71:1997. [Google Scholar]
57. A working program against influenza. *Am J Public Health*. 1919;9:1–13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
58. American Public Health Association. *JAMA*. 1918;71:2097–100. 2173–7. [Google Scholar]
59. Prophylactic inoculation against influenza. *JAMA*. 1919;72:44–5. [Google Scholar]
60. Jordan EO, Sharp WB. Effect of vaccination against influenza and some other respiratory infections. *J Infect Dis*. 1921;28:357–66. [Google Scholar]
61. Winslow C-EA, Rogers JF. Statistics of the 1918 epidemic of influenza in Connecticut. *J Infect Dis*. 1920;26:185–216. [Google Scholar]
62. Frost WH. The epidemiology of influenza. *JAMA*. 1919;73:313–38. [Google Scholar]
63. Pearl R. On certain general statistical aspects of the 1918 epidemic in American cities. *Public Health Rep*. 1919;34:1743–83. [Google Scholar]
64. Stanley LL. Influenza at San Quentin Prison, California. *Public Health Rep*. 1919;34:996–1008. [Google Scholar]
65. Armstrong C. An epidemiological study of the 1920 epidemic of influenza in an isolated rural community. *Public Health Rep*. 1921;36:1671–702. [Google Scholar]
66. Frost WH. Statistics of influenza morbidity with special reference to certain factors in case incidence and case fatality. *Public Health Rep*. 1920;35:584–97. [Google Scholar]
67. Frost WH, Sydenstricker E. Influenza in Maryland: preliminary statistics of certain localities. *Public Health Rep*. 1919;34:491–504. [Google Scholar]
68. Vaughan WT. Influenza: an epidemiological study. Baltimore: American Journal of Hygiene; 1921. p. 260. [Google Scholar]
69. Rosenau MJ. Experiments to determine mode of spread of influenza. *JAMA*. 1919;73:311–3. [Google Scholar]
70. Rosenau MJ, Keegan WJ, Goldberger J. Experiments upon volunteers to determine the cause and mode of spread of influenza, Boston, November and December, 1918. *USPHS Hygienic Lab Bull*. 1921;123:5–41. [Google Scholar]
71. McCoy GW, Richey DW. Experiments upon volunteers to determine the cause and mode of spread of influenza, San Francisco, November and December, 1918. *USPHS Hygienic Lab Bull*. 1921;123:42–53. [Google Scholar]
72. Rosenau MJ, Keegan WJ, Richey DW, McCoy GW, Goldberger J, Leake JP, et al. Experiments upon volunteers to determine the cause and mode of spread of influenza, Boston, February and March, 1919. *USPHS Hygienic Lab Bull*. 1921;123:54–99. [Google Scholar]
73. Jordan ED. Epidemic influenza. Chicago: American Medical Association; 1927. [Google Scholar]

Articles from Public Health Reports are provided here courtesy of **SAGE Publications**

Artículos similares en PubMed

- [The fog of research: influenza vaccine trials during the 1918-19 pandemic.](#) [J Hist Med Allied Sci. 2009]
- [Developing vaccines against pandemic influenza.](#) [Philos Trans R Soc Lond B Biol...]
- [Vaccine preventable diseases: current perspectives in historical context, Part I.](#) [Dis Mon. 2007]
- [\[Pandemic influenza still a threat--where do we get the vaccine from?\].](#) [Duodecim. 2002]

- [Emerging infections: pandemic influenza.](#)[Epidemiol Rev. 1996]

Citados en otros artículos en PMC

- [The influenza of 1918: Evolutionary perspectives in a historical context](#)[Evolution, Medicine, and Public...]
- ['Poisonous, Filthy, Loathsome, Damnable Stuff': The Rhetorical Ecology of Vaccination Concern](#)[The Yale Journal of Biology an...]
- [The influenza epidemic of 1889-90 in selected European cities – a picture based on the reports of two Poznań daily newspapers from the second half of the nineteenth century](#)[Medical Science Monitor : Inte...]
- [Efficacy of Whole-Cell Killed Bacterial Vaccines in Preventing Pneumonia and Death during the 1918 Influenza Pandemic](#)[The Journal of Infectious Disease...]

Actividad reciente

- [The State of Science, Microbiology, and Vaccines Circa 1918](#) Public Health Reports. 2010; 125(Suppl 3)27
- [New images of a new medicine: visual evidence for the widespread popularity of therapeutic discoveries in America after 1885.](#)[Bull Hist Med. 1999]
- [THE USE OF INFLUENZA VACCINE IN THE PRESENT EPIDEMIC.](#)[Am J Public Health (N Y). 1918]
- [1918 pandemic influenza and pneumonia in a large civil hospital.](#)[IMJ III Med J. 1976]
- [A WORKING PROGRAM AGAINST INFLUENZA.](#)[Am J Public Health (N Y). 1919]