LA EPIDEMIA DE INFLUENZA (GRIPPE ASIÁTICA) DE 1957 Y LA PATOLOGIA PRENATAL

Prof. Dr. ALFREDO WIEDERHOLD y Dr. ALFREDO GANTZ

Hospital Clínico de Niños "Roberto del Río". Santiago.

La Patogenia Prenatal es una rama de la Medicina que sólo en estas últimas décadas ha tomado un auge insospechado. Se trata de una disciplina médica en plena evolución. Por este motivo todo lo que en ella se escribe espera una mayor y más sólida comprobación tanto clínica como experimental.

Como es un tema que en nuestro país recién despierta el interés de algunos médicos, nosotros deseamos presentar nuestra experiencia en la parte clínica y aportar la casuística recogida en nuestra práctica con la epidemia de Influenza ocurrida en Santiago en 1957.

En la patología prenatal las embriopatías constituyen el capítulo fundamental. Para comprender las malformaciones congénitas debidas a la interferencia de factores exógenos en la organogénesis (primer trimestre del embarazo) conviene recordar algunos conceptos sobre el metabolismo del embrión. La organogénesis o embriogénesis comprende el desarrollo del embrión poco diferenciado; pero de intensivo crecimiento y elevada capacidad de transformación. Este es el período más delicado durante todo el desarrollo prenatal.

El embrión en los primeros días de su desarrollo vive preferentemente en forma anaerobia por degradación de la glucosa. Después su respiración se intensifica. Con ello se eleva la actividad del fermento de la respiración celular; la citocromo-oxidasa. Y bajo la acción del aumento de la respiración celular el embrión sintetiza una sustancia que acumula y desprende energía; el adenosintrifosfato. Con ello es capaz de sintetizar ácidos ribonucleicos y por intermedio de ellos induce la formación de cuerpos proteicos.

Estos resultados de la investigación bioquímica nos permiten apreciar y comprender mejor las malformaciones congénitas del hombre. Consideraremos los siguientes hechos:

1º A los diferentes avances en la diferenciación morfológica del embrión preceden intensivos procesos de síntesis pro-

teica que a su vez exigen una intensiva respiración celular.

La diferenciación morfológica del embrión sigue con cierto intervalo a su diferenciación química.

2º La alteración del metabolismo del embrión en sitios determinados, si es suficientemente intensa y duradera, debe provocar forzosamente trastornos en la diferenciación morfológica.

Las malformaciones, en general, reconocen como causa grave alteraciones metabólicas del embrión.

Los procesos metabólicos del embrión son de mayor intensidad y requieren de mayores procesos de oxidación celular en aquellos sitios donde se producirán especiales formaciones estructurales. En esos lugares se originarán malformaciones que tienen una fase específica, porque en ellos la diferenciación química de determinadas estructuras está en un alto grado de evolución.

Si dejamos a un lado los trastornos metabólicos embrionarios que son producidos por genes patológicos, o sea, de origen genético, debemos considerar la otra causa más frecuente que es la alteración del metabolismo embrionario, en determinadas fases, por factores externos o peristáticos.

Por ejemplo: Alzas térmicas más allá de la temperatura óptima del desarrollo del embrión pueden alterar el metabolismo de él. La carencia de oxígeno, la carencia de glucosa, los venenos y, especialmente toxinas de agentes patógenos son otros tantos factores peristáticos. Respecto a las enfermedades a virus causantes de malformaciones congénitas estas se atribuyen a la acción inmediata del virus más el efecto que produce toda enfermedad infecciosa febril que causa también inhibición de las oxidaciones celulares.

De entre todos estos factores externos el más importante en la patogenia de la patología del desarrollo es la inhibición de la oxidación del embrión.

El apoyo más decisivo a la importancia que tiene el factor patogenético básico

de las malformaciones congénitas, la inhibición, por pocas horas de duración del metabolismo oxidativo del embrión, lo constituye la experimentación animal.

Las escuelas de investigación fenoscópica que han usado el método de la inhibición oxidativa de la célula embrionaria son la de Büchner y Degenhardt en Alemania, Ingalls y Warkany en U.S.A. y Werthemann en Suiza. Los resultados de estas investigaciones son ampliamente concordantes.

El estudio de las malformaciones vertebrales en conejos por inhibición oxidativa permitió también una comparación con animales normales.

Los ensayos de reproducción de numerosos animales con malformaciones resultantes de los experimentos con inhibición de la oxidación del embrión, dieron siempre a luz descendientes perfectamente normales.

Esto quiere decir que la herencia no interviene en estos casos.

Las investigaciones han demostrado con toda claridad que apenas existe una malformación genética que no haya podido ser copiada en la experimentación, por la inhibición de las oxidaciones del embrión.

Como los centros de mayor metabolismo en el transcurso del desarrollo embrionario cambian, se puede explicar con estas experiencias que según el momento de la inhibición de la oxidación se pueden dañar diferentes esbozos de órganos y al mismo tiempo pueden comprometerse varios sistemas (la ley de "tendencia

al síndrome" y de la "especificación de fases).

Para el clínico estos hechos no tienen importancia, porque prácticamente en toda enfermedad de la madre en la cual se puede presentar un daño del suministro de oxígeno al embrión o que resulte una inhibición del metabolismo oxidativo de él (en el período de la organogénesis), existe el peligro de las malformaciones.

La influenza o gripe asiática como infección a virus al igual que la rubeola puede producir embriopatías por varios factores; por afección febril por el virus mismo, por inhibición de la oxidación del embrión y por toxinas microbianas de las infecciones secundarias que se injertan sobre la influenza.

El término embriopatía hoy día ya no es tan limitado como algunos años atrás según lo concibiera Bammater y se apreciara el síndrome de Gregg. Se considera en este concepto toda malformación producida por causas peristáticas que interfieren en el desarrollo embrionario durante la organogénesis.

El estudio de las embriopatías no sólo tiene un valor teórico sino también práctico ya que tenemos a nuestro alcance algunos medios para atenuarlas o evitarlas.

Según estudios más recientes parece que la vitamina E tiene cierta acción para atenuar o evitar la inhibición de la oxidación del metabolismo embrionario.

En un futuro próximo tendremos mayores detalles al respecto.

He aquí nuestra casuística sobre la epidemia de influenza en relación con la patología prenatal:

LA EPIDEMIA DE INFLUENZA (GRIPPE ASIÁTICA) DE 1957
Y LA PATOLOGÍA PRENATAL

No hay antecedentes de malformaciones congénitas en la familia.

Caso	Malformación congénita	Influenza. Epoca del embarazo (duración)	Otros factores peristáticos
1 M. M.	Catarata embrionaria O.D. Microftalmia O.D.	En 2º mes de embarazo (1 semana)	—
2 L. G.	Atresia esofágica, fistula tráquea-esofágica, ausencia riñón derecho, bazo doble (autopsia)	Madre atendió al padre de influenza al final 2º mes de embarazo	—
3 E. V.	Mongolismo atresia (ausencia de 2/3 infarto del esófago)	En el 2º mes de embarazo	—
4 P. S. S.	Luxación congénita de ambas caderas	2º mes de embarazo (7 días)	—
5 H. A.	Mongolismo	Final del 2º mes	—
6 N. N.	Ple talus; orítojo mayor debajo de los otros	2 1/2 meses (7 días); forma gastrointestinal	—

LA EPIDEMIA DE INFLUENZA (Continuación)

Caso	Malformación congénita	Influenza. Epoca del embarazo (duración)	Otros factores peristáticos
7 E. S. E.	Cardiopatía congénita aplanótica	2º mes	Hipertensión pre-eclámpsia
8 G. F.	Pie bot varus izquierdo	2º mes de embarazo	—
9 L. R.	Labio Leporino	Final 1er. mes y comienzos 2º mes	—
10 E. M.	Cardiopatía congénita cianótica (sospecha compromiso grandes vasos)	Final 1er. mes (15 días)	—
11 M. Q.	Quiste congénito del colédoco	Mediados 3er. mes (7 días), recaída a los 15 días	—
12 J. C. A.	Mongolismo. Cardiopatía congénita aplanótica	Mediados 2º mes (15 días)	—
13 H. L. C.	Catarata embrionaria y microftalmia O.D.	Comienzos 2º mes (6 días)	—
14 N. N.	Labio Leporino complicado	A fines del 1er. mes (5 días)	—
15 R. G.	Cardiopatía congénita; comunicación interseptal	En el 3er. mes (3 días con fiebre y 2 semanas de duración)	Vómitos intensos desde el comienzo del embarazo
16 17 18	Labio Leporino bilateral complicado	1er. mes (1) 1er. mes (1) 2º mes (1)	—
19-25	Labio Leporino complicado izquierdo. Polidactilia 2 pies	3ª semana (1) 1er. mes (5) 2º mes (1)	Hiperemesis (2) Eritroblastosis
26	Labio Leporino simple bilateral	1er. mes	—
27-28	Fisura Palatina	1er. mes	Hiperemesis
29-38	Labio Leporino complicado derecho	3ª semana (1) 1er. mes (3) 2º mes (4) 3er. mes (2)	Hiperemesis (4) Pneumonia (1)
39-41	Labio Leporino simple izquierdo	2º mes 3er. mes (2)	Hiperemesis Abortivos Hemorragias
42-45	Labio Leporino simple derecho	1er. mes (2) 3er. mes (2)	Hiperemesis Pneumonia
47	Asimetría cara, coloroma ocular izquierdo, macrostomía bilateral, bosquejo labio leporino bilateral	2º mes con 13 días fiebre alta hasta 40°. Recaída 25 días después	Hemorragias uterinas 3 primeros meses
48 M. S.	Amputación mano derecha	Gripe grave fines 1er. mes (10 días fiebre alta), antibióticos	—
49	Cardiopatía congénita, malformación torácica, ausencia de algunas costillas	2º mes de embarazo	—
50	Meningocele, malformación de los miembros múltiples	2º mes	Hemorragias prolongadas
51	Microcefalia	2º mes	—
52	Pie bot, malformación de extremidades, polidactilia	2º mes emblema	—
53	Polidactilia. Pies varus	Fines del 1er. mes	—
54	Pie bot bilateral	3er. mes	—
55	Labio Leporino complicado bilateral	Fines del 1er. mes	—

Hemos considerado oportuno analizar las malformaciones congénitas nacidas desde el 1º de Enero de 1958 hasta el 1º de Sep-San Juan de Dios, Salvador, San Borja y tiembre de 1958. Para ello hemos revisado todos los casos nacidos en las Maternidades de los Hospitales J. J. Aguirre, Barros Luco.

En forma detallada hicimos estas encuestas en los niños portadores de Labio Leporino y Fisura Palatina, con el objeto de reunir los máximos antecedentes en relación con las causas que podrían ha-

ber influido durante la primera mitad del embarazo en la generación de esta malformación. Aprovechamos a su vez la gran epidemia de "Gripe" asiática que afectó nuestro país en el año 1957 para relacionarla, sin querer establecer que ella sea la causa productora, con estas malformaciones.

En el cuadro Nº 1 presentamos el número total de malformaciones externas nacidas en los últimos tres años en las diferentes Maternidades:

CUADRO Nº 1

Maternidad	1956		1957		1958 *	
	Nº partos	Malf. cong.	Nº partos	Malf. cong.	Nº partos	Malf. cong.
José Joaquín Aguirre	6.163	87	7.245	42	5.938	49
Salvador	7.302	107	7.065	87	5.476	69
Barros Luco	7.610	60	9.970	68	7.476	70
San Borja	7.787	115	8.347	47	6.840	48
San Juan de Dios	6.801	21	6.978	19	4.649	58

* Comprende los 9 primeros meses del año.

En el cuadro Nº 2, presentamos el total de Labios Leporinos nacidos en los mismos años en cada Maternidad.

CUADRO Nº 2

Maternidad	1956	1957	1958
José Joaquín Aguirre	4	2	12
Salvador	9	10	7
Barros Luco	5	9	7
San Borja	15	3	7
San Juan de Dios	1	6	6
TOTAL	34	30	39

En el cuadro Nº 3 figuran los casos de Labios Leporinos controlados en el Servicio.

CUADRO Nº 3

- a) Total de casos controlados: 71.
Policlínica: 66; Particulares: 5.
b) Tipos de lesión labial:

Labio leporino derecho simple:	7
Labio leporino izquierdo simple:	7
Labio leporino bilateral simple:	3
Fisura palatina:	6
Labio leporino derecho completo:	18
Labio leporino izquierdo completo:	18
Labio leporino bilateral completo:	11
Macrostomía:	1

En el cuadro Nº 4, presentamos los antecedentes durante la primera mitad del embarazo.

CUADRO Nº 4

Sin causa determinante	21
Antecedentes hereditarios de Labio o fisura	9
Gripe epidémica (con temperatura sobre 38,5º)	26
Sarampión	1
Hiperemesis gravidica	4
Hipertensión	3
Hepatitis	2
Hemorragias graves a repetición	4
Bronconeumonía	1
Raspajes seriados	1
Crisis nerviosa por accidente grave	1

Despertar el interés por este nuevo capítulo de la patología prenatal y reunir el máximo de antecedentes clínicos para deducir conclusiones que nos permitan proteger a la madre embarazada de aquellas enfermedades o trastornos capaces de producir malformaciones en sus hijos, es el fin que hemos perseguido con esta publicación.

RESUMEN

En la patología prenatal ocupan un lugar fundamental las embriopatías. Para su mejor comprensión se exponen conceptos generales sobre el metabolismo del embrión. Se menciona el rol preponderante que ocupa entre los factores ex-

ternos que interfieren en el desarrollo embrionario la inhibición de la oxidación del embrión.

Entre los factores externos determinantes de malformaciones congénitas tenemos la carencia de oxígeno, carencia de glucosas, alza térmica, toxinas de agentes patógenos y especialmente las enfermedades a virus de la madre. Entre ellas está también la influenza o gripe asiática que puede actuar por el virus mismo, por la fiebre, por inhibición de la oxidación del embrión y por las toxinas microbianas de las infecciones que se injertan sobre las virosis.

Se mencionan también los trabajos experimentales, ya es un hecho aceptado que apenas existe una malformación genética que no haya podido ser copiada por la inhibición de la oxidación del embrión en la experimentación.

A continuación se citan las observaciones que se pudieron recoger durante la epidemia de gripe asiática en 1957. Se trata de hijos de madres que padecieron esta enfermedad en el primer trimestre del embarazo.

Se mencionan todas las malformaciones aparentes y apreciables por la clínica.

Esta presentación tiene por finalidad llamar la atención sobre este capítulo de la patología prenatal. El tiempo dirá hasta qué grado hay relación entre causa y efecto, es decir, entre las malformaciones de los hijos y la "influenza" que las madres tuvieron durante el período de la embriogénesis.

SUMMARY

INFLUENZA AND PRENATAL PATHOLOGY.

Several cases of malformations in newborn infants are presented by the authors. All these mothers suffered from Asiatic "flu" in the first three months of pregnancy, from an epidemic that hit Santiago, Chile, in 1957.

They discuss the clinical importance and the experimental works about virus and others factors that are known to produce malformations, stressing the fact that more attention must be placed in preventing prenatal pathology.

BIBLIOGRAFÍA

- BUCHNER. — Las malformaciones congénitas a la luz de la Patología moderna. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 81:1341, 1956.
 BUCHNER. — La importancia patológica de las inhibiciones oxidativas. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 83:72, 1958.
 DEGENHARDT. — La investigación fenoscópica. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 83:1065, 1958.
 GOERTTLER. — La patología en el período prenatal en el organismo humano. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 82:640, 1957.
 INGALLS. — Stress gravídico y anomalías congénitas. *Journal of the American Medical Association*, 161:1047, 1956.
 FONDURY. — Acción del agente de la rubeola sobre el embrión humano. 7:105, 1952.
 FBALHAMMER. — Patología prenatal. *Annales Paediatrici*, 181:257, 1953.
 WARKANY. — Prenatal Diseases, Modern Problems in Pediatrics. Karger, Basel, 1954.
 WIEDERHOLD. — Patología prenatal. *Revista Chilena de Pediatría*, 27:329, 1956.

DISCUSIÓN

Prof. Steeger: Encuentra muy interesante el cuadro presentado donde se resumen las malformaciones diagnosticadas en los tres últimos años en las diferentes maternidades de Santiago. En el Congreso de Pediatría de Lima se discutió la posibilidad de comprometer a los obstetras para que anoten en las fichas los accidentes del embarazo que pueden repercutir en el niño; esta forma de investigación hacia adelante es mejor que investigación retrospectiva.

Ha oído hablar en esta comunicación de embriopatías; este término es aplicable mientras no esté determinada morfológicamente la especie, lo que sucede al tercer mes de embarazo. Puede hacerse también la diferencia entre embrión y blástula, que se nutre por difusión y no por circulación. La alteración muy precoz del buevo dará hidrocefalia y otras anomalías graves del S.N.C.

La experimentación animal ha producido una serie de malformaciones al disminuir el aporte de oxígeno pero en la rubeola el mecanismo de acción es la lesión directa del virus sobre las células.

Las estadísticas de las maternidades no pueden tomarse como exactas porque hay malformaciones que se ven y otras que están ocultas de modo que si no se hacen todas las autopsias no hay seguridad en los porcentajes. En el Hospital San Juan de Dios no es tan claro el aumento en número de las malformaciones ni pueden hacerse comparaciones con los años anteriores.

Hace notar que aún cuando no exista un tratamiento preventivo de las malformaciones es importante que se aclare la menor importancia que se atribuye hoy día a la herencia y a la lúes lo que permite dar optimismo a las madres que han tenido un hijo enfermo.

Pregunta al Prof. Wiederhold si coloca al monolismo entre las malformaciones congénitas ya que se trata de una enfermedad generalizada.

Prof. Adiazola: Expresa que el mérito del trabajo presentado está en que sugiere que la gripe asiática puede estar induciendo malformaciones congénitas lo mismo que otras enfermedades. Llama a la cautela sobre los datos estadísticos; las cifras anuales 1956-57-58 no son demostrativas de aumento real de incidencia. Se dijo que la comparación con el año 58 no era tan exacta porque sólo se estudian los primeros 6 meses pero esto no tiene importancia porque se está hablando de tasas.

Es sorprendente la contradicción que significa el aumento de las malformaciones sólo en algunas maternidades. El dato que le ha parecido de mayor interés es el aumento del labio leporino en algunos meses del año pero las cifras anotadas no se han trabajado estadísticamente. El sólo hecho de buscar intencionadamente las malformaciones congénitas puede haber llevado a hacer el diagnóstico de malformaciones este año más que otros años. Por eso el ideal es el trabajo experimental y lo que se aconseja en el hombre es el estudio estadístico prospectivo.

La mortalidad infantil ha aumentado el año pasado y este año y en ello influyen una serie de factores: económicos, sociales, biológicos, etc. y cabría esperar que las malformaciones aumentaran como una componente de esta gradiente.

Dr. Humberto Garcés: Expresa que ha sido escéptico en creer en los factores que influyen en la producción de malformaciones congénitas. La rubeola es la enfermedad que más le convencía porque da siempre el mismo tipo de patología. Según el Prof. Wiederhold una misma noxa produce distintas malformaciones según el período de desarrollo embrionario que altere; entonces preguntaría cuándo actúa la rubeola que produce alteraciones múltiples.

Si buscamos malformaciones encontraremos más que las aparecidas en estadísticas hechas sin esta preocupación, además aquí han colocado hasta un pie talus que nunca se ha considerado en otras ocasiones dentro del rubro de las malformaciones.

Prof. Wiederhold: Declara que no ha sido su intención asegurar una relación de causa a efecto y por eso hubiera sido mejor no mostrar el último cuadro.

Acepta la crítica del Prof. Adiazola pero recuerda que el material estudiado no es homogéneo y por eso no ha pretendido un estudio estadístico; esta comunicación tiene la intención de estimular la investigación sobre un tema que preocupa a los médicos de otros países.

El procedimiento retrospectivo usado por él

constituye una primera etapa; más adelante conseguirá lo que pide el Prof. Steeger de anamnesis dirigida, etc.

Acepta la división entre blastopatías y embriopatías; las primeras comprenden los 15 días iniciales de la gestación y la última, desde el 15º día hasta los 75 días sin negar que la sensibilidad del embrión para alterar su desarrollo puede prolongarse hasta el 3º o 4º mes.

Al Dr. Garcés puede contestarle que no se le ocurre tomar sus palabras como algo personal y le pide que estudie lo publicado en la literatura que son casos muy significativos; recuerda una madre con tetralog de Fallot que tuvo dos hijos enfermos, se operó su corazón y posteriormente tuvo un hijo sano; otra mujer entró a una cámara climática con su hijo con coqueluche siendo portadora de un embarazo de 2 meses y su hijo nació enfermo. El hecho práctico existe aunque algunos opinen que es simple coincidencia.

Respecto a las dudas expresadas sobre el mecanismo de acción de la rubeola recuerda que en esta enfermedad el virus actúa por sí mismo pero también por la fiebre que da esta afección.

Las malformaciones deben ser estudiadas desde un punto de vista clínico, radiológico y de autopsia. El Dr. Guzmán sin antecedentes dirigidos encuentra mayor número de malformaciones en relación con la epidemia de gripe.

El problema del mongolismo no está aclarado y no pretende colocarlo entre las malformaciones; se sabe que puede relacionarse con causas externas: mala anidación del huevo por raspajes repetidos, tratamientos prolongados con extractos tiroideos, herpes zoster, etc. Los americanos sostienen que hay relación entre los mongólicos entre sí y además tienen malformaciones con más frecuencia que en la población normal.

Aunque en Chile hay otros problemas médicos de mayor frecuencia ha querido presentar esta comunicación preliminar para despertar interés en un tema que será cada día de mayor importancia.

Dr. Alfredo Gantz: Expresa que con su comunicación pretende disminuir el valor del factor herencia que se reduce al 4% mientras que las malformaciones en total alcanzan un 16%, en Suecia, lo que significa que los factores externos son los principales.

Prof. Wiederhold: Agrega que la desnutrición que siguió a la guerra aumentó las malformaciones lo cual tiene que derivar de factores exógenos y no hereditarios.