

LA PANDEMIA DE GRIPE ESPAÑOLA VISTA DESDE EL SIGLO XXI

A POINT OF VIEW OF SPANISH INFLUENCE FROM XXI CENTURY

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo¹

*¹Jefe del Servicio de Microbiología e Inmunología del HCU, Profesor de Microbiología.
Facultad de Medicina y Director Centro Nacional de Gripe de Valladolid.*

rortizdelejarazu@saludcastillayleon.es

**Conferencia impartida en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid el
15 de noviembre de 2018.**

An Real Acad Med Cir Vall 2018; 55: 367-384

RESUMEN.

El 4 de marzo de 2018 se cumplió el primer centenario de la pandemia más grave de gripe que ha conocido la especie humana.

La pandemia de gripe española sólo es compatible a la peste negra del S.XIV; afectó a 500 millones de personas de las que se calculan que fallecieron entre 50-100 millones.

Aquel acontecimiento fue determinante para el desarrollo de las vacunas de la gripe tras el descubrimiento del virus y la implementación de una de las más extensas redes de vigilancia mundial de una enfermedad infecciosa.

Palabras clave: Gripe, mortandad, vacuna, red de vigilancia.

ABSTRACT.

On the 4th of March in 2018, it was the first century of the worst pandemic of influenza than the humankind has ever known.

Spanish influenza pandemic is, only, equal to Black Death; 500 millions of persons were infected, and it's calculated that 50-100 millions of persons died.

That event was the main reason for influenza vaccine's development after discovering influenza virus, and the deployment of one of the most extensive webs of world monitoring of infectious disease.

Key words: Influenza, Mortality, vaccine, web of monitoring.

INTRODUCCIÓN

El 4 de Marzo del año 2018 se cumplió el primer centenario de la pandemia más grave de gripe que ha conocido la especie humana ⁽¹⁾. La pandemia de Gripe de 1918 en un espacio singularmente corto de tiempo arrasó todo el planeta, acabando con la vida de niños, jóvenes, ancianos y embarazadas; alterando de tal manera la vida y actividad social que en muchos países afectados incluso la demografía poblacional resultó gravemente afectada. Aquel acontecimiento fue determinante para el desarrollo de las vacunas de gripe tras el descubrimiento del virus y la implementación de una de las más extensas redes de vigilancia mundial de una enfermedad infecciosa.

La pandemia de Gripe Española solo es comparable a la de peste negra del siglo XIV, la gripe entre 1918 y 1919 afectó a 500 de los 1.800 millones que habitaban el mundo entonces, lo que supuso una incidencia del 25-30% de la población mundial. A partir de los datos de los países desarrollados que en esa época disponían de registros adecuados, se estima que fallecieron entre 50 y 100 millones de personas ⁽²⁻⁴⁾.

Los primeros casos documentados tuvieron lugar en el campamento de Funston (Kansas) en el que, a partir de la consulta a la enfermería del cocinero Albert Gitchell; se inició un goteo incesante de casos que hizo necesario habilitar un hangar en las semanas siguientes para albergar a los centenares de infectados (Figura 1). Once meses antes los Estados Unidos (EEUU) habían entrado en la primera Guerra mundial. En abril de 2018, la pandemia se había extendido por todo el Medio Oeste, llegando a los puertos norteamericanos desde los que embarcaban tropas hacia los puertos de desembarco, en Francia. La guerra facilitó la extensión de la pandemia a todos los países aliados y a los del bando contrario mostrando una vez más la irreverencia de los microorganismos por las fronteras ideológicas y geográficas y su afinidad con las catástrofes humanas de toda índole.

La pandemia llegó a España en el mes de mayo de ese año y entre los ilustres afectados, cabe señalar al rey Alfonso XIII, al presidente del Gobierno y a varios de los ministros del gobierno de España. Aproximadamente dos meses después de la notificación de los primeros casos norteamericanos; en Julio de 1918 la mortal epidemia llegó al continente australiano, a 17.000 km de distancia del escenario europeo.

La guerra mundial, la vulnerabilidad especial de los adultos jóvenes sanos, la ausencia de antibióticos o vacunas y la falta de coordinación sanitaria por organismos internacionales; fueron los principales factores que contribuyeron al desastre sanitario y sociodemográfico. Aquella mezcla de reclutas jóvenes, excelentes transmisores del virus; junto con el hacinamiento propio de los campamen-

tos militares, tuvieron un impacto amplificador de la pandemia. La velocidad de extensión de la pandemia de gripe en una época en la que los medios de transporte no tenían parangón con los actuales, resulta sorprendente. En este artículo revisaremos algunos de dichos hechos a la luz de los conocimientos moleculares y de respuesta inmune que se conoce del virus de la Gripe en el siglo XXI.

Origen del nombre de la pandemia de Gripe de 1918 y evolución de la misma

Entre los motivos que explican el origen del nombre de Gripe Española o “*Spanish flu*” en su versión original inglesa, están la concomitancia de una guerra mundial y la censura que acompaña a este tipo de conflictos. La restricción informativa de la prensa en los países beligerantes silenció y minimizó la información al respecto y cada país acuñó su propio nombre. Algunos países utilizaron nombres que achacaban su causalidad a países con los que hubiera sentimientos nacionales encontrados. Así en Alemania se llamó “gripe de Flandes”, en Senegal “gripe brasileña”; en Brasil, fue la “gripe alemana” y en Polonia la “gripe bolchevique”. La censura de guerra impedía a la prensa de los contendientes publicar información sobre una enfermedad que dieztaba sus ejércitos y reducía su potencial bélico. Por ello relataron lo que contaba la prensa española. En España se publicó como enfermaron el rey y varios miembros del gobierno, los medios de comunicación españoles no censurados como los de otros países en guerra, cubrieron el tema ampliamente en cada uno de los casos. La simultaneidad de la pandemia en Francia e Inglaterra junto con la atención señalada por la prensa extranjera y los países involucrados en el conflicto bélico, hizo el resto. Los países más poderosos del mundo acuñaron el nombre de Gripe Española (*Spanish flu*) y así continuaron durante el tiempo que duró la pandemia, por lo que el nombre hizo fortuna y pasó a acompañar a los nombres propios de las pandemias de “Gripe Asiática” (*Asian flu*) (1957, A H2N2) y la “Gripe Hong Kong” (1968, A H3N2) (Tabla 1). A pesar de ello, a partir de mediados del siglo XX todos los investigadores recientes, desconfiaron de dicha denominación y las posteriores investigaciones desvelaron la inexactitud del nombre.

Evolución temporal

La pandemia de gripe de 1918 tuvo lugar entre marzo de 1918 y principios del invierno de 1919. Durante las primeras semanas de una pandemia, el virus no soporta apenas presión inmune ya que la población es *naive*, circunstancia que no permite explicar la menor gravedad de la primera onda. Trabajos realizados a partir de muestras obtenidas de autopsias conservadas de fallecidos de gripe, han apuntado que al inicio de la pandemia pudieron coexistir pequeñas variantes en torno a un consenso genético superior al 98% en la similitud de la hemaglutinina del virus H1N1 de 1918⁽⁵⁾. Se produjeron tres ondas epidémicas con intervalos de

remisión de casos y diferencias temporales entre hemisferios, siendo la más grave la segunda onda que ocasionó la mayoría de las muertes.

Aunque algunos investigadores afirman que la pandemia de gripe pudo iniciarse en 1916 en Francia o en China y Vietnam en 1917, la primera referencia apareció en un informe semanal de salud pública norteamericano el 5 de abril de 1918 que comunicaba la aparición de 18 casos graves y tres muertes en Haskell, Kansas ⁽⁶⁾. Los primeros casos se produjeron en Camp Fuston, Fort Riley (Kansas) aunque casi simultáneamente hubo casos en Boston, Detroit, South Carolina, Texas y en la Prisión de San Quintín en San Francisco, California además de otras partes de EEUU. A partir de los casos en Funston, los pacientes se multiplicaron por cinco en la siguiente semana extendiéndose a otras partes del país. El reclutamiento adicional de EEUU para aumentar los soldados en el teatro de operaciones europeo fue un elemento decisivo para propagar la epidemia. El ejército norteamericano disponía de 32 campamentos militares de instrucción que albergaban cada uno desde 25.000 hasta 55.000 soldados. De esta forma el virus encontró un caldo de cultivo extraordinario para su difusión desde los soldados a las familias y a la población general. A partir de mayo de 1918, cientos de miles de soldados empezaron a atravesar el Atlántico cada mes enviados al frente europeo ^(Figura 2). EEUU tuvo ondas precursoras desde febrero a mayo de 1918, mientras que en Europa ocurrieron de Mayo a Julio ^(7,8).

La primera oleada fue la más leve, estimándose que en ese periodo se produjeron solo una décima parte de las muertes de toda la pandemia ⁽⁹⁾. La segunda onda epidémica, se inició a mediados de agosto en, Boston (EEUU), Brest (Francia) y Sierra Leona, expandiéndose rápidamente por EEUU, Europa y África a principios de septiembre. Su impacto en términos de afectados y muertes fue brutal ya que en el curso de la misma tuvo lugar el 64% de la mortalidad final. Hubo una tercera onda, más benigna, de desigual presentación geográfica y mortalidad, en la que se produjeron el 24% de las muertes ocurridas ^{(5) (Figura 3)}.

La presentación de esas ondas en rápida sucesión, sin apenas intervalo, sigue siendo un fenómeno epidémico sin precedentes ^(3,4). En la gripe estacional la aparición de ondas y hasta cierto punto su gravedad, se relaciona con la deriva antigénica del virus de la gripe y la aparición de variantes menores, que ocurre aproximadamente cada dos o tres años. Sin esa deriva, los virus de la gripe humana desaparecerían ya que la inmunidad de grupo producida por sucesivas ondas epidémicas, alcanzaría un punto en el que la transmisión estaría muy limitada ⁽¹⁰⁾. Durante años, se ha especulado con los factores y circunstancias que inducen esta estacionalidad tan marcada de la gripe, fuera de los periodos pandémicos. Entre ellos está la inmunidad parcial de grupo, las bajas temperaturas del invierno y la humedad ambiental que facilitan la persistencia e infectividad de un virus termolá-

bil en unas fosas nasales más frías de lo habitual. A estos se añade el factor de hacinamiento (estadios, bares, teatros, etc.) de sitios con una ventilación escasa ⁽¹¹⁾.

Las dos primeras ondas tuvieron lugar en épocas absolutamente no gripales e incluso con factores ambientales desfavorables para la transmisión del virus. La segunda onda ocasionó simultáneamente brotes en los dos hemisferios desde septiembre a noviembre con periodos tan breves respecto a las posteriores que en algunos sitios fueron inaparentes ⁽⁷⁻⁹⁾. Por tanto, ninguno de los factores descritos explica con claridad la distinta naturaleza y perfil de las tres ondas ocurridas entre 1918 y 1919 que empezaron respectivamente en la primavera-verano, verano-otoño y otoño-invierno del hemisferio norte

La caída brusca de casos entre la primera y segunda onda seguida del rápido aumento de casos en la segunda y tercera ondas es difícil de explicar. Incluso asumiendo una inmunidad transitoria postinfección, no podría justificarse, como las personas susceptibles fueran pocas para mantener su transmisión en un lugar y a continuación, suficientes para empezar una nueva segunda onda explosiva pocas semanas después. Eso exigiría mutaciones importantes y casi simultáneas en todas partes del mundo en los breves periodos entre ondas. Dicho proceso de escape a la inmunidad de grupo, típico de los virus de la gripe, lleva años de evolución, nunca semanas. Incluso si ocurriera así, tardaría meses en producirse esa difusión epidémica en forma de onda explosiva alrededor del mundo. Nunca hasta entonces ni después, se han observado tantas ondas sucesivas producidas por el mismo virus en un espacio de un año o menos. La pandemia de gripe de 1889 empezó al final de la primavera y necesitó más de 6 meses en difundir por todo el mundo, haciendo el pico epidémico en Europa y EEUU al final de 1889 y principios de 1890. La siguiente onda ocurrió más de un año después, al final de la primavera de 1891 y la tercera a comienzos de 1892. También en aquella pandemia, la segunda onda fue la más grave, originando la mayor parte de casos mortales. Sin embargo, en la de 1918 las ondas se observaron comprimidas en un espacio de 8-9 meses en todos los países. Los descubrimientos del siglo XXI sobre el virus de 1918, se han obtenido a partir de casos fallecidos en la segunda onda ⁽¹²⁾, lo cual hace imposible cualquier comparación sobre la evolución temporal y tampoco se ha demostrado una mutación o distintos clados víricos del mismo subtipo en las ondas epidémicas.

La pandemia, que duró poco más de un año, logró controlarse en 1919 y se dio por concluida en marzo de 1920, pero los efectos de la enfermedad más mortífera de principios del siglo XX todavía están presentes en los registros de enfermedad o de mortalidad de casi todos los países (Figura 4). La huella del paso del virus se ha cifrado en 50 a 100 millones de personas fallecidas, aunque el número exacto nunca se sabrá (2). Dichas cifras suponen más que los muertos ocurridos en la Primera Guerra Mundial (17 millones) y en la Segunda (alrededor de 60 millones) ^(3,7,9).

Peculiaridades epidémicas y clínicas de la Gripe Española

La pandemia de gripe de 1918 fue la más grave de la historia reciente. Aunque no hay un consenso universal respecto a dónde se originó el virus, la propagación a nivel mundial fue extraordinariamente rápida. En la primera onda, a pesar de que el número de personas contagiadas fue muy elevado; las tasas de mortalidad no fueron particularmente altas, y eso hizo posiblemente que no se tomara la situación con suficiente seriedad, contribuyendo a su extensión. La guerra y el transporte militar influyeron en este hecho que pudo servir de amplificador y difusor de la epidemia en EEUU e igualmente pudo suceder en Europa con los campamentos militares a uno y otro lado del canal de la Mancha, situaciones postuladas como facilitadoras del reordenamiento genético entre virus humanos y animales que originaran el virus pandémico ⁽¹³⁾.

La mayoría de casos presentaba síntomas típicos del cuadro gripal junto con fiebre elevada. Entre los enfermos se produjeron un 6% de neumonías, 1% de hospitalizaciones y una mortalidad media del 2,5% con oscilaciones geográficas mundiales entre el 1,75 y el 6%. La causa más frecuente de muerte fue la neumonía secundaria bacteriana ^(14,15). A las pocas horas del ingreso los pacientes presentaban las “*manchas de Mahogany*” de color marrón oscuro, en ambas mejillas, precursoras de una cianosis facial horas más tarde y de la muerte ⁽¹⁶⁾. Con menor frecuencia la neumonía era de tipo hemorrágico agudo viral demostrada en algunas autopsias y su presentación sucedía a los 5-6 días de iniciado el cuadro. La ausencia de antibióticos y otras medidas terapéuticas de soporte vital hizo que los cadáveres se acumularan en algunos momentos de la epidemia y plantearan problemas sociales e imágenes dramáticas ^(Figura 5). Fue muy difícil garantizar personal cualificado que asistiera a los enfermos ya que el 30% de los médicos americanos estaban enrolados en el ejército ⁽¹⁷⁾. Los casos aparecieron en lugares tan alejados entre sí como México, Rusia, Irán, Nueva Zelanda, Argelia, Gambia e Islas Fiji, por mencionar solo algunos de ellos. La expectativa de vida se redujo 12 años en EE.UU, en donde murieron 675.000 personas ⁽¹⁸⁾. Pese al transcurso de los años y la evolución de la tecnología no se han logrado explicar todavía todas las circunstancias que rodearon a la mortal pandemia ⁽¹⁹⁾. Su origen y patogénesis continúan siendo desconcertantes para la epidemiología y la virología modernas ^(20,21). Hay que tener en cuenta que el 95% de los casos no tuvieron relevancia clínica ⁽⁵⁾, concentrándose la mortalidad y los casos graves en el grupo de edad de 25 a 29 años así como en los muy ancianos, estando los niños de 5-15 también afectados, aunque con menor mortalidad que los jóvenes. El mismo virus produjo una enfermedad leve o banal en aquellos que eran ligeramente mayores o menores que ese “cinturón de edad maldito” de edad. Más aún; en las personas muy mayores se produjeron menos casos mortales en 1918, paradójicamente con tasas de mortalidad menores que en estaciones de gripe de años anteriores (1911–1917) ⁽²²⁾. En

conjunto hubo más complicaciones post-gripales clínicamente bacterianas como neumonía, bronconeumonía y empiema⁽²¹⁾ que las de la patogenia aguda vírica. La enfermedad frecuentemente progresó con fallo multiorgánico⁽²³⁾, siendo el curso clínico en ocasiones fulminante, con defunciones a las 24-48h del ingreso⁽²⁴⁾.

La mortalidad de la gripe española tuvo peculiaridades importantes. Los fallecimientos por gripe ocurren normalmente en ancianos y niños <5 años, lo que hace que la gráfica de mortalidad por edades en gripe tenga forma de U, con mayores tasas en los extremos de la vida. Sin embargo en la Gripe Española las tasas más altas de mortalidad lo fueron en adultos entre 20 y 40 años de edad y de forma particular en los de 25 a 29 años^(4,5) haciendo que la gráfica de mortalidad por edades de la pandemia de 1918, tuviera forma de W en lugar de la forma de U, tradicionalmente observada en las epidemias y pandemias posteriores de gripe.

Se estima que un tercio de la población mundial (500 millones de personas) se infectó con este virus^(3,4). La alta tasa de mortalidad en personas previamente sanas, especialmente de 20-40 años, fue una característica exclusiva de esta pandemia que aboga en favor de distinta predisposición patogénica ante la misma infección. Las tasas de mortalidad en embarazadas oscilaron entre el 21% y el 73%, anticipando por primera vez el riesgo de gravedad aumentado que ha sido confirmado después para dicho grupo de mujeres. Sin antivirales específicos como los que se dispone actualmente, sin vacunas para protegerse contra la infección gripal y sin antibióticos (la penicilina se descubrió en 1928) para tratar las infecciones bacterianas secundarias asociadas, los esfuerzos de control a nivel mundial se limitaron a intervenciones clásicas no farmacéuticas como aislamiento, cuarentena, hábitos saludables de higiene personal, uso de desinfectantes, restricción de reuniones públicas y otras limitaciones implementadas de forma desigual^(Figura 6). Las crónicas de la época hablan de calles vacías, empleados ausentes del lugar de trabajo y gente con pavor a salir de sus casas por miedo a cruzarse con quienes enfermaban de gripe y desesperadamente requerían ayuda. La epidemia se afrontó en medio de muchas víctimas, creencias y supercherías incontables. Algunos médicos creían que el humo del tabaco mataba a los microorganismos; otros, que el alcohol servía como terapia. Le Corbusier, arquitecto francés, se recluyó en su mansión parisina, pasando los peores momentos de la pandemia fumando y bebiendo coñac⁽⁶⁾. Otro de los testimonios de esa época fue el del director de la organización Ayuda de Emergencia en el estado de Pensilvania. Relata cómo había niños que se morían de hambre porque sus padres habían fallecido a causa de la enfermedad y nadie quería acercarse a ellos. Otro informe interno de la Cruz Roja Americana⁽⁶⁾ relataba que “Un pánico similar al de la Edad Media con la Peste Negra se ha observado en muchas partes de EE.UU”. Baste añadir que la

pandemia tuvo lugar quince años antes de que el mundo conociera que la gripe estaba producida por un virus descubierto en 1933.

En la pandemia de 1918, se estimó que la tasa de ataque fue del 28% y el número de reproducción básica estimada de 1,8 ⁽²⁵⁾; registros similares a las de las pandemias de gripe de 1957 (Asiática) y 1968 (Hong Kong). Sin embargo la proporción de letalidad estimada de 1,7-2,5% ⁽²⁶⁾, fue más de diez veces superior que la de aquellas. Finalmente queda sin explicación todavía, la rápida reversión a los patrones de mortalidad clínica normales que tuvo lugar a principios de 1920 sin cambios en la estructura o condiciones sociales mundiales, salvo el número de personas infectadas durante el periodo pandémico.

El origen del virus pandémico de 1918

A partir del descubrimiento de los virus de la gripe, los conocimientos han progresado logarítmicamente. La denominación de tipos de hemaglutinina vírica tardó más de 40 años en ser acordada ^(Tabla 2) y el conocimiento existente en torno al virus de 1918 ha podido ser desvelado al secuenciarse y recrearse el virus mediante técnicas de secuenciación y genética inversa, en la que han participado con desempeño importante el Prof. Adolfo García-Sastre ⁽²⁷⁾. La pandemia fue causada por un virus del subtipo H1N1 con mayoría de genes de origen aviar, lo más próximo al salto de un virus aviar en humanos. Siete de los ocho segmentos genéticos; (genes PB2, PB1 y PA) de la polimerasa vírica y (NP, M, NS y NA) responsables de la nucleoproteína, proteínas M1 y M2, proteínas no estructurales y la neuraminidasa respectivamente, eran de origen aviar. El gen de la hemaglutinina, aunque de ancestro aviar, parece que habría sufrido una adaptación a humanos años antes y no tenía parecido con las hemaglutininas aviares H1 recuperadas y analizadas de aquella época ni posteriores. Estudios recientes moleculares y filogenéticos sitúan hacia 1901 (entre 1895-1907) la aparición de un virus con una hemaglutinina humanizada de origen aviar y el resto de genes aviares, probablemente por reordenamientos intermedios con subtipos H1 y H7N1 aviar ^(28,29).

Las hipótesis actuales sobre el origen del virus de 1918 apuntan a una introducción de todos los segmentos del genoma de una fuente aviar poco antes de 1918 ⁽³⁰⁾, o a otras teorías que postulan como el virus pudo originarse por una reordenación genética escalonada con virus progenitores supuestamente circulantes en humanos y cerdos durante décadas antes de 1918 ⁽³¹⁾. El cuadro de gripe fue muy uniforme globalmente en su expresión clínica, epidemiológica y patológica, lo que sugiere que fueron virus similares los responsables de la enfermedad mundial.

Los estudios de secuenciación que han permitido desentrañar parte del enigma, han tenido lugar a partir de distintos tipos de muestras. Las primeras secuencias genéticas procedieron de órganos parafinados o formolizados, otras

secuencias se obtuvieron de museos a partir de colecciones ornitológicas de la época. Esas muestras solo permitieron obtener secuencias parciales de algunos segmentos a partir de material biológicamente muy deteriorado. Se pudo saber que había variantes con distinta afinidad del receptor de la hemaglutinina sin implicaciones directas sobre patogenicidad, aunque sí sobre la posible infectividad y transmisión.

La recuperación de secuencias genómicas del virus a partir del cadáver de una india, fallecida por gripe en Alaska durante la pandemia y enterrada en el permafrost, supuso la mayor aportación al conocimiento del origen del virus ⁽³²⁾. El origen del contagio ocurrió en Brevig Mission (Seward Peninsula, Alaska); vehiculado por el cartero siendo tan devastadora la enfermedad que murieron la práctica totalidad de sus habitantes. Estos fueron enterrados en una fosa común y permanecieron congelados en el permafrost, preservando mejor los virus de la gripe. Las secuencias víricas obtenidas se compararon con las obtenidas anteriormente de soldados ⁽¹²⁾, comprobándose que la secuencia genómica del virus era única y nueva por vez primera en humanos con los 8 segmentos genómicos, substancialmente diferentes de los genes de virus aviares contemporáneos y antiguos, mucho menos evolucionados por ausencia de presión selectiva positiva. Aquellas investigaciones permitieron la reconstrucción del virus vivo con ayuda de la ingeniería molecular reversa utilizando esqueletos genéticos gripales apropiados. En sistemas de seguridad y contención biológica máxima se han podido recrear las cepas A/Brevig Mission/1/1918, A/South Carolina/1/1918, A/New York/1/1918, A/London/1/1918, A/London/1/1919 que confirman las hipótesis de un virus único, con mínimas diferencias entre continentes; responsable de la gran pandemia de 1918.

Factores para entender la gravedad del subtipo H1N1 de 1918

Las principales causas de la gravedad y las diferencias en la mortalidad por edades siguen sin conocerse por completo ⁽³³⁾. Tres factores principales están en consideración; el virus, el huésped y la sociedad. Aunque el virus H1N1 del 1918 ha sido sintetizado y evaluado, las propiedades que hicieron que fuera tan devastador no están precisadas totalmente. Un hecho fundamental es que es el virus más parecido a un virus aviar de alta patogenicidad que haya infectado a humanos, siendo todos sus segmentos genómicos de origen aviar ^(5,30).

La constelación genómica del virus H1N1 de 1918 ha mostrado elevada patogenicidad sin adaptación previa en diferentes modelos animales experimentales (macacos, hurones y ratones) ^(34,35) pero también ha sucedido lo mismo con los experimentos de otros virus pandémicos (H2N2, H3N2 y H1N1pdm). Se sabe que la patogenicidad de los virus gripales no reside en un solo gen sino en una constelación de ellos. La proteína NS1 tiene efectos bloqueadores de la actividad

del interferón e inducción de una “tormenta de citoquinas”⁽³⁶⁾ pero también se ha observado con otros virus pandémicos recientes sin que hayan producido semejante patogenicidad⁽³⁷⁾. Se ha descrito que la expresión en pulmón de ratones infectados por recombinantes HA/NA de 1918 han resultado en incremento de los genes involucrados en la apoptosis, daño oxidativo y tisular⁽⁵⁾. Por otra parte, la inmunidad frente a la proteína M2 (canal iónico del virus A) se asocia con una menor replicación pulmonar del virus y una gravedad menor. De igual forma la inmunidad previa frente a la nucleoproteína (NP) disminuye el riesgo de infección secundaria bacteriana⁽⁵⁾, una de las principales causas de complicaciones de la gripe estacional y pandémica. Otros aspectos importantes de la patogénesis del virus del 18 residen en que la tasa de replicación en células humanas broncoepiteliales es cincuenta veces mayor que el H1N1pdm de 2009. Además el virus posee marcadores de virulencia en PB2 y PB1, responsables de un neumotropismo eficiente, junto con una proteína NS1 con actividad sobre la apoptosis y bloqueo de una respuesta inmune menos eficaz⁽³⁸⁾.

La huella inmune de las infecciones gripales previas es importante y mucho más la de la primera infección gripal. Sir Thomas Francis, hijo de un pastor presbiteriano, acuñó la teoría del “pecado original antigénico gripal” para referirse a la mayor respuesta anamnésica de anticuerpos producida frente al primer virus de la gripe que infectó a un individuo en los contactos posteriores con otros virus⁽³⁹⁾. Teorías relacionadas con dicho concepto contribuyen a entender uno de los aspectos más peculiares de aquella pandemia: por qué la mayoría de las víctimas fatales fueron personas sanas y jóvenes, de entre 20 y 30 años, cuando generalmente los más vulnerables a la gripe son los ancianos y los niños.

Un artículo reciente explica como la memoria y respuesta inmunológica frente a la infección actual por virus aviares H5 y H7 contribuye a que se produzcan diferencias en la gravedad entre los individuos nacidos antes de 1957, por haber estado expuestos por primera vez a H1 que guarda algunas similitudes con H5 (más protección en mayores frente a H5 por ser del grupo filogenético 1 igual que H1 y casos graves en jóvenes) o por la primoinfección de gripe por un subtipo H3 (más protección en jóvenes frente a H7 del grupo filogenético 2, relacionado con H3, casos graves en mayores). La primera infección gripal “marca” al individuo en su futura respuesta, al menos frente a virus del reservorio salvaje o emergentes. “*First flu is for ever*”, “la primera Gripe es para siempre”⁽⁴⁰⁾. Por esta observación se postula que la infección previa por un virus H1 en los nacidos antes de 1880, podría explicar que los mayores de 75 años en 1918, tuvieran cierto grado de protección; al igual que sucedió con los nacidos antes de 1957 en la última pandemia de gripe A de 2009. Por el contrario, la generación que tenía entre 20 y 40 años en 1918, pudo haber sufrido primoinfecciones con subtipos H3N8 u otro subtipo no H1 desde 1880 hasta 1900, especialmente durante los años 1889 hasta

1900⁽²⁸⁾. Esa primera infección por un subtipo del grupo filogenético 1 (H3N8) haría que la protección heterotípica de los Acs frente al tallo de la hemaglutinina frente a H1N1 fuera inexistente, por ser éste del Grupo filogenético 2. Este hecho peculiar entre la cohorte de 20 y 40 años pudo condicionar negativamente su respuesta por interferencia negativa antigénica o simplemente tener una inferior protección frente a un virus H1N1 virulento debido a la huella inmunológica de una neuraminidasa N8 de su primoinfección.

Las observaciones sobre la mortalidad por edades añaden aspectos que refuerzan más la hipótesis anterior; la mortalidad en <65 años fue superior que en los >65 años, a costa del exceso de mortalidad en la población de adultos jóvenes, indicando claramente un efecto protector por infecciones previas en >65 años. Esa mayor susceptibilidad en jóvenes de 20 a 40 años y la generación de una respuesta inmune subóptima, pudo facilitar las sobreinfecciones bacterianas, principal causa de gravedad y muerte en la pandemia. Las particulares circunstancias en las que la mortalidad y la gravedad superaron todos los registros internacionales, podrían asimilarse a lo ocurrido con la gripe en algunas regiones aisladas (Alaska, islas del Pacífico, etc.) vírgenes de la infección gripal durante largos años^(41,42). Los hechos referidos sumados a los aspectos sociales y sanitarios de la sociedad de esa época referidos con anterioridad se resumen en la Tabla 3.

La huella de la pandemia de 1918 un siglo después

La sociedad es consciente en mayor o menor medida de que nadie puede asegurar que no exista la posibilidad de que suceda una crisis similar a la que sucedió al mundo en 1918. De hecho, la OMS ha incluido entre supuestas amenazas biológicas a “la enfermedad X”, aparición súbita, diseminación rápida, susceptibilidad amplia y una morbilidad similar a la pandemia de Gripe Española. A pesar del grado de desarrollo actual, la modelización moderna ha hecho proyecciones que estiman entre 21 y 33 millones de muertes en el mundo actual una pandemia de similares características.

Sin embargo, lo ocurrido en la Gripe Española, tuvo consecuencias muy positivas. En la Conferencia de Paz de París en 1919, tras el fin de la Primera Guerra Mundial, se acordaron los principios de la creación de la Liga de las Naciones. Con el objetivo principal de mantener la paz, se concibió además como un centro de cooperación y coordinación internacional, incluyéndose en el tratado que dio origen a la organización, la prevención y el control de las enfermedades. A lo largo del siglo XXI se han realizado grandes avances mediante la Agenda de Seguridad y Salud Global (*Global Health Security Agenda*).

La revisión de las Regulaciones Sanitarias en 2005 permitió fijar objetivos en emergencias sanitarias para todos los países, sin embargo, en 2016 solo un tercio las cumplía. La piedra angular de respuesta ante una amenaza pandémica

descansa en la disponibilidad de antivirales y vacunas efectivas en las etapas iniciales de la pandemia ⁽⁴³⁾; por ello la prioridad sigue siendo el desarrollo de vacunas de amplio espectro vírico y más duraderas ⁽⁴⁴⁾. Otras medidas de protección personal (máscaras, guantes, lavado de manos, etc.) precisan implantarse en proporciones cercanas al 100% para mostrarse eficaces. Por último, el diagnóstico etiológico de virus de la gripe, que presenta todavía retos a afrontar ⁽⁴⁵⁾, debe poder implementarse en la mayor parte de instituciones sanitarias y los esfuerzos de los últimos años del CDC's International Reagent Resource y la OMS van por ese camino. A pesar del esfuerzo internacional, no estamos aún preparados para una pandemia como aquella, es muy probable que en el siglo actual vivamos en un mundo más avanzado cultural y tecnológicamente, pero biológicamente más vulnerable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfred W. Crosby. *America's Forgotten Pandemic*. Cambridge: Cambridge University Press; 1989.
2. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76:105-15.
3. Burnet, F, Clark, E. Influenza: a survey of the last 50 years in the light of modern work on the virus of epidemic influenza. *JAMA*. 1942;120:408.
4. W. H. Frost. *Statistics of Influenza Morbidity—With Special Reference to Certain Factors in Case Incidence and Case Fatality*. Public Hlth Rep. 1920;35:584-97.
5. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:15-22.
6. CDC. *Cronología histórica de la influenza pandémica de 1918* [Internet]. 2018 [citado 4 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/pandemic-timeline-1918.htm>
7. Jordan E. *Epidemic Influenza: a survey*. Chicago, USA: American Medical Association; 1927.
8. Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356:1829-39.
9. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 1991;65:4-21.
10. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Castrodeza J, Vega T, Mateo S. Claves de la epidemiología y ecología de los virus gripales. En: *Plan de formación en gripe de la Sociedad Española de Virología*. Ediciones Ergón; 2003.

11. Ortiz de Lejarazu, Pumarola T. Gripe. En: Rozman C Cardellach F editores - Medicina Interna. 17.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 2267-72.
12. Reid AH, Janczewski TA, Lourens RM, Elliot AJ, Daniels RS, Berry CL, et al. 1918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1249-53.
13. Oxford JS. The so-called Great Spanish Influenza Pandemic of 1918 may have originated in France in 1916. *Philos Trans R Soc Lond Ser B*. 2001;356:1857-9.
14. Dowdle WR. Influenza A virus recycling revisited. *Bull World Health Organ*. 1999;77:820-8.
15. Rabadan R, Levine AJ, Robins H. Comparison of Avian and Human Influenza A Viruses Reveals a Mutational Bias on the Viral Genomes. *J Virol*. 2006;80:11887-91.
16. Eiros JM, Bachiller MR, Pérez-Rubio A. La gripe de 1918. Centenario de una crisis devastadora. Gráficas Montseny; 2018.
17. Byerly CR. The U.S. Military and the Influenza Pandemic of 1918–1919. *Public Health Rep*. 2010;125:82-91.
18. Guyer B, Freedman MA, Strobino DM, Sondik EJ. Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics*. 2000;106:1307-17.
19. Davenport FM, Minuse E, Hennessy AV, Francis T. Interpretations of influenza antibody patterns of man. *Bull World Health Organ*. 1969;41:453-60.
20. Morens DM, Taubenberger JK. 1918 Influenza, a Puzzle with Missing Pieces. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:332-5.
21. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis*. 2007;195:1018-28.
22. Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;33:1375-8.
23. Hsieh Y-C, Wu T-Z, Liu D-P, Shao P-L, Chang L-Y, Lu C-Y, et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2006;105:1-6.
24. Frost WH. The epidemiology of influenza. *JAMA*. 1919;73:313-8.
25. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2014;14:480.
26. Collins SD. Age and Sex Incidence of Influenza and Pneumonia Morbidity and Mortality in the Epidemic of 1928-29 with Comparative Data for the Epidemic of 1918-19: Based on Surveys of Families in Certain Localities in the United States following the Epidemics. *Public Health Rep*. 1931;46:1909-37.
27. Garcia-Sastre A, Whitley RJ. Lessons learned from reconstructing the 1918 influenza pandemic. *J Infect Dis*. 2006;194:S127-132.
28. Worobey M, Han G-Z, Rambaut A. Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic

- H1N1 influenza A virus. PNAS. 2014;111:8107-12.
29. Worobey M, Han G-Z, Rambaut A. A synchronized global sweep of the internal genes of modern avian influenza virus. *Nature*. 2014;508:254-7.
 30. Gibbs MJ, Gibbs AJ. Molecular virology: was the 1918 pandemic caused by a bird flu? *Nature*. 2006;440:E8.
 31. Smith GJD, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LLM, Chen H, et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. PNAS. 2009;106:11709-12.
 32. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005;310:77-80.
 33. Pumarola T, Antón A. La pandemia de 1918. una incognita 100 años despues. *Rev Enferm Emerg*. 2018;17:63-6.
 34. Memoli MJ, Tumpey TM, Jagger BW, Dugan VG, Sheng Z-M, Qi L, et al. An early «classical» swine H1N1 influenza virus shows similar pathogenicity to the 1918 pandemic virus in ferrets and mice. *Virology*. 2009;393:338-45.
 35. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*. 2007;445:319-23.
 36. García-Sastre A, Egorov A, Matassov D, Brandt S, Levy DE, Durbin JE, et al. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology*. 1998;252:324-30.
 37. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2009;13:201.
 38. Monto AS, Webster RG. Influenza pandemics: History and lessons learned. En: *Textbook of Influenza*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 20-34.
 39. Thomas Francis, Jr. On the Doctrine of Original Antigenic Sin. *Proc Am Philos Soc*. 1960;104:572-8.
 40. Viboud C, Epstein SL. First flu is forever. *Science*. 11 de 2016;354:706-7.
 41. Shanks GD, Hussell T, Brundage JF. Epidemiological isolation causing variable mortality in Island populations during the 1918-1920 influenza pandemic. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:417-23.
 42. Wolfe RJ. Alaska's great sickness, 1900: an epidemic of measles and influenza in a virgin soil population. *Proc Am Philos Soc*. 1982;126:91-121.
 43. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:480-90.
 44. Redd SC, Frieden TR. CDC's Evolving Approach to Emergency Response. *Health Secur*. 2017;15:41-52.
 45. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Rojo Rello S, Sanz Muñoz I. Retos diagnósticos de la Gripe. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37 Suppl 1:47-55.

ANEXO: FIGURAS Y TABLAS



Figura 1 Hospital militar improvisado en Kansas durante la pandemia de gripe en EEUU (Historic Archives, Otis National Museum of Health and Medicine.)

Tabla 1. Reconstrucción histórica de las Pandemias de Gripe	
1732-1733	?
1781-1782	?
1800-1802	?
1830-1833	¿H1N1?
1847-1850	¿H1N8? (¿1 millón de muertes?)
1889-1892	A H2N? (¿300.000 muertes?)
1898-1900	A H3N8? (¿1 millón de muertes?)
1900-1901	A H1N8? (algunos cientos de miles de muertes?)
1918-1920	A H1N1 Gripe Española (<i>Spanish flu</i> , 40-50 millones de muertes)
1957-1958	A H2N2 Gripe Asiática (<i>Asian flu</i> , 2 millones de muertes)
1968-1970	A H3N2 Gripe de Hong Kong (800.000 muertes)
1977	Reemergencia de A H1N1 similar a A/FM/1/47. No pandemia.
2009-2010	A H1N1 Gripe A (150.000-550.000 muertes)



Figura 2 Partida a Francia del 39 Regimiento llevando máscaras proporcionadas por la Cruz Roja Americana. Seattle, Washington, Estados Unidos. 1918 (USA National Archives, 165 W-W 269 B-8.)

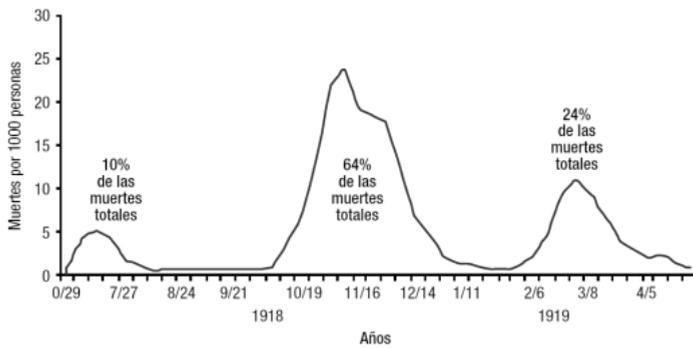


Figura 3 Ondas pandémicas de la gripe española. Jordan E. Epidemic influenza: a survey. Chicago: American Medical Association; 1927. (Modificada de ref. 12.)

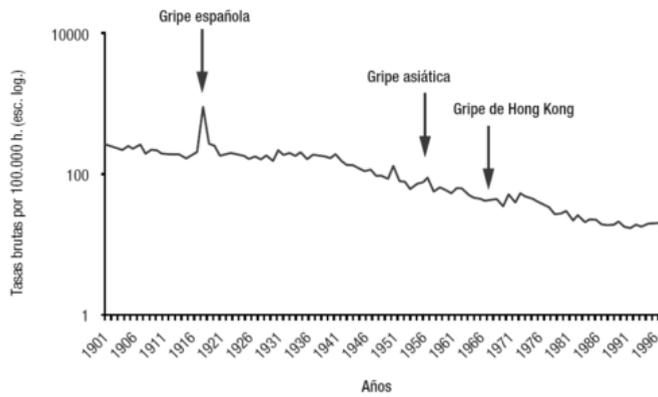


Figura 4 Influencia de la pandemia de 1918 sobre la mortalidad en España, (Mov. Nat. Población, Instituto Nacional de Estadística 1901-1997)



Figura 5 Miembros de la Cruz Roja americana transportando víctimas de gripe española. St. Louis, Missouri, Estados Unidos. (USA National Archives, 165 W-W 269 B-3.)



Figura 6 Pasajero rehusado por el revisor de un tranvía por no llevar máscara durante la pandemia de gripe española. Seattle, Washington, Estados Unidos. (USA National Archives, 165 W-W 269 B-11.)

Tabla 2 Denominaciones antiguas y modernas de los subtipos de hemaglutininas de los virus de la Gripe

Antes de 1980		Actuales denominaciones	
1918	Hswine	H1	H10
1933	H0	H2	H11
1947	H1 (prime)	H3	H12
1957	H2 (Asian)	H4	H13
1968	H3 (Hong Kong)	H5	H14
		H6	H15
		H7	H16
		H8	H17*
		H9	H182*

* Descritos en murciélagos

Tabla 3. Factores principales condicionantes de la gravedad en la pandemia de gripe española.

- **Factores de virulencia del subtipo H1N1:** ancestro aviario (genes NSI, PB2, PB1: alta infectividad), neumotropismo, interferencia con la respuesta inmunitaria, mayor replicación pulmonar.
- **Factores del huésped/población:** distintos grados de protección y experiencias gripales previas, zonas de aislamiento geográfico vírgenes de la infección, ausencia de respuesta frente a proteínas internas del virus (NP, M2), control biológico deficiente de la infección.
- **Factores sociales:** desconocimiento de la existencia del virus, Primera Guerra Mundial, ausencia de coordinación sanitaria nacional e internacional, sin antibióticos ni vacunas, sin medidas de soporte vital, sin unidades de cuidados intensivos.