

La Pandemia de gripe de 1918. Una incógnita 100 años después

The Influenza Pandemic of 1918. An unknown 100 years later

Tomàs Pumarola, Andrés Antón

Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

El virus de la gripe A ha sido y continúa siendo una constante amenaza de pandemias con un elevado nivel de riesgo poblacional. Probablemente, la peor de todas ellas tuvo lugar en 1918, la mal llamada pandemia de gripe española, en la que un nuevo virus de la gripe A(H1N1) se propagó rápidamente en tres olas pandémicas entre 1918-1919 y mató a más de 50 millones de personas, una cifra superior al número de muertes asociadas con la Primera Guerra Mundial. Un siglo después, la gripe española es un claro recordatorio del impacto en la salud pública que este patógeno sigue ejerciendo sobre la población mundial.

Entender lo que realmente ocurrió continúa siendo un importante motivo de investigación y discusión científica. ¿Cuándo y dónde se originó?; ¿por qué la diferencia de mortalidad en las tres olas pandémicas?; ¿cuál fue el origen del virus pandémico y las bases biológicas de su elevada patogenicidad? y finalmente ¿cuáles fueron las causas de la mayor mortalidad en adultos jóvenes?. Todas ellas son preguntas que deberíamos ser capaces de responder para asegurar un mayor nivel de preparación frente a futuras pandemias.

La primera guerra mundial, que finalizó en noviembre de 1918, tuvo un impacto significativo en la forma en que el virus se propagó a nivel mundial, influyendo incluso en el nombre, pandemia de gripe española. Si bien el país se vio gravemente afectado¹, no lo fue más que otros y ni el virus ni la pandemia se originaron en España, que al permanecer neutral durante el conflicto informó libremente de la gripe, sin control ni censura, contrariamente a lo que hicieron los países en guerra. Aparentemente, el virus de la gripe A(H1N1), causante de la pandemia, se extendió inicialmente a través de los campamentos militares en los EE.UU.. Sin embargo, los datos históricos y epidemiológicos

recogidos no son suficientes para identificar el origen geográfico del virus, y los análisis filogenéticos del genoma viral no han conseguido ubicar al virus en ningún contexto geográfico^{2,3}. Se ha sugerido, que los genes que codificaban las proteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) del virus de 1918, procedían del reservorio aviar poco antes del inicio de la pandemia y que el virus precursor no había circulado ampliamente entre la población humana y porcina en las décadas anteriores^{4,5}. Contrariamente, otros autores apuntan al origen del virus a partir de fenómenos de reagrupamiento genético entre virus humanos y porcinos en las décadas anteriores a 1918⁶. Un trabajo reciente⁷ indicaría que el virus surgió a través del reagrupamiento genético entre un linaje preexistente de un virus de la gripe A (H1) humana y un virus aviar. En este sentido, datos filogenéticos, seroarqueológicos y epidemiológicos⁸⁻¹⁰ indican que, durante la pandemia de 1918, aquellos nacidos antes de 1880 tuvieron un cierto nivel de protección, probablemente debido a la circulación de una HA humana similar durante las dos primeras décadas del siglo XIX.

Actualmente, existe un cierto consenso en que este virus no fue una introducción directa de un virus aviar en humanos, sino que varios eventos de reagrupación entre virus humanos, porcinos y aviares tuvieron lugar durante los años previos a la pandemia^{6,11}. Es evidente la dificultad de demostrar el origen del virus de 1918 sin la obtención de las cepas virales que circularon previamente, tanto en la población humana como animal. En definitiva, su origen continúa siendo desconocido.

La gripe de 1918 fue excepcionalmente severa. Se estima que se infectó un tercio de la población mundial¹² y las tasas de letalidad fueron superiores al 2.5%, en comparación con las

inferiores al 0,1% que se han producido en otras pandemias de gripe¹³. La pandemia se extendió a lo largo de 3 olas distintas, primavera 1918, otoño del mismo año e invierno 1918-19. Durante la segunda ola se produjo el mayor número de casos y el 64% de la mortalidad, en comparación al 24% durante la tercera y al 10% durante la primera¹⁴. Es razonable pensar que la menor mortalidad en la tercera ola fue una consecuencia de los niveles de protección adquiridos en la población, a consecuencia de la elevada tasa de infección durante la segunda ola. Pero, no explica las diferencias entre la primera y la segunda. El virus podría haber mutado y escapar a la inmunidad poblacional desarrollada durante la primera ola. Sin embargo, este fenómeno, que debería haberse producido simultáneamente en todo el mundo, necesitaría de un tiempo, en principio, muy superior al que separó a ambas olas. La razón continúa estando sin resolver. Debido a que las únicas muestras de virus pandémico proceden prácticamente tan sólo de pacientes de la segunda ola¹⁵, no se puede asegurar si las tres olas fueron causadas por el mismo virus o variantes antigénicas de éste.

Una característica clave de la pandemia de 1918 fue la alta tasa de infección y mortalidad observada en adultos jóvenes (20-45 años de edad)^{16,17}, patrón epidemiológico diferente al observado habitualmente para otras pandemias y epidemias de gripe estacional, en las que los niños y los ancianos son generalmente las poblaciones de mayor riesgo. Durante la pandemia de 1918, la incidencia de infecciones bacterianas secundarias a la gripe fueron, con casi total seguridad, la principal causa de mortalidad^{18,19}. Las tasas de mortalidad por gripe y neumonía entre los 15 y 34 años en 1918-1919 fueron veinte veces más altas que en años anteriores²⁰. Aunque marcadores específicos de virulencia del virus de 1918 y la alta tasa de infecciones secundarias podrían explicar la mayor tasa de infección grave en la población general, no explica la elevada mortalidad entre los adultos jóvenes. Adicionalmente en 1918, los niños de 5-14 años presentaron una incidencia muy elevada de gripe, pero con una tasa de mortalidad por gripe y neumonía mucho menor que otros grupos de edad. El virus fue el mismo en todos los casos²¹, es decir, cualquier explicación debe dar cuenta no solo del pico de mortalidad entre los adultos jóvenes, sino también de la disminución de ésta entre las poblaciones de menor y mayor edad.

Para explicar este patrón, debemos mirar más allá de las propiedades del virus y los factores ambientales. Una teoría que podría explicar parcialmente estos hallazgos, como ya se ha comentado anteriormente, es la presencia de un cierto nivel de protección en aquellos pacientes que habían nacido antes de 1880, debido a la exposición previa a un virus con una HA similar a la de 1918 y que probablemente habría circulado durante las

dos primeras décadas del siglo XIX^{9-11,20}. En este sentido, en 1918, las personas mayores de 75 años tuvieron tasas de mortalidad por gripe y neumonía inferiores a las observadas durante el período pre-pandémico de 1911-1917²². Contrariamente, los adultos jóvenes nacidos a partir de 1880 habrían carecido de tal protección debido a la exposición, durante la infancia, a un virus H3N8 antigénicamente distinto, factor que habría condicionado una respuesta inadecuada del sistema inmune al A(H1N1) de 1918, según la teoría del pecado antigénico en la infección gripal²³. Finalmente, el grupo de menor edad habría padecido una primoinfección por gripe desarrollando una buena respuesta inmune frente a éste. A pesar de todos estos razonamientos, no olvidemos que la rápida reversión a los patrones habituales de mortalidad por gripe a principios de la década de 1920 también deben ser explicados.

En las últimas décadas se ha podido secuenciar el genoma completo del virus de la gripe de 1918, proporcionando información crucial sobre la evolución, la virulencia y las propiedades antigénicas del virus²⁴. Tras el desarrollo de la genética inversa, se pudo reconstruir el virus²⁵, lo que ha permitido estudiar su potencial patogénico, la especificidad de receptor y las mutaciones necesarias para su modificación, los requisitos necesarios para la transmisión de persona a persona y la respuesta del huésped a la infección en el modelo animal. El virus pandémico de la gripe A(H1N1) de 1918 ha demostrado ser altamente patógeno, sin adaptación previa, en ratones²⁵, hurones²⁶ y macacos²⁷. La gravedad de la enfermedad, la adaptación al huésped y la capacidad de transmisión, se pudo demostrar que se hallan ligadas a las proteínas codificadas por los genes de la HA y del complejo de la polimerasa viral^{25,28,29}. Sin embargo, no olvidemos que los experimentos realizados en el modelo animal con las HA de los virus pandémicos de 1957, 1968 y 2009 han dado resultados similares³⁰.

La aparición de un nuevo virus de la gripe pandémica es el resultado de varios eventos que tienen lugar en la naturaleza³¹. En estos cien años, ¿qué hemos aprendido que nos ayude a estar mejor preparados para la próxima pandemia?. Las nuevas tecnologías, conjuntamente con los estudios realizados con el virus de 1918 nos han acercado al conocimiento de aspectos tan importantes como la ecología de los virus de la gripe en el reservorio animal, los mecanismos de adaptación a una nueva especie o la genética y los mecanismos de patogenicidad viral, conocimientos que han sido cruciales para la rápida evaluación del virus pandémico del 2009 o para el seguimiento de virus con potencial pandémico como los virus de la gripe aviar A(H5N1) y A(H7N9). Pero todavía existen importantes lagunas de conocimiento en estos aspectos y en otros tan destacados como los

mecanismos de evolución viral o la respuesta del huésped a la infección. Pero además, está la importante necesidad de establecer un robusto y homogéneo sistema de vigilancia epidemiológica, microbiológica y clínica a nivel tanto humano como animal.

Hoy podemos estar seguros de que cuatro aspectos influyeron de una forma decisiva en la severidad de la pandemia de 1918: la guerra; un sistema de salud escasamente desarrollado e implantado; la ausencia de antimicrobianos para tratar la neumonía como complicación de la gripe (la penicilina todavía tardaría diez años en descubrirse) y la inexistencia de la virología (ésta no se inició hasta la aparición del microscopio electrónico en la década de 1930).

Actualmente vivimos en una sociedad más avanzada, con un buen sistema de salud, que ha desarrollado magníficos sistemas de diagnóstico y de caracterización de los microorganismos, que han permitido sintetizar potentes antimicrobianos y vacunas y se han establecido sofisticados sistemas de vigilancia de los microorganismos en la población. Pero todo ello de una forma absolutamente heterogénea y desigual en el planeta y en donde factores como la pobreza y la falta de educación, los importantes y rápidos movimientos de población, los sistemas de producción de ganadería intensiva, la invasión de áreas geográficas que hasta ahora habían sido vírgenes o el cambio climático entre otros, nos convierten en una sociedad a riesgo de brotes por microorganismos, la mayoría de ellos a partir del reservorio animal, que nos ponen en un auténtico riesgo a nivel poblacional, como ya se ha demostrado para los virus de la inmunodeficiencia humana, Ébola, Zika, Chikungunya, coronavirus del SARS y del MERS o los virus de la gripe aviar H5N1 y H7N9, todos ellos virus RNA con una gran variabilidad genética y capacidad evolutiva y de adaptación. La Organización Mundial de la Salud ha incluido recientemente la "enfermedad X" en su listado de patógenos infecciosos que representan una mayor amenaza para la salud global por su potencial epidémico. Se trataría de un microorganismo que podría surgir en cualquier momento y causar una infección mundial generalizada con una importante carga sanitaria y económica.

Bibliografía

1. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish Flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47:668-73
2. Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG. The 1918 influenza virus: a killer comes into view. *Virology*. 2000;274:241.
3. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:909-14.
4. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 96:1651-6.
5. Reid AH, Fanning TG, Janczewski TA, Taubenberger JK. Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus neuraminidase gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:6785-90.
6. Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H, et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:11709-12.
7. Worobey M, Han GZ, Rambaut A. Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:8107-12.
8. Masurel N, Heijntink RA. Recycling of H1N1 influenza A virus in man. A haemagglutinin antibody study. *J Hyg (Lond)*. 1983;90:397-402.
9. Simonsen L, Reichert TA, Miller C. The virtues of antigenic sin: Consequences of pandemic recycling on influenza-associated mortality. *Int Congr Ser*. 2004;1263:791-4.
10. Schoenbaum SC, Coleman MT, Dowdle WR, Mostow SR. Epidemiology of influenza in the elderly: Evidence of virus recycling. *Am J Epidemiol*. 1976;103:166-73.
11. Fanning TG, Slemons RD, Reid AH, Janczewski TA, Dean J, Taubenberger JK. 1917 avian influenza virus sequences suggest that the 1918 pandemic virus did not acquire its hemagglutinin directly from birds. *J Virol*. 2002;76:7860-2.
12. Frost WH. Statistics of influenza morbidity. *Public Health Rep*. 1920;35:584-97.
13. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76:105-15.
14. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bulletin History Med*. 1991;65:4-21.
15. 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.
16. Frost WH. The epidemiology of influenza. *JAMA*. 1919;73:313-8.
17. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:15-22.
18. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962-70.
19. Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X, McCall S, Przygodzki RM, Cunningham RE, et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:16416-21.
20. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998;178:53-60.
21. Morens DM, Taubenberger JK. 1918 influenza, a puzzle with missing pieces. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:332-5.
22. Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1375-8.
23. Gagnon A, Miller MS, Hallman SA, Bourbeau R, Herring DA, Earn DJD, Madrenas J. Age-Specific Mortality During the 1918 Influenza Pandemic: Unravelling the Mystery of High Young Adult Mortality. *PLoS One* 2013;8:e69586.
24. Taubenberger JK, Baltimore D, Doherty PC, Markel H, Morens DM, Webster RG, Wilson IA. Reconstruction of the 1918 influenza virus: unexpected rewards from the past. *MBio*. 2012;3:e00201-12.

25. 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.
26. Memoli MJ, Tumpey TM, Jagger BW, Dugan VG, Sheng ZM, 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.
27. 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.
28. Pappas C, Aguilar PV, Basler CF, Solórzano A, Zeng H, Perrone LA, et al. Single gene reassortants identify a critical role for PB1, HA, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:3064-9.
29. Watanabe T, Watanabe S, Shinya K, Kim JH, Hatta M, Kawaoka Y. Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract of ferrets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:588-92.
30. Qi L, Kash JC, Dugan VG, Jagger BW, Lau YF, Sheng ZM, et al. The ability of pandemic influenza virus hemagglutinins to induce lower respiratory pathology is associated with decreased surfactant protein D binding. *Virology*. 2011;412:426-34.
31. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, Lloyd-Smith JO. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:502-10.