

HISTÒRIA DE LA PANDÈMIA DE LA GRIP ESPANYOLA DEL 1918

Inmaculada García-Robles i Rob W Ruigrok

HISTORY OF THE 1918 SPANISH FLU PANDEMIC. THE INFLUENZA PANDEMIC OF 1918-1919 KILLED MORE PEOPLE THAN WORLD WAR I, SOME WHERE BETWEEN 20 AND 40 MILLION PEOPLE. IT HAS BEEN CITED AS THE MOST DEVASTATING EPIDEMIC IN RECORDED WORLD HISTORY. KNOWN AS THE "SPANISH FLU" OR "LA GRIPPE" THE INFLUENZA OF 1918-1919 WAS A GLOBAL DISASTER. SINCE THEN, AND WITH THE DISCOVERY OF THE CAUSATIVE AGENT, THE INFLUENZA VIRUS, A GREAT DEAL OF RESEARCH HAS BEEN DONE TO EXPLAIN WHY IT WAS SO VIRULENT. EVEN NOW THERE ARE STILL HUGE GAPS IN OUR KNOWLEDGE, AND CAREFUL PLANS SHOULD BE MADE TO DEAL WITH A NEW INFLUENZA PANDEMIC, WHICH COULD HAPPEN SOON, WITHIN THE CONTEXT OF AN INTERNATIONAL NETWORK.

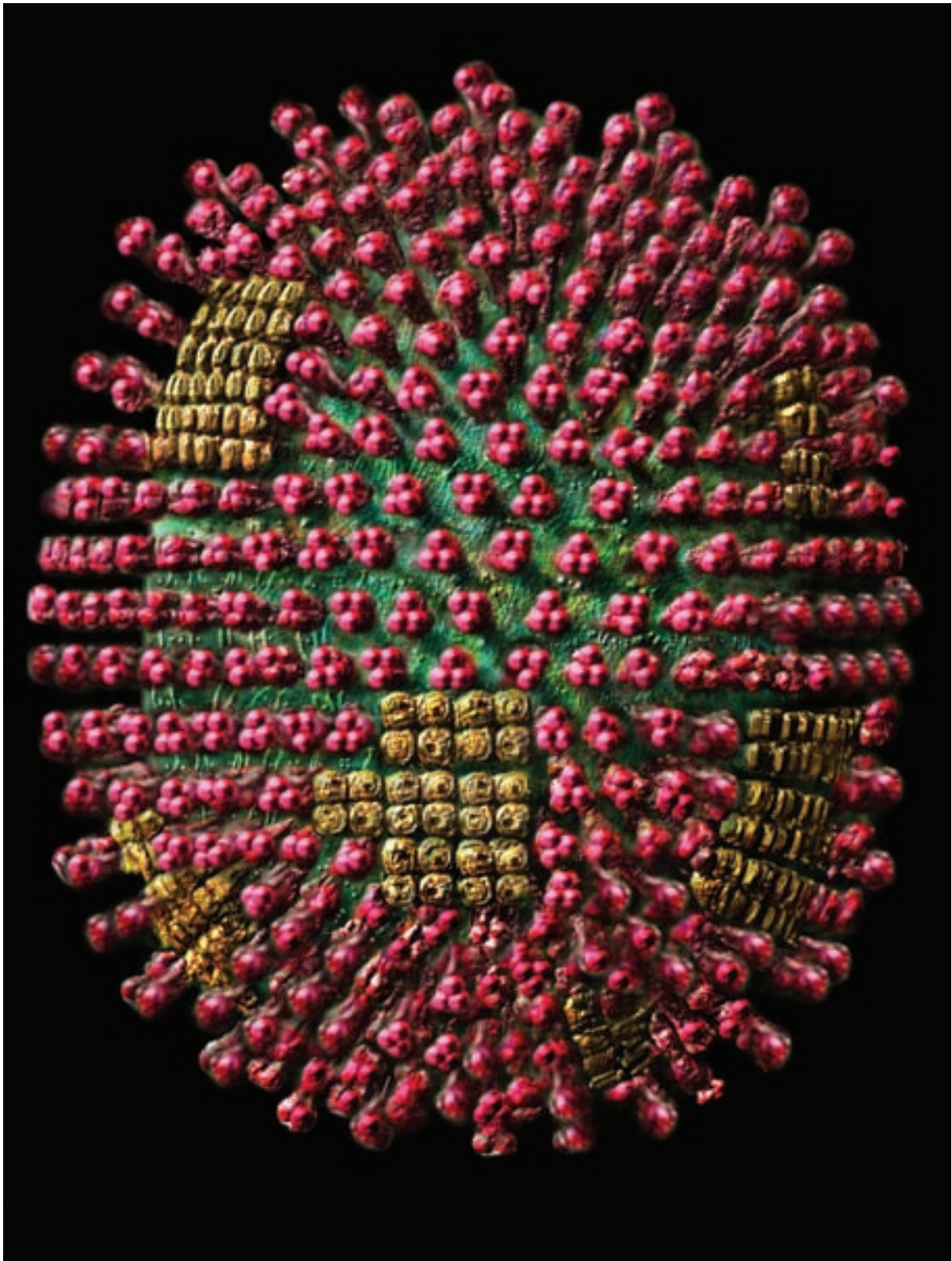
El virus de la grip de la influència és un virus típic del sistema respiratori que afecta milions de persones anualment. Hi ha tres tipus de virus de grip (A, B o C). Són virus de RNA de cadena negativa amb un genoma segmentat, que poden infectar l'home i causar amb major o menor grau la malaltia. Les vacunes actuals, obtingudes a partir de virus inactivats o de fragments del virus, ofereixen una protecció adequada. El virus de la grip de 1918 és del tipus A, responsable de la majoria de les epidèmies i pandèmies de grip. Aquest virus mostra gran variació any rere any en les seues propietats. Els virus de la grip de tipus A es troben també en aus i també pateixen brots de grip altres espècies, com ara balenes, foques o visons. Els cavalls i els porcs també se n'infecten freqüentment i els investigadors suggereixen que el bestiar porcí representa una posició fonamental per a la mescla de soques de grip humanes i d'aus, amb el resultat de noves soques híbrides que poden infectar humans (figura 1).

Les dues proteïnes de superfície del virus de la grip que intervenen en el reconeixement pel sistema immunològic són l'hemaglutinina (HA) i la neuraminidasa (NA). Cadascuna d'aquestes dues proteïnes es codifica en dos fragments independents, dels 8

totals que formen el genoma del virus de la grip. Fins avui s'han descrit 15 subtipus d'hemaglutinina (H1 a H15) i 9 subtipus de neuraminidasa (N1 a N9). La immunitat enfront del virus de la grip està relacionada principalment amb la presència d'anticossos enfront de l'hemaglutinina, que és clau per al virus en el moment de la seua unió als receptors cel·lulars per a iniciar la fusió de membranes, viral i cel·lular: el primer pas en la infecció viral.

L'aparició d'un nou subtipus viral amb una hemaglutinina distinta de les pròpies de l'espècie implica





© Russell Kightley

Interpretació del virus de la grip. La neuraminidasa i l'hemaglutinina es trobarien representades per les estructures en roig i daurat respectivament.



© Mètode

Figura 1. Reserva de virus de la grip tipus A. La hipòtesis de treball és que les aus aquàtiques salvatges mantenen la reserva dels virus de la grip per a aus i mamífers. S'ha demostrat l'existència de transmissió viral entre porcs i humans, i també entre pollastres i humans, però fins ara no s'ha demostrat cap transmissió entre aus salvatges i humans (traços discontinus). El que sí que s'ha trobat és transmissió viral entre les aus salvatges i altres espècies (traços continus). El reconeixement de virus propis de cada grup d'hostes es basa en l'anàlisi filogenètica del gen de la nucleoproteïna a partir de gran nombre de diferents soques del virus de la grip.

que la immunitat adquirida en el passat no confereix protecció enfront del nou virus. Es pensa que la font principal de noves versions del gen de l'hemaglutinina es troba en la gran varietat d'aquest gen en el genoma de la grip que infecta les aus salvatges, sense causar-los símptomes. De manera periòdica, el material genètic de l'hemaglutinina present en el virus de la grip d'aus passa als virus de la grip humana per reemplaçament d'aquest fragment del genoma. Dels 15 subtipus d'hemaglutinina que es poden trobar en aus (H1–H15), tres d'ells (H1, H2 i H3) han estat responsables de pandèmies en humans.

Les hemaglutinines d'humans i d'aus es distingeixen per la seua capacitat d'unir de forma distinta l'àcid siàlic, que forma part del receptor viral. L'afinitat distinta pel receptor actua com a barrera enfront de la infecció encruiada entre espècies diferents. Abans que un virus amb una hemaglutinina d'au pugui re-

plicar-se i estendre's de manera eficient en humans, ha de produir-se certa adaptació per la qual l'afinitat pels receptors cel·lulars es modifiqui. No se sap si les hemaglutinines que han provocat pandèmies eren capaces d'adaptar-se més ràpidament o si pel contrari qualsevol dels 15 subtipus presenta el mateix risc i podria adaptar-se també.

Per tal que un brot de grip es considere una pandèmia ha de complir dues condicions. La primera és que el brot, que apareix en una àrea geogràfica concreta, ha d'estendre's arreu del món, infectar un gran nombre de persones i incrementar els valors de mortalitat esperats. La segona és que la pandèmia de grip siga causada per un virus de tipus A que presente un nou subtipus de hemaglutinina, la qual no hauria d'estar relacionada amb la que circulava prèviament abans del brot i, a més a més, no pot provenir de virus circulants per mutació directa.

**«ELS CAVALLS I ELS PORCS
TAMBÉ SE N'INFECTEN
FREQUENTMENT I ELS
INVESTIGADORS SUGGEREIXEN
QUE EL BESTIAR PORCÍ
REPRESENTA UNA POSICIÓ
FONAMENTAL PER A LA MESCLA
DE SOQUES DE GRIP HUMANES
I D'AUS, AMB EL RESULTAT
DE NOVES SOQUES HÍBRIDES
QUE PODEN INFECTAR HUMANS»**

Any	Països afectats	Estació en què es va detectar	Origen	Observacions
1580	Europa, Àfrica, Amèrica del Nord	Estiu	Àsia	—
1729-33	Europa, Nord-amèrica i Amèrica del Sud, Rússia	Primavera	Rússia	Dues onades diferents, o dues epidèmies diferents; la segona més greu
1781-82	Europa, Xina, Índia, Amèrica del Nord, Rússia	Tardor	Rússia/Xina	Dues onades; la segona més greu
1830-33	Europa, Amèrica del Nord, Rússia, Índia, Xina	Hivern	Xina	Dues onades; la segona més greu
1889-91	Tots els països afectats	Primavera	Rússia	Sembra extensiva en primavera i estiu; a l'hivern de caràcter pandèmic. Les darreres onades, les més greus.
1900	Europa, Amèrica del Nord, Sud-amèrica, Austràlia	Desconeguda	Desconeguda	Baixa incidència clínica. Les proves serològiques detectaren un nou subtipus de virus
1918-20	Tots els països afectats	Primavera	EUA/Xina	Dues fases diferents; la segona més greu
1957-58	Tots els països afectats	Hivern/primavera	Xina	Dues onades; la segona de similar o pitjor gravetat
1968-69	Tots els països afectats	Estiu	Xina	A Europa el punt culminant arribà un any després que als EUA
1977-78	Tots els països afectats	Estiu	Xina/Rússia	—

Taula 1. Les pitjors pandèmies de grip de la història.

■ PANDÈMIES DE GRIP

Molts investigadors han intentat identificar pandèmies de grip al llarg de la història de la humanitat; tot i que resulta inevitable que com més antigues les dades siguen menys fiables (vegeu taula 1).

Les pandèmies que s'han esdevingut a partir de l'any 1957 estan clarament identificades, tant per la seua extensió arreu del món com per la disponibilitat de dades genètiques del virus responsable. Les informacions relatives als virus causants de les epidèmies abans d'aquesta data s'han d'interpretar amb molta cura ja que no es disposa d'aquestes dades genètiques. Fins a l'any 1933, quan es va aïllar per primera vegada el virus de la grip, les pandèmies es descrivien basant-se només en l'observació de la seua ràpida distribució a nivell mundial i en les dades de morbiditat i mortalitat, que suggerien l'aparició d'un nou subtipus viral.

■ LA PANDÈMIA DE 1918-1919. LA GRIP ESPANYOLA

El nom de *grip espanyola* és una anècdota de la història que va tenir lloc perquè Espanya, com que no estava implicada en la Primera Guerra Mundial, tenia una premsa lliure que podia presentar sense censura les dades de l'epidèmia. Quan Rússia va donar part de

la situació de l'epidèmia a Moscou el diari *Pravda* va publicar el titular “*Ispanka* (la dama espanyola) és a la ciutat” i aquest nom va tenir èxit.

El llenguatge emotiu amb què es descriu aquesta pandèmia en la premsa europea sembla estar altament justificat i podem trobar frases com: “El major holocaust mèdic de la història”, “Aquesta pandèmia, junt amb la plaga de Justinià i la Pesta Negra, són les tres epidèmies més destructives que ha viscut la humanitat” o “La grip ha mort en uns mesos més gent que tots els exèrcits de la guerra del 1914-1918 en quatre anys”. La pandèmia de grip de 1918-1919 va provocar entre 40 i 50 milions de morts, una mortaldat molt superior als 8 milions de soldats que moriren durant el conflicte.

L'origen d'aquesta pandèmia és desconegut. Els investigadors han suggerit la Xina, d'on molts treballadors emigraven aleshores cap a Europa i els Estats Units d'Amèrica. Aquesta migració podria estar relacionada amb el fet que el primer cas que es coneix de mort per la pandèmia prové d'un soldat americà destinat a Camp Funston (Kansas, Estats Units) esdevinguda el 8 de març de 1918. Aproximadament en les mateixes dates es van observar brots a Detroit (Carolina del Sud) i a la presó de San Quintin (Califòrnia), per la qual cosa els investigadors accepten aquestes dades com a proves d'un origen americà de la pandèmia.



© Mètode

Figura 2. Pandèmia de grip 1918-1920. Primers brots (quadres gros) març 1918; expansió de la primera onada (fletxes discontinues) i de la segona onada (fletxes continues); nombre de mesos a partir de març de 1918 (0) quan l'epidèmia va ser detectada (el número acompanya la fletxa); punts de partida de la segona onada (cercles magentes).

A partir d'ací la pandèmia es pot localitzar perfectament en el temps i en cada lloc per on va passar. (figura 2).

La infecció es va estendre entre els soldats americans i posteriorment a Europa durant la guerra. A França va arribar entre l'abril i el maig de 1918. En el mateix període arribà a Espanya, Itàlia i Alemanya. Al juny arribà a Gran Bretanya i després a Rússia. Va arribar al nord d'Àfrica al maig de 1918 i des d'allí es va estendre cap a Bombai, Calcuta, Xina, Nova Zelanda i Filipines al juny de 1918. Va haver-hi tres onades, la de març a juliol del 1918, la de setembre a desembre de 1918 i la de febrer a abril de 1919. La segona de les onades va ser la més virulenta.

Els símptomes habituals de la grip –augment ràpid de la febre, tremolors, mal de cap, dolors musculars en esquena i cames i tos seca– es van presentar en la majoria dels casos descrits i els pacients es recuperaven al cap d'uns dies de repòs al llit. Però, alguns individus que mostraven signes d'infecció morien en 24 hores, fins i tot hi ha dades de gent que queia literalment morta i d'altres que morien al llarg de dos o tres dies, especialment per embassament dels pulmons, els quals s'omplien de la sang provocada per les hemorràgies.

En general aquests últims havien sofert una infecció secundària de pneumònia. Molts dels qui van morir presentaven coloració blava dels llavis, orelles,

cara, dits de les mans i dels peus, un símptoma que es denomina cianosi i que és provocat per falta d'oxigen. Les autòpsies revelaven danys als pulmons i al cor, així com en altres òrgans, com el fetge, els ronyons o la vesícula. Una de les característiques més inusuals d'aquesta pandèmia és la distribució per edats d'aquells que morien. La majoria eren individus entre vint i quaranta anys, mentre que en altres pandèmies anteriors i posteriors eren els individus més joves (xiquets) i els més ancians (més de 65 anys) els més afectats. És possible que les persones de més edat presentaren algun tipus d'immunitat, adquirida a partir d'alguna infecció prèvia per un virus de la grip amb característiques semblants a aquest, però de menor virulència.

La idea que aquest virus fóra menys virulent en teixits de xiquets i ancians és difícil d'argumentar. D'altra banda, el reclutament de joves entre vint i quaranta anys per anar a la guerra, en llocs amb nivells baixos d'higiene i nutrició, com sol ocórrer en les grans concentracions humanes, potser va afavorir la ràpida distribució del virus.

No obstant això, aquesta explicació resulta massa simple, ja que la distribució per edats i classes socials va ser semblant en molts països, alguns no implicats en la guerra. Les condicions històriques presents l'any 1918, amb grans moviments de població arreu del món, van proporcionar a la dama espanyola el millor

L'IMPACTE SOCIAL DE L'EPIDÈMIA DE GRIP DE 1918 A VALÈNCIA

A mitjan setembre de 1918 van començar a aparèixer en la premsa diària valenciana notícies alarmants sobre la temuda reaparició de l'epidèmia de grip que en el mes de maig anterior havia assolat tot Espanya, i que llavors amenaçava amb taxes de mortalitat molt més elevades. Es destacava el fet que la reaparició de l'epidèmia havia coincidit amb la tornada a casa de molts treballadors espanyols en l'estranger. Aquest plantejament venia emparat pel fet que era la zona mediterrània i més concretament la comarca de La Marina, on es trobaven els pobles amb major emigració a França, el lloc en què amb més virulència havia afectat l'epidèmia.

Durant els següents dies es van multiplicar les notícies de premsa sobre l'avanç de l'epidèmia. Els pobles pròxims a la capital començaven a estar afectats i les proporcions eren alarmants a Tavernes de la Vallidigna. Les autoritats municipals i provincials, en un intent de salvaguardar la capital, van dictar normes per a evitar el flux de població cap als municipis afectats: van prohibir corregudes de bous, van ajornar festes populars, van suspendre judicis, van retardar l'obertura del curs escolar. Però a més es va prendre la decisió d'enviar a les poblacions afectades els més eminents microbiòlegs a fi de determinar l'agent causal de la malaltia.

La ineficàcia de les mesures per a combatre-la i el desconeixement per part dels metges de la causa de la malaltia van generar un gran malestar social i van provocar en l'imaginari col·lectiu una imatge atroz de l'epidèmia. La posició dels metges es debatia entre l'esforç dels qui, amb una mentalitat bacteriològica, pretenien objectivar amb poc d'èxit el microorganisme causant, i els defensors d'una posició higienista que centaven el problema de l'epidèmia en unes condicions de vida que havien redundat negativament en la salut dels ciutadans i els havien fet emmalaltir. Aquest doble discurs i el nul èxit terapèutic van deteriorar notablement el prestigi dels metges, que en moments crítics van ser obertament atacats i desacreditats en articles i vinyetes de premsa, que van donar pàbul a nombrosos xarlatans que s'hi anunciaven diàriament promentent les curacions més radicals.

A mitjan octubre l'alarma entre la ciutadania va arribar al punt àlgid, els morts es comptaven per desenes i a l'estació del Nord continuaven arribant trens amb obrers malalts procedents de França. Les autoritats sanitàries es limitaven a separar en vagons dife-



La ineficàcia de les mesures per a combatre la grip i el desconeixement per part dels metges de la causa de la malaltia van generar un gran malestar social.

rents els malalts i a obligar-los a prosseguir el viatge. Els preus dels productes bàsics i dels medicaments es van encarir espectacularment. Els diaris conservadors i catòlics convocaven els seus lectors a realitzar processons i resos col·lectius, mentre que els de tall liberal i laic demanaven la prohibició dels cultes religiosos i l'acumulació de gent als cementeris per evitar la difusió de la malaltia. La mortalitat augmentava, els cotxes fúnebres no donaven l'abast i els cadàvers s'amuntegaven als domicilis. En aquestes circumstàncies tan dramàtiques, les autoritats sanitàries van fer una crida per a requisar els cotxes privats i poder portar els cadàvers al cementeri.

Davant la falta d'eficàcia de les mesures adoptades per les autoritats, es van desenterrar les juntes de districte que tan eficaces havien resultat en la lluita contra el còlera i que dividien la ciutat en petits districtes sanitaris atesos per personal mèdic i farmacèutic. Però l'epidèmia va remetre a les poques setmanes després de causar una mortalitat intensa entre les edats intermèdies de la població, les que tenien un major protagonisme en la vida laboral de la ciutat. La disminució de les notícies, a mitjan novembre, en la premsa diària va constituir el millor marcador de la remissió del procés epidèmic.

L'epidèmia va representar una greu crisi demogràfica que va truncar la taxa de mortalitat decreixent que anava observant-se des de començament de segle i les taxes habituals no es van recuperar fins a final de l'any 1920. El grup d'edat entre 15-44 anys va ser el més afectat i la taxa de mortalitat va duplicar la d'un any ordinari. L'epidèmia es va presentar en quatre onades, la primera, entre els mesos de maig-juny, va

«LA GRIP DE 1918 (LA CUCARACHA) VA QUEDAR GRAVADA, EN LA CONSCIÈNCIA COL·LECTIVA PER LA SEUA TREMENDA MORBIDITAT I MORTALITAT»

passar pràcticament desapercebuda i no va tenir les cotes de gravetat que va presentar en altres territoris de l'estat. No obstant això, la segona onada epidèmica, que es va estendre entre els mesos de setembre i octubre, va revestir caràcters de gravetat inusitats. El pic de màxima mortalitat es va assolir el mes d'octubre i va provocar l'esgarrifosa xifra de 660 morts; van arribar a registrar-se 41 defuncions el dia 27 d'aquell mes. La tercera i quarta onada epidèmica, a pesar de cursar amb un increment de la mortalitat ordinària, no van revestir les mateixes característiques de gravetat.

La tremenda morbiditat i mortalitat que l'epidèmia va ocasionar, així com la major afectació dels sectors productius, van fer que la grip de 1918 quedara gravada en la consciència col·lectiva, com un succés històric de gran impacte. La *cucaracha* o grip espanyola ha continuat essent un referent epidemiològic de les epidèmies del segle XX.

MANUEL MARTÍNEZ PONS

Manuel Martínez Pons. Doctor en Medicina i autor del llibre *València al límit. La ciutat davant l'epidèmia de grip de 1918* (Simat de la Vallidigna, La Xara, 1999).



La Cucaracha, la Cucaracha, porque están metiendo, todos, si que puede comenzar las patitas de detrás



¡VAYA UNA FICHA PARA UN CIERRE...!



—¡divisimo, doctor! Me encuesteo perfectamente. ¿Y cómo se las ha arreglado usted para matar el microb? — Le he leído la última sesión del Ayuntamiento.

© Science, 2004

Estructura de la proteïna hemaglutinina (HA) del virus de la grip. Les fletxes representen estructures proteïques de làmina beta i els tirabuixons d'alfa-hèlix. Les esferes petites indiquen llocs de glicosilació probablement relacionats amb propietats antigèniques; en verd els de la HA humana del l'any 1918 i en magenta els acumulats entre els anys 1918 i 2002.

sistema d'estendre's. Potser massa tard, els governs nacionals i locals van imposar mesures sanitàries, com ara tancar certs llocs de trobada pública, portar màscares i establir quarantena als ports marítims.

■ ALTRES PANDÈMIES DEL SEGLE XX

Les principals pandèmies de grip al segle xx han estat: l'espanyola del 1918 (H1N1) amb més de 40 milions de morts, l'asiàtica de l'any 1957 (H2N2) –quan va morir més d'un milió de persones– i la grip de Hong Kong de l'any 1968 (H3N2), que va causar la mort d'aproximadament 750.000 persones.

A partir de les dades disponibles i dels controls de vigilància i prevenció de la grip durant el segle xx s'observa que la periodicitat dels brots ha variat entre onze i trenta o quaranta anys. Aquests valors fan pensar als investigadors que estem a prop que una nova pandèmia de grip es pugui estendre. D'alguna manera, les condicions presents a l'any 1918 poden assemblar-se a les actuals: gran quantitat de viatges internacionals a causa del desenvolupament del transport; un cert nombre de regions al món es troben en guerra, amb els problemes inherents que comporta de malnutrició i falta d'higiene; i una grandària poblacional que s'eleva als 6.500 milions de persones, una gran proporció de les quals viuen en condicions de pobresa que impliquen absència d'infraestructures i eliminació inadequada de residus.

Durant els últims trenta anys s'han esdevingut quatre ensurts. L'any 1976, un soldat va morir a Fort Dix, (Nova Jersey, EUA) i el virus recuperat va ser identificat com a descendent del virus de grip de la pandèmia de 1918, va haver-hi una producció massiva de vacunes i es va iniciar una campanya per tal d'administrar-la, però afortunadament el virus no es va estendre. L'any 1977 va aparèixer l'anomenada grip russa i el virus implicat estava altament emparentat amb una soca viral que circulava durant els anys cinquanta. Una fuga fortuïta d'un laboratori sembla la causa d'aquesta reintroducció.

L'any 1997 una nova soca de virus (H5N1) va aparèixer a Hong Kong i va ser el primer cas documentat de transmissió directa entre aus i humans. Les implicacions d'aquest contagi eren potencialment catastròfiques perquè la població no havia adquirit immunitat davant aquest virus. Per fortuna, només es van detectar 18 casos d'infecció i 6 morts i no s'han trobat evidències de transmissió entre humans. Per tal d'evitar un brot de majors dimensions les autoritats de Hong Kong van ordenar sacrificar més d'un milió de pollastres. La ràpida actuació del govern va salvar

probablement la vida de milions d'humans. Els programes de vigilància tant en humans com en aus continuen i s'han pres mesures per obtenir una vacuna que permetia controlar un possible brot abans que s'esdevingués en pandèmia. El desembre del 2003 va detectar-se una nova infecció amb la soca de grip H5N5 en aviram a 8 països d'Àsia. Aquesta vegada es van detectar 32 casos en humans i 22 en van resultar morts (quasi un 70% de mortalitat). Més de 100 milions de pollastres moriren o hagueren de ser sacrificats. També al 2003 es va detectar una infecció amb una nova soca H7N7 a Holanda i una persona va morir. Més de 30 milions de pollastres van ser sacrificats i aquesta mesura va permetre controlar el brot epidèmic que començava a estendre's cap a Alemanya i Bèlgica

■ PER QUÈ LA GRIP DE 1918 VA SER TAN VIRULENTA? ANÀLISI GENÈTICA I ESTRUCTURAL

Per què el virus de grip de 1918 va ser tan devastador és encara un misteri. Aquesta pandèmia va tenir lloc abans que els virus foren reconeguts com a agents causals de la malaltia i, en conseqüència, no se n'ha conservat expressament cap mostra. Les pistes que podem utilitzar per poder desxifrar el misteri provenen de mostres aïllades de genoma viral d'algunes de les víctimes. En l'actualitat tres mostres s'han pogut recuperar a partir de biòpsies de pulmó de soldats infectats i que es van conservar en parafina després de fixar-les en formalina. Una quarta mostra es va obtenir d'una dona inuita d'Alaska que va morir de grip i que va ser soterrada en la capa de permagel.

Alguns dels factors proposats per tal d'explicar l'alta mortalitat observada el 1918 són les pobres condicions de vida als camps de soldats concentrats per a la guerra –on molts d'ells van morir– (figura 3), i també l'absència de medicaments per tractar les infeccions secundàries per pneumònia. Pel que fa a l'alta mortalitat entre els joves, s'ha intentat proposar una explicació a partir de la idea que els més vells pogueren tenir algun tipus d'immunitat adquirida d'algun brot previ de grip. Però la teoria més acceptada és que el virus A de la grip de 1918 presentava propietats patogèniques

úniques, molt probablement relacionades amb la seua hemaglutinina.

L'anàlisi genètica de l'hemaglutinina viral (HA), la neuraminidasa (NA) i dels gens no estructurals (NS) suggereix que el virus del 1918 era genèticament uniforme i que estava ben adaptat al seu hoste humà. Les seqüències nucleotídiques d'aquests gens no revelen cap característica especial que pugui explicar l'especial virulència d'aquest virus, però a partir d'aquestes una sèrie d'hipòtesis han pogut ser descartades. Potser es troba l'explicació a la virulència en les seqüències dels altres cinc gens que codifica aquest virus o bé són una sèrie d'aminoàcids en diferents proteïnes els que contribueixen a la virulència de la grip de 1918.

La virulència del virus de la grip és una funció complicada en la qual intervenen les característiques genètiques del virus, la situació del sistema immunitari de l'individu infectat i la dosi i ruta de transmissió. Els virus de grip que causen pandèmies mostren, en general, una

major virulència que els que es detecten en períodes entre pandèmies, probablement, perquè presenten novetats antigèniques per als individus. Si tant l'hemaglutinina (HA) com la neuraminidasa (NA) han estat reemplaçades, com va ocórrer el 1957, la soca responsable de la pandèmia serà probablement molt més virulenta que si només una de les dues proteïnes fóra nova, com va ocórrer el 1968 quan només l'hemaglutinina era distinta. La severitat de la pandèmia de 1918 suggereix que ambdues proteïnes, HA i NA eren antigènica noves i que el virus no havia circulat àmpliament entre la

població humana abans de la primavera de 1918.

Els efectes del virus de 1918 en els teixits respiratoris també eren poc habituals. Hi ha determinats motius entre els aminoàcids de la HA i la NA del virus A de la grip que estan associats a canvis en els teixits infectats normalment. Ni la HA, ni la NA de la grip de 1918 presenten aquestes mutacions que s'han descrit com a responsables de l'increment de teixits que poden ser afectats i per tant d'incrementar la virulència d'una determinada soca.

Les anàlisis d'altres gens de la soca de 1918 han donat resultats semblants. La seqüència completa dels segments no estructurals (NS) va ser també analitzada

«ALGUNS DELS FACTORS PROPOSATS PER TAL D'EXPLICAR L'ALTA MORTALITAT OBSERVADA EL 1918 SÓN LES POBRES CONDICIONS DE VIDA ALS CAMPS DE SOLDATS CONCENTRATS PER A LA GUERRA –ON MOLTS D'ELLS VAN MORIR–, I TAMBÉ L'ABSÈNCIA DE MEDICAMENTS PER TRACTAR LES INFECCIONS SECUNDÀRIES PER PNEUMÒNIA»



Figura 3. Hospital d'emergència durant l'epidèmia de grip de l'any 1918, camp Funston, Kansas.

Cortesia del National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.

per tal de comprovar la hipòtesi que l'extrema virulència de la soca de 1918 era deguda a la inhibició de l'interferó I per part de la proteïna viral NS1. Els resultats d'aquesta anàlisi no van ser conclouents. De manera semblant també es va analitzar el segment corresponent a la proteïna de matriu M i de nou cap pista es va poder deduir de l'estudi de seqüències.

Més recentment, l'any 2004, es van realitzar observacions més profundes en l'estructura de proteïnes, concretament comparant l'estructura obtinguda per raigs X de la HA de 1918 amb altres HA de diferents brots i d'altres espècies. Dos treballs simultanis van aparèixer en la revista *Science*, però en cap d'aquests s'arribava a una conclusió definitiva, tot i que els autors presenten certes característiques innovadores en la seua anàlisi que no es van poder observar abans comparant només seqüències nucleotídiques en compte d'estructures proteïques. Així doncs, descriuen un antígen viral amb característiques noves que podrien haver contribuït a provocar alteracions en la ruptura d'enllaços de l'àcid siàlic o canvis en les propietats de fusió de les membranes viral i cel·lular. Aquestes característiques podrien haver dotat el virus de mecanismes no descrits fins al moment, que no s'han tornat a presentar en posteriors infeccions i que van incrementar la capacitat d'infecció del virus, especialment en individus que no havien estat prèviament exposats als nous antígens virals.

Si es poguera aconseguir un aïllat viral de la primera onada de 1918 seria de gran ajut per tal de desxifrar un poc més les bases genètiques de la seua extremada virulència, ja que es podrien observar diferències de seqüència entre la primera i la segona onada i detectar quins fragments genòmics eren nous

d'una respecte a l'altra. L'estudi de fins a quin punt la pandèmia de 1918 va ser com altres pandèmies ens ha de permetre entendre com sorgeixen les pandèmies en general. Però, d'altra banda, fins que no siguem capaços d'entendre què va fer diferent la grip del 1918 de les altres no en podrem aprofitar les lliçons obtingudes del coneixement d'aquesta per predir la magnitud i el risc per a la salut que una nova pandèmia pot provocar.

■ ESTEM PREPARATS PER A UNA NOVA PANDÈMIA?

Els virus de la grip, per la seua habilitat d'intercanviar material genètic entre diferents soques, són capaços d'emergir o reemergir com nous virus i amb el potencial d'estendre's ràpidament en poblacions susceptibles de causar pandèmies d'abast mundial.

Quan aquestes pandèmies ocorren, s'expandeixen ràpidament, causen altes taxes de morbiditat i mortalitat i una enorme demanda de serveis de salut pública. L'única intervenció possible actualment –la vacuna contra la grip– no es pot preparar fins que el virus responsable de la pandèmia s'identifica correctament i la seua disponibilitat com a mesura preventiva estaria prou restringida, especialment en les fases inicials de la pandèmia. Les situacions futures de pandèmia de grip són bastant probables –per no dir inevitables–, però no es pot predir acuradament quan tindrà lloc una pròxima pandèmia. Les pandèmies principals en el passat han esdevingut en intervals que varien entre els 11 i els 42 anys sense un patró clar de periodicitat ni una època de l'any determinada.

Durant els últims anys s'ha anat preparant un pla estratègic d'actuació en el moment de l'aparició d'una nova pandèmia, que podria ser imminent. Quan es va començar a formular aquest pla, la soca de grip H5N1 va produir el brot en pollastres a Hong Kong (1997) i aquest virus es va transmetre directament a humans, on va mostrar-se bastant patogènic. Un total de 18 persones van ser infectades i 6 van morir. El virus aïllat d'una aspiració de la tràquea d'una víctima es va identificar com a virus de grip tipus A i subtipus H5N1. Aquest cas és el primer que s'ha reconegut com d'infecció directa des d'aus cap a humans i és el mateix virus que va ser responsable d'un brot de grip en aviram entre març i maig del 1997 a Hong Kong amb una mortalitat en les granges d'entre el 70% al 100% dels pollastres. Els aïllats virals procedents d'humans i d'aus s'han caracteritzat de manera extensiva i no hi ha cap dubte que el virus H5N1 present en pollastres va ser el precursor de la soca H5N1 aïllada en humans.

Aquesta transmissió entre espècies d'una soca viral d'aus altament patogènica va crear una situació única i, en cert sentit, va mostrar que el pla de control, que estava en els seus inicis no havia tingut en compte determinats aspectes:

– En primer lloc, si el virus s'haguera establert en humans amb transmissió d'humans a humans, les aus domèstiques haurien estat en perill, incloent-hi els titots i altres espècies d'aviram a banda dels pollastres. Açò haguera implicat que la font habitual de proteïnes virals de grip per a preparar vacunes, que és el cultiu del virus en ous de gallina, s'hauria vist amenaçada i inutilitzable, ja que si el virus mata l'embrió no es produeix prou proteïna per preparar vacunes.

– La soca viral d'aus altament patogènica en humans no s'haguera pogut usar per a preparar vacunes ja que es tracta d'un perill biològic tant per a humans com a nivell veterinari. Altres alternatives, com preparar soques modificades genèticament, s'haurien de valorar en el desenvolupament de nous plans futurs de control.

– L'existència de laboratoris d'alta seguretat de nivell 3 (baix nivell de risc poblacional i alt nivell de risc per a l'experimentador) per a treballar amb la soca H5N1 era en aquell moment molt limitada al món, la qual cosa va dificultar la caracterització del virus, el desenvolupament de la vacuna i les proves d'antivirals candidates.

– Tant l'amantidina com la rimantidina van ser molt útils en les teràpies aplicades a humans en els casos detectats a Hong Kong, així com en la profilaxi dels treballadors sanitaris. No obstant això, si el virus s'haguera estès no s'hauria comptat amb estoc suficient d'aquests medicaments per a controlar completament l'epidèmia/pandèmia. D'altra banda les soques de virus H5N1 actuals són resistents a aquests antivirals, però encara són sensibles a inhibidors de la neuraminidasa, com l'oseltamivir i el zanamivir. En els plans de prevenció actuals s'acumulen aquests antivirals per a utilitzar-los mentre se'n preparen noves vacunes.

– Per últim, un dels ensenyaments de l'experiència del 1997 va ser que l'extermini de pollastres a Hong Kong va interrompre la propagació del virus en

humans, la qual cosa demostra que la disminució de la transmissió entre espècies pot evitar l'emergència de virus de la grip.

Aquest episodi subratlla la importància i l'efectivitat de la xarxa de treball de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) que vigila i investiga per tal de detectar ràpidament l'aparició de nous virus que infecten la població humana. Aquestes xarxes de treball han de facilitar col·laboracions constructives entre les autoritats sanitàries, metges, científics i veterinaris per poder abordar l'amenaça d'una nova pandèmia. Una lliçó important, rebuda tant de la pandèmia del 1918 com de la del 1997, és l'existència de grans llacunes en el nostre coneixement del virus de la grip. ☉

**«LES SITUACIONS FUTURES
DE PANDÈMIA DE GRIP SÓN
BASTANT PROBABLES –PER
NO DIR INEVITABLES–, PERÒ NO
ES POT PREDIR ACURADAMENT
QUAN TINDRÀ LLOC
UNA PRÒXIMA PANDÈMIA»**

BIBLIOGRAFIA

BASLER, C. F., i altres (2001): "Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98: 2746-2751.

DANIELS, Rod (en línia): "In Search of an Enigma: The "Spanish Lady", National Institute for Medical research", <www.nimr.mrc.ac.uk/MillHillEssays/1998/influenza1918.htm>.

GAMBLIN, S. J. i altres (2004): "The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin", *Science*, 303: 1838-1842.

HOLMES, E. C. (2004): "Virology. 1918 and all that", *Science*, 303: 1787-1788.

KOBASA, D. i altres (2004): "Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus", *Nature*, 431: 703-707.

NICHOLSON, K. G.; R. G. WEBSTER; A. J. HAY (1998): "Textbook of Influenza", Blackwell Science Ltd: capítol 1 i apèndix.

REID, A. H.; T. G. FANNING; T. A. JANCZEWSKI; J. K. TAUBENBERGER (2000): "Characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus neuraminidase gene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 6785-6790.

REID, A. H.; T. G. FANNING; T. A. JANCZEWSKI; J. K. TAUBENBERGER (2002): "Characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus matrix gene segment", *J. Virol*, 76: 10717-10723.

REID, A. H.; J. K. TAUBENBERGER (2003): "The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma", *J. Gen. Virol*, 84: 2285-2292.

STEVENS, J.; A. L. CORPER i altres (2004): "Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus", *Science*, 303: 1866-1870.

TUMPEY, T. M.; A. GARCÍA-SASTRE, i altres (2002): "Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 13849-13854.

WEBSTER, R. G.; W. J. Bean i altres (1992): "Evolution and ecology of influenza A viruses", *Microbiol. Rev*, 56: 152-179.

Inmaculada García-Robles. Investigador Postdoctoral. EMBL Grenoble Outstation (França).

Rob W. Ruigrok. Professor Titular i investigador visitant. EMBL Grenoble Outstation (França). Laboratori de Virologia Molecular i Estructural, Facultat de Farmàcia, Universitat Joseph Fourier, La Tronche (França).