

En el centenario de la gripe española: un estado de la cuestión

Beatriz Echeverri Dávila ^a

Resumen

La mal llamada gripe española de 1918 mató a más de 50 millones de personas y dejó muchos interrogantes sin esclarecer. En las últimas décadas ha habido un enorme aumento de la investigación científica sobre este tema, estimulado por la eclosión de nuevos patógenos y la aparición recurrente de letales virus de gripe aviar. El objetivo de este artículo es reseñar las aproximaciones y respuestas que se han logrado a través de este intenso esfuerzo. En primer plano, la reconstrucción del virus de 1918, una hazaña sobresaliente, que gradualmente se convertirá en el árbitro de muchos de nuestros interrogantes. Pero no debemos infravalorar la investigación que se está llevando a cabo en muchas partes del mundo, aplicando innovadores instrumentos estadísticos y epidemiológicos o recogiendo testimonios en archivos. Estos pasos gigantes en el conocimiento de la gripe de 1918, ayudarán a establecer protocolos para prevenir o moderar las consecuencias catastróficas que puede conllevar una pandemia de gripe similar.

Palabras clave: Gripe, pandemia, virus, jóvenes adultos, origen, inmunidad

On the centennial of the Spanish Flu: state of the art research

Abstract

The so called Spanish influenza of 1918, took the lives of more than 50 million persons and left many questions unanswered. During the last 3 or 4 decades, scientific investigation centered on this pandemic has grown at a huge rate, stimulated by the appearance of novel pathogens and the circulation of deadly avian flu virus. This article tries to elucidate the answers or hypotheses that have emerged from this intense effort. On the foreground, the reconstruction of the 1918 virus, an outstanding breakthrough that will, in the long run, become the arbiter of most of our inquiries. But this does not undervalue the research being carried out in many parts of the world, applying innovative statistical tools and epidemiological methods and researching testimonies in archives. The knowledge attained will help establish protocols that will prevent or reduce the catastrophic consequences of a similar pandemic.

Key words: influenza, virus, young adults, origin, immunity

^a Universidad Complutense de Madrid, Grupo de Estudios de Población y Sociedad (GEPS)

INTRODUCCIÓN

Durante la mayor parte del siglo XX, la pandemia de gripe de 1918 fue una catástrofe olvidada. No deja de ser curioso, si tenemos en cuenta que los más de 50 millones de muertes que causó en pocos meses fueron cerca de tres veces más que las resultantes de la Primera Guerra Mundial. Es interesante constatar que a pesar de la enorme pérdida de vidas que supuso la pandemia de 1918 entre los soldados¹, y de que la pandemia afectó la evolución de la guerra², los más importantes historiadores de la guerra se han referido a la pandemia, cuando lo han hecho, en unas pocas frases. No han sido los únicos; por muchos años el mundo pareció olvidar aquella pandemia de gripe más feroz que la guerra.

Es cierto que, en los años siguientes a la gripe, se publicaron múltiples estudios epidemiológicos en los países afectados, destacando entre otros, la recopilación de información que realizó E.O. Jordan (1927: 228), el primer investigador que se atrevió a hacer una estimación del número de muertes en el mundo y el informe realizado por el Ministerio de Salud de Gran Bretaña, que recogió información de las atroces consecuencias de la gripe en su gran imperio (Ministry of Health, 1920). El Instituto de Salud de los Estados Unidos realizó importantes estudios basándose en encuestas entre los afectados (Frost, 1919; Pearl, 1919). Existe, también, una gran cantidad de información sobre los campamentos militares en Estados Unidos, Gran Bretaña y Francia, que ha contribuido de forma importante a nuestra comprensión del fenómeno, con registros rigurosos de la morbilidad y la mortalidad entre las tropas (Ministry of Health, 1920: 281-299; Hall, 1928). En España, también, se publicaron durante los años posteriores a la pandemia, múltiples estudios locales, memorias médicas y datos estadísticos, destacando la recopilación de los datos de mortalidad de esos años, desagregados por causa, provincias y capitales que publicó el *Boletín Mensual de Estadística Demográfica-Sanitaria* (1915-19).

1 Se calcula que entre todos los ejércitos murieron alrededor de 100.000 soldados víctimas de la gripe. Entre las Fuerzas Expedicionarias Americanas, el número de muertes por gripe sobrepasó a las muertes debidas a la guerra (Weber y Bergen, 2014; Byerly, 2005).

2 Solo el traslado y la hospitalización de miles de soldados enfermos del frente a la retaguardia supuso un problema logístico enorme, amén de los ejércitos mermados.

Es cuatro o cinco décadas después, cuando, como señala González García (2013:317), las nuevas corrientes historiográficas que surgen en los años 60-70 convierten a las enfermedades en protagonistas de la historia, que se genera un gran interés por la gripe española (Crosby, 1976; Hoehling, 1961; McNeill, 1984). Coincide, por otra parte, con que el mundo toma conciencia de que está expuesto a nuevas enfermedades como el SIDA o el SARS, y a otras pandemias de gripe³. Fruto de este renovado interés, en 1989, conmemorando el octogésimo aniversario de la pandemia, se celebró un congreso en Ciudad del Cabo. En esta ocasión, se presentaron estudios sobre la evolución de la gripe española en regiones como África, China y Japón de las cuales nada sabíamos y que fueron recogidos en un libro editado por Phillips y Killingley (2003; González García, 2013: 319; Phillips, 2014: 792-96).

En el centenario de la pandemia de 1918, el objetivo de este artículo es dar una visión general de las investigaciones que se han realizado en estas últimas décadas sobre la pandemia de 1918 y sus resultados. El análisis se centrará en las que han indagado sobre los grandes interrogantes que dejó esta pandemia: la singular letalidad y la incidencia preferente sobre los jóvenes adultos, el origen del virus y las causas del desigual impacto de la mortalidad. Conviene advertir, sin embargo, que no se pretende exponer una bibliografía exhaustiva de todo lo que se ha publicado porque la cantidad es enorme y no hay espacio suficiente⁴.

Hay que comenzar este relato por la aportación más asombrosa que se ha realizado: la reconstrucción genética del virus H1N1 de 1918. Los científicos de la época no pudieron aislar al agente patógeno de la epidemia y solo en los años treinta, con el microscopio electrónico, se descubrió el universo de los virus. Con la ayuda de análisis serológicos de supervivientes de 1918-19 se supo entonces que el letal virus de 1918, ya desaparecido, estaba emparentado con uno porcino, que apareció por primera vez en el medio oeste americano en ese mismo año. Desde entonces lo conocemos como A/H1N1 (Aswine/Iowa/30) Sin embargo, lo

3 La breve epidemia de Fort Dix, en 1976, causada por un virus de gripe porcino y la de 2009, generada por un H1N1, fueron motivo de gran alarma debido a las similitudes del virus con el de 1918.

4 Hay una extensa bibliografía recogida por Jürgen Müller en el libro editado por Phillips y Killingley (2003) con motivo del congreso de Sudáfrica que debería actualizarse.

más extraordinario sucede en 1993, setenta y cinco años después de la pandemia, cuando un laboratorio de patología militar de Estados Unidos logró secuenciar genéticamente al virus, rescatándolo de tejidos de víctimas de la pandemia. (Taubenberger et al., 1997: 1793-6). Esta hazaña nos está dando las claves biológicas necesarias para comprender no solo a un mortífero virus del pasado, sino también a patógenos que obligatoriamente encontraremos en el futuro. Pero la investigación es laboriosa y lenta y todavía no ha terminado de dar respuestas.

Coincidiendo con la secuenciación del virus, en las últimas décadas un ejército interdisciplinar de investigadores, entre los que se encuentran demógrafos, epidemiólogos, virólogos e historiadores de la medicina, buscan respuestas a los múltiples interrogantes que dejó la gripe de 1918. El interés surge no solo por razones estrictamente históricas, sino porque ha crecido el temor a que una pandemia de gripe de características parecidas puede volver a aparecer. Se estima que, a pesar de los adelantos médicos, una pandemia similar pueda causar un enorme número de muertos, sobre todo en los países más pobres, y desencadenar el caos, aún en sociedades evolucionadas, debido a la infección de millones de personas⁵. Actualmente, científicos e historiadores de todo el mundo investigan en laboratorios, indagan en viejos y olvidados archivos y bibliotecas y recogen testimonios, buscando la razón de la singularidad de esta pandemia cuya dimensión calculada en número de muertos no puede ser comparada con ninguna otra epidemia conocida. El objetivo final es conocer la causa de las peculiaridades de esta pandemia, para preparar protocolos que prevengan en lo posible las consecuencias de un ataque epidemiológico similar.

1. LA SINGULAR VIRULENCIA DEL VIRUS DE 1918-19

Las autoridades sanitarias advierten ante la llegada de la pandemia a San Francisco:
“Busque sus carpinteros y póngalos a hacer ataúdes”⁶

El primer interrogante que nos deja la pandemia de 1918 es el porqué de su extrema letalidad. Las cifras de mortalidad de otras pan-

5 El temor se ha incrementado con la circulación de los virus de gripe aviar H5N1 y H7N9, con distintos grados de letalidad.

6 *American Journal of Public Health*, 1918, pág.787.

demias de gripe, como la de 1889, la de 1957-58 o la de 1968-69 distan mucho de la mortalidad acaecida en 1918-19⁷. Las últimas estimaciones de la mortalidad global acaecida en 1918-19 alcanzan los 50 millones de defunciones (Johnson y Mueller, 2002: 105-15). Pero los mismos autores apuntan a la posibilidad de que la cifra pudo acercarse a los 100 millones.

Este abanico tan amplio se debe a que no contamos con datos de mortalidad para grandes zonas del mundo. La inexistencia de registros en muchos sitios, la poca fiabilidad de los diagnósticos y los trastornos causados por las guerras son la principal razón por la cual hasta hace poco no teníamos estimaciones fehacientes de mortalidad sino de Estados Unidos, Europa occidental y Japón⁸.

Una de las lagunas estadísticas ha sido Latinoamérica, pero también allí ha aumentado el interés por la pandemia. Hay investigaciones locales de importancia que recogen datos de mortalidad, cuando existen, y narran las respuestas de las administraciones sanitarias y de la sociedad frente a la crisis (Carbonetti, 2010; Cuenya Mateos, 2010). En los últimos años, además, un grupo de estadísticos y demógrafos financiados en gran parte por el Instituto de Salud de Estados Unidos, ha aunado esfuerzos con científicos pertenecientes a universidades de los países estudiados, para conocer la evolución de la pandemia en países de América Latina como Argentina, México, Perú, Colombia y Chile. Aunque la mayor parte de los datos de mortalidad encontrados se limitan a registros de ciudades o regiones pequeñas, gracias a ellos, sabemos ahora que la mortalidad por la pandemia en esta zona del mundo fue muy variable, oscilando entre 0,4‰ y 2,9‰, lo que abre interrogantes sobre las causas de estas diferencias. Estos investigadores han aplicado instrumentos modernos de la epidemiología matemática para refinar el análisis de la mortalidad, contabilizando el exceso de mortalidad de gripe, neumonía y otras infecciones respiratorias del período 1918-19, y contrastándolo con la línea basal de mortalidad por

7 Se estima que la pandemia de 1889-90 causó entre 300.000 y un millón de muertes en el mundo, la de 1957-58, cuatro millones y la de 1968-69, dos millones. (*Wikipedia*, “Influenza Pandemic, May”, último acceso: 1-09- 2018; Viboud et al., 2005 y 2016: 738-745); Garica Ferrero (2016: 24-27).

8 La tasa de mortalidad estimada para Japón durante la pandemia por Johnson y Müller (2002) oscila entre 0,64-0,71%. Investigaciones más recientes sugieren una mortalidad mucho mayor, con tasas de 3,62%-3,71% (Chandra, 2013).

esas infecciones en años anteriores. Al uniformizar el método, es más fácil medir el impacto de la gripe en distintos lugares. Otra línea común ha sido estimar las características de transmisión del virus en los distintos sitios geográficos (Chowell et al., 2012: 48-56; Chowell et al., 2011: 821-826; Chowell et al., 2010: 21-26; Chowell et al., 2014: 1803-11; Chowell et al., 2014: 271).

Al analizar la evolución de la pandemia es importante tener en cuenta que en la mayor parte del mundo se presentó en tres olas epidémicas⁹. La primera en la primavera-verano de 1918, se caracterizó por la elevada mortalidad en las ciudades, una limitada difusión geográfica y una baja mortalidad. Una particularidad está en que en zonas de alta densidad podía atacar hasta el 50% de la población, probable razón por la que la transmisión epidemiológica se apagaba antes de esparcirse por regiones circundantes menos pobladas. En muchas áreas del mundo no se observó esta ola precursora, ya sea porque no la hubo o porque pasara desapercibida¹⁰ (Vaughan, 1921: 140). La segunda ola aparece simultáneamente en sitios tan distantes como Boston, Brest y Freetown, a finales de agosto y se caracterizó por su extrema virulencia. En pocos días, hubo un aumento muy importante de mortalidad y la enfermedad se propagó en uno o dos meses por todo el mundo, con muy pocas excepciones. Se considera que la mayor parte de la mortalidad causada por la pandemia, alrededor de un 70 por ciento, se produce durante esta ola otoñal. Una tercera ola, también virulenta, aunque más difuminada en tiempo y espacio, se produjo en el invierno de 1919. En total, la pandemia recorrió el mundo en poco más de un año antes de desaparecer. Resulta intrigante, como señala Taubenberger (2006: 72), el poco espacio de tiempo transcurrido entre ola y ola. En cuestión de mes o mes y medio, el virus logró evitar parte de las defensas inmunológicas que había adquirido la población. Es posible que en 1918-19 las mutaciones o deslizamientos antigénicos necesarios para reproducir la epidemia se produjeran en muy poco tiempo, debido a que coincidió en el tiempo con la Primera Guerra Mundial. En campamentos

9 En algunas partes del hemisferio sur hubo un ligero retraso en la aparición de la primera ola, que muchas veces se solapó con la segunda. Un ejemplo sería el caso de Australia.

10 La difusión de una infección depende de la capacidad de contagio del patógeno, la susceptibilidad del huésped y la densidad habitacional y ocupacional de la población. También son muy importantes los hábitos de higiene.

militares o en zonas de guerra, la rápida transmisión del virus entre millones de huéspedes pudo acelerar las mutaciones víricas, al fin y al cabo, la aparición simultánea de la segunda ola fue en tres puertos involucrados en el transporte de tropas.

La mayor parte de los casos durante las tres olas presentaron características clínicas similares a las de cualquier gripe estacional. La gran diferencia fue el mayor número de casos graves y muertes en la segunda y tercera ola. En 1920, hubo un nuevo ataque epidémico en muchas partes del mundo, episodio que, en general, no tuvo las mismas características de la pandemia de 1918-19, entendiéndose como tales, la extrema mortalidad y la predilección de esta por el grupo de edad de 20 a 40 años. En España, por ejemplo, los niños menores de un año, carentes de la protección inmunitaria generada por olas anteriores, padecieron la mayor mortalidad (Gómez Redondo, 1992:80-84). Por lo tanto, aunque el virus causante fuera el mismo A/H1N1, su letalidad se había reducido y la población susceptible también. A partir de entonces se convirtió en un virus anualmente recurrente hasta que fue sustituido por el A/H2N2.

Finalmente, hay que recordar que la mayor parte de la mortalidad se debió a complicaciones secundarias, facilitadas por un virus que abrió un camino de destrucción. También, aunque en menor medida, se observó un significativo número de muertes fulminantes debidas a neumonía primaria gripal (Echeverri, 1993: 11-14). El equipo de Taubenberger ha podido comprobar a través del estudio de muestras de pulmón preservadas de 68 soldados americanos que murieron por gripe en la primera o segunda ola de 1918, que el patrón de destrucción fue similar en las dos olas y también al de las muertes causadas por otras pandemias. La diferencia fue el elevadísimo número de muertes que causó la segunda ola y, aunque el número descendió considerablemente, la tercera ola. Sin embargo, esta investigación no corrobora la idea de que el virus de 1918 experimentó una recombinación o mutación extraordinaria entre una y otra ola, ni que tuviera un mecanismo patogénico singular. Sí se encontraron diferencias en la proteína de la hemaglutinina que une al virus con el huésped. Sin embargo, no se sabe todavía cómo pudo influir en la evolución de las dos olas. A pesar de ello, los autores no eliminan la posibilidad de que actuaran factores del ámbito del huésped o del ecosistema, como una respuesta inmunológica patológica, u otros factores desconocidos. (Zong-MeiSheng, 2011). Por último, indicar la hipótesis de que la guerra fue el

condicionante necesario de la catástrofe epidémica (Burnet, 1967: 311; Erkoreka, 2009:190-194). Ciertamente, la concentración de soldados en condiciones de hacinamiento y falta de higiene era un caldo de cultivo perfecto para la circulación exacerbada de agentes patógenos que, en otras condiciones, conviven en equilibrio con sus huéspedes. Sin embargo, durante la pandemia se observó que las bacterias identificadas en las complicaciones de la gripe variaban muchas veces aun dentro de poblaciones geográficamente cercanas, lo que sugiere que el factor determinante fue el virus. (Ministry of Health, 1920: 106). Además, no olvidemos que la pandemia causó terribles estragos en zonas del globo alejadas del teatro bélico. No se puede por lo tanto concluir que la situación de guerra fue determinante en la evolución del virus hacia una mayor virulencia, pero sin duda contribuyó a su distribución con inusitada velocidad a amplias zonas del mundo.

2. LA EXTRAORDINARIA MORTALIDAD ENTRE LOS JÓVENES ADULTOS

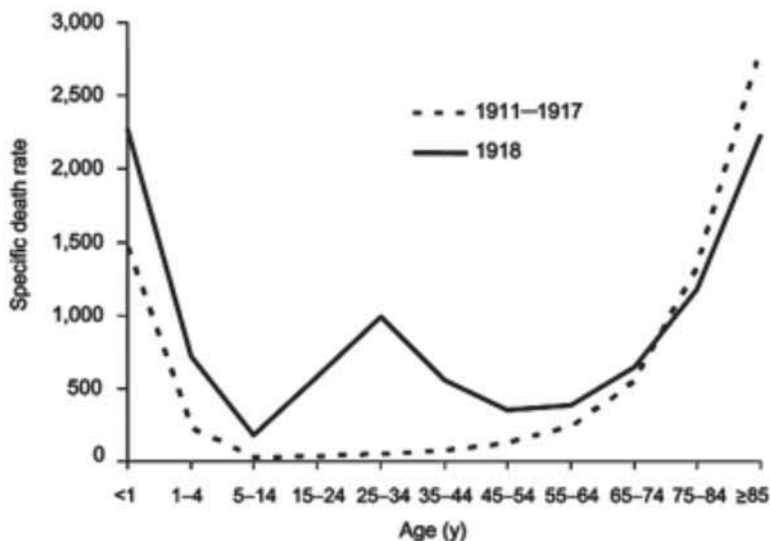
Del año 1918 quedará buena memoria en toda España, que nunca se olvidará...
La flor de la juventud es la que se ha desgraciado. Solo han quedado los viejos para gruñir y regañar¹¹

Durante las epidemias de gripe se considera que los grupos de edad en riesgo en una población son los mayores de 65 años, los enfermos crónicos y los menores de uno o dos años. Pero la gripe española tuvo la singularidad de afectar con mayor severidad a la población con edades entre 20 y 40 años. Esta es la característica definitoria de la pandemia de 1918-19 y se observó en todo el mundo durante las tres olas. En el gráfico 1 se observa la curva de mortalidad por gripe y neumonía en forma de W, donde los más afectados por la mortalidad gripal son los jóvenes adultos, mientras que los mayores salen mejor librados. Contrasta con la línea trazada por la media de los años 1911-1915, donde la mortalidad incide sobre todo sobre los niños y los ancianos.

11 Canción popular de la época recogido en Echeverri (1996: 158).

GRÁFICO 1

Mortalidad por gripe y neumonía por grupos de edad por 100.00 personas Estados Unidos 1911-1918



Fuente: Taubenberger (2006: 75).

Sorprendente también fue el hecho de que los mayores parecían estar protegidos contra la virulencia de la pandemia. En Estados Unidos, por ejemplo, el 99 por ciento de la mortalidad fue entre los menores de 65 años (Taubenberger, 2003: 40-41). Investigaciones realizadas teniendo en cuenta la mortalidad basal de años anteriores demuestran que en Nueva York y Copenhague la mortalidad atribuible a la pandemia entre los mayores de 65 años fue casi inexistente (Olson et al., 2005: 11059-11063; Andreasen et al., 2008: 270-278). Estudios recientes sugieren que los mayores de 65 años pudieron estar protegidos por contactos anteriores a 1890 con un virus del tipo H1, lo que explicaría la relativa baja mortalidad que sufrieron. Excepción poco frecuente es el caso de Ciudad de México, donde el grupo de edad de los mayores tuvo una elevada mortalidad, lo que sugiere que los virus circulantes en el siglo XIX no tenían el alcance global de hoy en día (Chowell et al., 2010: 573). En este juego de inmunidades cruzadas, surge la hipótesis de que los jóvenes adultos sufrieron con mayor severidad porque tuvieron contacto, en su infancia, con un virus H3. El encuentro con el H1N1 produjo en ellos una respuesta inmunológica patológica y por lo tan-

to, una mayor susceptibilidad a infecciones secundarias (Shanks and Brundage, 2012: 201-207; Worobey and Rambaut, 2014: 8107-8112).

En la misma línea, investigadores, que se basan en datos de mortalidad por edades de ciudades canadienses y estadounidenses, encontraron que la máxima mortalidad durante la pandemia fue a los 28 años de edad, es decir, en personas que nacieron en torno a la pandemia de 1890, atribuida a un virus H3Nx. Esta singular regularidad sugiere que una memoria inmunológica desarrollada a muy temprana edad (en el útero o en la primera infancia) puede producir una respuesta inmunológica desajustada o no defensiva, cuando el individuo se encuentra con un virus totalmente distinto como era el H1N1 (Gagnon et al., 2013 y 2015)

Esta hipótesis encaja con la teoría más aceptada hasta ahora, la de que los jóvenes adultos experimentaron una tormenta mortal de citocinas (Taubenberger et al., 2012: 3). Las citocinas son proteínas que pertenecen al sistema inmunitario y favorecen la inflamación en el área que sufre una infección, facilitando así el trabajo de los anticuerpos. En el caso de la gripe de 1918, se piensa que el robusto sistema inmunitario de los jóvenes adultos produjo una reacción inflamatoria localizada extremadamente intensa. Los pulmones de las víctimas jóvenes se ahogaron por un exceso de citocinas provocado por su propio sistema inmunitario (Kobasa et al., 2007:319-23). De hecho, informes de autopsias señalaban que los pulmones de muchas víctimas estaban ahogados en fluidos (Jordan, 1921: 337-356; Echeverri, 1993: 7).

3. EL MISTERIO DEL ORIGEN DE LA PANDEMIA

Para nosotros el calificativo es absolutamente exacto, ya que es de España, nuestra vecina, de donde recibimos la primera infección¹²

Otro interrogante sobre la pandemia que ha generado discusión entre los especialistas es el origen del virus. En febrero de 1918 un médico de Haskell County, Kansas, observó un brote de gripe más severo de lo normal entre sus pacientes y que los casos más graves afectaban a los jóvenes, los mismos que se preparaban para alistarse para luchar en los campos de muerte europeos. En marzo de ese mismo año, los médicos militares del campamento militar de Funston, también en Kansas, re-

12 Citado por J. Ricardo (1919: 11).

gistraron la aparición repentina de miles de casos de gripe entre los soldados. La epidemia se fue extendiendo de campamento en campamento hasta llegar a la costa este donde se embarcaban miles de jóvenes con destino a Francia. Encuestas realizadas posteriormente confirmaron que muchas ciudades del país también sufrieron esta primera ola, (Pearl, 1919: 1743-1783) El gran número de enfermos entre los soldados no impidió que se prosiguiera con el envío masivo de tropas, difundiendo así el virus primero a las bases militares y a los campos de batalla de Europa, y posteriormente, a la población civil. El tráfico marítimo intenso, debido a la guerra, aceleró el arribo de la epidemia al hemisferio sur, con lo cual, en junio ya había afectado a Sudáfrica y la India. Millones de personas enfermaron, aunque relativamente pocas murieron, pero esta primera ola epidémica causó trastornos muy importantes en la vida laboral de los países y en las estrategias militares de la Primera Guerra Mundial. Alteraciones que era importante esconder del enemigo, razón por la cual los países beligerantes censuraron las noticias de la epidemia¹³. España, país neutral, sufrió un fuerte impacto epidémico en mayo y junio, que afectó sobre todo a la zona central y sur de la península y que apareció en toda la prensa nacional. Razón por la cual la enfermedad fue bautizada inmerecidamente como gripe española.

No obstante, es posible, como han señalado prestigiosos virólogos, que el virus H1N1 estuviera circulando con anterioridad, afectando a pequeñas comunidades, pero sin tener la capacidad para detonar una pandemia en toda regla. (Oxford 2004: 940-944). Brotes de “bronquitis purulenta”, con síntomas parecidos a los descritos en 1918-19, se registraron en 1916 y 17 en dos grandes campamentos militares de Francia y Gran Bretaña. También en los Estados Unidos se observó un aumento importante de la mortalidad por neumonía y gripe en 1915 y 1916. Sin embargo, como señala Taubenberger y Morens (2006: 16) si estos episodios epidémicos estuvieron causados por un precursor del H1N1 de 1918, se esperaría que una parte de la población hubiera adquirido inmunidad. Es más probable que estos brotes fueran debidos a virus de gripe estacionales complicados por infecciones bacterianas complementarias. Y no debemos olvidar que por entonces la neumonía tenía

13 El gran número de enfermos, no solo supuso una grave merma en los ejércitos combatientes, sino que también colapsó carreteras y hospitales. El General Erich Von Ludendorff atribuyó, en parte, el fracaso de la operación militar en la primavera, a la debilidad y baja moral de la tropa por la epidemia (Crosby, 1976: 27).

una tasa de letalidad del 45%. Adicionalmente, el hecho de que el virus infectara simultáneamente a humanos y cerdos en 1918 en el Medio Oeste americano parece indicar que era un virus “nuevo.” Los datos de la secuencia viral además sugieren que es un virus tipo aviar totalmente diferente de otros virus aviares contemporáneos y que más bien proviene de un reservorio de virus de gripe que no ha sido identificado todavía (Taubenberger y Morens, 2006: 15-22). Aunque todo apunta a que el virus surge en el Medio Oeste americano, causando una explosión epidémica que solo puede ser debida a un virus “nuevo”, la discusión continúa.

4. ¿POR QUÉ EL IMPACTO DE LA MORTALIDAD DE LA PANDEMIA EN EL MUNDO FUE DESIGUAL?

Las casas habían caído sobre los muertos sin enterrar y la selva había crecido tanto en dos meses que los había recubierto por entero¹⁴

Hubo enormes diferencias en la mortalidad causada por la pandemia en las distintas regiones del mundo. Mientras que en Estados Unidos, Europa y Australia podemos hablar de la muerte de un 2 a 2,5 por ciento de la población, en Samoa Occidental desapareció el 20 por ciento de la población, el 49 en Guatemala y en Camerún el 50%. Las diferencias son también abismales si consideramos la mortalidad de comunidades étnicas aisladas y en situaciones de precariedad social y económica. La mayor parte de estas poblaciones vivían en entornos apartados del trasiego regular de la actividad comercial e industrial y, por lo tanto, lejos también de la circulación frecuente de patógenos respiratorios. En consecuencia, tenían pocas defensas inmunológicas ante nuevas infecciones y eran extremadamente susceptibles a padecer complicaciones bacterianas (Startand Kirk, 2018). Además, al enfermar una gran parte de sus habitantes, no tenían la capacidad para responder a una emergencia de esa dimensión. No había quien se ocupara de los cultivos ni de los animales ni quien alimentara a los enfermos ni enterrara a los muertos. Un ejemplo fueron los inuit de Labrador y Terranova que sufrieron pérdidas de hasta el 30 por ciento de su población. Pero no fueron solo los habitantes de islas y páramos remotos a los que la pandemia prácticamente borró de la faz

14 Informe de un oficial inglés al visitar un poblado de África Central donde habían vivido 400 personas (Jordan, 1927: 226).

de la tierra. También fueron víctimas colectivos marginados dentro de otras naciones, como los indios de las reservas de los Estados Unidos que tuvieron un índice de letalidad de 7,5%, mientras que entre sus compatriotas blancos fue de un 2%. Otro ejemplo es la población autóctona de Sudáfrica, que padeció una tasa de mortalidad 4 veces mayor que la de sus colonizadores europeos. (Echeverri, 1993: 40-43; Phillips y Killingray, 2003: 9-11) o la de los maorís, cuya mortalidad fue siete veces mayor que entre los de origen europeo (Rice, 2017: 49-54). Desde la isla Saparua de las Indias Neerlandesas nos llega este testimonio ilustrativo de esas situaciones extremas:

Por algún tiempo, solo ocho de los ochocientos habitantes eran capaces de hacer su trabajo. Los demás, todos enfermos, estaban totalmente abandonados a su sino y al faltarles toda ayuda, permanecieron sin comida, bebida o medicina (...) Fueron días de gran miseria. Hasta los animales domésticos murieron de hambre¹⁵.

Al referirnos a poblaciones que padecieron en 1918-19 tan grande catástrofe, vemos que concurrieron una serie de factores que resultan de la marginación y la falta de estructuras sociales, lo que se ha llamado “el síndrome de la miseria”¹⁶. En primer lugar, la escasez de recursos arrastra desnutrición y un historial de enfermedad que disminuye las defensas del huésped ante nuevas infecciones¹⁷. En segundo lugar, las condiciones de vida en los sectores más desfavorecidos de una sociedad, conllevan hacinamiento y falta de higiene, que facilita la transmisión del virus y las complicaciones bacterianas. En tercer lugar, se incluye la falta de apoyos institucionales: poco o ningún acceso a atención médica y ausencia de cuidados básicos al estar la mayor parte de la población enferma.

Estas condiciones de precariedad no existieron solo en estas comunidades, sino que también las había en países más desarrollados, en zonas rurales o urbanas, donde reinaba la pobreza. En los últimos años, el estudio de la influencia de los factores socioeconómicos sobre la morbilidad y mortalidad de la gripe ha cobrado interés entre los investigadores de la gripe. Es destacable que en su estudio sobre el impacto

15 Citado en Jordan (1927: 226).

16 Afortunada expresión utilizada por M. Livi-Bacci (1988) y en Pérez Moreda et al. (2015).

17 Sobre la sinergia entre desnutrición y enfermedad y sus consecuencias sobre la mortalidad, ver Pérez Moreda et al. (2015: 304-322).

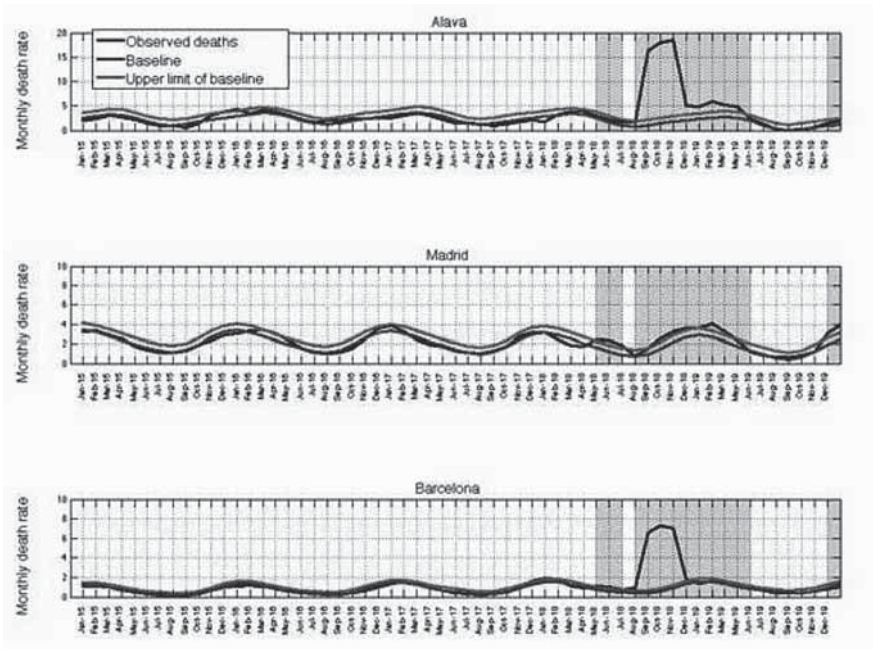
de la pandemia en Chicago, Grantz et al. (2016: 13839-13844) encontraron una fuerte asociación negativa entre factores socio-demográficos y la transmisión y mortalidad acumulativa durante la pandemia. En otros estudios realizados con variables como status económico, número de habitaciones, personas por habitación y limpieza habitacional, los resultados no son siempre concluyentes. No obstante, en su investigación sobre Copenhague (Mamelund, 2018: 308-9) indica que los de bajos recursos tuvieron más morbilidad durante la primera ola que los ricos, debido a que esto últimos, al ser época de vacaciones, habían salido de la ciudad. Los de mayor estatus económico, por el contrario, sufrieron mayor morbilidad durante la segunda ola. Sin embargo, a pesar de la protección adquirida durante la primera ola, los pobres tuvieron mayor mortalidad acumulativa que los ricos. Es interesante observar que la inmunidad adquirida en la primera ola supuso una protección insuficiente frente a las condiciones precarias de vida de este grupo de población. Murray et al. (2006: 2211-2218) encontraron que el ingreso per cápita de 30 países estaba fuertemente asociado, negativamente, con los resultados de mortalidad por gripe ya que explicaba casi un 50% de la variación. En cambio, el coeficiente correspondiente a latitud no fue significativo. (2006: 2211-2218). La climatología no afecta a las pandemias de gripe a diferencia de las epidemias estacionales. La pandemia de gripe de 1918 afectó por igual a países con climas cálidos que a aquellos con climas templados o fríos. Fueron otros los factores los que actuaron.

Es indudable que el bajo nivel económico influye negativamente en el desenlace de una infección. Pero hay otro factor, la inmunidad adquirida, que ha sido poco considerada como determinante por los investigadores de la gripe española y que fue una importante causa de las diferencias en la mortalidad producida por la pandemia. Actualmente, sabemos que la mejor defensa contra la gripe es estar vacunado contra la cepa vírica circulante o haber adquirido protección a través de una infección anterior. Protección que puede ser total o parcial y puede durar veinte años o más. (Stuart Harris, 1985: 166-168). Inmunidad adquirida que, como hemos visto antes, puede actuar de forma contraria, según la edad en la que se contrae la enfermedad (Gagnon, 2013 y 2015). En relación a la pandemia de 1918-19, todo parece indicar que la población mundial era virgen, epidemiológicamente hablando, frente al nuevo virus. Afirmación que se matiza, como hemos visto anteriormente, en el caso de los mayores de 65 años. Sin embargo, su rápida transmisión por todo el globo certifica la novedad del virus para

gran parte de la población. Algunos observadores creyeron detectar entre las tropas del conflicto, que los soldados que padecieron la primera ola se libraron, en gran parte, de la virulencia de la segunda (Ministry of Health: 297; Jordan, 1927: 296-97). Teoría que ha sido también objeto de comprobaciones recientes basadas en análisis estadísticos de la mortalidad y morbilidad en los ejércitos (Chertow et al, 1915: 1-9; Barry et al., 2008: 1427-1434). En el caso de la población civil en España, por ejemplo, la primera ola impactó con gran fuerza en la zona centro, sobre todo en Madrid, y de allí se extendió principalmente hacia el sur. Esta ola mostró predilección por las zonas urbanas, especialmente por la capital y algunas ciudades de Andalucía, y desapareció abruptamente antes de tocar las zonas rurales más aisladas. Por el contrario, la segunda ola sembró de muerte a las provincias del norte del país, mientras que ciudades como Madrid, Sevilla, Málaga y Córdoba, entre otras, fueron relativamente poco castigadas (Echeverri, 1993 y 2003; Chowell et al., 2014).

GRÁFICO 2

Evolución de la pandemia 1918 en Madrid, Barcelona y Álava



Fuente: Chowell et al. (2016).

El caso de la ciudad de Madrid durante la pandemia puede ser un buen ejemplo de los efectos de la primera ola, ya que allí fue excepcionalmente fuerte como se observa en el gráfico 2. Ola primaveral que en Barcelona y Álava fue muy leve, a veces indetectable, como en la mayor parte de los casos estudiados en el mundo. El impacto de la segunda ola en estas provincias, es, por el contrario, explosivo. Sin embargo, la curva de mortalidad en Madrid no es ni aguda ni muy elevada. Es más bien roma y se extiende en el tiempo, solapándose con la tercera ola. Todo parece indicar que la población de Madrid había obtenido importantes defensas inmunológicas durante la primera ola. Es más que probable que si ciudades como Madrid, Málaga o Sevilla no hubieran sufrido un importante impacto durante la primera ola, sus tasas de mortalidad durante la segunda ola hubieran sido muy elevadas¹⁸. No hay que olvidar que en España durante esos años todavía se moría más en las ciudades que en el campo. (Reher, 1986: 39-66; Pérez Moreda et al., 2015: 213-243) De hecho, se encontró una asociación negativa entre provincias que tuvieron mayor mortalidad por gripe durante la primera ola y las que padecieron un mayor impacto de la segunda ola (Echeverri, 1993: 83-102). Esta asociación no se encontró en Chowell et al. (2014: 371) En esta ocasión, solo se pudo explicar el 50% de las divergencias de mortalidad durante la segunda ola/tercera ola, atribuyéndolas principalmente a la latitud, densidad de población y proporción de niños escolarizados.

Una de las claves para averiguar si los que sufrieron la primera ola contaban con una cierta protección inmunológica es conocer la transmisibilidad del virus en cada una de sus apariciones. La contagiosidad de un virus está influida por la magnitud del flujo de los contactos humanos en una sociedad, por las características virales o/y por la inmunidad preexistente. En epidemiología se utiliza el número de reproducción (R_0) que mide el número medio de casos secundarios generados por un primer caso durante el inicio de una epidemia en una población totalmente susceptible. (Chowell, 2009: 1-30). Las estimaciones de transmisibilidad de la gripe de 1918 en investigaciones en Estados Unidos y Europa, establecen un rango de 1,5 a 5,0 personas

18 Madrid tuvo una tasa de exceso de mortalidad por enfermedades respiratorias acumulada durante la pandemia de 47,6; Málaga 33,3; y Sevilla 32,3 por 10.000, las más bajas exceptuando Canarias, mientras que Burgos, Almería y Zamora tuvieron tasas de 169,7, 166,2 y 157,4 por 10.000, respectivamente (Chowell et al., 2014).

infectadas aunque puede ascender a 7,4 cuando se trata de entornos muy cerrados (Oeppen et al., 2010). En general, el virus de 1918 no parece haber tenido una transmisibilidad muy elevada, lejos de la que se produce en otras infecciones, como el sarampión o la tosferina.

Uno de los últimos trabajos sobre la transmisibilidad del virus de 1918 es el realizado en tres ciudades escandinavas. Allí se registraron no solo los datos de mortalidad por ola epidémica, sino también datos de morbilidad, algo bastante excepcional, que además, supone una ventaja a la hora de medir la transmisibilidad. Así, se ha podido comprobar que durante la primera ola la transmisibilidad (R_0 2,2-3,0) fue mayor que durante la de la ola de otoño (1,2-1,4). Los autores afirman que aunque diferencias socioeconómicas estuvieron asociadas a las diferencias de mortalidad durante la pandemia, la inmunidad adquirida durante la primera ola fue posiblemente la causa de que la pandemia de 1918-19 afectara menos a estas tres ciudades escandinavas que a otras regiones (Andreasen et al., 2008: 274-75). Llegando a conclusiones en la misma línea que Mamelund (2018: 308-313, en su investigación sobre la pandemia en Copenhague. En la ciudad de Madrid, el número de reproducción para la primera ola fue 2,97 mientras que en la segunda descendió a 1,8, sugiriendo, de nuevo, la importancia que tuvo la inmunidad que se adquirió durante la primera ola epidémica (Oeppen et al., 2010).

La reticencia a considerar la inmunidad producida por la ola precursora como uno de los factores determinantes de las desigualdades frente a la muerte se ha debido, en parte, a que había dudas si el virus de la ola primaveral era el mismo que el de las siguientes olas. Esta duda ha sido despejada, como hemos visto, por los estudios genéticos del virus que han demostrado que las olas fueron causadas por el mismo virus (Zong-Mei-Sheng et al., 2011).

5. LA INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA EN EL CENTENARIO DE LA PANDEMIA DE GRIPE DE 1918-19

A partir de los años noventa comenzaron a publicarse algunas investigaciones sobre las consecuencias de la pandemia en España. (Echeverri, 1993 y 2003; Trilla et al., 2008; Erkoreka, 2008). En 2014, Chowell y un equipo de investigadores realizaron otro estudio a nivel nacional, aplicando nuevos criterios estadísticos e intentando indagar

sobre las causas determinantes de las desigualdades en la mortalidad provincial observada. Durante todo este período se han multiplicado los estudios sobre la pandemia a nivel regional o local, lo que ha supuesto una información muy valiosa sobre la reacción social, política y sanitaria en provincias o ciudades¹⁹. Actualmente, debemos felicitarlos porque un equipo del Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), dirigido por Diego Ramiro, lleva varios años trabajando sobre las pandemias de gripe de 1889-90 y la de 1918-19 en Madrid. El grupo cuenta con una base de datos de mortalidad muy completa durante las dos grandes pandemias²⁰, además de cartografía de la época. Sobre la epidemia de finales del siglo XIX, se presentó una tesis doctoral (García Ferrero, 2017) en la cual se hace un amplio estudio socio-demográfico desde una perspectiva espacial. Este tipo de enfoque permite aproximarse a las condiciones sociales, económicas y epidemiológicas de la ciudad a nivel de barrios y manzanas para conocer su influencia en la mortalidad final.

El análisis actual sobre el impacto de la llamada gripe española en Madrid comienza a dar resultados muy prometedores. Como hemos visto antes, la ciudad sufrió una primera ola muy intensa, con gran morbilidad y mortalidad moderada pero salió muy bien librada durante la segunda y más virulenta ola. Tanto así, que tiene una de las tasas de exceso de mortalidad acumulativo más bajas del país. Actualmente, la investigadora Laura Cilek (2017 y 2018) estudia la transmisibilidad y difusión geográfica de la pandemia durante las tres olas utilizando registros individuales de defunción desde 1917 hasta 1922 que contienen datos sociales, demográficos y espaciales del difunto. Con ello espera comprender la evolución de la pandemia en Madrid, su transmisión por distritos y barrios y la influencia de los factores socioeconómicos sobre el desenlace de la pandemia entre los distintos grupos sociales.

19 Sin pretender ser exhaustiva, habría que señalar, entre otros muchos, los escritos de Porras (1994, 1997 y 2018), Bernabeu (1991), García-Farria del Corral (1995), Erkoreka (2009) y Rodríguez Ocaña (2010).

20 Para ello han utilizado el Registro Civil, donde se inscriben, entre otros datos, el domicilio, ocupación y la causa de muerte. La segunda fuente es la *Gazeta*. Rica en datos, en este boletín, aparecen las muertes fetales y los producidos durante las primeras 24 horas que no se registraban en el Registro Civil.

El grupo del CSIC antes mencionado, fue el anfitrión de un seminario internacional para conmemorar el centenario de la pandemia de 1918-19 que se celebró en Madrid el 27-29 de noviembre de 2017 titulado “*Pandemias: Reflexiones en el centenario de la Gripe Española de 1918*”²¹. Por una parte, presentaron sus trabajos, investigadores tan prestigiosos como Howard Phillips y Geoffrey Rice, que han dedicado gran parte de sus estudios a conocer cómo se vivió la pandemia entre otros grupos étnicos de población como los maoríes o la población autóctona de Sudáfrica. En esta misma línea temática, tuvimos la oportunidad de conocer el impacto de la pandemia en Uruguay, Madagascar o Surinam. El otro gran bloque del seminario lo constituían los investigadores adscritos al Centro Fogarty, al Instituto Max Plank y a las Universidades de Taiwán, California, Oslo, Suecia y Canadá, que expusieron trabajos más focalizados en la medición estadística de la transmisibilidad y el exceso de mortalidad, la epidemiología, y los factores que contribuyeron a una menor o mayor mortalidad. Epidemiólogos de la Universidad de Taiwán presentaron un estudio sobre la necesidad de establecer un sistema de vigilancia epidemiológica, mientras que Nigeria expuso un estudio sobre la gripe aviar. La importancia de los concurrentes puso en evidencia el creciente interés que existe en esclarecer los aspectos más intrigantes de la Gripe Española.

CONCLUSIÓN

Nuestro conocimiento sobre la evolución y los efectos de la pandemia en amplias partes del mundo ha aumentado considerablemente, gracias al esfuerzo multidisciplinar y a la colaboración entre investigadores. Sin embargo, estamos todavía lejos de conocer la causa o causas de la letalidad de la segunda y tercera ola de la pandemia de 1918. Mortalidad inusitada que algunos han atribuido a la situación de guerra, tal vez olvidando que la pandemia se extendió en áreas muy alejadas de la guerra y que los principales países beligerantes no fueron los más afectados por la pandemia. El análisis genético del virus

21 Organizado por la Unión Internacional para el Estudio Científico de la Población (UISSP), el Instituto de Economía, Geografía y Demografía del CSIC, el Instituto Fogarty del Instituto de Salud Nacional, la Universidad de Castilla la Mancha y el Proyecto LONGPOP.

todavía no es concluyente. No se han encontrado diferencias, por ahora, entre el virus de la primera ola y la segunda/tercera, que puedan explicar las diferencias en virulencia. Las investigaciones sobre la singular incidencia de la mortalidad pandémica sobre el grupo de edad de 20-40 años son más esclarecedoras. Apuntan a que los jóvenes adultos tuvieron una respuesta inmunitaria desajustada, que les provocaba una tormenta de citocinas con resultado de muerte. Según esta hipótesis, la causa de esa reacción fue la memoria inmunológica desarrollada en la primera infancia debido al virus H3NX, posible causante de la pandemia de 1889-90.

En cuanto al origen de la pandemia, la teoría más plausible, sigue siendo su aparición en el medio oeste americano en 1918. Los análisis genéticos del virus, todavía tentativos, apuntan a que fue un virus nuevo, sin mucha circulación anterior. Si es así, es improbable que estuviera circulando en Europa en 1916. Por último, condiciones singulares, tales como el aislamiento epidemiológico, el síndrome de la miseria y la ausencia de estructuras sanitarias explican la extraordinaria mortalidad de ciertos pueblos o etnias. Sin embargo, estando igualmente expuestos a la transmisión del virus, puede afirmarse que en la mayoría de las sociedades, las diferencias en mortalidad acaecidas durante la segunda ola estuvieron determinadas, no solo por las condiciones socioeconómicas sino por la inmunidad adquirida durante la ola precursora. Dos factores que no son tomados mucho en cuenta cuando se preparan los protocolos para cuando sobrevenga la próxima pandemia de gripe.

BIBLIOGRAFÍA

American Journal of Public Health (1918).

ANDREASEN, Viggo, VIBOUD, Cecile and SIMONSEN, Lone (2008): “Epidemiological characterization of the 1918 Influenza Pandemic summer wave in Copenhagen: Implications for pandemic control strategies”, *The Journal of Infectious Diseases*, 197, 2, pp. 270-278.

BARRY, John M., VIBOUD, Cecile and SIMONSEN, Lone (2008): “Cross-protection between successive waves of the 1918-1919 Influenza Pandemic: Epidemiological evidence from US army camps and from Britain”, *The Journal of Infectious Diseases*, 198, 10, pp.1427-1434.

BERNABEU MESTRE, Josep (ed.) (1991): *La ciutat davant le contagi. Alacant i la grip de 1918-1919*, Valencia, Conselleria de Sanitat y Consum, GeneralitatValenciana.

- Boletín mensual de estadística demográfico-sanitaria*, (1915, 1916, 1917, 1918, 1919): Madrid.
- BURNET, Sir M. (1967): *Historia de las enfermedades infecciosas*, Madrid.
- BYERLY, Carol R. (2005): *Fever of War. The Influenza epidemic in the U.S. Army during World War I*, New York, New York University Press.
- CARBONETTI, Adrian (2010): "Historia de una pandemia olvidada: La pandemia de 1918-19 en Argentina", *Desacatos*, 32.
- CHANDRA, Siddharth (2013): "Deaths associated with Influenza Pandemic of 1918-19 Japan", *Emerging Infectious Disease*, 4, pp. 616-624.
- CHERTOW, Daniel S. CAI, Rongman, SUN, Junfeng, GRANTHAM, John, TAUBENBERGER, Jeffrey, MORENS, David (2015): "Influenza circulation in United States Army training camps before and during the 1918 influenza pandemic: Clues to early detection of pandemic viral", *Open Forum Infectious Diseases*, 2, 2, 1, ofv021, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv021>.
- CHOWELL, Gerardo (2009): "The basic reproduction number of infectious diseases", in *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology*, Chapter 1, pp. 1-30. Springer Netherlands.
- CHOWELL, Gerardo, VIBOUD, Cecile, SIMONSEN, Lone, MILLER, M. and ACUÑA-SOTO Rodolfo, (2010): "Mortality patterns associated with the 1918 Influenza Pandemic in Mexico: Evidence for a spring herald wave and lack of preexisting immunity in older populations", *The Journal of Infectious Diseases*, 202, 4, pp. 567-575.
- CHOWELL, Gerardo, Erkoreka, Anton, VIBOUD, Cécile, and ECHEVERRI-DÁVILA, Beatriz (2014): "Spatial-temporal excess mortality patterns of the 1918-19 influenza pandemic in Spain", *BMC Infectious Disease*, 14, p. 371.
- CHOWELL, Gerardo, SIMONSEN, Lone, MILLER, Mark A., ACUÑA-SOTO, Rodolfo, DÍAZ, Juan M., and MARTÍNEZ-MARTÍN, Abel F. (2012): "The 1918-19 Influenza Pandemic in Boyacá, Colombia", *Emerging Infectious Diseases*, 18, 1, pp. 48-56.
- CHOWELL, Gerardo, SIMONSEN, Lone, FLORES, José, MILLER, Mark A. and VIBOUD, Cecile (2014): "Death patterns during the 1918 Influenza Pandemic in Chile", *Emerging Infectious Diseases*, 20, 11, pp. 1803-1811.
- CHOWELL, Gerardo, VIBOUD, Cecile, SIMONSEN, Lone, MILLER, M. L., HURTADO, J., SOTO, G., VARGAS, R., GUZMAN, M. A., ULLOA, M., MUNAYCO, C. V., (2011): "The 1918-1920 influenza pandemic in Peru", *Vaccine*, 29, pp. 821-826.

- CILEK, Laura, CHOWELL, Gerardo, RAMIRO FARIÑAS, Diego, (2018): “Age-specific Excess Mortality Patterns During the 1918-1920 Influenza Pandemic in Madrid, Spain”, *American Journal of Epidemiology*, kwy171, <https://doi.org/10.1093/aje/kwy171>.
- CILEK, Laura, ECHEVERRI DÁVILA, Beatriz and RAMIRO FARIÑAS, Diego (2017): “Four Waves of Spanish Influenza in Madrid: Examining strength and timing differences across space”, Presented at the *International Seminar on Pandemics: Reflections on the Centennial of the 1918 Spanish Influenza Virus*, Madrid, Spain,
- CROSBY, Alfred W. (1976): *Epidemic and Peace 1918*, Greenwood.
- CUENYA MATEOS, Miguel Á. (2010): “Reflexiones en torno a la pandemia de 1918. El caso de la ciudad de Puebla”, *Desacatos*, 32, pp. 145-158.
- ECHEVERRI DÁVILA, Beatriz (1993): *La Gripe Española. La pandemia de 1918-19*, Madrid, CIS/Siglo XXI.
- ECHEVERRI, Beatriz (2003): “Spanish Influenza as seen in Spain”, in PHILLIPS, Howard and KILLINGRAY, David (eds.), *The Spanish Influenza Pandemic of 1918-19. New perspectives*, London, Routledge.
- ERKOREKA, Antón (2006): *La pandemia de Gripe Española en el País Vasco*, Bilbao, Museo de Historia de la Medicina.
- ERKOREKA, Antón (2009): “Origins of the Spanish Influenza pandemic (1918-1920) and its relation to the First World War”, *J Mol Genet Med*, 3, 2, pp. 190-194.
- FROST W. H. (1919): “The epidemiology of Influenza”, *Public Health Reports*, 34, 33, pp. 1823-1837.
- GAGNON, Alain, ACOSTA, J. Enrique, MADRENAS, Joaquín and MILLER, Matthew S. (2015): “Is antigenic sin always “original”? Reexamining the evidence regarding circulation of a human H1 Influenza Virus immediately prior to the 1918 Spanish Flu”, *PLOS Pathogens*, 11, 3, pp. 1004615.
- GAGNON, Alain, MILLER, Matthew, HALLMAN, Stacey A., BOURBEAU, Robert, HERRING, D. Ann, EARN, David J.D. and MADRENAS, Joaquín (2013): “Age specific mortality during the 1918 Influenza Pandemic: Unravelling the mystery of high young adult mortality”, *PLOS ONE*, 8, pp. e69586.
- GARCIA DURÁN, R. (1919): *Memoria descriptiva y datos de la epidemia gripal padecida en la provincia de Valladolid en el año 1918*, Valladolid, Universidad de Valladolid.
- GARCÍA-FARÍA DEL CORRAL, F. (1995): *La epidemia de gripe de 1918 en la provincia de Zamora. Estudio estadístico y social*, Zamora, Diputación de Zamora.

- GARCÍA FERRERO, Sara (2017): *La Gripe de 1889-1990 en Madrid*, Tesis doctoral, Facultad de CCPP y Sociología, Madrid, Universidad Complutense de Madrid.
- GÓMEZ REDONDO, Rosa (1992): *La mortalidad infantil española en España*, Madrid, CIS/Siglo XXI.
- GONZÁLEZ GARCÍA, Alberto (2013): “Avances y tendencias actuales en el estudio de la pandemia de gripe 1918-1919”, *Vínculos de Historia*, 2, pp. 309-330.
- GRANTZ, Kyra H., RANE, Madhura S., SALJE, Henrik, GLASS, Gregory E., SCACHTERIE, Stephan E. and CUMMINGS, Derek A.T. (2016): “Disparities in influenza mortality and transmission related to sociodemographic factors within Chicago in the pandemic of 1918”, *PNAS*, 113, 48, pp. 13839-13844.
- HALL, M. M. (1928): Chapter II: “Inflammatory disease of the respiratory tract (bronchitis, influenza, bronchopneumonia, lobar pneumonia), in SILER, J. F. and IRELAND, M. (eds.), *The medical department of the United States Army*, IX, Communicable Diseases, Washington D.C., US Government Printing Office, pp. 61-169.
- HOCHLING, A. A. (1961): *The Great Epidemic*, Boston.
- JOHNSON, Neil P. and MUELLER, Juergen (2002): “Updating the Accounts: Global Mortality of the 1918-1920 Spanish Influenza Pandemic”, *Bull. Hist. Med.*, 76, pp. 105-115.
- JORDAN, Edwin O. (1927): *Epidemic Influenza, a survey*, Chicago.
- KOBASA D., JONES, S. M., SHINYA, K., et al. (2007): “Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus”, *Nature*, 445, pp. 319-23.
- MAMELUND, Sven-Erik (2018): “The 1918 pandemic morbidity: the first wave hit the poor, the second wave hits the rich”, *Influenza other Respiratory Viruses*, 12, 3, pp. 307-313.
- MCNEILL, William H. (1984): *Plagas y pueblos*, Madrid, S. XXI.
- MINISTRY OF HEALTH (1920): *Report on the Pandemic of Influenza*, London.
- MÜELLER, Juergen (comp.) (2003): “Bibliography”, in PHILLIPS, H., KILLINGRAY, D. *The Spanish Influenza Pandemic of 1918-19*, London, Routledge, pp. 301-352.
- MURRAY, Christopher, LOPEZ, Alan D., CHIN, Brian, FEEHAN, Dennis, HILL, Kenneth, (2006): “Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis”, *The Lancet*, 368, pp. 2211-2217.
- OEPPE, Jim, RAMIRO-FARIÑAS, Diego and GARCÍA FERRERO, Sara (2010): “Estimating Reproduction Numbers for the 1889-90 and 1918-20

- Influenza Pandemics in the city of Madrid”, Seminario *Salud y Ciudades en España, 1880-1940*, Barcelona.
- OLSON, Donald R., SIMONSEN, Lone, EDELSON, Paul J. and MORSE, Stephan S. (2005): “Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City”, *PNAS*, 102, 31, pp. 11059-11063.
- OXFORD, J. S., LAMBKIN, R., SEFTON, A., DANIELS, R., ELLIOT, A., BROWN, R. and GILL, D. (2004): “A hypothesis: the conjunction of soldiers, gas, pigs, ducks, geese and horses in Northern France during the Great War provided the conditions for the emergence of the Spanish influenza pandemic of 1918-19”, *Vaccine*, 23, pp. 940-945.
- PEARL, R. (1919): “Influenza Studies I. On certain statistical aspects of the 1918 epidemic in American cities”, *Public Health Reports*, N°32, Vol. 34:1742-1783
- PÉREZ MOREDA, Vicente, REHER, David S. y SANZ GIMENO, Alberto (2015): *La Conquista de la Salud. Mortalidad y modernización en la España contemporánea*, Madrid, Marcial Pons.
- PHILLIPS, Howard (2014): “The recent wave of “Spanish” Flu Historiography”, *Social History of Medicine*, 27, 4, pp. 780-808.
- PHILLIPS, Howard and KILLINGRAY, David (eds.) (2003): “Introduction”, in *Spanish Influenza Pandemic of 1918-1919: New perspectives*, London, Routledge.
- PORRAS GALLO, M^a Isabel (1991): *Un reto para la sociedad madrileña: la epidemia de gripe de 1918-19*, Madrid, Editorial Complutense.
- PORRAS GALLO, M^a Isabel (2018): “La pandemia de gripe de 1918-1919. El enemigo temido cien años después”, *Revista de Occidente*, 448, pp. 95-106.
- PORRAS GALLO, M^a Isabel (1994): “La lucha contra las enfermedades evitables en España y la pandemia de gripe de 1918-19”, *Dynamis*, 14, pp. 159-184.
- RICARDO, J. (1919): *La Gripe*, Lisboa.
- RICE, Geoffrey W. (2017): *Black Flu 1918. The story of New Zealand’s worst public disaster*, Canterbury, Canterbury University Press.
- RODRÍGUEZ OCAÑA, Esteban (2010): “Barcelona’s influenza: A comparison of the 1898-1899 and the 1918 autumn outbreaks”, in GILES-VERNICK, T. and CRADDOCK, S. (eds.) *Influenza and Public Health*.
- SHANKS, G. Dennis and BRUNDAGE, John F. (2012): “Pathogenic Responses among young adults during the 1918 Influenza Pandemic”, *Emerging Infectious Diseases*, 18, 2.

- SHENG, Z. M., CHERTOW, D. S., AMBRONGGIO X. et al. (2011): "Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1919 influenza pandemic peak", *Proc Nat Acad Sci*, 108, 39, pp. 16416-16421.
- START, Denon and KIRK, Devin (2018): "Population isolation predicts the severity of historical human epidemics", *Global Ecology and Biogeography*.
- STUART-HARRIS, Ch., SCILD, G. C. and OXFORD, J. S. (1985): *Influenza, the viruses and the disease*, Oxford.
- SVEN-REHER, David (1986): "Desarrollo urbano y evolución de la población española, 1787-1930", *Revista Historia Económica*, 4, 1, pp. 39-66
- TAUBENBERGER, Jeffrey K., (2003): "Genetic characterization of the 1918 "Spanish Influenza" virus" in PHILLIPS, H. and KILLINGRAY, D (eds.), *The Spanish Influenza Pandemic of 1918-19*, New Perspectives, London, Routledge.
- TAUBENBERGER, Jeffrey K. and MORENS, David M. (2006): "1918 Influenza: The mother of all pandemics", *Emerging Infectious Diseases*, 12, 1, pp. 15-22.
- TAUBENBERGER, Jeffrey K., BALTIMORE, David, DOHERTY, Peter C., MARKEL, Howard, MORENS, David M., WEBSTER, Robert G., WILSON, Ian A., (2012): "Reconstruction of the 1918 Influenza Virus: Unexpected rewards from the past", *mBio*, 3, 5, pp. 00201-12.
- TAUBENBERGER, Jeffrey K., REID, Alice H., KRAFFT, A. E., BIJWAARD, K. E., FANNING, T. G. (1997): "Initial genetic characterization of the 1918 Spanish Influenza virus", *Science*, 275, pp. 1793-6.
- TRILLA A., TRILLA, G. and DAER, C. (2008): "The 1918 Spanish flu in Spain", *Clin Infect Dis*, 47, 5, pp. 668-673.
- VAUGHAN, W. T. (1921): "Influenza: an epidemiological study", *The American Journal of Hygiene*, Monographic Series, 1.
- VIBOUD, Cecile, GRAIS, Rebecca, LAFONT, Bernard, MILLER, Mark and SIMonsen, Lone, (2005): "Multinational Impact of the 1968 Hong Kong Influenza Pandemic: Evidence for a Smoldering Pandemic" *The Journal of Infectious Disease*, 192, pp. 233-48.
- VIBOUD, Cecile, SIMONSEN, Lone, FUENTES, Rodrigo, FLORES, José, MILLER, Mark (2016): "Global mortality impact of the 1957-1959 influenza pandemic", *The Journal of Infectious Diseases*, 213, pp. 738-745.
- VYNNCKY, E., TRINDALL, A. and MANGTANI. P. (2007): "Estimates of the reproduction number of Spanish Influenza using morbidity data", *Inf J Epidem*, pp. 881-9.
- WEBER, Peter C. and BERGEN, Leo van (2014): "Death from 1918 pandemic influenza during the First World War: a perspective from

- personal and anecdotal evidence”, *Influenza Other Respiratory Diseases*, 5, pp. 538-546.
- Wikipedia contributors. (2018): “Influenza pandemic”. In *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Retrieved 08:20, September 23, 2018, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Influenza_pandemic&oldid=860771384.
- WOROBAY, Michael, GUAN-ZHU, HAN and RAMBAUT, Andrew (2014): “Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, 22, pp. 8107-8112.
- ZONG-MEI SHENG, CHERTOW, D. S., AMBROGGIO, X. McCALL, S., PRZGODKI, R. M., CUNNINGHAM, R. E., MAXIMOVA, O. A., KASH, J. C., MORENS, D. M., TAUBENBERGER, J. K. (2011): “Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 pandemic peak”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 39, pp. 16416-16421.