

A CIEN AÑOS DE LA GRIPE "ESPAÑOLA"

ISABEL A. LÜTHY^{1,2}, VIVIANA RITACCO^{2,3}, ISABEL N. KANTOR²¹Instituto de Biología y Medicina Experimental, IBYME-CONICET, ²Comité de Redacción, Medicina (Buenos Aires),³Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS Carlos G. Malbrán-CONICET, Buenos Aires, Argentina

Resumen La pandemia de gripe "española", de la que se cumplen 100 años, es considerada la más devastadora de la historia. Se estima que afectó a un tercio de la población mundial, y más del 2.5% de los enfermos murieron. Esta pandemia se presentó en dos oleadas principales, en 1918 y 1919, y la morbimortalidad por edades tuvo una curva en W. En general, la muerte no ocurría como consecuencia directa de la gripe, sino por bronconeumonías bacterianas, para las que se carecía de tratamiento. Hubo, además, una mayor mortalidad en enfermos con tuberculosis preexistente con respecto al resto de los afectados de influenza. En Argentina la epidemia también se presentó en dos oleadas principales, con amplias variaciones en la mortalidad por regiones. El tratamiento disponible incluía dieta, antisepsia de garganta, valerianato de quinina, salicilato, codeína para la tos y aceite alcanforado. También se aplicaban primitivas vacunas y sueros anti-neumococos. Con la disponibilidad de la secuencia de ARN completa del genoma del virus de la influenza 1918 ha sido posible ensamblar, mediante genética inversa, partículas virales semejantes a las de la pandemia mortal. El virus reconstituido demostró ser extraordinariamente virulento para ratones. En la actualidad, la vacunación contra la gripe estacional reduce el riesgo de otra pandemia, pero por el momento no puede eliminarlo. El desarrollo de vacunas "universales" contra la gripe, que confieran inmunidad confiable y duradera, podrá evitar en el futuro su propagación mundial.

Palabras clave: gripe española, influenza humana, pandemia de influenza de 1918-19

Abstract *One hundred years after the "Spanish" flu.* The "Spanish" flu pandemic, which occurred a century ago, is considered the most devastating in human history. An estimated one third of world population fell ill with flu and more than 2.5% of them died. The course of the epidemic had two main waves (1918 and 1919) and showed an unusual W-shaped morbidity/mortality distribution. Death was not a direct outcome of flu itself but rather a consequence of secondary bacterial bronchopneumonia, for which antibiotics had not yet been discovered. Pre-existing pulmonary tuberculosis was also accountable for increased flu death rates during the pandemic. As it happened in Europe, in Argentina the epidemic had two main waves, with ample variation in mortality by region. Available treatment at the time included diet, throat antiseptic rinses, low doses of quinine valerianate, salicylates, codeine as a cough suppressant, and camphor oil. Primitive anti-pneumococcal vaccines and immune sera were also applied. Upon the disclosure of the whole RNA sequence of the 1918 influenza virus genome, by means of reverse genetics it was possible to assemble viral particles resembling those of the deadly pandemic. The reconstituted virus proved to be extraordinarily virulent for mice. Current seasonal flu vaccines help to reduce, but not to abolish, the risk of another pandemic. The ongoing development of "universal" vaccines against influenza conferring reliable and long-lasting immunity may prevent its global spread in the future.

Key words: flu, human influenza, 1918-1919 influenza pandemic

Los síntomas de la gripe o influenza ya fueron descritos por Hipócrates hace alrededor de 2400 años. Las epidemias de influenza ocurrieron en Europa desde la Edad Media, a razón de tres o cuatro por siglo¹. Se postula que fue Cristóbal Colón quien trajo la enfermedad a América en su segundo viaje. Tanto el almirante como buena parte de su tripulación desembarcaron en 1493 con síntomas claros de lo que pudo haber sido influenza.

Casi toda la población nativa de las Antillas sucumbió pronto a la epidemia, que probablemente fue potenciada y sostenida en América por la multiplicación de cerdos (¿y gallinas?) introducidos desde Canarias en ese mismo viaje². La primera pandemia de gripe documentada de manera convincente data de 1580; comenzó en Rusia y se expandió a Europa a través de África; a la que siguieron otras durante los siglos XVII y XVIII¹.

La pandemia de gripe "española", de la que se cumplen 100 años, es considerada la más devastadora de la historia. Se estima que un tercio de la población mundial se infectó y más del 2.5% de los enfermos murieron. En cifras absolutas probables: unos 50 millones de personas. El conocimiento que surge de su análisis es relevante

Recibido: 1-III-2018

Aceptado: 16-III-2018

Dirección postal: Isabel A. Lüthy. Vuelta de Obligado 2490, 1428, Buenos Aires, Argentina

e-mail: isabel.luthy@gmail.com

para la prevención y el control de otras epidemias de influenza en el futuro.

La epidemia se presenta en “oleadas”

La primera información oficial de la gripe de 1918 se publicó en España, que no participó en la primera guerra mundial (1914-18) y carecía de censura. El apodo inapropiado que recibió proviene de estos minuciosos registros y de que en esa ocasión la gripe no perdonara siquiera a la familia real española. En Europa, la influenza se propagó rápidamente, probablemente por los movimientos de tropas³. El virus apareció en su forma letal simultáneamente en diversas ciudades de América, Europa, África y Asia. Existen buenas evidencias epidemiológicas de Europa e información genética de EE.UU. que indican que el virus de la influenza ya circulaba en los meses previos a su reconocimiento, en 1917-18. Sin embargo, no hay una explicación plausible de cómo pudo aumentar su letalidad de forma súbita y simultánea en diferentes sitios del mundo⁴.

Tanto la presentación en dos oleadas (1918 y 1919) como la curva en W de la morbimortalidad por edades son propias de la pandemia de 1918 y han motivado variadas interpretaciones⁵. En Europa, y también en EE.UU., la primera onda de la epidemia se extendió desde el verano al otoño boreal de 1918, con alta morbilidad y una mortalidad restringida a edades jóvenes. En la temporada otoño-invierno se presentó una segunda oleada con muy alta mortalidad en niños y adultos jóvenes, y con un ligero ascenso en mayores de 60 años, dando el precitado perfil. En realidad, las ondas epidémicas de la llamada gripe del 18 fueron tres. La última (invierno de 1919) tuvo también altas tasas de enfermedad, pero menos muertes que la segunda ola.

Papel de la inmunidad

Esta menor mortalidad de la tercera ola se ha atribuido a cierta inmunidad protectora adquirida por los que enfermaron en la primera ola, mediada por anticuerpos neutralizantes contra los antígenos virales de superficie, fundamentalmente hemaglutinina (H). Efectivamente, los afectados durante la primera ola, entre ellos enfermeras y médicos, tenían menores chances de morir por la gripe de la segunda ola. Otra observación, muy bien documentada en esta segunda ola, fue que la muerte no ocurría como consecuencia directa de la gripe, sino por bronconeumonías bacterianas, sobre todo en las tropas estacionadas en EE.UU. y en Europa. Y ocurría especialmente en los reclutados más recientes (con menor inmunidad adquirida)⁵. Esto tiene una evidente relación con la guerra, donde los reclutas jóvenes, en condiciones extremas de subsistencia, y en consecuencia con su inmunidad disminuida, enfermaban de influenza, lo que exacerbaba su susceptibilidad a otras infecciones. Entre

estas, las más frecuentes eran las neumonías causadas por gérmenes colonizadores del tracto respiratorio, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. Estas neumonías, para las que no había tratamiento alguno, figuran en los registros como la causa directa de muerte, que acaecía después de una semana del comienzo de la gripe⁵.

Influenza y tuberculosis

En los registros y archivos de Suiza, Holanda, Japón y EE.UU., se comprobó que durante la epidemia hubo mayor mortalidad entre enfermos de tuberculosis pulmonar (TBP) que en el resto de los pacientes de influenza. Las curvas de mortalidad por TBP, entre 1900 y 1937, muestran un fuerte aumento de la mortalidad por TBP en 1918 y 1919, en especial en Japón y Holanda. Curiosamente, este aumento fue seguido por un descenso muy sostenido, nunca antes observado, hasta mediados de la década de los 20, en que se estabilizó (Japón, Holanda) o siguió con una declinación más leve (EE.UU.)⁶⁻⁸. Estos fenómenos se interpretan como debidos al enorme riesgo de influenza grave (y mortal) en jóvenes sujetos a rigurosas condiciones de vida, hacinamiento y, además, enfermos de TBP. La elevada mortalidad de éstos disminuyó las fuentes de contagio, limitó la cadena de transmisión, y modificó por ende la curva epidemiológica de la TBP. Entonces no se contaba con ningún tratamiento efectivo y la disminución de las fuentes de infección por mortalidad jugó un papel decisivo en la evolución de la endemia⁷. Solo se alcanzaría un nuevo descenso agudo, espectacular, en la incidencia y mortalidad de la TB con la introducción de la isoniacida (1952), el tratamiento triple isoniacida-estreptomina-ácido para-aminosalicílico y, muy especialmente, con el uso de la rifampicina en la década de los 60.

La “gripe española” en la Argentina

En 1918 la ciudad de Buenos Aires contaba con un millón y medio de habitantes. En mayo-junio de ese año aparecieron en *La Nación* las primeras noticias sobre la “gripe española”⁹. Emilio Coni ya denunciaba, en noviembre de 1918, que unos 400 000 enfermos de gripe habían sido atendidos en Buenos Aires¹⁰. Los registros del Departamento Nacional de Higiene mostraban que la gripe había pasado de ocasionar el 0.7% de las muertes por afecciones respiratorias en 1917 a ocasionar el 19.1% en 1919, mientras que, en los mismos años, la TBP había causado 26.7% y 19.1% de esas muertes, y otras afecciones broncopulmonares, 29.8 y 28.0%, respectivamente. La gripe había llegado a Buenos Aires desde Europa en los barcos cargados de inmigrantes. Al parecer, el primero en traerla fue el *Demerata*, que partió de Portugal y

recaló en Río de Janeiro (donde la epidemia ya era muy fuerte) antes de llegar a Buenos Aires. El primer caso registrado, un tripulante de ese barco, fue atendido en el Hospital Muñiz¹¹.

Como en Europa, la epidemia se presentó en dos oleadas principales. La primera, ocurrida en la primavera de 1918, provocó 2237 muertes, número no habitual, ya que en la epidemia estacional anterior solo se habían registrado 319. Pero en la segunda oleada, en el invierno 1919, fueron 12 760 las muertes registradas. La gripe afectó más a las provincias pobres del Norte, hacia donde se fue extendiendo, al parecer por tren, desde Buenos Aires. Carbonetti⁹ describe una relación directa entre porcentajes de analfabetos y tasas de mortalidad por gripe en 1919 (Tabla 1). Las áreas del país con menor analfabetismo también tendrían mejores condiciones sanitarias, más médicos y hospitales.

¿Qué medidas se tomaron frente a la epidemia?

La gran epidemia de fiebre amarilla de 1871 había alertado a las autoridades sanitarias de nuestro país. El higienismo era la corriente predominante para el mejoramiento de las condiciones sanitarias en las grandes ciudades, y la ciudad de Buenos Aires era considerada una de las más "higiénicas" del mundo. El municipio contaba con 17 hospitales, además de la Asistencia Pública, en la calle Esmeralda, donde en 1918 se atendieron más de 100 000 personas⁹. Tenía (y tiene) el mejor sistema sanitario, red hospitalaria, y número de médicos por habitantes del país.

En octubre de 1918 se decidió emprender la limpieza del Riachuelo, efectuar exámenes de salud a los inmigrantes que llegaban en barcos procedentes de Europa, e internar en cuarentena en un lazareto en la isla Martín García a aquellos que presentaran síntomas de gripe. Además de evitar reuniones en lugares cerrados, se suspendieron las clases en escuelas primarias y secundarias, se prohibieron los espectáculos públicos, se clausuraron *music halls* y circos. En noviembre se comenzó a derivar los enfermos graves de gripe al Hospital Muñiz, y se profundizó la cuarentena en Martín García. Las medidas, en conjunto, no parecen muy diferentes de las tomadas en 2009, frente a la epidemia de gripe A (H1N1)⁹.

Como prevención se hacían desinfecciones con fenol, cresol (creolina), soluciones de hipoclorito de sodio o de bicloruro de mercurio en lugares públicos, oficinas y tranvías. También se usaba naftalina y sulfato de cobre. Se prohibió escupir en el suelo. Se recomendaba desinfección de boca y garganta con soluciones de agua oxigenada, o con una mezcla de aceite y mentol, que también se usaba en inhalaciones. Pero el antiséptico más popular contra la gripe era el alcanfor, que llegó a escasear seriamente⁹⁻¹¹. La prensa, y hasta los tangos, se ocupaban jocosamente de las precauciones contra la "grippe" (Fig 1 A y B).

El tratamiento incluía dieta, antisepsia de garganta, pequeñas cantidades de valerianato de quinina, salicilato, codeína para la tos y aceite alcanforado. También se aplicaban vacunas anti-neumococos, que eran producidas con células enteras de bacterias muertas de *S. pneumoniae*, en el Instituto Bacteriológico (hoy Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Carlos G. Malbrán), cuyo director era el microbiólogo austriaco Rudolf Kraus. Allí también se producía suero anti-neumococos⁹⁻¹¹. Estas vacunas y sueros fueron muy empleados en todo el mundo, como únicos elementos para la profilaxis y el tratamiento, hasta el advenimiento de las sulfamidas y la penicilina.

Caracterización del virus

Existen tres tipos de virus influenza que afectan humanos: A, B y C. Las infecciones de influenza tipo C causan generalmente una enfermedad respiratoria leve. Los virus A y B causan epidemias estacionales de la enfermedad casi todos los inviernos. De ellos, el tipo A es el más virulento, y se divide en subtipos según la composición de dos proteínas de la superficie viral: la H y la neuroaminidasa (N). Hay 18 subtipos de H y 11 subtipos de N¹². Los antígenos de superficie, H en forma de trímeros y N en forma de tetrámeros, aparecen como espinas (*spikes*) en las Figs. 2A y 2B.

Los virus de influenza A (incluido el de 1918) poseen un genoma formado por ARN de cadena simple y pueden evolucionar por la acumulación de mutaciones seleccionadas (*antigenic drift* o deriva antigénica) o a través del intercambio de segmentos genéticos por recombinación

TABLA 1.- Porcentajes de analfabetos y tasas de mortalidad por gripe en tres áreas de Argentina, 1919

Lugar	Analfabetos %	Tasa de mortalidad (x 10 ⁴ habitantes)
Buenos Aires, ciudad	17.8	4.2
Buenos Aires, provincia	30.8	7.0
Tucumán, provincia	50.7	40.1

H1N1 contemporáneos, el virus de 1918 tenía la capacidad de replicarse en ausencia de tripsina y causar la muerte masiva de ratones y embriones de pollo. También mostró un fenotipo de alto crecimiento en células epiteliales bronquiales humanas^{13, 21, 22}.

Posible origen y evolución del virus

Existe controversia con respecto al origen y la evolución del virus de la gripe de 1918. En el primer trabajo de secuenciación del gen de H, se indica que de todos los H1, el del virus 1918 es el que más se asemeja a sus contrapartes aviarias. Sin embargo, se observó que este gen acumuló suficientes mutaciones no selectivas asociadas a cambios en mamíferos como para ubicarlo consistentemente en la rama (*clade*) mamífera. Hay evidencias que sugieren que el virus 1918 no provino directamente de un virus aviar sino de un número de recombinaciones de virus circulantes en humanos y cerdos incorporadas a un virus aviar introducido a humanos algunos años antes de la pandemia²¹⁻²³.

Se ha descrito que los virus de las pandemias siguientes ocurridas en el siglo XX y en el actual (1957, 1968 y 2009) contienen segmentos derivados del virus “fundador” de 1918¹³. Una posibilidad surgida del estudio de la pandemia de influenza H1N1 de 2009 es que ese virus sea una recombinación de dos linajes de influenza porcina: uno sería un descendiente del virus 1918 en América del Norte, que circuló desde entonces en cerdos, y el otro un virus porcino derivado de la completa adaptación genómica de un virus aviar²⁴.

Mutaciones y virulencia

Aunque la virulencia innata del virus de la influenza de 1918 es poligénica, las proteínas codificadas por el gen de la H y los tres segmentos del complejo de polimerasa juegan un rol muy importante¹³. Se han realizado estudios de virulencia por genética inversa, es decir, la generación de virus infectante a partir de ADN complementario clonado. Estos virus recombinantes altamente virulentos que expresaban la H del virus 1918 fueron capaces de infectar el pulmón en ratones e inducir altos niveles de citoquinas derivadas de macrófagos, que resultaron en infiltración de células inflamatorias y hemorragias graves, características de la enfermedad de la pandemia²⁵.

El análisis filogenético ha propuesto que, como se explicó más arriba, el virus 1918 derivó de un virus aviar que se adaptó a humanos. Las secuencias de las proteínas de polimerasa del virus 1918 difieren solo en 10 aminoácidos de los del virus de la influenza aviar. Por otra parte, se han detectado virus circulantes de tipo aviar H5N1 con 7 de los 10 aminoácidos localizados igualmente que en el de influenza humana. Sin embargo, cuando se compararon

las secuencias, se determinó que los nucleótidos de los genes polimerasa del virus 1918 tienen diferencias mayores que las esperadas, lo que sugiere una distancia mayor en la evolución con respecto a las cepas aviarias. La H reconoce y se une a residuos terminales de ácido siálico en la superficie de la célula huésped. La unión química de estos residuos determina la especificidad de especie. La proteína H del virus 1918 tiene preferencia para unirse al ácido 2,6 siálico (del tracto respiratorio humano), mientras que el virus aviar se une al ácido 2,3 siálico (del tracto entérico de las aves). Todo esto implicaría que el virus aviar H5N1 (de la pandemia aviar de 2004) con algunas mutaciones puede pasar a transmitirse entre humanos (gripe de 1918). Claro que esa capacidad de mutar no significa que las mutantes se establezcan por selección²⁶.

Recapitulando ¿Cuál es el riesgo de una nueva pandemia?

La gripe no es erradicable. Las variantes de las proteínas H y N están en evolución constante. Además, los virus de la gripe tienen etapas zoonóticas, durante las cuales se alojan en hospedadores, mamíferos y aves. En los reservorios animales los virus gripales se recombinan y mutan, y una nueva cepa pandémica puede surgir. La transmisibilidad entre animales y humanos y la capacidad de los genes de los antígenos virales para mutar son las características esenciales de su virulencia. H2N2 causó la gripe asiática en 1957, H3N2 la gripe de Hong Kong en 1968, H5N1 la gripe aviar de 2004, H7N7 tiene un alto potencial zoonótico, y H1N2 es endémico en humanos, cerdos y aves. Cada pandemia de los últimos 100 años siguió al surgimiento de un nuevo antígeno H: H1 en 1918, H2 en 1957, H3 en 1968, H5 en 2004, otro H1 en la epidemia del 2009, y nuevos antígenos –o similares– que surgirán en el futuro. La vacunación contra la gripe estacional ayuda a reducir el riesgo de otra pandemia como la del 18, pero –en conclusión– ese riesgo, por el momento, no puede ser eliminado totalmente²⁶.

Rol de las vacunas

Los virus de la gripe A (H1N1), A (H3N2) y uno o dos virus de la influenza B están incluidos en la vacuna anual contra la influenza. La vacuna contra H1N1 2009 también induce anticuerpos cruzados protectores contra el virus de 1918 en ratones y en humanos^{23, 27}, y tanto la vacunación como la transferencia pasiva de suero humano anti-H1N1 2009 redujo la morbilidad y confirió protección contra el virus 1918 en ratones. Algo positivo: como una alta proporción de la población mundial posee inmunidad adquirida por enfermedad o vacunación contra el virus H1N1 2009, es posible que haya protección cruzada contra el virus de 1918, o alguna de sus posibles futuras mutantes²⁷⁻²⁹.

El conocimiento de la secuencia, la ingeniería reversa del virus de 1918 y los estudios realizados sobre ese virus, sumados a los adelantos médicos y tecnológicos permitieron, cuando ocurrió la pandemia de 2009, una rápida secuenciación y el desarrollo de la vacuna contra esa versión del virus H1N1. También fue posible administrar antibióticos precozmente en las complicaciones, y dirigir la vacunación, escasa en un primer momento, a los adultos jóvenes en lugar de a los adultos mayores que habitualmente reciben la vacunación de gripe estacional.

El blanco de las vacunas de la gripe estacional es la cabeza de la H (Fig. 1C). El dominio globular que forma la cabeza de la H es el sitio de unión del virus a las células humanas. Los anticuerpos generados por la vacunación bloquean estos sitios e impiden la unión²⁸. Los virus de influenza evaden la respuesta inmunitaria adaptable mediante cambios de antigenicidad continuos, lo cual hace necesaria la reformulación y administración anual de las vacunas estacionales contra el virus. Una estrategia innovadora que está siendo evaluada es, en lugar de dirigir las respuestas inmunes a la zona inmuno-dominante de la cabeza de la H, que es altamente variable, dirigirla a la región inmuno-subdominante pero conservada de su tallo (*stalk*) (Fig. 1C). Estas vacunas universales están siendo evaluadas en hurones, animales muy parecidos a los humanos en lo que respecta a la respuesta al virus²⁷. Las vacunas universales contra los virus de influenza protegerían contra todos los tipos de deriva antigénica de los virus estacionales, y eventualmente permitirán prevenir infecciones de gripe zoonótica y, por lo tanto, futuras pandemias^{14, 20}.

Agradecimientos: Al Dr. Juan Antonio Barcat por sus aportes de ilustraciones y sugerencias para la presentación de este trabajo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Influenza virus network. En: <http://www.influenzavirusnet.com/history-of-influenza.html>; consultado febrero 2018.
- Muñoz-Sanz A. La gripe de Cristóbal Colón. Hipótesis sobre una catástrofe ecológica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 326-34.
- Karlsson M, Nilsson T, Pichler S. The impact of the 1918 Spanish flu epidemic on economic performance in Sweden: An investigation into the consequences of an extraordinary mortality shock. *J Health Econ* 2014; 36: 1-19.
- Shanks GD. Insights from unusual aspects of the 1918 influenza pandemic. *Travel Med Infect Dis* 2015; 13: 217-22.
- Shanks GD, Brundage JF. Pathogenic responses among young adults during the 1918 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 201-7.
- Noymer A. The 1918 influenza pandemic hastened the decline of tuberculosis in the United States: An age, period, cohort analysis. *Vaccine* 2011; 29 Suppl 2: B38-41.
- Oei W, Nishiura H. The relationship between tuberculosis and influenza death during the influenza (H1N1) pandemic from 1918-19. *Comput Math Methods Med* 2012; 2012: 124861.
- Zurcher K, Zwahlen M, Ballif M, Rieder HL, Egger M, Fenner L. Influenza pandemics and tuberculosis mortality in 1889 and 1918: Analysis of historical data from Switzerland. *PloS One* 2016; 11: e0162575.
- Carbonetti A. Historia de una epidemia olvidada. La pandemia de gripe española en la Argentina, 1918-1919. *Desacatos* 2010; 32: 159-74.
- Bortz J. 1918: La gripe en Buenos Aires. La sociedad porteña en crisis. *Americana. Rev Est Latinoam (Sevilla)* 2017; 6: 230-61.
- Rivero-Dolores MD, Carbonetti A. La "gripe española" en perspectiva médica: Los brotes de 1918-1919 en la escena científica argentina. *Rev Cienc Salud* 2016; 14: 281-93.
- WHO. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: A WHO memorandum. *Bull WHO* 1980; 58: 585-91.
- Taubenberger JK, Baltimore D, Doherty PC, et al. Reconstruction of the 1918 influenza virus: Unexpected rewards from the past. *MBio* 2012; 3: e00201-12.
- Angeletti D, Yewdell JW. Is it possible to develop a "universal" influenza virus vaccine? Outflanking antibody immunodominance on the road to universal influenza vaccination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 2017: a028852.
- Hayashi T, MacDonald LA, Takimoto T. Influenza A virus protein PA-X contributes to viral growth and suppression of the host antiviral and immune responses. *J Virol* 2015; 89: 6442-52.
- Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 60.
- Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1651-6.
- Zamarin D, Ortigoza MB, Palese P. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice. *J Virol* 2006; 80: 7976-83.
- Reid AH, Fanning TG, Janczewski TA, Taubenberger JK. Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus neuraminidase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6785-90.
- Francis G. The untreatable. *London Review of Books* 2018; 40: 3-6.
- Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80.
- Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437: 889-93.
- Medina RA, Manicassamy B, Stertz S, et al. Pandemic 2009 H1N1 vaccine protects against 1918 Spanish influenza virus. *Nat Commun* 2010; 1: 28.
- Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010; 38 (4 Suppl): e10-20.
- Kobasa D, Takada A, Shinya K, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004; 431: 703-7.
- Anónimo. The 1918 flu virus is resurrected. *Nature* 2005; 437: 794-5.
- Nachbagauer R, Liu WC, Choi A, et al. A universal influenza virus vaccine candidate confers protection against pandemic H1N1 infection in preclinical ferret studies. *NPJ Vaccines* 2017; 2: 26.
- Stadlbauer D, Nachbagauer R, Meade P, Krammer F. Universal influenza virus vaccines: What can we learn from the human immune response following exposure to H7 subtype viruses? *Front Med* 2017; 11: 471-79.
- Harris AK, Meyerson JR, Matsuoka Y, et al. Structure and accessibility of HA trimers on intact 2009 H1N1 pandemic influenza virus to stem region-specific neutralizing antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4592-7.