

# Les pandèmies de grip

Cristina Andrés Vergés, Narcís Saubi Roca, Maria Piñana Moro, Alejandra González-Sánchez i Andrés Antón Pagarolas

Unitat de Virus Respiratoris, Secció de Virologia, Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto Carlos III, Madrid

Correspondència: Andrés Antón Pagarolas. Unitat de Virus Respiratoris, Secció de Virologia, Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. Adreça electrònica: *andres.anton@vallhebron.cat*.

DOI: 10.2436/20.1501.02.227

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 16/04/2024

Acceptat: 16/04/2024

## Resum

La grip és una malaltia amb una alta morbimortalitat associada, causada pels virus de la grip. Aquests virus es caracteritzen per tenir una gran capacitat evolutiva, tant per mutacions puntuals com per intercanvi dels segments genètics. Són els virus de la grip A amb una nova composició genòmica, per un o més esdeveniments de reordenament, que presenten unes característiques antigèniques davant les quals la població humana és susceptible, i amb capacitat per a la seva transmissió entre persones de forma eficient, els que podem considerar com a virus amb potencial pandèmic. Des de 1918, hi ha hagut fins a quatre pandèmies, causades per virus de la grip diferents i amb una capacitat de disseminació i de gravetat variables, a vegades molt condicionades per factors del medi, a més de les característiques del virus. Tenint en compte que els virus pandèmics, en tots els casos, han tingut un origen zoonòtic, és imperatiu treballar per a una vigilància global en els animals, les persones i el medi natural per a la seva detecció precoç.

**Paraules clau:** virus de la grip, pandèmia, reordenament, mutació, virulència.

## Influenza pandemics

### Abstract

Influenza is associated with high morbidity and mortality and is caused by influenza viruses. These viruses are characterized by a high rate of evolution, either through point mutations or the exchange of genetic segments. Influenza A viruses with a new genetic composition due to one or more reassortment events, with antigenic characteristics to which the human population is susceptible and with the capacity for efficient human-to-human transmission, can be considered viruses with pandemic potential. Since 1918, there have been four pandemics caused by different influenza viruses, with varying degrees of transmissibility and severity, sometimes strongly influenced by environmental factors in addition to viral characteristics. Given that all pandemic viruses have been of zoonotic origin, it is imperative to work towards global surveillance in animals, humans and the natural environment for their early detection.

**Keywords:** influenza viruses, pandemic, reassortment, mutations, virulence.

## 1. Què és la grip?

La grip és una malaltia respiratòria infecciosa causada pels virus de la grip. Les infeccions pels virus de la grip poden implicar des d'una manca de símptomes (infecció asimptomàtica) o la presència de símptomes lleus, tals com mal de cap, febre, tos, mal de coll, dolor muscular i articular, fins a una pneumònia greu que pot ser una amenaça per a la vida. En algunes persones vulnerables, com són les persones majors de seixanta-cinc anys, els nens més petits i les persones amb determinades comorbiditats, incloent-hi les dones gestants, la infecció pels virus de la grip pot ser causa de malaltia greu, perquè la infecció viral pot derivar en complicacions. I és que aquesta gravetat pot ser deguda únicament al virus de la grip, a altres infeccions que es produeixen en una persona ja vulnerable per la disminució de les defenses (sobreinfeccions bacterianes) o a la descompensació de malalties cròniques, com són una insuficiència cardíaca congestiva, l'asma o la diabetis (ECDC, 2017).

## 2. Què són els virus de la grip?

Els virus de la grip són embolcallats, amb un genoma compost de vuit segments d'ARN monocatenari de polaritat negativa que codifiquen les diferents proteïnes virals. Aquests virus, membres de la família Orthomyxoviridae, es poden classificar en tres tipus (A, B o C), per diferències en les propietats genètiques i antigèniques. També hi ha evidència d'un quart tipus (D), per al qual no s'han descrit casos d'infecció en humans. Pel que fa als virus de la grip A, es divideixen en diferents subtipus, d'acord amb la classificació de les dues glicoproteïnes ancorades a l'embolcall del virus, l'haemaglutinina (HA) i la neuraminidasa (NA). Fins a l'actualitat, s'han identificat setze subtipus d'HA classificats en dos grans grups segons la comparació de seqüències i característiques estructurals (grup 1: H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13 i H16; grup 2: H3, H4, H14, H7, H15 i H10), i nou subtipus d'NA (N1-N9). Recentment, altres dos subtipus d'HA i NA van ser descrits (H17N10 i H18N11). En canvi, els virus de la grip B no es classifiquen en subtipus, sinó en dos llinatges antigènicament diferents, B/Victoria i

B/Yamagata, igual que els virus de la grip C, que es classifiquen en altres sis llinatges genètics, però sense diferències antigèniques (Ortiz de Lejarazu Leonardo, 2019).

Els virus de la grip tenen una distribució mundial. Els virus de la grip A i B causen epidèmies estacionals anuals de grip durant els mesos d'hivern en els països de clima temperat, tant de l'hemisferi nord com de l'hemisferi sud, mentre que els virus de la grip C semblen ser causa de malaltia lleu en humans de forma esporàdica, sense causar epidèmies. D'altra banda, a més de les epidèmies anuals, els virus de la grip A són els únics que potencialment són causants de pandèmies, aspecte que es desenvolupa en la present revisió (Krammer *et al.*, 2018).

## 3. Mecanismes d'evolució dels virus de la grip

El fet que els virus de la grip tinguin un genoma amb una naturalesa ARN i una estructura segmentada els confereix una gran flexibilitat genètica i evolutiva. A través de diferents mecanismes evolutius, són capaços d'adquirir una gran diversitat genètica que els permet

l'adaptació a diferents pressions selectives com són la immunitat de la població, adquirida per vacunació o exposició natural prèvia, o el tractament amb fàrmacs antivirals, o bé els permet, amb petits canvis en el seu tropisme, infectar nous teixits o transmetre's a nous hostes.

El principal mecanisme evolutiu dels virus de la grip, i que es dona amb més freqüència, és l'adquisició continuada i de forma aleatòria de mutacions puntuals al llarg de tot el seu genoma, tant en regions que codifiquen proteïnes estructurals com no estructurals, que és conseqüència de la manca de capacitat de l'ARN-polimerasa ARN-dependent viral per a corregir els errors que es van acumulant durant la replicació viral dins de la cèl·lula infectada. Si aquestes mutacions aminoacídiques en la proteïna no són deletèries, és a dir, no suposen cap desavantatge per a la viabilitat o l'eficàcia biològica del virus o, encara millor, suposen un avantatge biològic enfront de les diferents pressions selectives, aquestes mutacions seran possiblement fixades en les noves poblacions virals. Aquest procés evolutiu s'anomena *deriva genètica* (*genetic drift*).

Quan aquestes mutacions dels virus de la grip alteren les proteïnes del seu embolcall, principalment l'HA, i en molt menor grau l'NA, poden ser motiu de canvis en les característiques antigèniques, i per això és un mecanisme d'evasió de la protecció del nostre sistema immunitari, adquirida per infecció natural prèvia o per vacunació. Aquestes noves variants antigèniques, que escapen d'aquesta resposta immune poblacional, seran seleccionades positivament i podran arribar a circular de forma predominant a la població. Aquest fenomen es coneix com a *deriva antigènica* (*antigenic drift*) i és el principal motor de les epidèmies anuals de grip.

D'altra banda, si aquestes mutacions aleatòries i puntuals afecten les regions que codifiquen les proteïnes del virus, que són a més diàna per a alguns antivirals, com és la proteïna NA, poden aleshores alterar la seva sensibilitat als fàrmacs antivirals i associar aquest canvi a un major o menor grau de resistència (World Health Organization, 2017).

A part d'aquesta deriva genètica, els virus de la grip també tenen altres mecanismes evolutius, com ara el reordenament genètic dels segments virals d'ARN que componen el genoma (canvi antigènic o *antigenic shift*), que pot passar quan dos virus diferents coinfecten la mateixa cèl·lula, amb la qual cosa es crea un virus amb una combinació única de segments. Aquest mecanisme només es pot donar entre

virus que pertanyen al mateix tipus gripal, del tipus A o del tipus B, però no entre virus de tipus diferents, ja que tenen una organització del genoma molt diferent. Tot i que aquest mecanisme clàssicament s'ha associat a les pandèmies, és molt més freqüent del que ens pensem durant les epidèmies anuals. Per a detectar virus amb aquests reordenaments, només necessitem que hi hagi l'oportunitat que diferents virus d'un mateix tipus cocirculin amb una incidència poblacional prou elevada per a afavorir aquestes coinfeccions, i, d'altra banda, mantenir uns graus elevats de vigilància per a tenir prou sensibilitat per a la detecció d'aquestes variants, que a vegades circulen amb una prevalença molt baixa.

A diferència dels virus de la grip B, que majoritàriament tenen com a hoste principal l'ésser humà, quan parlem de pandèmies ens referim només a virus de la grip A, que tenen com a hostes principals les aus aquàtiques salvatges. És en aquests hostes principals on podem trobar la majoria de reordenaments genètics possibles, fruit de la combinació gairebé infinita de segments virals, i afavorits tant per l'ambient aquàtic en què viuen, que preserva la viabilitat dels virus mentre es transmeten d'individu a individu, com per la infecció pràcticament asimptomàtica que no perjudica l'hoste. El fet que moltes d'aquestes aus siguin migratòries afavoreix la dispersió d'aquests virus portadors de reordenaments. Ja sigui per aquestes aus o, també, per la participació d'altres hostes intermediaris, com ara els porcs, que actuen com a pont per a l'adaptació viral afavorint el salt d'espècie dels virus de la grip aviària de les aus als mamífers (i també als humans), el virus resultant tindrà potencial per a ser causa d'una pandèmia si la població humana no té una immunitat preexistent com a protecció i si aquests virus poden transmetre's de persona a persona de forma eficient. Tot i que els virus de la grip es troben en constant evolució amb els canvis puntuals que han adquirit per deriva genètica, afortunadament aquests reordenaments genètics, que són característica essencial de qualsevol virus amb potencial pandèmic, solen ocórrer amb molta menys freqüència.

#### 4. Epidèmies anuals i pandèmies de grip

Les epidèmies anuals de virus de la grip A i B són, durant els mesos d'hivern, una de les principals causes de malalties respiratòries en humans i que poden fins i tot causar la mort. La majoria dels casos greus els trobem en pa-

cients en els dos extrems de la vida o en pacients d'alt risc, ja de per si vulnerables, tal com s'ha dit anteriorment. Els virus epidèmics en circulació, generalment, s'han anat introduint en les diferents pandèmies de grip que han anat ocorrent, en les quals el virus pandèmic primer es propaga molt ràpidament a la resta del món en diverses onades a causa de la falta d'immunitat preexistent de la població, al mateix temps que es va adaptant a l'ésser humà, i més tard persisteix per aquest maquillatge evolutiu per deriva antigènica que li permet escapar de la resposta immunitària de la població. Així, per exemple, els virus A(H3N2) i A(H1N1)pdm09, que actualment cocirculen de forma estacional entre els humans, juntament amb els virus de la grip B, van ésser introduïts durant les pandèmies de 1968 i 2009, respectivament, com es descriu més avall (SIVIC, 2022).

En l'actualitat, sabem que les pandèmies de grip estan causades per virus de la grip A, procedents d'un reservori animal, que normalment no es poden transmetre als éssers humans, però que, degut a l'adquisició de mutacions d'adaptació, es converteixen en virus que són capaços d'infectar les persones fàcilment i propagar-se de persona a persona d'una manera eficient i sostinguda. Aquests virus pandèmics apareixen cada 10-50 anys i no poden ser aturats per la memòria immunògena adquirida enfront dels virus de la grip estacionals a què estem exposats anualment o dels virus dels quals ens vacunem.

En general, una pandèmia està associada a una major morbiditat i mortalitat que una epidèmia, degut a un major nombre de casos d'infecció. Tot i així, no tothom està en igual risc d'emmalaltir en una pandèmia per diverses raons: per una banda, per una possible protecció parcial preexistent adquirida per exposicions prèvies a virus amb certes similituds antigèniques amb el virus pandèmic i, per l'altra, per la possibilitat de majors complicacions derivades de condicions de l'hoste, com comorbiditats, embaràs o edat avançada.

#### 5. Pandèmies històriques

Encara que quan parlem de pandèmies tothom fa referència al desastre sense precedents de la pandèmia de grip espanyola de 1918-1919, els humans han experimentat pandèmies anteriors de grip des de temps immemorials. Ja els escrits grecs del 412 aC descriuen el que els historiadors mèdics creuen que podria haver estat un brot de grip. Però, les principals epidèmies de grip i pandèmies s'han produït

almenys des de l'edat mitjana. Des de 1510, sembla que hi ha hagut catorze pandèmies de grip a intervals irregulars. Hi ha acord general que un brot del 1580 representa la primera pandèmia de grip, que cal destacar per la seva extensió o la seva aparent virulència, i que la soca va emergir aquell estiu a Àsia, i es va estendre per rutes terrestres cap a Àsia Menor i el nord d'Àfrica abans de moure's a través d'Europa i Amèrica del Nord. La primera referència a la «grip» en la literatura científica va aparèixer el 1650, i a partir d'aquesta data la història de les pandèmies està documentada de manera més fiable. La primera pandèmia del segle XVIII va començar a la primavera de 1729 a Rússia, i es va estendre per Europa durant els sis mesos següents i per tot el món durant els tres anys següents. Igual que amb pandèmies més recents, el brot es va produir en múltiples onades, amb una major morbi-mortalitat associada en etapes posteriors. La segona pandèmia d'aquell segle sembla haver començat a la Xina a la tardor de 1781 i es va estendre per Rússia i Europa durant un període de vuit mesos, amb una taxa d'atac particularment alta entre els adults joves, encara que no va ser massa virulenta. La gran pandèmia del segle XIX va començar l'hivern de 1830 a la Xina, a la qual es va associar una gravetat similar a la de la pandèmia de grip espanyola de 1918, i es va estendre pel sud-est asiàtic, Rússia, Europa i Amèrica del Nord durant el 1831. Prèviament a la gran pandèmia de 1918, l'hivern de 1889 va ocórrer una pandèmia causada per un virus de la grip A(H3N8), amb el seu origen a Bukharà (Uzbekistan), des d'on es va estendre per Rússia i Finlàndia durant el mes d'octubre de 1889 i, per ferrocarril i mar, per Europa, Amèrica del Nord i la resta del món. La morbiditat d'aquesta pandèmia, que va durar fins a 1893, va ser elevada i va afectar entre el 40-70 % de la població, amb una taxa estimada de letalitat en el rang del 0,1 % al 0,28 %, fet que va causar la mort de prop d'un milió de persones a tot el món, especialment entre les persones d'edat avançada i amb malalties de base. Aquesta pandèmia es va propagar a un ritme més ràpid que les anteriors, i pot proporcionar el primer indici de la propagació accelerada de malalties emergents com a resultat dels avenços en la tecnologia del transport que van conduir a un increment de la mobilitat humana (Ortiz de Lejarazu Leonardo, 2019; Saunders-Hastings i Krewski, 2016; Taubenberger i Morens, 2020).

Encara hi ha una incertesa considerable sobre quan i on han sorgit les pandèmies de

grip en els darrers quatre-cents anys. Val la pena assenyalar, però, que en cadascuna de les deu pandèmies en què es disposa de dades sobre l'emergència s'han identificat com a punt probable d'origen la Xina, Rússia o, més àmpliament, Àsia. Els estudiosos tendeixen a donar un interval estimat bastant consistent de 10-50 anys entre pandèmies de grip, el qual és una finestra molt àmplia, però que suggereix que les pandèmies es produeixen amb una irregularitat que impedeix predir amb precisió la seva emergència (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Però, parlar de pandèmies causades per virus de la grip abans de la pandèmia de 1918 és difícil per la manca de mostres biològiques que ens permetrien detectar i caracteritzar el virus causant. No va ser fins al 1931 i el 1933, que es van aïllar per primera vegada el virus de la grip d'origen porcí i humà (A/Puerto Rico/8/1394), respectivament. A més, els estudis serològics en la dècada de 1930 van suggerir per primera vegada que el virus porcí «clàssic» de la dècada de 1930 i el virus pandèmic de 1918 estaven estretament relacionats antigènica. I, fins l'arribada de les tècniques moleculars, com la reacció en cadena de la polimerasa (coneguda com a PCR) i la genètica inversa als anys vuitanta, no es va poder reconstruir el virus de la pandèmia de grip de 1918 a partir de mostres biològiques, així com els virus causants de les diverses pandèmies a partir del segle XX. Ja en el segle XX, a més de la pandèmia de 1918, de la qual parlarem amb més detall, s'han produït altres pandèmies significatives, com la de la grip asiàtica de 1957, la grip de Hong Kong de 1968 i, més recentment, la de la grip porcina de 2009 (H1N1), que seran breument descrites a continuació (Lina, 2008).

### 5.1. Pandèmia de 1918 (H1N1) o grip espanyola

La pandèmia de la grip de 1918, coincident amb el final de la Primera Guerra Mundial i que va durar fins al 1920, també desafortunadament coneguda com la *grip espanyola*, va ser particularment devastadora, amb estimacions que suggereixen que va causar malalties simptomàtiques en aproximadament un terç de la població mundial, amb evidència que un percentatge significatiu havia estat infectada asimptomàticament o subclínicament, i va causar la mort de 50 a 100 milions de persones arreu del món, el que representava un 3-5 % de la població mundial (Taubenberger i Morens, 2020). La mortalitat va ser alta en persones menors de 5 anys i majors de 65 anys, tal com

era d'esperar, però amb un pic de mortalitat addicional en persones de 20 a 40 anys que va ser la característica epidemiològica de la pandèmia de 1918. Per una banda, l'augment desproporcionat de la freqüència de pneumònies bacterianes secundàries en adults joves sans podria ser una manifestació addicional de la patogenicitat viral relacionada amb respostes immunitàries diferencials de l'hoste (tempesta de citocines). I, per altra banda, la disminució de la mortalitat en la gent gran, nascuda abans de la gran epidèmia de grip de 1889, es podria atribuir a una immunitat preexistent que els conferia una protecció parcial deguda a l'exposició durant el segle XIX als virus prevalents de la grip A que contenien una HA del grup 1, antigènica similar a la HA (H1) del virus de 1918. Mentrestant, els adults joves, nascuts més tard, només s'havien exposat a virus de la grip A(H3N8), amb una HA del grup 2, antigènica diferent al virus de la grip de 1918 (Taubenberger i Morens, 2020). Sense vacuna per a protegir contra la infecció per grip i sense antibiòtics per a tractar les infeccions bacterianes secundàries que poden associar-se a la infecció per grip, sense tecnologia mèdica i sense proves diagnòstiques per a la confirmació dels casos, els esforços de control a tot el món es van limitar a intervencions no farmacèutiques com l'aïllament, la quarantena, una bona higiene personal, l'ús de desinfectants i les limitacions de reunions públiques, que es van aplicar de manera desigual.

Tot i que el virus de la grip de 1918 va causar desenes de milions de morts a tot el món, la gran majoria dels infectats tenien una malaltia típica autolimitada indistingible de la grip clínica d'avui dia i es van recuperar ràpidament. La patologia causada per la infecció viral es va caracteritzar per una pronunciada infiltració de neutròfils en espais d'aire pulmonar i per una major expressió gènica de l'hoste associada amb una activació robusta de les respostes proinflamàtories (inclosa l'expressió elevada de citocines, quimiocines i reactius de resposta de fase aguda, juntament amb la supressió de respostes antivirals) que condueixen a una potent activació de les cèl·lules immunitàries, respostes a la mort cel·lular, dany oxidatiu i una major gravetat de la malaltia, conegut aquest fenomen com a tempesta de citocines. Aquest dany tissular de l'epiteli respiratori és un entorn afavoridor d'aquestes infeccions bacterianes secundàries, i per aquesta raó moltes de les morts van ser a conseqüència de broncopneumònies bacterianes secundàries (Taubenberger i Morens, 2020).

Tot i això, encara que es desconeix de quin hoste va emergir aquest virus, no està clar si el virus es va transmetre directament dels ocells als humans o hi va haver algun hoste intermediari involucrat (Taubenberger, 2006). Sembla que tots els segments virals van evolucionar en paral·lel, possiblement en un mateix hoste no identificat, i resulta altament improbable, per raons epidemiològiques i biològiques, que un virus amb aquesta naturalesa virulenta inherent pogués haver circulat àmpliament en humans molt abans de 1918. Se suggereix que l'ancestre del virus de 1918 va infectar els humans en algun moment entre 1900 i 1915, abans d'arribar a ser causa d'aquesta pandèmia de 1918. Malauradament, els virus de la grip que circulaven abans de la pandèmia de 1918 en poblacions d'aus i de mamífers no estan disponibles per al seu estudi, i no hi ha semblança genètica amb els virus detectats entre 1917 i l'actualitat.

La pandèmia de 1918 es va distribuir en tres onades pandèmiques en quasi tots els països, durant la primavera de 1918, durant la tardor d'aquell mateix any i durant l'hivern de 1918-1919. La segona onada pandèmica va ser la que es va considerar més virulenta i mortal, en la qual es van documentar el 64% de les morts (Poel *et al.*, 2006) i per a la qual es van poder descriure, dècades més tard, canvis en el genoma del virus causal, als quals es podria associar aquest fenotip més virulent. Se sospita de dues regions que podrien haver estat l'origen de la primera onada de la pandèmia al març de 1918, però aquest detall ha estat objecte d'incertesa i debat. Per una banda, el virus es podria haver originat a la província de Canton (la Xina) i després haver arribat als Estats Units, a causa de la immigració massiva de la població xinesa a Amèrica del Nord (Reid *et al.*, 2002). D'altra banda, el virus podria haver sorgit directament als Estats Units, amb els primers casos descrits en campaments militars, i de forma posterior haver-se dispersat arreu del món, per mitjà del desplaçament de tropes militars a Europa amb persones ja infectades (Niall, 2002). Si bé en les pandèmies anteriors la dispersió viral es va veure afavorida principalment per rutes comercials i línies de comunicació, la propagació del virus en el 1918 es va accelerar pel context militar en què es va desenvolupar, com és el moviment de tropes entre països i continents. A més, la guerra de trinxeres a Europa proporcionava condicions ideals (sanejament deficient, amuntegament i serveis de salut limitats) per a facilitar la transmissió de malalties (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Quan parlem de grip, la progressió a malaltia greu és un procés multifactorial que involucra factors virals, de l'hoste i bacterians. I quan ens referim al virus, la reconstrucció del genoma i l'anàlisi de les seqüències del virus causant de la pandèmia de 1918 han permès veure que aquest virus A(H1N1) presentava similituds amb virus de la grip aviària, amb algunes signatures genètiques que s'han associat més tard amb l'adaptació dels virus a replicar en mamífers, com ara alteracions en el domini d'unió al receptor HA (aminoàcids E187, Q189 i G222) i en el complex viral de la polimerasa (aminoàcid K627 en PB2). Aquests marcadors genètics en els gens *HA* i de la subunitat de la polimerasa PB1 del virus probablement van tenir un paper en la seva infectivitat i virulència.

Un dels majors determinants de la patogenicitat dels virus de la grip és la seva especificitat per al receptor cel·lular (Niall, 2002; Reid *et al.*, 2002; Taubenberger, 2006; Poel *et al.*, 2006). Una de les principals diferències dels virus aviaris en comparació amb els humans és el tropisme de l'HA envers la naturalesa del receptor cel·lular. Els virus de la grip reconeixen com a receptor cel·lular els receptors conformats per una molècula d'àcid siàlic (*N*-acetilneuramínic, SA) unida a glicoconjugats per enllaços  $\alpha$ -2,3 o  $\alpha$ -2,6, molt present en molts tipus cel·lulars, tant en hostes humans com animals (Couceiro *et al.*, 1993). La glicoproteïna HA viral té una especificitat preferencial per receptors d'àcid siàlic amb enllaços  $\alpha$ -2,3 o  $\alpha$ -2,6 i, si tenim en compte que en el tracte respiratori superior dels éssers humans predominen els receptors amb enllaços  $\alpha$ -2,6 (receptors humans), mentre que els  $\alpha$ -2,3 els trobem preferentment en l'epiteli digestiu de les aus (receptors aviaris) i, en menor quantitat, en el tracte respiratori inferior dels éssers humans (aquest tropisme és un determinant d'espècies), això també explicaria la baixa infectivitat per als humans d'algunes soques aviàries, però associades a una elevada patogenicitat (Böttcher-Friebertshäuser *et al.*, 2014). Com hem dit, les seqüències dels virus A(H1N1) de víctimes mortals de la pandèmia de 1918 presentaven una HA amb tropisme tant envers els receptors aviaris com envers els receptors humans gràcies a un marcador genètic clau (G222) en el lloc d'unió al receptor de l'HA (Patrono *et al.*, 2022), juntament amb altres canvis característics en d'altres proteïnes virals que li conferien aquesta millor adaptació i propagació. Per exemple, alguns canvis es localitzaven en les proteïnes de la polimerasa del virus que,

tot i ser molt similars als virus aviaris, presentaven certs residus en posicions clau (K627 en PB2 i S375 en PB1) que s'han associat amb el canvi d'hoste del virus de la grip A, que podrien millorar la seva replicació en cèl·lules humanes i que, actualment, es troben en els virus A(H5N1) circulants (García-Sastre i Whitley, 2006; Taubenberger, 2006).

Els virus A(H1N1) introduïts en la pandèmia de 1918 van estar circulant en humans fins a la pandèmia de 1957, moment en què van ésser substituïts pels virus de la grip A(H2N2), però van seguir circulant en població porcina com a reservoris, fins que el 1977 van reemergir de nou en humans i van continuar en circulació fins a la pandèmia de 2009. El fet que el virus de la grip de 1918 pogués infectar els porcs va permetre que el virus divergis en dos llinatges virals independents, humà i porcí, els quals van evolucionar a diferents ritmes fins a la pandèmia de 2009, moment en què el descendent adaptat a humans va ser substituït pel virus A(H1N1)pdm09, que contenia segments del virus A(H1N1) que havia estat circulant enzoòticament en porcs (Smith *et al.*, 2009). Aquest mecanisme de desplaçament i substitució de virus previs es pot associar a l'elevada taxa d'atac del nou virus en una població naïf pel que fa a immunitat, fet que permet la seva dispersió i transmissió de forma eficient (Longini *et al.*, 2005).

A més, el virus de la grip A de 1918 es va convertir en un «virus fundador», ja que totes les pandèmies posteriors de grip han estat causades per virus descendents del virus de 1918, perquè alguns dels seus segments estaven en la composició genòmica única resultat del reordenament genètic amb altres virus de la grip A circulants en aus aquàtiques o en població porcina.

## 5.2. Pandèmia de 1957 (H2N2) o grip asiàtica

Passats quaranta anys des de la pandèmia de 1918, en què H1N1 era l'únic subtipus de grip en circulació, hi va haver la segona pandèmia de grip del segle xx, l'anomenada *grip asiàtica*, al mes de febrer de 1957. El seu nom venia donat per la primera emergència del virus a la província xinesa de Yunnan, que ràpidament es va dispersar arreu del país, amb mig milió de persones infectades fins al mes de març de 1957. Aquesta pandèmia va tenir tres onades pandèmiques: la primera en els mesos de primavera-estiu de 1957, amb una incidència relativament baixa; la segona, més greu que la primera, en els primers mesos de 1958, i la tercera durant

l'hivern de 1958. Es creu que la propagació del virus fora del continent asiàtic va ser facilitada pels desplaçaments aeris i marítims des del continent asiàtic a Amèrica del Nord, i d'aquesta manera, en menys de nou mesos, el virus es va disseminar arreu del món, encara que amb un impacte menor en comparació a la pandèmia de 1918, ja que s'estima que va causar un nombre de morts d'entre un i dos milions a tot el món (Cox i Subbarao, 2000).

La mortaldat va ser proporcionadament més elevada en les darreres dues onades pandèmiques, i va afectar preferentment les persones d'edat més avançada. Igual que amb la grip espanyola, la corba de mortalitat es va desplaçar cap a grups d'edat més joves, fet que suggereix una immunitat preexistent en grups més grans (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Al ser una nova variant del virus de la grip, els viròlegs la van classificar inicialment com a A2, ja que presentava diferències evidents respecte al virus de 1918, i no es va poder classificar com a A(H2N2) fins més endavant (*Bull. Org. Mond. Santé*, 1959; Cox i Subbarao, 2000). L'emergència inicial del virus no està del tot desxifrada, però sembla que va tenir l'origen en un reordenament de segments entre el virus A(H1N1) humà (virus estacional) i un virus A(H2N2) aviari, amb el porc com a hoste intermediari (Scholtissek, 1994). Una vegada aquest nou virus A(H2N2) es va introduir a la població, va comportar la desaparició del virus A(H1N1) en població humana introduït a la pandèmia de 1918 (Longini *et al.*, 2005).

La menor mortalitat observada en comparació a la pandèmia de 1918, especialment en la població major de 80 anys d'edat, segurament també va ser gràcies al fet que durant la pandèmia es va implementar la producció d'una vacuna enfront de la grip pandèmica, vacuna que va ser desenvolupada en paral·lel per múltiples investigadors durant la dècada de 1930 i principis de 1940. A més, aquesta pandèmia va ser la primera amb sistemes globals de vigilància i amb les capacitats de laboratori per a estudiar-la. De totes maneres, el desenvolupament i la distribució de vacunes van ser lents i limitats, fet que va obligar a una prioritització en l'assignació de vacunes a les persones d'alt risc i al personal essencial, una estratègia d'assignació que s'utilitza habitualment avui (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

### 5.3. Pandèmia de 1968 (H3N2) o grip de Hong Kong

La tercera pandèmia del segle xx va ser l'anomenada *grip de Hong Kong*, causada pel virus

A(H3N2), que va emergir el 1968 en aquesta ciutat i es va dispersar ràpidament a la resta del continent asiàtic, i després a Rússia, Europa i Amèrica, dibuixant dues onades pandèmiques. La grip de Hong Kong va ser el primer virus a mostrar una propagació accelerada a causa dels extensos viatges aeris.

Com en pandèmies anteriors, es tractava d'un nou virus, amb altes capacitats de transmissió i propagació entre la població humana, que havia emergit de forma similar al virus A(H2N2) de la pandèmia de 1957, fruit del reordenament entre el virus de la grip A(H2N2) estacional, en aquell moment circulant en població humana, i un virus de la grip H3Nx aviària (Scholtissek, 1994); això explicaria el baix impacte de la pandèmia en termes de mortalitat (va causar entre 500.000 i 2 milions de morts a tot el món, de manera similar a la grip asiàtica), tot i ser altament transmissible i presentar unes taxes d'infektivitat molt elevades. Les taxes més altes de letalitat es van reportar entre els nens, mentre que per a les poblacions de major edat la mortalitat va ser menor, segurament deguda a la immunitat preexistent a l'antigen neuraminidasa (N2), la mateixa que la de la soca de grip A(H2N2) circulant anteriorment. Les mesures de control de la infecció van emfatitzar una combinació de vacunació, hospitalització per a casos complicats i antibiòtics per a tractar la pneumònia secundària (bacteriana), encara que en la majoria de països les vacunes no van estar disponibles fins després que la pandèmia hagués tocat sostre. La introducció d'aquest nou virus A(H3N2) va comportar l'extinció del virus previ (H2N2), i els seus descendents encara els podem codetectar en humans junt amb altres virus de la grip (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

### 5.4. Pseudopandèmia de 1977 (H1N1) o grip russa

El 1977, el virus A(H1N1) va ressorgir per primera vegada des d'abans de la pandèmia de 1957 per causar una «pseudopandèmia» coneguda com a *grip russa*, que va tenir el seu origen a la ciutat soviètica de Sant Petersburg, i que es va estendre per l'antiga Unió Soviètica, Hong Kong i la Xina. No es va estendre prou àmpliament com per produir una pandèmia, segurament perquè el virus era similar al que va precedir la pandèmia de grip A(H2N2) de vint anys abans. Diverses anàlisis genètiques van permetre identificar el virus com a idèntic al que havia estat circulant abans de la pandèmia de 1957, i es creu que pot haver-hi dues explicacions a aquest fenomen: que provingués d'un

laboratori per accident, o bé que hagués sobreviscut en el permafrost (Kilbourne, 2006).

Va afectar desproporcionadament els nascuts després de 1957, al no tenir una immunitat preexistent per no haver tingut contacte previ amb el virus A(H1N1) des de la seva desaparició el 1957, però no va provocar un augment significatiu de la malaltia i la mort.

Aquesta reintroducció del subtipus A(H1N1) va suposar la primera vegada que dos subtipus diferents de grip van començar a cocircular de forma persistent, ja que el virus A(H3N2), introduït a la pandèmia de 1968, no va ser desplaçat. Aquest fet va justificar el desenvolupament de vacunes trivalents de la grip, dirigides a virus subtipus H1 i H3 i a virus de la grip B.

### 5.5. Pandèmia de 2009 (H1N1pdm09)

La pandèmia de 2009 (H1N1pdm09) va ser l'última causada pels virus de la grip A, i la primera del segle XXI, que va emergir durant l'abril de 2009 a Mèxic, i que ràpidament es va estendre globalment per mitjà de l'eficient transmissió persona a persona (Garten *et al.*, 2009). Com ja hem dit abans, aquest virus de la grip A(H1N1) pandèmic de 2009 (H1N1pdm09) era antigènica molt diferent de l'anterior virus de la grip A(H1N1) estacional que circulava en humans fins a 1957, que va ser reintroduït el 1977, i al qual va acabar desplaçant. També, aquest virus A(H1N1) pdm09 era genèticament similar als virus A(H1N1) que circulaven en porcs, i que eren descendents dels virus de la grip de la pandèmia de 1918 (Smith *et al.*, 2009). Pel seu origen, tant geogràfic o en referència a l'hoste d'on va emergir, aquesta pandèmia se la va anomenar *grip mexicana* o *grip porcina*, entre d'altres noms (Girard *et al.*, 2010). Al juny de 2009, l'OMS va declarar una pandèmia mundial de grip com a conseqüència del nombre elevat de països que reportaven casos confirmats de grip. L'abast del comerç mundial i els viatges van permetre que la grip porcina s'estengués tan àmpliament en sis setmanes com ho havien fet pandèmies passades en sis mesos (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Igual que amb les pandèmies del segle xx, aquesta pandèmia de 2009 va ocórrer en diferents onades pandèmiques, encara que de forma variable geogràficament. A Europa, el patró general va ser d'una onada inicial, generalment suau, a la primavera i principis d'estiu de 2009, que va remetre a mesura que avançava l'estiu, només per ressorgir amb la reobertura de les escoles i produir una segona onada

més extrema. La mortalitat real associada a la grip va ser d'entre 151.700 i 575.400 morts. Un cop més, la pandèmia va donar lloc a un canvi en la mortalitat cap a poblacions més joves, i va afectar principalment nens, adults joves i dones embarassades. La resposta a la pandèmia de 2009, particularment a Amèrica del Nord i Europa, va demostrar un nivell de preparació significativament millorat en relació amb pandèmies passades, resultat dels esforços de preparació per a emergències catalitzats pel brot anterior de SARS-CoV de 2002-2003 i els temors persistents al voltant de la grip aviària A(H5N1) com a potencials causants d'una nova pandèmia. Els esforços de contenció van emprar una combinació d'intervencions farmacèutiques, amb l'ús tant de la vacunació com dels antivirals, i no farmacèutiques. L'OMS va declarar oficialment acabada la pandèmia l'agost de 2010 (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Actualment, encara es desconeix quan i on es van produir els esdeveniments de reordenament genètic responsables de l'aparició del virus de la grip A(H1N1)pdm09, causant d'aquesta pandèmia. Els estudis moleculars ja disponibles en aquell moment van permetre demostrar que la pandèmia estava causada per un virus gripal conseqüència del triple reordenament de segments entre dos llinatges de grip que feia anys que circulaven en porcs. Les anàlisis filogenètiques a partir de la seqüenciació completa del genoma dels primers aïllaments als Estats Units demostren que aquest subtipus gripal conté sis segments (PB2, PB1, PA, HA, NP i NS) similars als del virus de la grip porcina clàssica que encara avui circula en aquests animals als Estats Units, mentre que els gens *NA* i *M* estan estretament relacionats amb els virus de la grip A porcina del llinatge euroasiàtic. Però cal tenir present que el virus de la grip porcina clàssica dels Estats Units és ja fruit d'un triple reordenament de segments entre el virus de la grip A porcina clàssica, el virus de la grip A(H1N1) aviària i el virus de la grip A(H3N2) estacional (Smith *et al.*, 2009).

Aquest virus A(H1N1)pdm09, que va desplaçar el virus de la grip A(H1N1) reintroduït el 1977, es manté en l'actualitat en cocirculació amb el virus de la grip A(H3N2) de la pandèmia de 1968.

## 6. El virus de la grip aviària A(H5N1) i el seu potencial pandèmic

Fins a l'actualitat, els virus de la grip A subtipus H1, H2 i H3 són els únics coneguts que

han causat pandèmies en humans, i la primera pregunta és per quin virus de la grip estarà causada la propera pandèmia. Fins ara el nombre d'infeccions zoonòtiques humanes per virus de la grip d'origen porcí o aviari, amb subtipus específics, com els virus A(H5N1) i A(H7N9) de les aus, i els A(H3N2) dels porcs, és de moment reduït i limitat a àrees geogràfiques específiques, i sempre amb una transmissió limitada de persona a persona.

Dels reservoris aviaris, els virus HPAI H5Nx i H7N9 han demostrat la seva capacitat per a infectar humans i causar malalties greus i sovint mortals. No obstant això, tot i que el virus de la grip A subtipus H7N9 ha estat considerat, des de 2013, com el virus de la grip aviària amb més potencial pandèmic, a causa de la seva gran afinitat amb el receptor cel·lular humà en comparació amb els virus de la grip A subtipus H5Nx, ara l'atenció s'ha centrat en aquest darrer subtipus.

El 1997, un virus de la grip aviària A(H5N1) va demostrar per primera vegada la seva capacitat d'infectar humans després de causar brots de malalties en aus a Hong Kong (la Xina). Encara que circulen en aus des de llavors, des del 2021 els virus de la grip A subtipus H5Nx, i que pertanyen al clade 2.3.4.4b, considerats d'alta patogenicitat per a les aus (HPAI, de l'anglès *highly pathogenic avian influenza*), han causat els brots més importants en aus salvatges i de granja mai no observats a Europa i a altres continents. Aquests subtipus A(H5Nx) han sorgit a partir dels virus que circulaven anteriorment i s'han estès a través d'aus migratòries a moltes parts d'Àfrica, d'Àsia i d'Europa, i posteriorment al continent americà. La capacitat més gran de disseminació que tenen es deu a la persistència en l'entorn i a la transmissió entre aus salvatges i domèstiques en ambdós sentits. Els brots de grip aviària d'alta patogenicitat A (HPAI) a Euràsia i el nord d'Àfrica són la principal càrrega de malaltia gripal en els animals, cosa que suposa una gran mortalitat i grans pèrdues econòmiques (Krammer *et al.*, 2018).

Aquest primer cas d'infecció humana de 1997 va despertar el temor d'una altra pandèmia, però, no obstant això, en els vint anys transcorreguts des de la seva aparició, els virus de la grip A(H5Nx), encara que poden infectar clarament les persones i causar malalties greus, no han aconseguit una transmissió substancial entre humans. Això pot ser degut al fet que el virus s'uneix i es replica a les cèl·lules de l'epiteli del tracte respiratori inferior per aquesta major afinitat pels receptors aviaris presents,

encara que poc abundants, en el tracte respiratori inferior, a diferència de la majoria de virus de la grip estacionals, que s'adhereixen i es repliquen a les vies respiratòries superiors (Gilbertson i Subbarao, 2023).

La nostra preocupació actual recau en els casos esporàdics d'A(H5Nx) de diferents espècies de mamífers que s'han infectat i que s'han associat amb esdeveniments de mortaldat massiva. També s'han detectat casos humans de forma aïllada, però sempre després d'un contacte prolongat i estret amb aus infectades malaltes o mortes. Però el més important és que, segons els estudis de caracterització genètica per seqüenciació d'aquests virus detectats en mamífers i humans, tot i que mantenen una preferència per unir-se als receptors aviaris, ja s'han seleccionat en alguns casos mutacions d'adaptació a aquests nous hostes, la qual cosa és un senyal d'alerta. Hem de tenir molt presents dos estudis molt controvertits publicats el 2012 (Herfst *et al.*, 2012; Imai *et al.*, 2012), basats en la selecció *in vitro* de virus de grip aviària, en els quals es va demostrar que amb unes poques mutacions forçades es podia seleccionar un virus capaç de transmetre's eficientment entre mamífers, mantenint la seva virulència excepcional.

Ja que el control dels virus A(H5Nx) entre les aus de granja és essencial per a reduir el risc d'infecció humana i per a prevenir o reduir la greu càrrega econòmica d'aquests brots, i donada la persistència d'aquests virus en el medi natural, és necessari el compromís per part dels països i de les autoritats sanitàries animals i humanes per a una vigilància global (una sola salut, *one health*).

L'altra pregunta és si la gravetat de la pròxima pandèmia podria ser similar a la de 1918 en els temps moderns, però des de llavors s'han fet avenços considerables en les àrees de tecnologia sanitària, vigilància de malalties, atenció mèdica, antivirals enfront al virus i antibiòtics per a tractar les infeccions bacterianes secundàries, vacunes i plans de resposta enfront de les pandèmies, així com també avenços socials, que reduirien el seu impacte.

## 7. En conclusió

Les diferents pandèmies, per lleus que siguin, són un recordatori de l'amenaça persistent de la propagació global de malalties emergents. Hi ha risc que alguns dels virus zoonòtics es converteixin en el proper virus pandèmic, per mitjà de l'evolució natural del virus. I com més temps estigui en els reservoris animals, més potencial hi ha d'emergència d'un virus amb

potencial pandèmic. Malgrat els avenços científics, encara no som capaços de predir quan i on apareixeran les properes pandèmies, per quins subtipus virals seran causades o quines propietats patogèniques mostraran. No cal ser

alarmista, però malgrat que ara es considera que el risc de pandèmia és baix, hem de mantenir-nos vigilants. La millora de la vigilància del virus de la grip, especialment en la interfície animal-humà, és crucial, encara que

actualment no tenim el coneixement per a identificar virus zoonòtics amb potencial pandèmic abans de la seva aparició. Per dir-ho d'una forma simple, els virus de la grip són intrínsecament impredecibles.

## Bibliografia

- BÖTTCHER-FRIEBERTSHÄUSER, E. [et al.] (2014). «The hemagglutinin: A determinant of pathogenicity». *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* [en línia], 385: 3-34. <[https://doi.org/10.1007/82\\_2014\\_384](https://doi.org/10.1007/82_2014_384)>.
- Bull. Org. Mond. Santé (1959), 20: 183508.
- COUCEIRO, J. N. [et al.] (1993). «Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity». *Virus Res.*, 29 (2): 155-165.
- COX, N. J.; SUBBARAO, K. (2000). «Global epidemiology of influenza: Past and present». *Annu. Rev. Med.* [en línia], 51: 407-421. <<https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.407>>.
- ECDC = EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Pandemic influenza* [en línia]. <<https://www.ecdc.europa.eu/en/pandemic-influenza>>.
- (2017). *Questions and answers on influenza pandemics* [en línia]. <<https://www.ecdc.europa.eu/en/pandemic-influenza/facts/questions-and-answers>> [Consulta: 2 abril 2024].
- GARCÍA-SASTRE, A.; WHITLEY, R. J. (2006). «Lessons learned from reconstructing the 1918 influenza pandemic». *J. Infect. Dis.* [en línia], 194, supl. 2: S127-132. <<https://doi.org/10.1086/507546>>.
- GARTEN, R. J. [et al.] (2009). «Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans». *Science* [en línia], 325 (5937): 197-201. <<https://doi.org/10.1126/science.1176225>>.
- GILBERTSON, B.; SUBBARAO, K. (2023). «What have we learned by resurrecting the 1918 influenza virus?». *Annu. Rev. Virol.* [en línia], 10 (1): 25-47. <<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-111821-104408>>.
- GIRARD, M. P. [et al.] (2010). «The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review». *Vaccine* [en línia], 28 (31): 4895-4902. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.031>>.
- HERFST, S. [et al.] (2012). «Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets». *Science* [en línia], 336 (6088): 1534-1541. <<https://doi.org/10.1126/science.1213362>>.
- IMAI, M. [et al.] (2012). «Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets». *Nature* [en línia], 486 (7403): 420-428. <<https://doi.org/10.1038/nature10831>>.
- KILBOURNE, E. D. (2006). «Influenza pandemics of the 20th century». *Emerg. Infect. Dis.* [en línia], 12 (1): 9-14. <<https://doi.org/10.3201/eid1201.051254>>.
- KRAMMER, F. [et al.] (2018). «Influenza». *Nat. Rev. Dis. Primers*, 4 (1): 3. <<https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>>.
- LINA, B. (2008). «History of influenza pandemics». A: RAOULT, D.; DRANCOURT, M. (ed.). *Paleomicrobiology: Past human infections*. Berlín; Heidelberg: Springer.
- LONGINI, I. M. [et al.] (2005). «Containing pandemic influenza at the source». *Science* [en línia], 309 (5737): 1083-1087. <<https://doi.org/10.1126/science.1115717>>.
- NIALL, P. A. S.; MUELLER, J. (2002). «Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza epidemic». *Bull. Hist. Med.*, 76: 105-115.
- ORTIZ DE LEJARAZU LEONARDO, R. (2019). *Los virus de la gripe: Pandemias, epidemias y vacunas*. Amazing Books.
- PATRONO, L. V. [et al.] (2022). «Archival influenza virus genomes from Europe reveal genomic variability during the 1918 pandemic». *Nat. Commun.* [en línia], 13 (1): 2314. <<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29614-9>>.
- POEL, W. H. van der [et al.] (2006). «Public health awareness of emerging zoonotic viruses of bats: A European perspective». *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 6 (4): 315-324. <<https://doi.org/10.1089/vbz.2006.6.315>>.
- REID, A. H. [et al.] (2002). «Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus matrix gene segment». *J. Virol.*, 76 (21): 10717-10723.
- SAUNDERS-HASTINGS, P. R.; KREWSKI, D. (2016). «Reviewing the history of pandemic influenza: Understanding patterns of emergence and transmission». *Pathogens* [en línia], 5 (4). <<https://doi.org/10.3390/pathogens5040066>>.
- SCHOLTISSEK, C. (1994). «Source for influenza pandemics». *Eur. J. Epidemiol.*, 10 (4): 455-458.
- SISTEMA D'INFORMACIÓ PER A LA VIGILÀNCIA D'INFECCIONS A CATALUNYA (SIVIC) (2022). «Atenció Primària - Vigilància sindròmica» [en línia]. <[https://sivic.salut.gencat.cat/ira\\_ap](https://sivic.salut.gencat.cat/ira_ap)>.
- SMITH, G. J. D. [et al.] (2009). «Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic». *Nature* [en línia], 459 (7250): 1122-1125. <<https://doi.org/10.1038/nature08182>>.
- TAUBENBERGER, J. K. (2006). «The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus». *Proc. Am. Philos. Soc.*, 150 (1): 86-112.
- TAUBENBERGER, J. K.; MORENS, D. M. (2020). «The 1918 Influenza pandemic and its legacy». *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* [en línia], 10 (10). <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038695>>.
- US CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Pandemic flu* [en línia]. <<https://www.cdc.gov/pandemic-flu/index.html>>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2023). *Summary of neuraminidase (NA) amino acid substitutions assessed for their effects on inhibition by neuraminidase inhibitors (NAIs)* [en línia]. <[https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-\(na\)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-\(nais\)](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-(na)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-(nais))> [Consulta: 1 octubre 2023].