

# Relatos históricos

SECCIÓN A CARGO DE VIVIANA G. BOLOGNA<sup>a</sup>, DOMINGO CIALZETA<sup>b</sup> Y MÓNICA GARCÍA BARTHE<sup>c</sup>

## LA PESTE BUBÓNICA: DESAFÍO QUE NOS ACOMPAÑA DESDE EL NEOLÍTICO HASTA LA ACTUALIDAD

MARISA TURCO<sup>d</sup>

*El ingenio, el conocimiento y la organización pueden alterar, más no cancelar, la vulnerabilidad de la humanidad a la invasión de formas parasitarias de vida. Las enfermedades infecciosas han precedido al hombre, durarán tanto como la propia humanidad y seguirán siendo como hasta la actualidad uno de los determinantes fundamentales de la historia humana.*

WH Mc. Neil en *Pestes y Pueblos*, 1976

La peste bubónica es una enfermedad aún no erradicada y ligada a la pobreza y a veces olvidada. Actualmente se la considera una enfermedad reemergente.<sup>1</sup> El brote más reciente comenzó a fines del 2020 en la República Democrática del Congo y continúa hasta el presente.

Esta enfermedad recibió a lo largo del tiempo distintos nombres: peste, peste bubónica, peste neumónica, peste septicémica, muerte negra, peste negra o peste menor. Se trata de una enfermedad bacteriana zoonótica grave, causada por el bacilo Gram negativo *Yersinia pestis* (Yp). A partir de su primer aislamiento en 1890 recibió distintos nombres: *Bacterium pestis*, *Bacillus pestis*, *Pesticeilla pestis*, *Pasteurella pestis* hasta que en 1967 se la nombra *Yersinia pestis* que es como se la conoce actualmente.<sup>2</sup> Previamente Loghem fue quien en 1944 nombra al género como *Yersinia* en honor a Yersin.<sup>3</sup> Las formas de presentación clínica van a

depender del huésped y del modo de contagio: se presenta en su inicio como una gripe, luego un único o múltiples bubones\*, ampollas hemorrágicas en la piel y a veces acompañada de tos con esputos hemoptoicos.

La infección en humanos generalmente es letal si no se aplica tratamiento antibiótico. La transmisión en la mayoría de los casos ocurre por la picadura de pulgas infectadas. Otras formas de transmisión, menos frecuentes, incluyen: mordeduras de animales enfermos, en lugares hacinados con escasa ventilación a través de las microgotas de Fluggë, con la ingesta de alimentos contaminados y por fómites. No solo el hombre es vulnerable a ser infectado por esta bacteria sino también diversos mamíferos, fundamentalmente roedores salvajes. El medio propicio para la diseminación de esta enfermedad son las zonas carenciadas, de extrema pobreza, habitadas por ratas.

### La bacteria y su clínica

El género *Yersinia* posee 19 especies de las cuales 3 causan enfermedad en humanos: *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*.<sup>2</sup> La primera es responsable de la peste y las dos últimas causan enfermedad diarreica leve en humanos. Yp es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo, psicrófilo+ que pertenece a

a. Ex farmacéutica de planta. HNRG.

b. Médico pediatra. Jefe de Sección Clínica, departamento de Urgencia, HNRG. Sección de Adolescencia, HNRG.

c. Psicóloga de guardia. HNRG.

d. Bioquímica de planta, HNRG.

\* Buba o bubón: Ganglio linfático con notable aumento de tamaño, lo que permite detectarlo en la exploración física. En general, se localiza en la ingle y está asociado a enfermedades como la sífilis y el linfogranuloma venéreo. Es característico de la peste bubónica en cualquier grupo ganglionar superficial (ingle, axila).



la familia *Enterobacteriaceae*. Puede sobrevivir y permanecer por largos períodos de tiempo en la tierra húmeda y también dentro de vacuolas de amebas de vida libre gracias a que es capaz de inhibir las enzimas digestivas presentes en las mismas. Se han hallado 300 especies de mamíferos y 3 especies de aves silvestre que pueden ser reservorios de Yp, las cuales pueden enfermar o no.<sup>4</sup>

Por otro lado, si bien puede causar la muerte de colonias enteras de roedores y conejos salvajes, también puede provocar casos esporádicos en otros tipos de animales salvajes y domésticos. Las pulgas de estos animales pueden ser vectores más o menos efectivos en la transmisión de la enfermedad. La pulga del ratón oriental *Xenopsylla cheopis* es uno de los vectores más efectivos. La propagación de la peste se basa en un equilibrio ecológico de al menos cuatro especies diferentes entre: Yp, humanos, ratas y pulgas.

La peste es una enfermedad grave que puede causar el 20-50 % de muerte en los individuos que no son tratados oportunamente con antibióticos adecuados. Se conocen tres tipos principales de presentación clínica: bubónica, septicémica y neumónica. Posee un complejo conjunto de factores de virulencia: proteínas de membrana externa (Yops), una proteasa de amplio espectro (Pla) y sistemas captadores de Fe que juegan un papel importante en evadir el sistema inmune de los humanos permitiéndole multiplicarse sin restricciones dentro de los nódulos linfáticos (bubónica) y en los pulmones (neumónica). Estas proteínas, al igual que el antígeno capsular F1, son inmunogénicas y se las aprovecha en algunos métodos de diagnóstico rápido.<sup>5,6</sup>

La identificación a nivel de especie de Yp requería, hasta no hace mucho tiempo, de múltiples pruebas bioquímicas cuyo resultado final podía demandar varios días.

Actualmente la identificación es mucho más rápida gracias a las técnicas de proteómica y/o genómica, las cuales revolucionaron asombrosamente la microbiología en los últimos años.<sup>7,8</sup> Sin embargo, el primer paso previo a la identificación, continúa siendo el cultivo de este microorganismo en agares específicos, con el objetivo de obtener colonias puras y a partir de allí realizar la identificación y eventualmente la sensibilidad antibiótica.

Estas técnicas que emplean medios de cultivo muy artesanales, son fundamentales para comenzar la identificación no solo de Yp sino de la mayoría de las bacterias conocidas. Las mismas fueron

mejorando a lo largo del tiempo, sin embargo, conservan el mismo fundamento que idearon los padres de la microbiología Luis Pasteur y Roberto Koch en el siglo XIX.

Los estudios de genómica y proteómica han avanzado increíblemente en el conocimiento de este microorganismo, pero aún los investigadores tienen varios enigmas por resolver. Uno de los principales es tratar de resolver cómo Yp pasa de estados enzoóticos con períodos de latencia a estados epizoóticos con gran multiplicación del bacilo en el hospedador y transmisión por el vector.

La academia Nacional de Ciencias de USA publicó en 2013 un artículo acerca de las variaciones históricas de la tasa de mutación de Yp. Este estudio fue realizado en su mayoría por investigadores chinos. En el mismo se analizaron 133 genomas de Yp de distintos orígenes. Observaron que Yp evolucionó con limitada diversidad genética y además que los linajes que infectaron al humano en brotes del siglo XXI ya existían en la Pandemia de Justiniano.<sup>9</sup>

### Breve historia de las pandemias

El bacilo de la peste -o más precisamente secuencias de ADN características del mismo- fueron hallados en poblaciones del neolítico empleando técnicas de biología molecular.<sup>3</sup>

No obstante, la primera referencia a la peste pudo haber estado en el Libro de Samuel en la Biblia, donde se menciona que los filisteos fueron afligidos por Dios con un brote de tumores en la ingle.<sup>9</sup>

Un registro concreto, donde predominó la forma neumónica, aconteció en el mediterráneo en el siglo VI d. C. y fue conocido con el nombre de **Peste de Justiniano**, que era el nombre del emperador bizantino de esa época. La misma ocasionó la muerte de al menos el 20 % de la población de Asia, Europa y África. Como toda pandemia tuvo importantes efectos históricos, sociales, políticos y económicos que contribuyeron al declive del Imperio Romano, produciendo devastadores efectos en toda la región del Mediterráneo.

El investigador David Keys asevera que “la propagación de la epidemia estaba relacionada, entre otras situaciones tales como los cambios climáticos ocurridos en los años 535-536”. Estos por un lado estimularon la multiplicación de Yp y por otro deterioraron la salud de la población. Fue un período sombrío y frío en el hemisferio norte lo que provocó una rápida expansión de la epidemia. La

multiplicación de Yp en el estómago de la pulga se ve favorecida con temperaturas por debajo de los 27,5 °C que sería la que ocurría en el este y centro de África durante ese período. Al mismo tiempo, debido al cambio climático la agricultura se vio severamente afectada, por la hambruna producida en la población provocando aún más la diseminación de la epidemia.

La **segunda gran pandemia** llamada **Muerte Negra** comenzó alrededor del año 1330 y continuó a lo largo de muchos años con brotes y remisiones hasta 1665 que ocurre la gran peste de Londres.

Durante el siglo XIV algunas poblaciones europeas se redujeron a la mitad debido a las muertes por peste bubónica y como consecuencia la economía se vio fuertemente afectada, ya que produjo transformaciones sociales como la caída de la mano de obra de agricultores disponibles para el trabajo en el campo, cuyos propietarios debieron arrendar sus tierras o bien pagar salarios a los agricultores para que las trabajaran, situación que condujo al colapso definitivo del sistema feudal.

Los biólogos Michel Drancourt, Oliver Dufour y Didier Raoult junto a arqueólogos e historiadores comenzaron en 1998 estudios para identificar el agente causal de la Peste Negra. Más tarde en 2016, los realizados en la universidad de McMaster en Canadá logran reconstruir el genoma completo de Yp a partir de restos dentales correspondientes a cadáveres de la época.

Sin embargo, a pesar de los diversos trabajos que utilizan técnicas moleculares y demuestran la presencia de genoma de Yp, hay historiadores y epidemiólogos que sostienen que la misma habría sido provocada por otro microorganismo y se fundamentan en que el principal hospedador (ratones) y el vector (pulgas) no existían o eran escasos en esa época.<sup>9</sup>

La **tercera pandemia** se originó hacia fines del siglo XVIII en Yunnan en el sur de China donde se sucedieron varios brotes. Desde allí pasa a Canton y luego a Hong Kong, distribuyéndose por todo el mundo fundamentalmente a través de los barcos a vapor y llegando incluso a Buenos Aires.

Otro brote importante de peste neumónica ocurrió en Rusia en las costas del río Volga y llegó a Europa en 1896, cuando dos marineros provenientes de Bombay mueren en un barco anclado en el puerto de Londres. Estos dos casos movilizaron a las autoridades sanitarias europeas a tra-

tar de estudiar el origen de los brotes y a celebrar encuentros para discutir medidas preventivas a fin de controlar y erradicar la peste.

Una de las primeras medidas asumidas fue controlar los barcos que llegaban a los puertos, buscando indicios de la enfermedad, hecho que se completaba también con una declaración de salud firmada. La investigación continuaba interrogando a los contactos con individuos o ratas enfermas o la comprobación de la presencia de ratas que hubieran muerto por causas desconocidas. Otras medidas consistían en controles también en los puertos de arribo. Se impartieron medidas sanitarias complejas que eran aplicadas a todos los viajeros que provenían de áreas infectadas, llegaron por mar o por tierra.

Tal vez las medidas higiénicas que se impartieron, determinaron que, en Europa, si bien se sucedieron varios brotes, estos involucraron a un número menor de individuos con respecto al continente Asiático. La mayoría de los brotes en Europa se desarrollaron por peste neumónica, muchos intuían, en ese momento, que el contagio podía ocurrir por contacto cercano, desconociendo por ese entonces que la bacteria podía ser transportada por microgotas de persona a persona. Debido a esto, las autoridades sanitarias determinaron que los funerales se celebrarían al aire libre y los contactos debían ser aislados.

En resumen, las medidas higiénicas que se impartieron fueron aislar los contactos, prohibir las reuniones y aumentar las medidas de higiene que incluían embolsar y sumergir ratas en gasolina para matar las pulgas que transportaban en su piel. También se desarrollaron sistemas de distribución de agua segura. Ya en el Siglo XX se comenzó a usar DDT (Dicloro difenil tricloroetano) descubierto en 1939 por el científico suizo Paul Hermann Muller, Premio Nobel 1948 con el que se combatió a pulgas, piojos y garrapatas. Todo esto más la ausencia de reservorios salvajes hicieron que la peste desapareciera de Europa.<sup>10</sup>

Un hecho contundente de efectividad en el control de la peste se constata cuando al ser introducida en los Estados Unidos de América en el año 1900 a través de un barco infectado con roedores proveniente de Oriente, el Dr. Rupper Blue (1865-1948), funcionario de Salud Pública de San Francisco, pudo evitar que la epidemia se diseminara por otros estados de USA.<sup>3</sup>

En Argentina entre los años 1912 y 1919, se considera que en particular los pueblos del inte-



rior no estuvieron exentos de la influencia de la peste bubónica.

### Identificación del agente etiológico

Alexandre Emil Jean Yersin nació en Suiza en 1863, de familia francesa, estudió medicina en París y en 1886 se unió al laboratorio de investigaciones de Louis Pasteur. Realizó importantes contribuciones relacionadas con el desarrollo de sueros contra la rabia, incluso salvó su propia vida aplicándose dicho suero al herirse con un bisturí mientras realizaba la disección de un cadáver perteneciente a un paciente fallecido por rabia. Su tesis de doctorado basada sobre tuberculosis, fue presentada en 1888 y se menciona su contacto por un tiempo breve con Koch. En el Instituto Pasteur junto a Emile Roux co-descubre la toxina diftérica.

Comenzó a trabajar como médico de la compañía Messageries Maritimes, que desarrollaba su actividad en las rutas navieras de Saigón, territorio de la entonces Indochina Francesa. En 1894 es enviado a Hong Kong por las autoridades sanitarias francesas para estudiar la peste pneumónica.

Debido a su nacionalidad francesa, no le era permitido ingresar en los hospitales ingleses, por lo que desarrolló sus trabajos en espacios muy reducidos y con escasos recursos. Es allí en 1894 donde aísla el bacilo que hoy lleva su nombre, prácticamente al mismo tiempo que Kitasato Shibasaburu (1853-1931) en Japón. Esta instancia de la vida de Alexandre Emil Jean Yersin, está retratada en la novela Peste y Cólera de Patrick Deville.

Kitasato, quien también había trabajado con Robert Koch, desarrolló la terapia junto con Emil von Behring, pero sus estudios con respecto al bacilo de la peste no fueron demasiado concluyentes, motivo por el cual el bacilo responsable de la misma, recibe el nombre del microbiólogo Alexandre Emil Jean Yersin.

En 1895 Yersin regresa a la Indochina Francesa y se establece en un pequeño pueblo de pescadores que actualmente pertenece a Vietnam. Funda el Instituto Pasteur de Nha Trang.

En los años siguientes viaja desde Francia hacia el sudeste asiático colaborando con los microbiólogos franceses en el desarrollo de un suero contra la peste, que resultó desgraciadamente inefectivo de acuerdo a los ensayos clínicos de la época. En 1902 se establece definitivamente en Asia donde contribuye a fundar en Hanoi una escuela de medicina, de la cual es el primer director. Realizó otras obras importantes en ese país que lo adop-

tó: cultivo de árboles de caucho y quinina que eran importados desde América del Sur.

Su familia según decía eran los habitantes de Vietnam a quienes les ofrecía servicios médicos gratuitos. Era conocido con el apodo "Ong Nam" (señor cinco) en relación a las 5 bandas de su chaqueta que lucía en su uniforme del servicio médico colonial francés. Murió en 1943 en Nha Trang y su hogar se transformó en el Museo Yersin.<sup>3</sup> Francia y Vietnam lo reconocieron como ciudadano ilustre en el 150 aniversario de su nacimiento.

### Los ecos de Yersin

Alexander Yersin fue un incansable investigador, realizó experimentos con animales, con humanos y publicó un gran número de trabajos científicos. Vivió los albores de la microbiología, cuando se enfrentaban aquellos que creían en la generación espontánea frente a los que defendían la teoría de la existencia de microorganismos, provenientes de células progenitoras. Por ese entonces se logró evaluar -gracias a los primeros microscopios diseñados por el holandés Anton van Leeuwenhoek- que una gota de agua estaba poblada por millones de "animáculos", a quienes se comenzaba a sospechar eran los causantes de enfermedades. Los investigadores del siglo XIX con Yersin y Kitasato fueron los que sentaron las bases para combatir lo que hasta el momento era desconocido y ocasionaba la muerte de miles de personas.

### Uso como arma biológica

En la antigüedad, más precisamente a mediados del siglo XIII, aun desconociendo el agente etiológico responsable de la peste, el ejército tártaro en Crimea catapultaba por encima de las murallas de la ciudad de Caffa los cuerpos de los marineros genoveses, víctimas de la peste. Desde 1932 hasta el final de la guerra, el ejército japonés desarrolló bombas de pulgas supuestamente infestadas con Yp en prisioneros y civiles en la China ocupada. Yp es un microorganismo ideal para ser usado como arma biológica ya que puede desarrollar resistencia a múltiples antibióticos y no se dispone en la actualidad de una vacuna eficaz. El uso de aerosoles conteniendo cepas resistentes puede matar a un ser humano en término de 2 a 6 días. El CDC lo ha clasificado como un agente de categoría A nivel 1, que corresponde a los de mayor riesgo de bioterrorismo junto con Antrax, Viruela, Tularemia y fiebres hemorrágicas virales.<sup>11</sup>

### Consideraciones finales

Los determinantes de la dinámica de la peste involucran, en resumen, variables climáticas, factores del medio ambiente y factores socio-económicos.<sup>12</sup> Si bien actualmente muchos la consideran como una enfermedad de tiempos pasados o poco frecuente, existen focos endémicos en todos los continentes. La OMS recibe cientos de notificaciones de brotes relacionados con reservorios animales, principalmente de perros de la pradera, marmotas y ardillas. En zonas salvajes de Asia, USA, Rusia, República Democrática del Congo, Perú, Bolivia y Madagascar existen zonas enzoóticas a partir de las cuales se producen brotes esporádicos en humanos. Los últimos brotes importantes ocurrieron en Madagascar en 2017 en el que murieron 209 y enfermaron 2417 personas y en la República Democrática del Congo donde se registraron 45 casos y 9 muertes entre el 11 de junio y el 15 de julio de 2020.

La peste es una enfermedad histórica que no debe ser olvidada, la ausencia de vacunas eficaces, la aparición de casos no solo en áreas salvajes, sino también urbanas, sumado al aumento de la extrema pobreza, podrían desencadenar una nueva epidemia.

El conocimiento del agente etiológico, el hospedador, los vectores, prohibir el consumo de animales salvajes, como las marmotas y el uso oportuno de antibióticos efectivos, contribuiría a que el número de brotes sea cada vez menor. Por el contrario, la pobreza, el hacinamiento, la falta de higiene, la falta de agua potable, las ratas y la inadecuada eliminación de excretas favorecen su diseminación principalmente en zonas enzoóticas de todo el mundo.

### Agradecimientos

Agradezco a Alejandra Cao y Alcides González, bibliotecarios de la Biblioteca del HNRG, por su excelente ayuda en las búsquedas bibliográficas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Grácio AJDS, Grácio MAA. Plague: A Millenary Infectious Disease Reemerging in the XXI Century. *Bio-med Res Int* 2017; 2017:5696542.
2. Qi Z, Cui Y, Zhang Q, Yang R. Taxonomy of *Yersinia pestis*. *Adv Exp Med Biol* 2016; 918:35-78.
3. Steensma DP, Kyle RA. Alexandre Yersin: Discoverer of the Plague Bacillus. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(1): e7-e8.
4. Dubyanskiy VM, Yeszhanov AB. Ecology of *Yersinia pestis* and the Epidemiology of Plague. *Adv Exp Med Biol* 2016; 918:101-170.
5. Demeure CE, Dussurget O, Mas Fiol G, et al. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun* 2019; 20(5):357-370.
6. Atkinson S, Williams P. *Yersinia* virulence factors - a sophisticated arsenal for combating host defences. *F1000Res*. 2016; 5:F1000 Faculty Rev-1370.
7. Galy A, Loubet P, Peiffer-Smadja N, et al. La peste: mise au point et actualités [The plague: An overview and hot topics]. *Rev Med Interne*. 2018; 39(11): 863-868.
8. Yang R. Plague: Recognition, Treatment, and Prevention. *J Clin Microbiol* 2017; 56(1):e01519-17.
9. Pollitzer R. Plague studies. 1. A summary of the history and survey of the present distribution of the disease. *Bull World Health Organ* 1951; 4(4): 475-533.
10. Bramanti B, Dean KR, Walløe L, et al. The Third Plague Pandemic in Europe. *Proc R Soc B* 2019; 286: 20182429.
11. Byard RW. A forensic evaluation of plague - a re-emerging infectious disease with biowarfare potential. *Med Sci Law*; 60(3):200-205.
12. Yue RPH, Lee HF, Wu CYH. Navigable rivers facilitated the spread and recurrence of plague in pre-industrial Europe. *Scientific Reports* 2016; 6(1):1-8. DOI: 10.1038/srep34867.