

¿Es la peste humana aún una amenaza para la salud global?

Xavier Vallès

Programa de Salut Internacional. Institut Català de la Salut. CAP La Salut. Badalona (Barcelona).

Resumen

Los aspectos históricos, biológicos y epidemiológicos de la peste humana, producida por la bacteria *Yersinia pestis* suscitan una fascinación sin parangón con cualquier otra enfermedad infecciosa debido a su capacidad de disrupción de las sociedades humanas y su impacto socio-económica y cultural a lo largo de la historia de la humanidad. En este artículo argüimos que, en contra de la percepción general, la peste humana es aún una amenaza para la salud global y lo seguirá siendo, de la cual podemos aprender importantes lecciones en el contexto epidémico actual y en futuros escenarios similares.

Palabras clave:

Peste. *Yersinia pestis*.
Epidemiología. Historia.

Is the human plague still a Global Health threat?

Summary

The historical aspect of plague, produced by the bacteria *Yersinia pestis*, makes for fascinating reading, due to its capacity to disrupt human society and its socioeconomic and cultural impacts throughout humankind history. In this article we argue that, in contrast with the general perception, human plague is still a global health threat for humans and it will continue to remain as it. However, we can still learn important lessons in the current epidemiological context of Covid-19 pandemic and future similar scenarios.

Key words:

Plague. *Yersinia pestis*.
Epidemiology. History

Introducción

Una respuesta afirmativa al interrogante que encabeza este artículo puede producir cierta extrañeza ya que la peste humana, la infección producida por el germen *Yersinia pestis*, se percibe como una reliquia histórica o incluso una infección erradicada entre el género humano. La realidad es que cada año se notifican entre 300 y 500 casos de peste en humanos, más del 90% de los cuáles en los altiplanos de Madagascar y en la provincia de Ituri, en el Noroeste de la República Democrática del Congo, y entre el año 2000 y 2018 se notificaron a la OMS 26.237 casos¹⁻³. La peste es actualmente endémica en 33 países donde se ha detectado la presencia de *Y. pestis* durante el último decenio, y casos de peste humana se han declarado en los últimos años en una docena de países en Asia, África y América del Norte y del Sur^{4,5} (Figura 1). Incluso recientemente, en 2017, se produjo un brote de notables proporciones, con 2.400 casos sospechosos, en la capital de Madagascar (Antananarivo) y el puerto de Toamasina⁶. En el momento de escribir este artículo sigue activo un brote en la provincia de Itasy en Madagascar con unos treinta casos declarados. Por tanto, la infección por *Y. pestis* continúa bien presente y pueden aún extraerse importantes lecciones habida cuenta su largo recorrido histórico, que la ha llevado a la categoría de paradigma entre las epidemias.

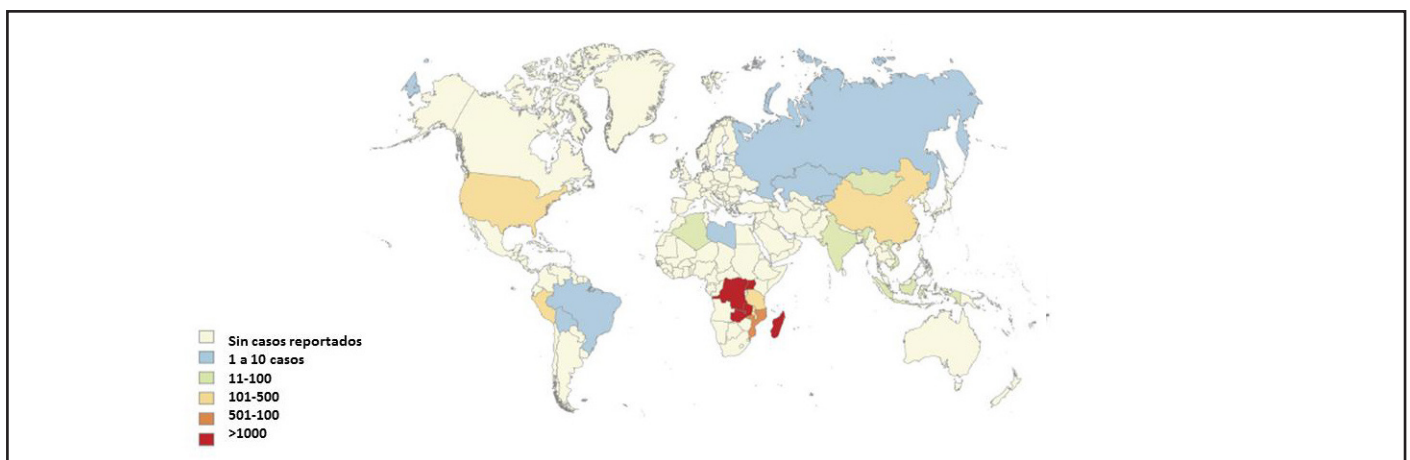
Sería preciso un volumen enciclopédico para abarcar todos sus aspectos, desde los más biológicos y epidemiológicos, hasta su impacto en la historia con un eco que resuena hasta hoy en día en el folklore, el lenguaje, la literatura y el imaginario colectivo. En la bibliografía incluimos algunos artículos de referencia para quien quiera ahondar en el conocimiento de *Y. pestis* y la peste humana⁷⁻¹².

El objetivo de este artículo es proporcionar los apuntes básicos y generales sobre su biología, epidemiología, clínica y tratamiento, seguida de una discusión sobre qué podemos aprender, tanto sobre su impacto histórico como su epidemiología más reciente, para afrontar las amenazas de salud global más allá de la peste humana.

Biología y ecología de *Yersinia pestis*

Y. pestis es un bacilo gram-negativo que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* (la misma que *Escherichia coli*), y está estrechamente emparentada con *Y. pseudotuberculosis* de la cual procede. Según los análisis filogenéticos, las dos especies se diferenciaron hace unos 20,000 años, lo que hace de *Y. pestis* una bacteria de aparición muy reciente a través de un proceso adaptativo progresivo desde una bacteria de ciclo intestinal hacia una bacteria transmitida por ectoparásitos, esencialmente pulgas, y capaz de pervivir en mamíferos¹³. Es esencialmente una zoonosis de roedores que accidentalmente se transmite a otros mamíferos (*spillover*) incluyendo los humanos. Se han descrito más de 200 especies de roedores y lagomorfos capaces de hospedar a *Y. pestis*, y hasta 50 vectores¹². El ciclo endozoótico o selvático de *Y. pestis* consiste en un equilibrio bidireccional entre su huésped definitivo, resistente o semi-resistente a la infección, en el cual pueden intervenir otros huéspedes intermediarios, y los vectores. El riesgo de transmisión accidental a otros mamíferos (incluyendo los humanos), viene dado sobre todo por la proliferación de huéspedes o de otros roedores susceptibles que entran en contacto con otros mamíferos incluido el hombre, actuando como poblaciones puente (ciclo epizoótico). El rol de población puente con los humanos lo juega clásicamente la rata común (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*),

Figura 1. Distribución mundial de los casos de peste humana entre 2000-2018*.



*A partir de R. Barbieri et al. *Yersinia pestis*: the Natural History of Plague. *Clin Micr* 2020;34(1):e00044-19.

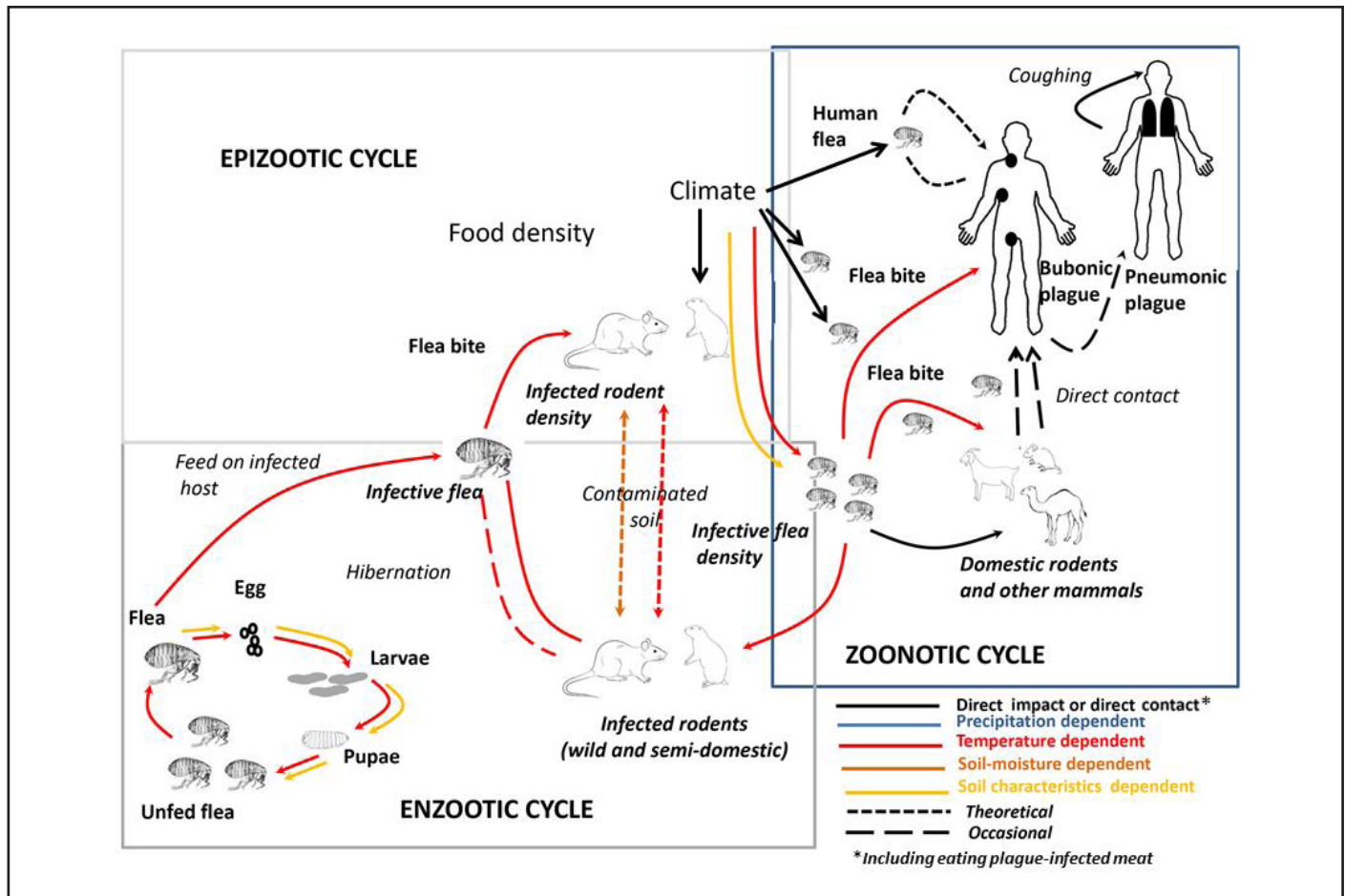
especies en general antrópicas, y su pulga (*Xenopsylla cheopis*) pero también animales domésticos o semi-domésticos y que desencadenan los brotes entre humanos (ciclo zoonótico, Figura 2). Las condiciones climáticas, disponibilidad de alimento y con frecuencia las actividades humanas determinan la proliferación de los huéspedes definitivos, intermediarios, vectores y estas poblaciones puente y el riesgo de que entren en contacto con el hombre¹⁴⁻¹⁸.

Este esquema general del ciclo de *Y. pestis* resulta extraordinariamente dispar en cada uno de los contextos donde es endémica, acorde con la sorprendente diversidad de huéspedes y vectores y la variedad de ecosistemas donde puede encontrarse: desde las selvas húmedas de América del Sur o África, altiplanos semiáridos en Asia central o las planicies continentales del Oeste de Estados Unidos (Figura 1). Los huéspedes definitivos, intermediarios, transitorios y poblaciones puentes y sus vectores cambian radicalmente e interaccionan ecológicamente de forma

muy diversa según las condiciones climáticas y de forma aún no bien comprendida. Estas incógnitas son más acuciantes cuando a veces se observa la reaparición de peste en zonas donde hacía décadas que no se detectaba ninguna actividad endémica¹⁹.

A modo de ejemplo, en Madagascar, donde la peste fue introducida en 1898, el huésped definitivo es casi exclusivamente *R. rattus* (una particularidad respecto a otros lugares, donde es simplemente una especie puente, incluso también víctima de brotes masivos) que a su vez también fue introducida como especie alóctona en los siglos X-XII a través de las rutas comerciales árabes²⁰ pero que logró adaptarse al medio natural no antrópico, con ciclos de infección y reinfección en el que intervienen dos especies de pulgas con tropismos ecológicos diferentes (*X. cheopis* y *Synopsyllus forqueneriei*)²¹. Los casos de peste humana (unos 200-300 al año declarados), tienen un predecible ciclo anual entre abril y octubre que no se observa en ningún otro lugar. Esta estacionalidad es debida a la interacción de las actividades

Figura 2. Ciclo zoonótico, epizoótico y enzootico de *Yersinia pestis**



*Modificado a partir de Ben Ari MT, Neerinx, Gage KI, Kreppel K, Ludisoi A, Leirs H, et al. Plague and Climate: Scales Matter. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1002160

humanas del cultivo del arroz (cuando escasea en los campos después de la cosecha, proliferan *R. rattus* entre los poblados en búsqueda de alimento), con las actividades de quema del bosque que aumentan su dispersión y las condiciones de proliferación específica de los vectores que son sensibles a las condiciones de humedad y temperatura^{21,22}. Por el contrario, en Estados Unidos, donde la peste también fue introducida en la misma época, la infección se estableció en el perro de las praderas (*Cynomys ludovicianus*) como principal huésped, junto con otros huéspedes intermediarios que favorecen su dispersión entre poblaciones de huéspedes y donde los casos de peste humana (no más de una docena al año declarados), son debidos a contactos accidentales²³. En otro extremo, en los países de América del Sur se han descrito más de 150 mamíferos capaces de hospedar a *Y. pestis*²⁴, y se declaran tanto pequeños brotes como casos esporádicos con frecuencia asociados a animales semi-domésticos o domésticos que actúan como puente con las poblaciones selváticas.

Y. pestis no deja de sorprender a la comunidad científica y cobra cada vez más entidad su capacidad para subsistir largo tiempo en medios telúricos²⁵⁻²⁷ e incluso a nivel intracelular dentro de amebas y otros protozoos (emulando la infección intracelular que produce en los macrófagos humanos)²⁸. Esta adaptabilidad del ciclo natural de *Y. pestis* explicaría algunos casos esporádicos, ciertos brotes de peste humana y su resurgencia inesperada. Otro hallazgo es su capacidad de infectar ectoparásitos humanos (*Pediculus humanus corporis* y *Pulex irritans*, el piojo y la pulga humanos)^{29,30}, por lo que se especula si en el pasado se produjo transmisión interhumana a través de estos vectores que explicaría su rápida expansión durante la crisis del S. XIV³¹. La lección más importante de esta adaptabilidad y sus complejas interacciones ecológicas es que *Y. pestis* es, virtualmente, inerradicable.

Manifestaciones clínicas y epidemiológicas de *Y. pestis* en humanos

La forma clínica más común en humanos es la peste bubónica que consiste en fiebre, malestar general e hinchazón dolorosa del ganglio o ganglios regionales donde se ha producido la inoculación por el vector (frecuentemente en la zona axilar e inguinal), y que puede transitar hacia un estado séptico con un síndrome de coagulación diseminada en dos o tres días e incluso en pocas horas. La infección es extremadamente virulenta con una mortalidad específica del 50% si no media tratamiento antibiótico. La infección puede evolucionar en un 1-3% de los casos hacia una neumonía secundaria por diseminación hematógena,

capaz de transmitir *Y. pestis* a través de gotículas entre humanos provocando una neumonía primaria con una letalidad del 100% sin tratamiento^{5,7}. Otras formas clínicas incluyen la septicemia, ulceración en el lugar del inóculo, meningitis y peste faríngea por ingesta de carne infectada^{5,7}.

A nivel epidemiológico la peste humana se presenta como 1) casos esporádicos por contacto accidental con un vector infectado y más raramente por el contacto con tejidos de animales muertos o la ingesta de comida infectada, 2) pequeños brotes cuando son varios los individuos expuestos a vectores procedentes de animales infectados o se desencadenan pequeñas cadenas de transmisión de la forma neumónica^{5,12}, y 3) brotes masivos como los registrados en 1910-1911 en Manchuria, que provocó 60,000 muertes³². Estos brotes masivos se explican por una exposición general a roedores y vectores infectados y la generación de casos de peste neumónica con condiciones muy favorecedoras para la transmisión inter-humana, sin excluir el rol que pudiera haber jugado la persistencia telúrica de *Y. pestis*. El brote más importante en tiempos recientes es el que hemos mencionado en 2017 en la capital de Madagascar con 2.400 casos declarados de la forma neumónica (aunque solo 32 pudieron ser confirmados microbiológicamente), un hecho que no se observaba desde los años 50 del pasado siglo⁶.

Se han descrito tres grandes olas pandémicas de peste en tiempos históricos y aún pueden distinguirse fenotípicamente las diferentes cepas de *Y. pestis* de cada una de ellas. La Justiniana en el s. VI-VIII, la responsable de la Peste Negra en el S. XIV que se extendió hasta el S. XIX, y la última ola que se inició a finales del S. XVIII y que, formalmente, aún no habría concluido. Las tres olas pandémicas tienen como nexo común que se propagaron a través de las vías de comunicación más activas en la época, siempre a partir de Asia Central, aunque las etapas intermediarias no están bien esclarecidas. Así, la peste Justiniana siguió las rutas comerciales provenientes de Extremo Oriente y que tenían como eslabón el Imperio Bizantino que extendía su influencia por toda la cuenca mediterránea y gran parte de Europa meridional³³. La segunda pandemia también utilizó las mismas rutas, pero favorecida por el desarrollo de la navegación a vela, y está bien documentada su aparición en el puerto de Génova transportada por bajeles provenientes del puerto de Caffa (Mar Negro) y en otros puertos del Sur de Italia desde donde se extendió a toda Europa en un par de décadas. Se estima que diezmó al 30% de la población, entre 30 y 100 millones de muertes según las diferentes estimaciones³⁴⁻³⁶. La primera ola de esta segunda pandemia es la que más tarde se conoció como la Peste Negra que comprende el período 1346-1353 D.C. Esta segunda pandemia formalmente subsistió hasta la primera mitad del siglo XVIII en Europa Occidental con brotes más

o menos extensos esencialmente en ciudades, como en Marsella en 1722³⁷. El brote de epidémico de Constantinopla en 1829 se considera la última manifestación de la segunda pandemia³⁸, por lo que llegó a solaparse con la tercera pandemia. Esta se originó en Asia Central en la segunda mitad del s. XVIII pero se extendió a nivel mundial a finales del S. XIX a través de las rutas marítimas con los recientemente introducidos barcos a vapor y por las vías ferroviarias lo que explica esta rápida expansión y gran dispersión hasta países donde nunca había existido la peste: América del Norte y del Sur, Australia, África Austral y especialmente Madagascar³⁹. En esta ocasión, la Europa continental resultó afectada en muy menor medida gracias al establecimiento de medidas de prevención y vigilancia epidemiológica, básicamente mediante la cuarentena de barcos. Solo se registraron brotes limitados en Lisboa y Glasgow en 1899 y 1900 respectivamente^{40,41}.

En otros lugares donde no había habido nunca peste están documentados los extensos brotes recurrentes en las zonas portuarias de Sydney, Brisbane, San Francisco y Cape Town con varios cientos de casos. Especialmente virulenta fue la mencionada irrupción en Manchuria, donde posiblemente llegó por vía ferroviaria y provocó entre 1910-1911 más de 60,000 víctimas³².

La intersección de la biología, virulencia con la epidemiología de *Y. pestis*

La lectura de las bien documentadas crónicas sobre la expansión de la peste en Manchuria, y su llegada a los puertos de Toamasina (Madagascar), San Francisco (Estados Unidos) y Cape Town (Sudáfrica) son casi paralelas, aunque con magnitudes diferentes. Se producen brotes extensos y recurrentes en las zonas portuarias, seguidos de una expansión geográfica progresiva hacia el interior del país o del continente, siguiendo en general las rutas comerciales o más concurridas hasta contactar con las zonas selváticas. La cadena epidemiológica tiende a perpetuarse hasta que hay una extinción de los huéspedes susceptibles o una estabilización del ciclo epizoonótico-zoonótico, con un comensal que puede tolerar la infección en el medio natural (de forma natural o por selección de individuos resistentes) junto con vectores suficientemente eficaces, como ocurrió en Madagascar con *R. rattus* y en Estados Unidos con *C.ludovicianus*. Excepto en Australia, *Y. pestis* logró establecerse en casi todos los países alcanzados durante la tercera pandemia. En definitiva, *Y. pestis* es única en su género (no olvidemos que se trata de una enterobacteria) por su tendencia natural a expandirse geográficamente y adaptarse a los entornos y huéspedes más diversos. El modus operandi es someter a las poblaciones de mamíferos a una enorme presión selectiva, con una rápida proliferación de la bacteria que permita,

incluso si el huésped accidental muere, continuar la transmisión, hasta que selecciona una especie o un subgrupo de individuos y vectores capaces de tolerar suficientemente la infección para sostenerla indefinidamente. Cabe observar que esta selección natural también se ha dado en humanos, donde algunos alelos han sido discriminados por la presión de *Y. pestis*^{42,43}. Esta lógica darwiniana explica su necesaria virulencia, codificada en una panoplia de genes que le confieren tanto la capacidad de crear un biofilm en la glotis de la pulga que incide en la eficiencia de la transmisión, como una inmunosupresión local que permite su proliferación descontrolada dentro del huésped accidental y medrar en el huésped definitivo mediante procesos de activación e inhibición de estos genes con una sutil interacción entre la bacteria, el vector y el huésped^{44,45}.

Diagnóstico, prevención y tratamiento de la peste humana

Y. pestis es exquisitamente sensible al tratamiento antibiótico y la administración precoz de estreptomycin I.M. (el tratamiento de elección) reduce la mortalidad por debajo del 5%⁵. Hasta la fecha solo se han aislado tres cepas resistentes a estreptomycin, procedentes de huéspedes selváticos y transmitidos por plásmidos⁴⁶. También son eficaces otros antibióticos como gentamicina, tetraciclinas y quinolonas⁵, aunque no han sido convenientemente validados en el marco de un ensayo clínico. El diagnóstico precoz suele ser la norma en las zonas endémicas donde la sospecha clínica es muy elevada y están establecidos sistemas de vigilancia comunitarios (p.ej. Madagascar), pero puede pasar desapercibido cuando los casos ocurren fuera de las regiones endémicas o fuera de la época esperable.

El *gold estándar* para el diagnóstico sigue siendo el cultivo directo, pero están disponibles test rápidos inmunocromatográficos basados en la detección del antígeno capsular F1 en muestras biológicas⁴⁷ y moleculares con métodos de amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa convencional y en tiempo real (RT-PCR) de los genes *pla*, *caf1* y *inv11006*,^{39,48,49}. El test rápido tiene muy elevada sensibilidad y especificidad para los aspirados bubónicos⁴⁷. En cambio, la forma neumónica presenta un auténtico desafío por la baja sospecha clínica debido a la poca especificidad de los signos y síntomas iniciales, la dificultad para obtener muestra biológica de calidad (incluyendo el riesgo de transmisión evidente que esto supone), el pobre rendimiento de los procedimientos de laboratorio habituales (test rápido y cultivo) y la falta de disponibilidad rápida de procedimientos de RT-PCR donde se producen la mayoría de casos. A esto se une que el tratamiento presuntivo con estreptomycin no está

xento de efectos secundarios y puede no cubrir la causa real de un cuadro bronco-neumónico inespecífico por lo que su dispensación indiscriminada no parece una buena estrategia. La OMS, posiblemente motivado por la reciente experiencia del brote del 2017 en Madagascar, ha publicado una revisión de los criterios para considerar un caso de peste humana⁵⁰.

Históricamente se utilizó una vacuna efectiva contra *Y. pestis*, desarrollada por Girard y Robic en el *Institute Pasteur* de Madagascar durante la primera mitad del S. XX, pero que por la necesidad de revacunación y sus efectos secundarios dejó de inocularse debido a la disminución drástica de casos a partir de 1950⁵¹, aunque el interés en su desarrollo se ha vigorizado pero motivada esencialmente por el potencial de *Y. pestis* como arma de terrorismo biológico⁵².

¿Qué podemos aprender de la peste humana hoy en día?

No existe otra infección que haya trascendido tanto como la peste humana en el imaginario colectivo, embebido especialmente en la gran crisis del siglo XIV y que explica el interés que aún suscita. Abundan los estudios paleomicrobiológicos que combinan la historiografía, la arqueología, la paleontología y la antropología y aún perviven procesiones de santos originadas por la resolución de brotes epidémicos atribuida a su intercesión. La historiografía, iconografía y literatura sobre la peste, e incluso su impacto en la psicología colectiva, resultan fuentes inacabables de estudio.

La peste nos puede proporcionar aún importantes lecciones. Desde un punto histórico, la conferencia de Mukden en 1911 (actualmente Shenyang, en Manchuria), suscitada por la alarma de la tercera pandemia, se considera como un punto de inflexión del control y prevención de la peste y un preludio de la cooperación internacional: fue la primera conferencia internacional de este tipo que permitió una acción concertada contra una amenaza de salud mundial. Esta capacidad de consenso contrasta con ciertas actitudes muy competitivas identificables durante la epidemia de SARS-CoV2. Nos hemos olvidado de las epidemias cuando durante los últimos decenios, como mínimo en el orbe occidental, simplemente vivíamos en un estado de excepción histórica. Los 26 millones de muertos atribuidos a la tercera pandemia¹² y la elevada virulencia de la infección, sin distinguir entre edad ni sexo, hace empalidecer la actual de la Covid-19 en términos absolutos y relativos.

La peste humana pone en crisis la idea de que el objetivo final ante cualquier agente infeccioso sea su erradicación. Solo la viruela ha sido certificada como erradicada a finales de los años

setenta del siglo XX, y entretanto se han descrito un buen número de nuevas infecciones con potencial pandémico (VIH, SARS-CoV, Ebola, Nipah, Crimea-Congo, MERSV y, como no, SARS-CoV-2) y el listado no cesa de crecer. No sería posible eliminar *Y. pestis* sin un deterioro radical de las condiciones ecológicas, e incluso así, esto solo llevaría a una mayor vulnerabilidad a esta y otras epidemias de los humanos precisamente por este desequilibrio ecológico. Los ejemplos de la crisis de Ebola en África del Oeste de 2014-2016 y la vigente de Covid-19 así lo recuerdan.

Además de los avances estrictamente biomédicos, el foco debe ponerse en la prevención para que el *spillover* no ocurra u ocurra en la menor medida posible (prevención primaria), el control precoz cuando este ha ocurrido para evitar su amplificación (prevención secundaria), y la mitigación para paliar los efectos que tal situación epidémica-pandémica pueda producir (directos e indirectos). La prevención respecto a las zoonosis se da primariamente en el mantenimiento de ecosistemas naturales resilientes (es decir, complejos, autoregulados y equilibrados), que contienen en sí mismos la proliferación de los huéspedes y vectores. La complejidad de los sistemas ecológicos resulta en un equilibrio entre las especies y evita los brotes descontrolados de cualquier índole. Significa proteger la biodiversidad (como síntoma y consecuencia de un ecosistema saludable) y preservar el medio natural. La prevención secundaria abarca desde el diseño urbano de las ciudades incluyendo sistemas de saneamiento adecuados, y unos sistemas de vigilancia epidemiológica que permitan la identificación temprana de casos, asociados a unos sistemas de salud robustos que puedan cubrir cualquier población susceptible y que esta tenga acceso al diagnóstico y tratamiento precoz. Y finalmente deben desarrollarse unos sistemas de mitigación de las consecuencias de una pandemia, que incluyen la cobertura social y que estén especialmente dirigidos a las poblaciones más vulnerables desde el punto de vista socio-económico y que suelen ser las más susceptibles a estas infecciones. Contra ciertos dogmas neoliberales, la justicia social resulta ser una muy buena medida de protección de la salud en general. Sin duda, también hay que añadir la investigación básica y clínica para desarrollar sistemas de diagnóstico, prevención (vacunas) y tratamientos más eficaces. Pero tal como demuestran las dificultades para conseguir la adherencia al tratamiento antirretroviral en países de baja y mediana renta, o el persistente y aún vano esfuerzo para eliminar la poliomielitis en los focos del norte de Pakistán y Afganistán y norte de Nigeria, pueden darse los avances más significativos a nivel biomédico, pero su limitante es que alcancen a la población más vulnerable de forma sostenida. Un hipotético colapso de los sistemas de salud a nivel mundial o regional llevaría inmediatamente a la reemergencia

y rápida difusión de estos patógenos. En resumen, todo esto responde al concepto de One Health, en que la salud debe promocionarse como una idea global que incluye los ecosistemas, animales selváticos y domésticos y los servicios relacionados con la protección y promoción de la salud humana.

Otra lección del brote de 2017 pero que ya se puso de manifiesto en la epidemia de Ebola de 2014-2016, fue la necesidad de incluir en el control de los brotes epidémicos la componente socio-antropológica para favorecer la implementación y aceptabilidad de medidas eficaces^{53,54}. Se observó una plaga concomitante de bulos, teorías conspiranoicas, y hubo que tener en cuenta las creencias populares sobre la peste y la importancia de los ritos funerarios para conseguir la cooperación de la población. En conjunto, tiene resonancias del guion de la Covid-19 aunque en un escenario diferente, exceptuando (en craso contraste) lo referente a los ritos funerarios donde hemos asumido durante la primera ola de la pandemia sin demasiada alarma social la privación de los procesos de despedida y luto habituales. Este aspecto incumbe también a la aceptabilidad de las medidas preventivas, específicamente las vacunas.

Habida cuenta las incertidumbres que arroja la actual crisis climática, la evolución hacia sociedades cada vez más urbanizadas y la elevada movilidad de la población, es una incógnita cómo pueden afectar a las diversas zoonosis y su relación con los humanos, como la peste. Porque definitivamente, la peste humana sigue siendo una amenaza para la Salud Global, de la que aún tenemos mucho que aprender.

Bibliografía

- Bertherat E. Plague around the world in 2019. *Weekly Epidemiological Report*. 2019;25:289–92.
- Bertherat E. 2016. Plague around the world, 2010–2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 91:89–94.
- WHO. 2010–2017. *Wkly Epidemiol Rec* 85:509–512 to 93:693–708. <https://www.who.int/wer/en/>.
- Bramanti B, Stenseth NC, Walløe L, Lei X. Plague: A Disease Which Changed the Path of Human Civilization. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 918:1–26
- Mead PS. *Yersinia* Species (Including Plague). In: Mandell, Douglas, And Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases*, 8th Edition; 2015. pp. 2607–18.
- Randremanana R, Andrianaivoarimanana V, Nikolay B, Ramasindrazana B, Paireau J, Ten Bosch QA, et al. Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August–November, 2017: an outbreak report. *Lancet Infect Dis*. 2019; pii: S1473–3099(18)30730-8.
- Wu L. *League of Nations. A treatise on pneumonic plague*. Nancy: Bergr-Levrault, 1925.
- Pollitzer R. Plague studies VIII. Clinical aspects. *Bull World Health Organ*. 1953; 9(1):59–129.
- Denis DT, Gage KL, Gratz N, Poland JD, Tikhomirov E. Plague manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. WHO. 1999. [cited 2020 June 22]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/plague/whocdscsredc992a.pdf?ua=1>
- Gage KI, Kosoy MY. Natural history of plague: perspectives from more than a century of research. *Annu Rev Entomol*. 2005;50:505–28.
- Vallès X, Stenseth NC, Demeure C, Horby P, Mead PS, Cabanillas O, et al. Human plague: An old scourge that needs new answers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Aug 27;14(8):e0008251. doi: 10.1371/journal.pntd.0008251 .
- Barbieri R, Signoli M, Chevé D, Costedoat C, Tzortzis S, Aboudharam G, et al. *Yersinia pestis*: the Natural History of Plague. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Dec 9;34(1):e00044–19. doi: 10.1128/CMR.00044–19..
- Hinnebusch BJ. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr Issues Mol Biol*. 2005 Jul;7(2):197–212. PMID: .
- Rivière-Cinnamond A, Santandreu A, Luján A, Mertens F, Espinoza JO, Carpio Y, et al. Identifying the social and environmental determinants of plague endemicity in Peru: insights from a case study in Ascope, La Libertad. *BMC Public Health*. 2018; 18:220 doi: 10.1186/s12889-018-5062-0
- Abedi AA, Shako JC, Gaudart J, Sudre B, Ilunga BK, Shamamba SKB, et al. Ecologic Features of Plague Outbreak Areas, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24:210–220. doi:10.3201/eid2402.160122
- Ben Ari MT, Neerinckx S, K. L. Gage KL, Kreppel K, Laudisoit A, Leirs H, et al. Plague and Climate: Scales Matter. *PLoS Pathog*. 2011; 7:e1002160 doi: 10.1371/journal.ppat.1002160
- MacMillan K, Monaghan AJK, Apangu T, Griffith KS, Mead PS, Aca-yo S, et al. Climate predictors of the spatial distribution of human plague cases in the West Nile region of Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86:514–23. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0569
- Moore SM, Monaghan A, Borchert JN, Mpanga JT, Atiku LA, Boegler KA, et al. Seasonal fluctuations of small mammal and flea communities in a Ugandan plague focus: evidence to implicate *Arvicanthis niloticus* and *Crocidura spp.* as key hosts in *Yersinia pestis* transmission. *Parasit Vectors*. 2015;8:11 doi:10.1186/s13071-014-0616-1
- Bertherat E, Bekhoucha S, Chougrani S, Razik F, Duchemin JB, Houti L. Plague reappearance in Algeria after 50 years. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1459–62. Doi:10.3201/eid1310.070284
- Brouat C, Tollenaere C, Estoup A, Loiseau A, Sommer S, Soanandra-sana R, et al. Invasion genetics of a human commensal rodent: the black rat *Rattus rattus* in Madagascar. *Mol Ecol*. 2014;23:4153–4167. Doi:10.1111/mec.12848
- Andrianaivoarimanana V, Kreppel K, Elissa N, Duplantier JM, Carniel E, Rajerison M, et al. Understanding the persistence of plague foci in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7:e2382 doi:10.1371/journal.pntd.0002382
- Kreppel KS, Telfer S, Rajerison M, Morse A, Baylis M. Effect of temperature and relative humidity on the development times and survival of *Synopsyllus fonquerniei* and *Xenopsylla cheopis*, the flea vectors of plague in Madagascar. *Parasites & Vectors*. 2016; 9:82.

23. Salkeld DJ, Salathé M, Stapp P, Jones JH. Plague outbreaks in prairie dog populations explained by percolation thresholds of alternate host abundance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:14247-50. doi:10.1073/pnas.1002826107
24. Bonvicino CR, Oliveira JA, Corderio-Estrela P, D'andrea PS, Almeida AM. A Taxonomic Update of Small Mammal Plague Reservoirs in South America. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15:571-9. doi:10.1089/vbz.2015.1788
25. Karimi Y. Natural preservation of plague in soil. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1963;56:1183-1186. (In French.)
26. Eisen RJ, Petersen JM, Higgins CL, Wong D, Levy CE, Mead PS, Schrieffer ME, Griffith KS, Gage KL, Beard CB. Persistence of *Yersinia pestis* in soil under natural conditions. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:941-3. doi:10.3201/eid1406.080029
27. Mollaret HH. Conservation expérimentale de la peste dans le sol. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1963;56:1168-82.
28. Markman DW, Antolin MF, Bowen RA, Wheat WH, Woods M, Gonzalez-Juarrero M, et al. *Yersinia pestis* Survival and Replication in Potential Ameba Reservoir. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:294-302. doi:10.3201/eid2402.171065
29. Piarroux R, Abedi AA, Shako JC, Kebela B, Karhemere S, Diatta G, et al. Plague epidemics and lice, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19:505-506. doi:10.3201/eid1903.121542
30. Ratovonjato J, Rajerison M, Rahelinirina S, Boyer S. *Yersinia pestis* in *Pulex irritans* fleas during plague outbreak, Madagascar. *Emerg Infect*. 2014; 20:1414-5.
31. Dean KR, F. Krauer F, Walløe L, Lingjærde OC, Bramanti B, Stenseth NC, et al. Human ectoparasites and the spread of plague in Europe during the Second Pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:1304-9. doi:10.1073/pnas.1715640115
32. Chemin E. Richard Pearson Strong and the Manchurian epidemic of pneumonic plague, 1910-1911. *J Hist Med Allied Sci*. 1989;44:296-319 doi:10.1093/ije/dyl091
33. Stathakopoulos DC. *Famine and pestilence in the late Roman and early Byzantine empire: a systematic survey of subsistence crises and epidemics*. Routledge, Abingdon, United Kingdom. 2017.
34. Spyrou MA, Keller M, Tukhbatova RI, Scheib CL, Nelson EA, Andrades Valtueña A, et al. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes. *Nat Commun*. 2019;10:1-13. doi:10.1038/s41467-019-12154-0.
35. Norris J. East or West? The geographic origin of the Black Death. *Bull Hist Med*. 1977;51:1-24.
36. Benedictow OJ, Benedictow OL. *The Black Death, 1346-1353: the complete history*. Boydell & Brewer, Woodbridge, United Kingdom. 2004.
37. Bertrand J-B. Relation historique de tout ce qui s'est passé à Marseille pendant la dernière peste. 1723 Disponible en <https://books.google.fr/books?id=0gAkfiqKFAC>.
38. Pezzoni MA. Notice of cases of plague contracted in the Lazeretto of Constantinople, in a letter addressed to Dr. Davy. *Med Chir Trans*. 1842;25:167.
39. Xu L, Stige LC, Leirs H, Neerinckx S, Gage KL, Yang R, et al. Historical and genomic data reveal the influencing factors on global transmission velocity of plague during the Third Pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:11833-8.
40. Bramanti B, Dean KR, Walløe L, Stenseth NC. The Third Plague Pandemic in Europe. *Proc Biol Sci*. 2019;286:20182429. doi:10.1098/rspb.2018.2429.
41. Dean KR, Krauer F, Schmid BV. Epidemiology of a bubonic plague outbreak in Glasgow, Scotland in 1900. *R Soc Open Sci*. 2019;6:181695. doi:10.1098/rsos.181695
42. Laayouni H, Oosting M, Luisi P, Ioana M, Alonso S, Ricaño-Ponce I, et al. Convergent evolution in European and Roma populations reveals pressure exerted by plague on Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111:2668-73. doi: 10.1073/pnas.1317723111
43. Immel A, Key FM, Szolek A, Barquera R, Robinson MK, Harrison GF, et al. Analysis of Genomic DNA from Medieval Plague Victims Suggests Long-Term Effect of *Yersinia pestis* on Human Immunity Genes. *Mol Biol Evol*. 2021;38(10):4059-4076. doi: 10.1093/molbev/msab147
44. Zhou D, Yank R. Molecular Darwinian evolution of virulence in *Yersinia pestis*. *Infect Immun*. 2009; 77:2242-50.
45. Atkinson S, Williams PF. *Yersinia* virulence factors—a sophisticated arsenal for combating host defences. *F1000Res*. 2016;14:5
46. Welch TJ, Fricke WF, McDermott PF, White DG, Rosso ML, Rasko DA, et al. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. *PLoS ONE*. 2007; 21:e309
47. Chanteau S, Rahalison L, Ralafiarisoa L, Foulon J, Ratsitorahina M, Ratsifasoamanana L, et al. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. *Lancet*. 2003;361:211-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12270-2
48. Hinnebusch J, Schwan TG. New method for plague surveillance using polymerase chain reaction to detect *Yersinia pestis* in fleas. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1511-4. doi: 10.1128/JCM.31.6.1511-1514.1993
49. Loiez C, Herwegh S, Wallet F, Armand S, Guinet F, Courcol RJ. Detection of *Yersinia pestis* in sputum by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4873-5. doi: 10.1128/jcm.41.10.4873-4875.2003
50. World Health Organization. Revision of the international definition of plague cases. *Weekly Epidemiological Record*. 2021;6(-24):238-40.
51. Butler T. Plague history: Yersin's discovery of the causative bacterium in 1894 enabled, in the subsequent century, scientific progress in understanding the disease and the development of treatments and vaccines. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:202-9. 10.1111/1469-0691.12540
52. Verma SK, Tuteja U. Plague Vaccine Development: Current Research and Future Trends. *Front Immunol*. 2016;7:602
53. Sams K, Desclaux A, Anoko J, Akindès F, Egrot M, Sow K, et al. Mobilising experience from Ebola to address plague in Madagascar and future epidemics. *Lancet*. 2017; 390:2624-5. doi:10.1016/S0140-6736(17)33088-X
54. Stellmach D, Beshar I, Bedford J, du Cros P, Stringer B. Anthropology in public health emergencies: what is anthropology good for? *BMJ Glob Health*. 2018; 3:e000534. doi:10.1136/bmjgh-2017-000534