enfermedades emergentes

Revista multidisciplinar sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

VOLUMEN 21 NÚMERO 1 / 2022 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

El impacto demográfico de la COVID-19
Julio Pérez Díaz

Original

Factores de riesgo de infección por SARS-CoV2: estudio de casos y controles en atención primaria
Mireia González Rodríguez, Blanca De Gispert Uriach, Daniel Fibla Gutiérrez, Alba Romero Gangonells, Joan Juvanteny Gorgals

Revisión

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

Artículo de opinión

Vulnerables a la enfermedad, al infortunio y al balbuceo: una reflexión desde la atención primaria
Jorge Bello

In memoriam

"In memoriam" Vicenç Ausina Ruiz (1947-2021)
Pere-Joan Cardona

Día Mundial de la tuberculosis

Resúmenes de ponencias

Normas de publicación

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

Edita
Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209. 3º 2ª
Tel: 932 15 90 34
Fax: 934 87 40 64
08006 Barcelona

Departamento de Redacción
E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad
E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)
B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)
B-16962-2010

ISSN (papel)
1575-4723

ISSN (electrónico)
2013-844X

Indexada en:
Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECS

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Dirección
Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción
Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat*
Luis Anibarro. *Pontevedra*
Carlos Ascaso. *Barcelona*
Juan B. Bellido. *Castellón*
Rubén Bueno. *Valencia*
José Antonio Caminero. *Las Palmas*
Pere Joan Cardona. *Badalona*
Jordi Casabona. *Badalona*
Manuel Casal. *Córdoba*
Jesús Castilla. *Pamplona*
Silvia de San José. *L´Hospitalet de Llobregat*
Raquel Duarte. *Lisboa (Portugal)*
Jordi Figuerola. *Sevilla*
Patricia García de Olalla. *Barcelona*
Josep Maria Gatell. *Barcelona*
Pere Godoy. Lleida
Jorge O. Gorodner. Corrientes (Argentina)
Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*
Olivia Horna. *Santiago de Chile (Chile)*
Constanza Jacques. *Barcelona*
Josep Maria Jansà. *Estocolmo (Suecia)*
Maria Ángeles Jiménez. *Barcelona*
Daniel López-Codina. *Castelldefels*
Joaquin López-Contreras. *Barcelona*
Josep Mallolas. *Barcelona*
Christian Manzardo. *Barcelona*
Antonio Marrero. *La Habana (Cuba)*
Vicente Martín. *León*
Xavier Martínez Lacasa. *Terrassa*
Yolanda Meije. *Barcelona*
Josep Maria Miró. *Barcelona*
Tomás Montalvo. *Barcelona*
Santiago Moreno. *Madrid*
Antoni Noguera. *Barcelona*
Jaume E. Ollé. *Barcelona*
Àngels Orcau. *Barcelona*
Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona*
Antoni Plasència. *Barcelona*
Daniel Podzamczer. *L´Hospitalet de Llobregat*
Virginia Pomar. *Barcelona*
Diana Pou. *Barcelona*
Cristina Prat. *Utrech (Holanda)*
Albert Prats. *Oxford (Gran Bretaña)*
Clara Prats. *Castelldefels*
Federico Pulido. *Madrid*
Cristina Rius. *Barcelona*
Teresa Rodrigo. *Logroño*
Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*
Rafael Rubio. *Madrid*
Juan Ruiz-Manzano. *Barcelona*
Héctor J. Sánchez. *San Cristobal de las Casas (México)*
Antoni Soriano. *Barcelona*
Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*
Antoni Torres. *Barcelona*
Maria Teresa Tórtola. *Barcelona*
Lluís Valerio. *Barcelona*
Martí Vall. *Badalona*

SUMARIO

Editorial

El impacto demográfico de la COVID-19
Demographic consequences of COVID-19
Julio Pérez Díaz 4

Original

Factores de riesgo de infección por SARS-CoV2: estudio de casos y controles en atención primaria
Risk factors for SARS-CoV2 infection: case-control study in primary care
Mireia González Rodríguez, Blanca De Gispert Uriach, Daniel Fibla Gutiérrez, Alba Romero Gangonells, Joan Juvanteny Gorgals 7

Revisión

¿Es la peste humana aún una amenaza para la salud global?
Is the human plague still a Global Health threat?
Xavier Vallès 14

Artículo de opinión

Vulnerables a la enfermedad, al infortunio y al balbuceo: una reflexión desde la atención primaria de pediatría
Vulnerable to illness, misfortune and babbling: thoughts from the paediatric primary health care
Jorge Bello 22

In memoriam

"In memoriam" Vicenç Ausina Ruiz (1947-2021)
"In memoriam" Vicenç Ausina Ruiz (1947-2021)
Pere-Joan Cardona 26

Día mundial de la tuberculosis en Barcelona / *World TB Day in Barcelona*

Resúmenes de ponencias. *Abstracts of the presentations* 28

MESA I: TESIS DOCTORALES

New approaches for the future of tuberculosis diagnosis. Interpreting conversations between the host and *Mycobacterium tuberculosis*
Patricia Comella 30

Models matemàtics per l'estudi de malalties infeccioses: des de la comprensió a la predicció
Martí Català 31

Activitat de diferents fàrmacs enfront del complex *Mycobacterium avium-intracellulare* i *Mycobacteroides abscessus* causants d'infecció pulmonar
Elena Portell 32

MESA II: NOVEDADES EN TUBERCULOSIS EN DIVERSOS CAMPOS

Brotes recientes de tuberculosis en el ganado y la fauna silvestre en Catalunya
Bernat Pérez de Val, Carles Riera, Albert Sanz, Alberto Allepuz, Enric Vidal 34

La Fisioterapia para pacientes con tuberculosis como parte fundamental del tratamiento: la experiencia desde *Serveis Clínics*
Pedro García, Xavier Casas, Milagros Moreno, Hernán Vargas, Eva López, Joan Pau Millet 36

Utilidad de las pruebas radiológicas y microbiológicas torácicas en el diagnóstico de la tuberculosis extratorácica
Jone Arriola 37

Nuevas estrategias para mejorar el diagnóstico microbiológico de las micobacterias: combinación del MALDI-TOF con técnicas de *Machine Learning*
David Rodríguez-Temporal 39

MESA III: IMPACTO DE LA COVID EN LA TUBERCULOSIS

El impacto del SARS-Cov2 en el control de la tuberculosis en Europa, España y Cataluña
Sandra Pequeño 41

Impacto de la COVID-19 en el control de la tuberculosis en África
Alberto García-Basteiro 43

Impacto de la COVID-19 en la tuberculosis en la Región de Las Américas
Ernesto Montoro, Pedro Avedillo, Mónica Rondón, Rafael López, Rubén Mayorga 45

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Social protection in the End TB strategy: Action on the social determinants of tuberculosis
Ernesto Jaramillo 47

Normas de publicación 48

El impacto demográfico de la COVID-19
Demographic consequences of COVID-19

Julio Pérez Díaz
Demógrafo, Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Departamento de Población del Instituto de Economía, Geografía y Demografía. Madrid.

La pandemia de COVID-19 ha eclipsado muchos otros temas, también para los demógrafos. El brusco parón a las migraciones, el retraimiento de la formación de nuevas parejas o de nuevos nacimientos, y, sobre todo, la sobremortalidad, constituyen los temas obligados para nuestra disciplina desde 2019 (por no hablar de las posibles alteraciones en las pautas residenciales).

Pero en la historia demográfica existen tendencias a muy largo plazo. Sobre ellas se inscriben altibajos, que son coyunturales por muy dramáticos que resulten para quien los vive, especialmente cuando afectan a la mortalidad. Guerras, hambrunas y epidemias han jalonado siempre dicha historia. Por ello conviene poner la COVID-19 en esta perspectiva amplia, antes de abordar sus efectos en los distintos componentes de la actual dinámica poblacional.

Cuando nos alcanzó la pandemia estábamos inmersos en un cambio radical, y ya muy avanzado, de las ancestrales pautas demográficas, caracterizadas por una notable ineficiencia reproductiva. Durante milenios, hasta prácticamente el siglo XX, la esperanza de vida siempre fue inferior a los 35 años, especialmente lastrada por la elevada mortalidad infantil, nunca inferior al 200‰. La extinción sólo podía evitarse mediante fecundidades muy elevadas, y la pirámide poblacional reflejaba esta ineficiencia con su forma tradicional, muy amplia en la base y rápidamente menguante hasta la cima (aproximadamente un tercio de la población por debajo de los quince años, y nunca más del 5% de mayores).

La modernización demográfica se inició en Europa hace poco más de un siglo, de forma abrupta y sostenida, con el descenso de la mortalidad (la esperanza de vida en España todavía no alcanzaba los treinta y cinco años al empezar el siglo XX, pero muchos países del mundo no los alcanzaron hasta hace pocas décadas). El primer paso fue espaciar y reducir las grandes crisis (guerras, hambrunas y epidemias), le siguió la reducción de la mortalidad infantil y tras ella se consiguió también la mejora en el resto de edades. De hecho, cuando ya se consideraba alcanzado el techo de la esperanza de vida posible mediante la reducción de las muertes prematuras, la década de los ochenta nos permitió presenciar una continuidad inesperada en su crecimiento: la sostenida mejora de la supervivencia en edades avanzadas.

Este cambio sin precedentes y fulgurante en términos históricos, ha modificado radicalmente el núcleo del análisis demográfico, dedicado a la reproducción y el crecimiento poblacional. La nueva fórmula reproductiva (menos hijos que viven muchos más años) ha sido tan exitosa que la población del planeta ha crecido de apenas 1200 millones en 1900 a más de siete mil millones en la actualidad. Pero también ha modificado las relaciones de género, las estructuras familiares, la pirámide de población o la salud colectiva.

Es en dicho contexto histórico donde hay que plantearse el impacto demográfico de la actual pandemia, sin duda una anomalía inesperada. A diferencia de otros objetos sociales, la demografía sólo es conocible a través de estadísticas cuya recopilación, depuración y explotación requieren tiempos dilatados. Si se añaden las dificultades que la propia epidemia ha supuesto para el funcionamiento normal de los sistemas estadísticos, se comprenderán los problemas y retrasos para dibujar un cuadro básico, que no ha podido hacerse hasta 2021 y que es lo que se intenta a continuación.

Correspondencia: Julio Pérez Díaz
E-mail: julio.perez@cchs.csic.es

Sabemos ya que durante el primer semestres de 2020 la población española creció mucho menos que en el semestre anterior (23.071 personas frente a 227.256), y que durante el segundo semestre siguió creciendo escasamente (43.010). Si esto parece atribuible a la pandemia, aún más lo será el crecimiento negativo del primer semestre de 2021 (-72.007), fenómeno nunca visto desde que existen datos modernos. Tras los apenas dieciocho millones de habitantes de 1900, la población española jamás había dejado de crecer, hasta los 47,399 millones con que acabó 2020.

¿Ha sido la sobremortalidad por COVID-19 la que ha provocado esta inflexión histórica? En gran medida. Aunque los datos oficiales sólo cubren 2020, durante ese año la esperanza de vida cayó de 83,6 a 82,3 años, nuevamente rompiendo un siglo de crecimiento sostenido. Las defunciones registradas mensualmente muestran los típicos patrones estacionales, con picos en enero que nunca superaron las 50.000 defunciones, para disminuir en febrero y marzo hasta 40.000 o menos. Por el contrario, en marzo de 2020 alcanzaron 58.000, y en abril más de 61.000, probablemente el máximo que experimentará esta serie estadística, vista la indudable mejora que ha supuesto la vacunación.

En cualquier caso esta sobremortalidad, de alcance planetario, no ha rozado magnitudes comparables a las de las grandes epidemias de nuestro pasado (la peste negra acabó en el siglo XIV con un tercio de la población europea, pero todavía la gripe de 1918 acabó con más de siete millones de vidas únicamente en India, y unos 30-50 millones a escala mundial). Si el primer semestre de 2021 ha arrojado un crecimiento negativo ha sido también por un descenso sensible de los nacimientos, inducido por muy diversas consecuencias de la pandemia sobre la formación de parejas y la fecundidad (reducción de las relaciones extrafamiliares, postergación de las emancipaciones juveniles, inseguridad respecto a los efectos del virus en las embarazadas y en sus gestaciones, inseguridad laboral, retracción del gasto de los hogares...). Los 157.184 nacimientos del semestre son entre 20 y 30 mil menos que los que corresponderían a una evolución similar a la de años anteriores, explicando también que el saldo vegetativo respecto a las 227.920 defunciones resulte en una pérdida de población superior a las setenta mil personas.

Sin embargo no cabe buscar en el saldo vegetativo la principal alteración numérica en las tendencias demográficas españolas. Si el decrecimiento del primer semestre de 2021 es prácticamente equivalente a la diferencia entre nacimientos y defunciones es porque el saldo migratorio ha sido casi nulo. Y esta es una ruptura mucho más dramática de las tendencias previas.

Las poblaciones avanzadas, con altas esperanzas de vida y baja fecundidad, han alcanzado hace décadas un estadio en el que su volumen se habría estancado o disminuido si no fuera porque su propia situación económica y social las convierte en un polo de intensa atracción migratoria. Esto es aplicable en realidad a todo el continente europeo, pero España se sumó tarde a esta novedad, lastrada por un retraso histórico importante en la mejora de la mortalidad y por una tendencia emigratoria que no se invirtió hasta 1999, cuando por primera vez las entradas superaron las salidas. Desde entonces el cambio fue muy acelerado hasta alcanzarse un saldo migratorio positivo alrededor de setecientas mil personas en 2007, minimizando la importancia del saldo vegetativo e impulsando un notable crecimiento poblacional. La crisis financiera posterior frenó este ritmo bruscamente, como refleja la Estadística de Variaciones Residenciales, hasta una auténtica implosión en 2013 (el saldo llegó a ser negativo ese año). Sin embargo en los años posteriores las entradas volvieron a crecer notablemente, hasta prácticamente recuperarse en 2019 antes de la llegada de la Covid (con un saldo positivo cercano al medio millón anual). Se comprenderá, por tanto, que su nueva caída, hasta un saldo nulo en 2020, sea el principal motivo de la mengua en el número total de habitantes, más allá de lo ocurrido en la mortalidad y la natalidad.

Despejados los principales rastros de la pandemia en los indicadores demográficos elementales, cabe preguntarse hasta qué punto tendrán un efecto duradero, más allá de su impacto coyuntural. Y, como se apuntaba al empezar, todo indica que las grandes tendencias de fondo van a recuperar rápidamente el protagonismo.

El dramatismo de la situación sanitaria no debe ocultar que, en materia de mortalidad, España no ha dejado de ser un país muy avanzado. La pandemia ha impactado fuertemente en la esperanza de vida porque sus principales mejoras se habían conseguido, una vez reducida a mínimos la mortalidad infantil, juvenil y adulta, en el terreno de la supervivencia de los mayores. Y son éstas las edades más afectadas por el SARS-CoV-2, no sólo por las características del coronavirus, sino también por la anacrónica pervivencia del tópico de que las vidas de los mayores son las últimas a preservar en caso de urgencia. Pese a todo, sociedades como la española, en la que esas edades suponen hoy más del 20% de la población (un peso que seguirá aumentando en las próximas décadas con la llegada de las generaciones llenas nacidas durante el baby boom) van a seguir demandando en el futuro una mejor atención a la salud de sus mayores, aunque solo sea por la presión demográfica y por el importante campo de inversión e innovación sanitaria que suponen.

Por su parte la natalidad es muy elástica en el tiempo cuando se ve afectada por crisis como la actual. Una parte importante de los nacimientos que no han tenido lugar desde 2020 sólo han

sido retrasados en el calendario fecundo de las madres potenciales. Si eso no se traduce en un baby-boom importante, a diferencia de lo que ocurrió en la historia humana anterior tras las grandes crisis, será porque la fecundidad en las sociedades avanzadas es hoy planificada y consciente, y los hijos se tienen con unos estándares de autoexigencia y de condiciones mínimas muy por encima de los de cualquier otro momento histórico. No es de esperar en tales condiciones aumentos sustanciales de la fecundidad.

Pero, sobre todo, el efecto coyuntural sobre las migraciones va a desaparecer con rapidez. Recuérdese que el suelo se alcanzó en abril de 2020 por el breve cierre de fronteras, pero fue de escasa duración (aunque solo fuese por la urgencia en encarar la recuperación del turismo ese verano). Desde entonces las entradas vuelven a crecer aceleradamente, y es incluso posible conjeturar que su intensidad alcance récords en los próximos años. A condición, claro está, de que la recuperación del empleo siga las tendencias actuales, a lo que cabe añadir eventuales dificultades económicas o políticas en los países de origen, bastante extendidas.

En definitiva cabe esperar en los próximos años la reanudación de un ritmo de crecimiento importante, basado en la inmigración ante un saldo vegetativo prácticamente nulo o ligeramente negativo.

Otra cosa son los efectos de la pandemia en las distintas clases de población. Ya se ha comentado que los mayores han padecido más sus efectos, y lo mismo puede constatarse respecto a su desigual impacto social o territorial, que no se limita al efecto directo en la mortalidad. Pueden esperarse incluso cambios de actitudes políticas o electorales, especialmente cuando la gestión de la crisis sanitaria o de las dificultades económicas y productivas ha sido vista como deficitaria o directamente errónea. Un buen ejemplo es la creciente atención a la España abandonada, para la que la pandemia puede haber servido de multiplicador.

En cualquier caso, las grandes tendencias a largo plazo en demografía son muy inertes. Pese a las voces alarmistas que han acompañado la gran transición poblacional del último siglo (el miedo al cambio parece inevitable cuando éste es de un calado tan enorme), podemos confiar como colectivo en que la COVID-19 no va a suponer una ruptura de tales tendencias.

Bibliografía recomendada

El autor edita una web propia sobre demografía: https://apuntesdedemografia.com donde es posible encontrar sus publicaciones.

Todos los datos citados por el autor han sido extraidos de la página web del Instituto Nacional de Estadística (INEbase.es) en su sección "Demografía y Población" https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984.

- Abellán García A, Aceituno Nieto P, Allende A, de Andrés A, Bartomeus F, Bastolla U, *et al.* Una Visión Global de La Pandemia COVID-19: Qué Sabemos y Qué Estamos Investigando Desde El CSIC. Editorial CSIC. 2020. Disponible en: https://digital.csic.es/handle/10261/218312
- Barbería E, Grijalba M, Amador Martínez J, Marcos RA, García V. Defunciones por COVID-19 en España y estadísticas de mortalidad. *Gaceta Sanitaria.* 2021;35(3):303-4. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120302077
- Cirera Ll, Segura A. Hernández I. Defunciones por COVID-19: no están todas las que son y no son todas las que están. *Gaceta Sanitaria.* 2021;35(6):590-3. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120301394
- Elola-Somoza FJ, Bas-Villalobos MC, Pérez-Villacastín J, Macaya-Miguel C. Public Healthcare Expenditure and COVID-19 Mortality in Spain and in Europe. *Clin Esp (Barc)*. 2021;221(7):400-3. doi: 10.1016/J.RCE.2020.11.003. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049840/
- Esteve A, Blanes A, Domingo A. Consecuencias Demográficas de La COVID-19 En España: Entre La Novedad Excepcional y La Reincidencia Estructural. *Panorama Social.* 2021;33:9–23. Disponible en: https://www.funcas.es/articulos/consecuencias-demograficas-de-la-covid-19-en-espana-entre-la-novedad-excepcional-y-la-reincidencia-estructural/
- Moreno González JE, Martín Pastrana A, Pérez Alonso P. ¿Qué dicen las publicaciones científicas de la relación entre demografía y COVID-19? Análisis de las principales tendencias en investigaciones científicas, a partir de su relación con las variables demográficas fecundidad, mortalidad y migración. *Boletín InfoPob. Edición Especial COVID-19.* 2021;No. 3, 7 de abril, pp. 14-21. Centro de Estudios Demográficos (CEDEM), de la Universidad de La Habana. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/350787235_Analisis_de_las_principales_tendencias_en_investigaciones_cientificas_a_partir_de_su_relacion_con_las_variables_demograficas_fecundidad_mortalidad_y_migracion
- Mahía R. Los efectos del COVID-19 sobre la inmigración en España: economía, trabajo y condiciones de vida. *Anuario CIDOB de la Inmigración.* 2020;pp. 67-82. Disponible en: https://raco.cat/index.php/AnuarioCIDOBInmigracion/article/view/381247
- Agelan EL, Moreda VP, Amariila JAS, Salazar FS, Sanchez ALV. The COVID-19 Pandemic in 2020 in Historical Perspective. Epidemics and Mortality Crisis in the Last Three Centuries in Castile and Spain. *Investigaciones de Historia Economica.* 2021;17(2):19–31. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1237067
- Pérez Díaz J, Abellán García A. Retos Sanitarios de Los Cambios Demográficos. *Medicina Clinica.* 2016;146(12):536–38. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-retos-sanitarios-cambios-demograficos-S00257753150069

Factores de riesgo de infección por SARS-CoV2: estudio de casos y controles en atención primaria

Mireia González Rodríguez, Blanca De Gispert Uriach, Daniel Fibla Gutiérrez, Alba Romero Gangonells, Joan Juvanteny Gorgals

Centro de Atención Primaria Via Barcino (Trinitat Vella). Barcelona.

Resumen

Fundamentos: Conocer si los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y las enfermedades crónicas cardiovasculares (ECV) y pulmonares (EPC) son un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV2 en la población adulta.
Material y métodos: Estudio de casos y controles emparejados por sexo y edad en el Centro de Atención Primaria (CAP) Trinitat Vella de Barcelona entre el 14/3/2020 y el 10/4/2020. Las variables de estudio fueron hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), obesidad, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, dislipemia, insuficiencia renal crónica, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Resultados: No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de FRCV ni ECV. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de EPC, tanto en el caso del asma como de la EPOC.
Conclusiones: Nuestro estudio plantea dudas respecto al papel que ejercen los FRCV, las ECV y EPC como factores de riesgo de infección por SARS-CoV2, puesto que no se ha hallado una asociación estadísticamente significativa. No obstante, en el caso de la insuficiencia cardiaca, la obesidad y la enfermedad renal crónica se hallaron diferencias que no llegaron a la significación estadística. En consecuencia, serían necesarios estudios comunitarios más amplios.

Palabras clave:
COVID-19. Factores de riesgo. Estudio casos-control. Enfermedades cardiovasculares. Enfermedades de tracto respiratorio.

Risk factors for SARS-CoV2 infection: case-control study in primary care

Summary

Objective: To know whether cardiovascular risk factors and cardiovascular and chronic lung diseases are risk factors for SARS-CoV2 infection in adult population.
Material and methods: Case-control study matched by age and sex in the Primary Care Centre (CAP) Trinitat Vella in Barcelona between 14/3/2020 and 10/4/2020. Study variables were high blood pressure, diabetes mellitus (DM), obesity, heart failure, ischemic heart disease, dyslipidemia, chronic renal failure, asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
Results: No significant differences in the prevalence of the cardiovascular diseases and risk factors were found. Nor were significant differences found in the prevalence of chronic lung diseases, both in the case of asthma and COPD.
Conclusions: Our study raises doubts regarding the role of cardiovascular risk factors and chronic cardiovascular or respiratory diseases, as factors of susceptibility to contracting SARS-CoV2 infection, due to the fact that no statistically differences were observed. Nevertheless, heart failure, obesity and chronic renal failure were more prevalent, although non-statistically significant. Consequently, larger communitarian studies would be necessary.

Key words:
COVID-19. Risk factors. Case-control study. Cardiovascular diseases. Respiratory tract diseases.

Correspondencia: Mireia González Rodríguez
E-mail: mire_bcn_13@hotmail.com

Introducción

A inicios de 2020 la pandemia mundial por SARS-CoV2 contaba con más de 93 millones de casos confirmados y 2 millones de muertes según la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1]. El impacto en el sistema sanitario no tuvo ni tiene precedentes a día de hoy puesto que si bien la enfermedad se desarrolla en la mayoría de los casos con fiebre, tos no productiva, cefalea y artromialgias, aproximadamente un 17% de pacientes desarrollará neumonía con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)[2]. La comunidad científica se ha esforzado en dilucidar qué factores de riesgo predisponen hacia un peor pronóstico. No obstante, existe poca literatura que describa qué factores aumentan el riesgo de infección.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se postulan como principales comorbilidades que podrían suponer no solo un factor de peor pronóstico, llegando a duplicar la mortalidad, sino además un factor de riesgo de infección[2,3]. En España, según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE), un 29% de los casos confirmados de infección por SARS-CoV2 padecen ECV[4]. Diversos estudios retrospectivos relevantes describen una prevalencia de ECV y cerebrovascular de entre un 3,9% y un 40% en los pacientes infectados por SARS-CoV2, claramente superior a la de la población general[3,5,6]. Un estudio de cohortes realizado en Tarragona ofrece resultados similares y concluye que la enfermedad cardiaca aumentaría el riesgo de infección en la población comunitaria (no institucionalizada), con una *hazard ratio* (H1,53(95% CI 1,06-2,19, p=0,021)[7].

Concretamente, la hipertensión es la comorbilidad presente en pacientes con infección por SARS-CoV2 de manera más consistente en las series publicadas, aunque la mayoría de los datos hacen referencia a población hospitalizada[2,3,8,9]. Según series de estudios hospitalarios de China entre un 9,5% y un 31,2% de los casos de infectados padecían dicha comorbilidad[3]. En nuestro medio, el 24,3% de los hospitalizados eran hipertensos conocidos, siendo la HTA la comorbilidad más prevalente de los 121.263 casos estudiados[10]. Sin embargo, al analizar datos poblacionales, la HTA no se ha asociado a un mayor riesgo de infección[7,11].

En cuanto a las enfermedades metabólicas, la diabetes se postula como la segunda comorbilidad en orden de frecuencia en pacientes con COVID-19. En España un 16,2% de los pacientes con infección por SARS-CoV2 padecen diabetes. El porcentaje aumenta hasta el 21% en el caso de los pacientes que desarrollan neumonía y hasta el 22% en pacientes que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por SARS-CoV2[4]. De manera similar a la hipertensión, la diabetes es un factor de peor pronóstico[3,8]. En relación a su papel como factor de riesgo de infección, según Fang M. *et al* la prevalencia en Estados Unidos de diabetes en pacientes diagnosticados de COVID-19 sería del 31,2% respecto al 12,7% de la población general[12]. Estos datos son concordantes con los ofrecidos por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio[11]. Sin embargo, en la cohorte de Tarragona no se halló una asociación entre la DM y el riesgo de infección[7].

Por lo que respecta a la obesidad, la evidencia es más escasa. Si bien es considerada como un factor de riesgo de ingreso hospitalario, suponiendo un 27% de los pacientes ingresados en Cataluña[13], no parece ser factor de riesgo de infección[8].

Respecto a las enfermedades pulmonares crónicas, la literatura confirma que son un factor pronóstico de la infección por SARS-CoV2. El metaanálisis de Zhao *et al.* halló que la bronquitis crónica se asociaba a peor pronóstico, con una *odds ratio* (OR) de 4,38 (95% CI: 2,34-8,20) de presentar enfermedad grave en pacientes con EPOC[14]. Guan W *et al,* en un análisis de 1.590 casos confirmados en China, observó que, tras ajustar por edad y factores de confusión, la HR de un peor desenlace (muerte, ingreso en UCI o intubación) era del 2,68 (95%CI: 1,42-5,05) en pacientes con EPOC[15]. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en las ECV, los datos respecto al papel de estas comorbilidades como factor de riesgo de infección son muy heterogéneos y poco consistentes. En la cohorte de Prieto *et al.* tan solo un 3,2% de los pacientes con SARS-CoV2 padecían EPOC[10], datos similares a los ofrecidos por otras series en China[2,6]. Según datos del Ministerio de Sanidad Español, la EPOC no supondría un factor de riesgo de infección[11]. En cambio, en la cohorte tarraconense de Vila-Córcoles *et al.* se observó que las enfermedades respiratorias se asociaron a un mayor riesgo de infección en los pacientes de la comunidad, aunque no en los pacientes institucionalizados[7].

Por tanto, las evidencias sobre el papel de los factores de riesgo de infección por SARS-CoV2 son escasas o no concluyentes. El objetivo de este estudio fue estudiar los pacientes atendidos en la red de atención primaria durante los 21 días iniciales de pandemia para confirmar si los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), las ECV y las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) son factores de riesgo independientes que aumentan la probabilidad de padecer esta infección.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles emparejados por sexo y edad realizado en el Centro de Atención Primaria (CAP) Trinitat Vella de la ciudad de Barcelona (España). Este CAP tiene una población adulta asignada de 9.542 pacientes y está situado en un barrio urbano del área metropolitana de Barcelona.

Se definieron como casos todos los pacientes de más de 18 años con clínica sugestiva de infección por SARS-CoV2 según los protocolos vigentes atendidos/as en el CAP, y todos los pacientes con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para SARS-CoV2 y clínica de infección por coronavirus atendidos en el hospital asignados a nuestro centro, documentados desde el 14/3/2020 al 10/4/2020. En ese período, el protocolo de referencia para atención primaria (AP) en Cataluña (disponible aquí: https://www.plataformaeducativa.org/portal/wp-content/uploads/2020/03/18-Guia-actuacio-clinica-casos-SARS-CoV-2-4.pdf) consideraba como caso posible a todo paciente con infección aguda de les vías respiratorias de inicio súbito (tos, fiebre, dificultad respiratoria de cualquier gravedad) sin ninguna otra etiología que explicara plenamente el cuadro clínico (sospecha clínica basada en los criterios marcados por el *European Centre for Disease Prevention and Control* y la OMS en ese momento) o fuera contacto estrecho de un caso confirmado. Esta definición no incluía síntomas como alteraciones del gusto y del olfato, diarreas u otros síntomas que posteriormente han caracterizado el cuadro clínico de la infección por SARS-CoV2.

Cada caso se emparejó de forma aleatoria por edad y sexo con tres controles de la población asignada al CAP, obtenidos a través de la base de datos de los registros de la *historia clínica informatizada de Atención Primaria* (SISAP) a fecha de 3 de mayo de 2020. Se extrajeron las variables hipertensión arterial, diabetes *mellitus,* insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, dislipemia, obesidad, enfermedad renal crónica, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en base al registro de problemas de salud en activo de la historia clínica de la población general asignada.

El análisis de datos se realizó mediante Excel y el cálculo de *odds ratio* mediante tabla de 2x2 clásica para casos y controles con intervalos de confianza al 95% mediante la herramienta de cálculo ofrecida por la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC) y el programa paquete estadístico GNU PSPP. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación (CEI) del Instituto de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol con código 20/109-P para llevar a cabo el estudio.

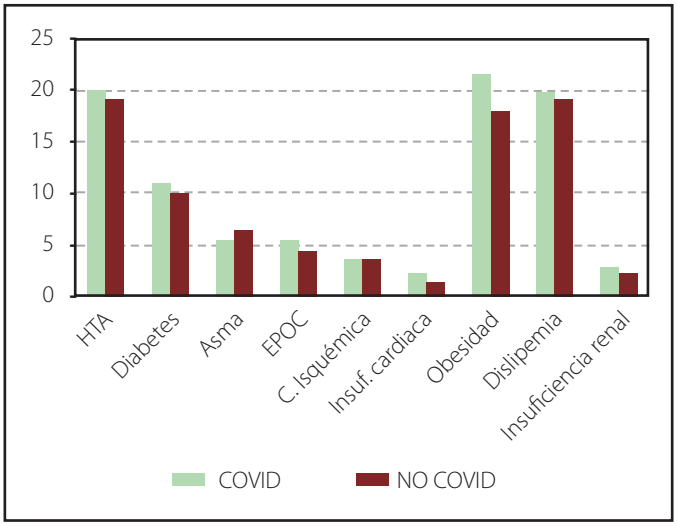
Resultados

La población de estudio incluyó un total de 9.542 pacientes adultos, correspondiente a la población asignada a nuestra área asistencial. En la Tabla 1 se muestran las características de esta población. La media de edad fue de 45,6 años y un 48% fueron mujeres. Durante el periodo de estudio, fueron diagnosticados 424 casos, que fueron emparejados con un total de 1271 controles. Del total de casos, el 75,0% (n=318) fueron diagnosticados en Atención Primaria y el 25,0% (n=106) fueron atendidos en el hospital y confirmados mediante PCR. En la Figura 1 y en la Tabla 2 se muestran las características de los casos en comparación con los controles. La media de edad de esta población fue 47,2 años, y un 52,8% de los casos fueron mujeres (un 52,9% en el caso de los controles).

Tabla 1. Características generales de la población de referencia (N = 9.542), frecuencias de las distintas características expresadas en porcentaje. Edad en años expresada como media.

Características de la población de referencia: edad, sexo y comorbilidades (N = 9.542)	
Sexo (%)	
– Hombres	4.958 (51,9%)
– Mujeres	4.584 (48,0%)
Edad media (DE)	45,6 (18,37)
Comorbilidades (%)	
– HTA	1.870 (19,6%)
– Diabetes *mellitus*	799 (8,4%)
– Asma	592 (6,2%)
– EPOC	287 (3,0%)
– Cardiopatía isquémica	250 (2,6%)
– Insuficiencia cardiaca	119 (1,3%)
– Obesidad	1.807 (18,9%)
– Dislipemia	1.876 (19,7%)
– Insuficiencia renal crónica	302 (3,2%)

Figura 1. Características de casos y controles expresadas en porcentaje.



HTA: hipertensión arterial; C. Isquémica: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Prevalencia de comorbilidades (factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares crónicas y pulmonares) de los casos en comparación con los controles.

	Casos (N=424)	Controles (N=1271)	*Odds Ratio*	IC (95%)
Hipertensión arterial	85 (20,0%)	242 (19,0%)	1,07	0,81-1,40
Diabetes *mellitus*	46 (10,9%)	127 (9,9%)	1,10	0,77-1,58
Asma	22 (5,2%)	82 (6,5%)	0,79	0,49-1,29
EPOC	23 (5,4%)	57 (4,5%)	1,22	0,72-2,01
Cardiopatía isquémica	16 (3,8%)	47 (3,7%)	1,02	0,57-1,82
Insuficiencia cardiaca	10 (2,4%)	19 (1,5%)	1,59	0,73-3,45
Obesidad	92 (21,7%)	227 (17,9%)	1,27	0,97-1,67
Dislipemia	84 (19,8%)	243 (19,1%)	1,05	0,79-1,38
Insuficiencia renal crónica	12 (2,8%)	29 (2,3%)	1,25	0,63-2,47

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Prevalencia de comorbilidades (factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares crónicas y pulmonares) de los casos en comparación con los controles en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 atendidos en el hospital y confirmados mediante PCR.

	Casos diagnosticados a nivel hospitalario (N=106)	Controles (N = 317)	*Odds Ratio*	IC (95%)
Hipertensión arterial	30 (28,3%)	93 (29,3%)	0,95	0,58-1,55
Diabetes *mellitus*	19 (17,9%)	51 (16,1%)	1,14	0,64-2,03
Asma	5 (4,7%)	19 (5,9%)	0,78	0,28-2,13
EPOC	7 (6,6%)	16 (5,1%)	1,33	0,53-3,33
Cardiopatía isquémica	8 (7,6%)	21 (6,6%)	1,15	0,49-2,68
Insuficiencia cardiaca	5 (4,7%)	7 (2,2%)	2,19	0,68-7,06
Obesidad	33 (31,1%)	73 (23,0%)	1,51	0,93-2,46
Dislipemia	32 (30,2%)	91 (28,7%)	1,07	0,66-1,74
Insuficiencia renal crónica	7 (6,6%)	13 (4,1%)	1,65	0,64-4,26

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza.

Tal como se observa en la Tabla 2, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de HTA (20% *vs* 19%; OR = 1,07; IC95%: 0,81-1,40), DM (10,9% *vs* 9,9%; OR = 1,10; IC95%: 0,77-1,58), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, obesidad, dislipemia ni insuficiencia renal crónica. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas, tanto en el caso del asma como de la EPOC.

Las Tablas 3 y 4 muestran los resultados en los subgrupos de pacientes diagnosticados a nivel hospitalario (con una media de edad de 54,1 años, una Desviación Estándar (DE) de 17,6 años, y un 54,7% de mujeres entre los casos y un 55,1% entre los controles) y los diagnosticados en AP (con una media de edad de 44,9 años, una DE de 15,4 años, y un 52,2% de mujeres, tanto entre los casos como entre los controles). En comparación con los controles, los pacientes atendidos en el hospital, y por tanto, probablemente más graves, presentaron una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca (4,7% *vs* 2,2%; OR 2,19, IC 95% 0,68-7,06), insuficiencia renal crónica (6,6% *vs* 4,1%; OR 1,65, IC 95% 0,64-4,26), obesidad (31,1% *vs* 23,0% *vs*; OR 1,51, IC 95% 0,53-3,33) y EPOC (6,6% *vs* 5,1%; OR 1,33, IC 95% 0,53-3,33), y una menor prevalencia de asma (4,7% *vs* 5,9%; OR 0,78, IC 95% 0,28-2,13) pero ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. La prevalencia de DM, cardiopatía isquémica y dislipemia fue levemente superior en los casos atendidos en el hospital, pero estas diferencias tampoco llegaron a la significación estadística (Tabla 3). En el caso de los pacientes diagnosticados en AP, las diferencias en la prevalencia de FRCV, ECV y EPC fueron mucho menores y en ningún caso llegaron a ser estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de comorbilidades (factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares crónicas y pulmonares) de los casos en comparación con los controles en el subgrupo de pacientes con infección por SARS-CoV2 atendidos en Atención Primaria y diagnosticados por sospecha clínica.

	Casos diagnosticados en Atención Primaria (N = 318)	Controles (N = 954)	*Odds Ratio*	IC (95%)
Hipertensión arterial	55 (17,3%)	149 (15,6%)	1,13	0,80-1,59
Diabetes *mellitus*	27 (8,5%)	76 (7,9%)	1,07	0,68-1,70
Asma	17 (5,4%)	63 (6,6%)	0,80	0,46-1,39
EPOC	16 (5,0%)	41 (4,3%)	1,18	0,65-2,13
Cardiopatía isquémica	8 (2,5%)	26 (2,7%)	0,92	0,41-2,06
Insuficiencia cardiaca	5 (1,6%)	12 (1,3%)	1,25	0,44- 3,59
Obesidad	59 (18,6%)	154 (16,1%)	1,18	0,85-1,65
Dislipemia	52 (16,4%)	152 (15,9%)	1,03	0,73- 1,46
Insuficiencia renal crónica	5 (1,6%)	16 (1,7%)	0,94	0,34-2,58

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza.

Cabe destacar que entre los casos hubo 7 defunciones, todas ellas pertenecientes al subgrupo de pacientes atendidos y diagnosticados en el ámbito hospitalario. Esto supone un 6,6% de los casos confirmados por PCR y un 1,7% del total de casos. La media de edad de los pacientes fallecidos fue de 82,0 años, muy superior a la media de edad de los pacientes diagnosticados por PCR que sobrevivieron (54,1 años).

Discusión

El interés por los factores de riesgo de infección es manifiesto puesto que el Ministerio de Sanidad Español sigue emitiendo informes a este respecto. Sin embargo, nuestro estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de FRCV, ECV ni EPC y el riesgo de padecer infección por SARS-CoV2.

Si bien son muchas la series que describen la DM como factor de mal pronóstico de la infección[3,4,8,11], su papel como factor de riesgo para contraer la infección por SARS-CoV2 no está claro[12]. Existe bibliografía a nivel nacional e internacional que sugiere que sería un factor predisponente para padecer la infección[13,14]. En cambio, en la cohorte española de Vila-Córcoles *et al*., al igual que nuestro estudio, no se observan diferencias estadísticamente significativas[7].

En lo que respecta a la HTA, en la línea de lo publicado hasta el momento[7,11], nuestro estudio no ha hallado asociación significativa entre la variable HTA y el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV2 (OR = 1,07; IC95%: 0,81-1,40), confirmando que no sería un factor de riesgo.

En relación a las ECV y los FRCV, contrariamente a las evidencias disponibles, nuestro estudio no confirmaría que la cardiopatía isquémica ni la dislipemia sean factores de riesgo de infección. La prevalencia de insuficiencia cardiaca, obesidad e insuficiencia renal crónica fue superior en los casos que en los controles, si bien no resultó estadísticamente significativa. Esto podría deberse al bajo tamaño muestral de pacientes con estas comorbilidades y a una insuficiente potencia estadística. En el caso de la insuficiencia cardíaca, de corroborarse estos hallazgos, confirmarían que esta comorbilidad sí que actúa como un factor de riesgo, tal como sugieren otros estudios internacionales y los datos disponibles en España[7,11]. El efecto de la insuficiencia renal crónica sobre el riesgo de infección no está tan claro y según los datos obtenidos en nuestro entorno no parece que actúe como tal[11]. Los resultados de nuestro estudio apuntan hacia lo contrario, por lo que serían necesarios nuevos estudios que permitan aclarar este aspecto. En cuanto a la obesidad, hasta ahora no se ha demostrado que ejerza un papel como factor de riesgo para la infección por SARS-CoV2. Nuestro estudio sugiere que podría ser más prevalente en personas con infección, por lo que sigue siendo una cuestión controvertida[7,11].

Respecto a las enfermedades pulmonares crónicas, nuestro estudio, de forma similar a la mayor parte de la literatura -con la excepción de la cohorte española de Vila-Córcoles *et al*.- tampoco ha encontrado que éstas se asocien con un mayor riesgo de infección[7,11].

El análisis comparativo de los pacientes diagnosticados a nivel hospitalario y de aquéllos diagnosticados en AP, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de

FRCV, ECV ni EPC en relación a los controles para ninguno de los dos subgrupos. Sin embargo, los resultados en el subgrupo de pacientes del ámbito hospitalario muestran que la prevalencia de todos ellos fue superior a la de los controles, a excepción del asma con una prevalencia del 4,7% entre los pacientes hospitalizados respecto a sus controles de la población general con un 5,9% (OR = 0,78; IC95%: 0,28-2,13), así como una prevalencia del 5,4% entre los casos diagnosticados en AP respecto al 6,6% de los controles (OR = 0,80; IC95%: 0,46-1,39). Por lo tanto, las diferencias observadas fueron mayores en los pacientes hospitalizados que en los atendidos en AP. Todo ello, sugiere que los FRCV, las ECV y las EPC aumentan el riesgo de ingreso hospitalario con lo que se confirmaría su papel como factores de riesgo para presentar complicaciones debidas a la infección y no tanto como factor de riesgo para contraerla.

En el momento de la extracción de los datos, la PCR para SARS-CoV2 únicamente estaba disponible en el medio hospitalario. Ninguno de los servicios o dispositivos de Atención Primaria disponía de pruebas de laboratorio para confirmar la presencia de infección. Por lo tanto, en los casos atendidos y diagnosticados en Atención Primaria el diagnóstico registrado en la historia clínica se fundamentó en la sospecha clínica del profesional sanitario que atendía al paciente. Por otro lado, la gran mayoría de casos confirmados mediante PCR fueron pacientes atendidos en el hospital. Sin embargo, durante ese período en algunos grupos profesionales, especialmente el personal sanitario, la realización de la prueba PCR se llevó a cabo también bajo otras indicaciones clínicas (sospecha de infección leve-moderada, contacto estrecho con un caso de positivo para esta infección, etc.). Por tanto, no todos los casos diagnosticados mediante PCR e incluidos en este subgrupo de casos fueron pacientes derivados y atendidos en el hospital. A pesar de ello, se estima que estos casos fueron muy poco frecuentes respecto al total de pacientes en quienes se realizó la PCR.

En consecuencia, el presente estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el 75% de los casos fueron pacientes atendidos en Atención Primaria con diagnóstico clínico, pero no pudieron ser confirmados mediante pruebas de laboratorio. Por otro lado, el diagnóstico se basó en la sospecha clínica a lo largo del cuadro clínico, pero sin responder a unos criterios diagnósticos previamente estandarizados. Si bien desconocemos el grado de concordancia del diagnóstico clínico con los casos reales de infección por SARS-CoV2 en ese período epidemiológico, el hecho de que todos los pacientes pertenecieran al mismo CAP lleva a pensar que existió una mayor uniformidad de criterio. Sin embargo, resulta difícil determinar si este hecho podría haber infraestimado o sobreestimado la prevalencia de FRCV, ECV y EPC en el grupo de casos. En esta línea, las series de casos publicadas describen una prevalencia de neumonía por COVID del 17%[2], por lo cual, considerando que todos los casos atendidos en el hospital fueron derivados des de la Atención Primaria por presentar neumonía o sospecha de neumonía grave, la proporción de casos con neumonía se aproximaría a la de casos esperados en nuestra comunidad.

En segundo lugar, el análisis por subgrupos permitió analizar separadamente los pacientes diagnosticados en AP y los diagnosticados en el ámbito hospitalario, asumiendo que éstos últimos formaron un subgrupo homogéneo de pacientes con mayor probabilidad de presentar infección complicada o grave. Sin embargo, algunos de los casos diagnosticados podrían corresponder a personal sanitario al cual, por protocolo asistencial, se le hubiera realizado una prueba de PCR, ya sea por la existencia de un contacto de riesgo o de síntomas sospechosos de infección, tal como se ha mencionado. Aunque estos casos fueron minoritarios, suponen un sesgo de la muestra de este subgrupo.

En tercer lugar, el apareamiento permitió controlar el efecto de la edad y el sexo en los resultados. No obstante, teniendo en cuenta que la gran mayoría de FRCV, ECV y EPC están relacionadas entre sí, éstos podrían haber actuado como factores de confusión que nuestro análisis no habría controlado.

En cuarto lugar, si bien se han apareado casos y controles por edad y sexo, no se han utilizado métodos de análisis estadístico específicos para datos apareados. Dicho análisis hubiera podido aumentar ligeramente la precisión de los resultados. Sin embargo, dado el amplio tamaño muestral del estudio, no se consideró necesario aplicarlo.

Finalmente, cabe destacar que el presente estudio no analiza la interferencia de medicación crónica en el pronóstico de la enfermedad puesto que se decidió realizar un estudio paralelo.

Como puntos fuertes, el estudio cuenta con una muestra comunitaria amplia, aunque la prevalencia de algunas enfermedades pueda ser baja, especialmente en el caso de la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia renal crónica o la EPOC. Por otro lado, el emparejamiento de casos con controles asignados al mismo centro, y por tanto residentes en el mismo barrio, ha permitido homogeneizar las muestras y, en consecuencia, minimizar el impacto de factores sociales, económicos y ambientales. Las evidencias disponibles sugieren que la incidencia de COVID-19 se distribuye de forma heterogénea según el lugar de residencia, siendo más elevada en áreas geográficas con indicadores socioeconómicos y demográficos más desfavorables[16,17]. Esto se debería al hacinamiento, la precariedad y vulnerabilidad en el entorno laboral, menor disponibilidad de información sobre medidas de prevención, etc. En estas áreas geográficas la prevalencia de

FRCV y enfermedades crónicas es más elevada. Esto significa que las variables socioeconómicas actuarían como factores de confusión, también en el caso de la infección por SARS-CoV2. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha no han incluido estas variables en el análisis de los datos.

En definitiva, en este estudio no se constata una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de FRCV, ECV y pulmonares crónicas y el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV2. En el caso de la insuficiencia cardiaca, la obesidad y la enfermedad renal crónica se hallaron diferencias, pero sin alcanzar la significación estadística. Dado que nuestros hallazgos plantean dudas respecto al papel que ejercen como factores de susceptibilidad a la infección, serían necesarios más estudios a nivel comunitario con muestras más amplias y mayor precisión diagnóstica. Esta información permitiría mejorar el abordaje comunitario de la infección por SARS-CoV2.

Bibliografía

1. World Health Organization. COVID-19 WeeklyEpidemiologicalupdate - 19 January 2021. World Health Organization. 2021;1-2.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507-513. Disponible en: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531-8. Disponible en: 10.1007/s00392-020-01626-92.
4. RENAVE. CNE. ISCIII. (2020). Informe sobre la situación de COVID-19 en España; (33) 1-14.Disponible en: https://cnecovid.isciii.es/covid19/
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020; 23(11): 1061-9. Disponible en: 10.1001/jama.2020.1585
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Satué-Gracia EM, Torrente-Fraga C, Gomez-Bertomeu F, Vila-Rovira A, *et al*. Influence of prior comorbidities and chronic medications use on the risk of COVID-19 in adults: a population-based cohort study in Tarragona, Spain. *BMJ*. 2020;10:e041577. Disponible en: 10.1136/bmjopen-2020-041577
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Du C, *et al*. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11. Disponible en: c10.1001/jamainternmed.2020.0994.
9. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020;309:70-7. Disponible en: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
10. Prieto D, Ballo E, Coma E, Mora N, Aragon M, Prats A, *et al*. Hospitalization and 30-day fatality in 121,263 COVID-19 outpatient cases. medRxiv. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090050.
11. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informacióncientífica-técnica. *Enfermedad por coronavirus, COVID-19*. Actualización 15 de enero. Ministerio de Sanidad; 2020;43-4.
12. Fang M, Wang D, Tang O, Selvin E. Prevalence of Chronic Disease in Laboratory-Confirmed COVID-19 Cases and U.S. Adults (2017–2018). *Diabetes Care*. 2020;43:e127–e128. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc20-1640
13. Vivanco-Hidalgo RM, Vela E, Clèries M, Monterde D. Informe sobre les característiquessociodemogràfiques, clíniquesiels factors pronóstics delspacientsamb el diagnòstic de COVID-19 a Catalunya: resumexecutiu. Barcelona: Agència de QualitatiAvaluacióSanitàries de Catalunya. 2020. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/4914
14. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, *et al*. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;1-7. Disponible en: 10.1002/jmv.25889.
15. Guan W, Liang W,Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, *et al*. Comorbidity and Its Impact on 1,590 Patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5): 2000547. Disponible en: 10.1183/13993003.00547-2020
16. Marí-Dell'Olmo, Gotsens M, Pasarin MI, García de Olalla P, Rius C, Rodríguez-Sanz, *et al*. Desigualtats socials i Covid-19 a Barcelona. Agència de Salut Pública de Barcelona. 2020. Disponible en:https://ajuntament.barcelona.cat/dretssocials/sites/default/files/revista/08_op_aspb_bcn26.pdf
17. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74:964-8.

¿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 learnt important lessons in the current epidemiological context of Covid-19 pandemic and future similar scenarios.

Key words:
Plague. *Yersinia pestis.* Epidemiology. History

Correspondencia: Xavier Vallès
E-mail: xvallesc.mn.ics@gencat.cat

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 casos[1-3]. 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 Toamasina[6]. 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.

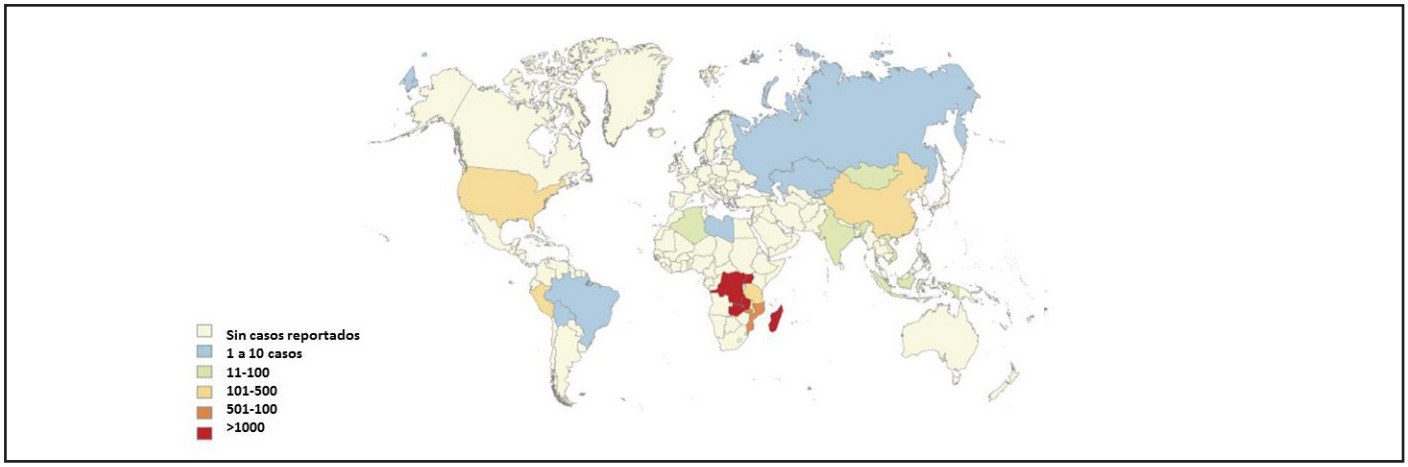
Sería preciso un volumen enciclopédico para abarcar todos sus aspectos, desde los más biológicos y epidemiológicos, hasta su impacto en la historia con un eco que resuena hasta hoy en día en el folklore, el lenguaje, la literatura y el imaginario colectivo. En la bibliografía incluimos algunos artículos de referencia para quien quiera ahondar en el conocimiento de *Y. pestis* y la peste humana[7-12].

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 mamíferos[13]. 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 vectores[12]. 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*.



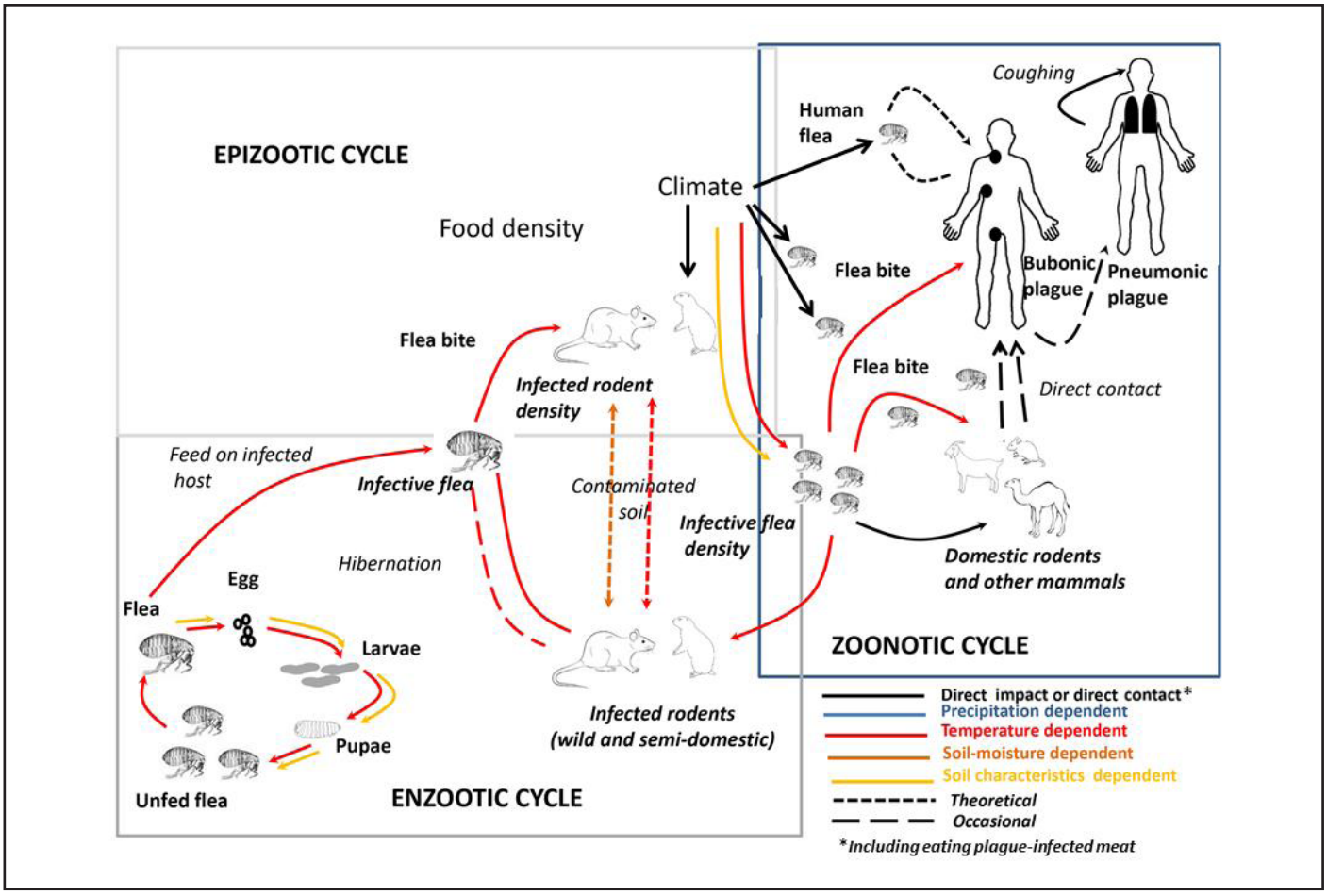
*A partir de R. Barbieri *et al. Yersinia pestis*: the Natural History of Plague. *Clin Micr* 2020;34(1):e00044-19.

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 hombre[14-18].

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 endémica[19].

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 árabes[20] 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 forquenereii*)[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, Neerinckx, Gage KI, Kpreppel K, Ludisoit 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 accidentales[23]. 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 telúricos[25-27] 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. XIV[31]. 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 gotícolas 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 muertes[32]. 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 siglo[6].

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 meridional[33]. 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 estimaciones[34-36]. 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 1722[37]. El brote de epidémico de Constantinopla en 1829 se considera la última manifestación de la segunda pandemia[38], 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 Madagascar[39]. 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 víctimas[32].

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 estreptomicina 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 estreptomicina, procedentes de huéspedes selváticos y transmitidos por plásmidos[46]. También son eficaces otros antibióticos como gentamicina, tetraciclinas y quinolonas[5], 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 biológicas[47] 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 bubónicos[47]. 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 estreptomicina no está

exento 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 humana[50].

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 1950[51], aunque el interés en su desarrollo se ha vigorizado pero motivada esencialmente por el potencial de *Y. pestis* como arma de terrorismo biológico[52].

¿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 pandemia[12] 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

1. Bertherat E. Plague around the world in 2019. *Weekly Epidemiological Report.* 2019;25:289–92.
2. Bertherat E. 2016. Plague around the world, 2010 –2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 91:89-94.
3. WHO. 2010 –2017. *Wkly Epidemiol Rec* 85:509 –512 to 93:693–708. https://www.who.int/wer/en/.
4. 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
5. Mead PS. Yersinia Species (Including Plague). In: Mandell, Douglas, *And Bennett's. Principles and practice of infectious diseases*, 8th Edition; 2015. pp. 2607-18.
6. 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.
7. WuL. *League of Nations. A treatise on pneumònic plague.* Nancy: Bergr-Levrault, 1925.
8. Pollitzer R. Plague studies VIII. Clinical aspects. *Bull Worlk Health Organ.* 1953; 9(1):59-129.
9. 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
10. Gage Kl, Kosoy MY. Natural history of plague: perspectives from more than a century of research. *Annu Rev Entomol.* 2005;50:505-28.
11. 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. .
12. 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..
13. Hinnebusch BJ. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis. Curr Issues Mol Biol*. 2005 Jul;7(2):197-212. PMID: .
14. 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
15. 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
16. 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
17. MacMillan K, Monaghan AJK, Apangu T, Griffith KS, Mead PS, Acayo 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
18. 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
19. 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
20. Brouat C, Tollenaere C, Estoup A, Loiseau A, Sommer S, Soanandrasana 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
21. 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
22. 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, Schriefer 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?id0gAkfiqKFaAC.

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:101098/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 a***l.** 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

Vulnerables a la enfermedad, al infortunio y al balbuceo: una reflexión desde la atención primaria de pediatría

Jorge Bello

Institut Català de la Salut. Pediatria. Centre d'Atenció Primària El Maresme Gatassa. Mataró. Barcelona.

Resumen

La pandemia de covid nos obliga a redescubrir que somos vulnerables a la enfermedad, entendida como concepto genérico, un concepto que tal vez teníamos olvidado a causa de los mensajes que recibimos en sentido contrario. Vulnerables también al infortunio, a las consecuencias sociales y económicas que implican las decisiones sanitarias y políticas que las autoridades toman para intentar minimizar los efectos negativos de la pandemia en la población, que varían según la situación previa de cada quien. Así, vulnerables también al balbuceo. Aunque la enfermedad no afecta tanto a los niños, ni en número ni en gravedad, éstos son especialmente vulnerables puesto que la vulnerabilidad al infortunio les compromete el presente, lo que a su vez les compromete el futuro, y ellos son, precisamente, el futuro. Desde la atención primaria de pediatría cabe insistir en que, aun en estos tiempos difíciles, el principal objetivo sigue siendo velar para que todos los niños, en especial los más vulnerables o quienes puedan serlo, estén en condiciones de desarrollar el máximo de su potencial, tanto individual como colectivamente.

Palabras clave:
Vulnerabilidad. Infancia. Pediatría. Atención primaria. Etnia. Determinantes sociales de la salud.

Vulnerable to illness, misfortune and babbling: thoughts from the paediatric primary health care

Summary

The covid pandemic forces us to rediscover that we are vulnerable to disease as a generic concept. This concept seems to be forgotten because of the messages we received to think to the contrary. We are also vulnerable to misfortune, to the social and economic consequences involved in the health and political decisions the authorities take to minimize the negative effects of the pandemic on the population, which vary according to each person's previous situation. Then, vulnerables to babbling. Although children are less affected by the disease, neither in number nor in severity, they are particularly vulnerable since vulnerability to misfortune can compromise their present, which in turn compromises their future, and they are, in fact, the future. Primary paediatric care wishes to emphasise that, even in these difficult times, the main objective remains to ensure that all children, especially those who are vulnerable or may become vulnerable, are able to develop their fullest potential, both individually and collectively.

Key words:
Vulnerability. Children. Paediatrics. Primary health care. Ethnicity. Social determinants of health.

Correspondencia: Jorge Bello
E-mail: jordibell@gmail.com

Introducción

Somos, en efecto, vulnerables. Somos vulnerables tanto a la enfermedad como, en consecuencia, al infortunio y al balbuceo. Redescubrir esta verdad, que teníamos olvidada quizás entre terciopelos, es hoy una amarga decepción. La imagen que ahora nos devuelve el espejo es el síntoma de que estábamos artificial y artísticamente hipertrofiados por los muchos mensajes que, desde la gestión y desde la política, nos enviaban con insistencia, voces de sirena, para que olvidemos que, en efecto, somos vulnerables.

Pero no somos vulnerables todos por igual. Ni el concepto de vulnerable de hoy es el mismo que el de ayer. Volvemos así a la cruda realidad: al parecer, no tenemos derecho a la salud, sino como mucho a compartir los recursos sanitarios, y no todos, sino sólo aquellos que estén disponibles, y no sean para otros, privilegiados. No era esto lo que nos decían. En la ficción, la voz oficial, el séptimo mandamiento afirmaba que *"todos los animales son iguales"* pero, poco después, todos los mandamientos habían sido borrados y en su lugar se podía leer: *"Todos los animales son iguales, pero algunos animales son más iguales que otros."* Es el conocido pasaje del décimo capítulo de *Rebelión en la granja,* del británico George Orwell. Los animales de esta granja también descubrieron con decepción que eran vulnerables, aunque aquí al infortunio y al balbuceo. Orwell, que es un seudónimo, murió de tuberculosis en 1950; tenía 46 años.

En general se entiende que la persona vulnerable es aquélla que tiene un riesgo, más alto que la media, de presentar ciertas enfermedades, de evolucionar de manera adversa, o de no poder desarrollar su potencial. Este concepto de vulnerabilidad se fundamenta tanto en ciertas características biológicas de la persona, como en las características del entorno donde el capricho de la vida le haya hecho nacer. Se trata de variables como la etnia[1], por una parte; y del resto de los llamados determinantes sociales de la salud[2,3], por otra. Estos determinantes incluyen también las experiencias precoces en la vida de un niño y la manera como se desarrolla en el seno de su comunidad. Entre unos y otros condicionan, de manera decisiva, tanto la salud del individuo como, en consecuencia, las perspectivas personales y luego de la comunidad.

Al niño se le debe agregar un punto más de vulnerabilidad, el que procede de su sola condición infantil, que se suma así a las precedentes. En este contexto general, y en el contexto particular de la atención primaria de pediatría, la pandemia de covid deja otra vez las diferencias a la vista, que ya existían, y no eran pocas ni ligeras; y las hizo más profundas y dolorosas, porque la covid afecta más a los más vulnerables. Estas notas, escritas en mayo de 2020 y revisadas en marzo de 2021, proponen una reflexión sobre esta materia.

La etnia y la voz

Etnia y entorno adverso son factores que conducen casi sin remedio al puro sobrevivir, puesto que son pobres las posibilidades reales de mejorar. Esto no es una novedad, sino una evidencia conocida y reconocida, fácil de observar tanto aquí, en casa, como más allá de las fronteras. Pero, pese a que varios, tal vez la mayoría de los determinantes sociales de la salud son modificables, y bien se sabe cómo modificarlos, persisten decisivos e inmutables. Son obstáculos difíciles o imposibles de salvar que afectan a una generación y a la siguiente. Y es aquí donde estamos nosotros: en la siguiente generación, que son los niños de hoy, los que vemos hoy, y tenemos aquí, con ellos, un papel decisivo[4,5].

Con razón se suele decir que, en general, quien está bien continua bien, o mejora; y que quien está mal continua mal, o empeora. Vemos ahora que la pandemia de covid introduce aquí un cambio puesto que le agrega un elemento nuevo al concepto de vulnerable. Hemos visto que personas y familias, barrios, colectivos numerosos han caído, caen en el infortunio de verse obligados a pasar de tener una cierta solvencia a ya no tenerla. Es decir, dejan de ser no vulnerables para pasar a ser vulnerables. Pasan de no necesitar ayuda, a necesitarla para poder seguir. Ha sido un cambio rápido y sorpresivo, y político, que hace más amplia la brecha, el abismo que separa a unos de otros. Aquí, unos acceden rápido al diagnóstico y al tratamiento, a la atención primaria y a la especializada, mientras que otros deben llamar, llamar por teléfono, llamar a la puerta, esperar sin ninguna certeza de conseguir.

Es así como somos vulnerables también al infortunio y al balbuceo. Es así como se pierde también la voz, la capacidad de reclamación, la perspectiva de ser escuchados y atendidos. Entonces, éstos, ya sin voz, son víctima fácil del trato impropio y del abuso. La palabra altisonante y el descrédito se imponen como si fueran la verdad, y se alza rápido el dedo acusador. Así, quien pierde, por temor a perder más, vuelve a perder.

El niño vulnerable no tiene voz, y nosotros, la primaria, podemos y debemos ser su voz. Los niños son en especial vulnerables, y deben ser foco preferente de atención puesto que ellos son propiamente el futuro. Ellos tienen todo el futuro por delante. Comprometerles el futuro es condenarlos. El futuro tiene para ellos una dimensión diferente porque está pleno, debe estar pleno de perspectivas. Recordemos que del presente depende el futuro. De este presente, de cómo sea este presente les depende a ellos el futuro[6]. Y nuestra principal obligación como atención

primaria es velar para que todos los niños que tenemos a cargo, en especial aquellos que son vulnerables o puedan serlo por cualquier motivo, biológico o social, étnico, todos sin excepción estén en condiciones de desarrollar el máximo de su potencial, tanto individual como colectivamente.

El poder y el abuso

En este contexto, el editorial[7] del *Lancet* del sábado 4 de abril de 2020 reflexionaba sobre la necesidad de identificar a quienes son vulnerables en lo físico, lo síquico y lo económico, y que la pandemia hace aún más vulnerables:

"What does it mean to be vulnerable? Vulnerable groups of people are those that are disproportionally exposed to risk, but who is included in these groups can change dynamically. A person not considered vulnerable at the outset of a pandemic can become vulnerable depending on the policy response. The risks of sudden loss of income or access to social support have consequences that are difficult to estimate and constitute a challenge in identifying all those who might become vulnerable. Certainly, amid the covid pandemic, vulnerable groups are not only elderly people, those with ill health and comorbidities, or homeless or underhoused people, but also people from a gradient of socio-economic groups that might struggle to cope financially, mentally, or physically with the crisis."

Tres semanas después, el lunes 27 de abril, este editorial resultaba oportunamente remarcado por una carta[8] que publicaba la misma revista:

"Vulnerability occurs in the gap in global health between those with the power to define and dismiss knowledge and needs, and those who are being defined and dismissed. A pandemic can be a call for recognition and repairing of the socio-cultural, socio-political, and socio-historical ruptures that generate vulnerability within specific categories of marginalised groups."

Unos y otros hablan entre líneas del poder, de la capacidad de alzar el pulgar, o de continuar manteniéndolo hacia abajo. Hablan de saber y de reparar. De que ahora tenemos la oportunidad de reparar. Por último, otro editorial[9], éste anterior, del martes 3 de marzo, procedente de Australia, ya comentaba más extensamente esta realidad:

"It is essential to recognise that pandemics –and the respective Government and corporate decisions that emanate– both influence and are influenced by social, economic and political determinants of health. As the WHO Director General has recently stated: "All countries must strike a fine balance between protecting health, preventing economic and social disruption, and respecting human rights." [...] While we do not know much about covid, we do now how pandemics can impact vulnerable populations. [...] We know that vulnerable populations may not have the necessary language and literacy skills to understand and appropriately respond to pandemic messaging. [...] Most of the evidence-based discussion presented above demonstrates the power of privilege in a pandemic. It indicates that those most vulnerable will be the hardest hit. [...] This will not be easy at a time when neoliberal forces pitch population health against national economic stability. [...] The WHO has encouraged us to think innovatively."

La experiencia de cerrar las escuelas, una decisión visceral, precipitada, más copiada del vecino que meditada y fundamentada, también dejó claro y elocuente que las diferencias son determinantes para un niño y para su desarrollo. A poco de cerrarlas ya se alertaba sobre la desprotección que esta medida implicaba para un alto número de niños[10]. Muchos perdieron una buena comida al mediodía. Muchos acabaron siendo testigos de violencia familiar en casa, o incluso siendo ellos mismos víctimas de abuso y violencia. Muchos niños multiplicaron sus horas de pantalla. Perdieron escuela, y esto es difícil de justificar. En muchos se vieron problemas de salud mental pero los servicios de salud mental infanto-juvenil se hicieron de acceso difícil, selectivo. Las clases telemáticas fueron una alternativa válida para quienes estaban bien y en buena familia, pero excluyen selectivamente a las familias de pocos recursos económicos, intelectuales, de vivienda, etc., que es donde están, precisamente, los niños que más ayuda necesitan. Estos niños no tienen voz.

La atención primaria de pediatría también cerró sus puertas visceral y precipitadamente. Dejó abierta la pequeña ventana telefónica, altamente restrictiva. El acceso telefónico se hizo difícil, tanto que en no pocos casos condicionó situaciones humillantes para el paciente, o procesos que llegan más avanzados a la consulta. El teléfono, el imperativo de tener que llamar y, si hay suerte, explicar qué pasa, es un obstáculo, incluso una barrera infranqueable para ciertas minorías. La etnia, lo social, la situación económica, la cultura, el balbuceo fueron entonces y son, un año después, un muro.

En la República del Congo hubo un importante rebrote de sarampión[11] en relación con la respuesta ante la epidemia de ébola. Ya sabemos lo que esto representa para la infancia, y luego para el futuro del país. Se registraron más de trescientos mil casos de sarampión, y unos seis mil perdieron la vida. Abocarse a un problema no debe implicar dejar de lado a los niños. En el caso de la pandemia que nos abrasa actualmente, los niños parecen gozar de una cierta inmunidad, y entonces se puede entender que las fuerzas se orienten sobre todo hacia donde el barco hace aguas. Pero esta urgencia por atender lo que se hunde no debe ser excusa para dificultar el acceso de la familia al pediatra y a la

enfermera de pediatría, para alargar listas de espera, ni menos para anular visitas. Ni para aplicar una doble moral. Ni para exigirle ciertos cumplimientos formales y administrativos a quienes no entienden más allá del imperativo que ven en sus hijos. Nadie sabe con certeza cómo evolucionará la pandemia, pero si acaso vemos que el barco se hunde y vemos que de aquí huyen las ratas, sepamos que los niños están primero.

La perspectiva

Al entender que etnia y entorno social adverso son conceptos relacionados de manera estrecha y que forman por tanto un único factor, se hace más fácil entender por qué la covid afecta más a las minorías, un fenómeno extensamente documentado desde diversos puntos de vista[1,12]. La condición étnica es mucho más que aquello que hace años se definía como raza. Sabemos que la etnia de una persona tiene relación con su condición de más o menos vulnerable y con el grado de susceptibilidad a la enfermedad o a sus complicaciones. Es un factor que está estrechamente vinculado a lo social y a lo cultural, a lo ancestral. Etnia no es igual a genética, sino que la genética es sólo una parte, sin duda relevante, de la etnicidad. La condición étnica determina, por ejemplo, el tipo de barrio donde viven las minorías; es natural que se agrupen por afinidad cultural y es así como estos barrios resultan característicos. Lo étnico se relaciona también con el comportamiento infantil y adolescente, con la edad de casarse y con quién. Con el número de hijos por pareja, con la forma de criarlos, con la alimentación de cada día, con el ocio familiar, con los usos y las costumbres sociales. Con el número de personas que viven bajo un mismo techo. La etnicidad se relaciona con cierta comorbilidad[1] y esto resulta decisivo.

Bien se sabe, y desde hace tiempo, que etnia, pobreza y enfermedad se alimentan mutuamente en un círculo vicioso infinito. Es difícil salir de este círculo si no es con la ayuda de una buena gestión, de unos políticos competentes, y de unos dineros que alcancen. El balbuceo a todo nivel es entonces un determinante tanto para la enfermedad como para el infortunio.

Son, somos, en efecto, tan vulnerables a la enfermedad y al infortunio como al balbuceo. Pero, pese a la adversidad y a las incertezas, estos tiempos son tiempo y oportunidad para la esperanza. En ninguna parte hay más esperanza que al lado mismo de la dificultad, y si hay niños, es que hay vida y esperanza[13]. La atención primaria debe devolver aquello que les ha quitado, y lo debe hacer con un instrumento poderoso y hasta ahora inédito en este contexto: el consenso.

Bibliografía

1. Pareek M, Bangash MN, Pareek N, *et al*. Ethnicity and covid-19: an urgent public health research priority. *Lancet*. 2020;395(10234):1421-2. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piis0140-6736(20)30922-3/fulltext
2. Social determinants of health. *NEJM Catalyst*. 01/12/2017. Disponible en: https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.17.0312
3. Figueroa JF, Frakt AB, Jha AK. Addressing social determinants of health: Time for a polysocial risk score. *JAMA*. 2020;323(16):1553-4. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2764321
4. Maani N, Galea S. The role of physicians in addressing social determinants of health. *JAMA*. 2020;323(16):1551-2. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2764320
5. Armstrong K, Asch D. Bridging polarization in medicine. From biology to social causes. *N Engl J Med*. 2020;382:888-9. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1913051
6. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A, *et al*. A future for the world's children? A WHO - UNICEF - Lancet commission. *Lancet*. 2020;395 605-58. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32540-1/fulltext
7. Redefining vulnerability in the era of covid-19. *Lancet*. 2020; 395(10230):1089. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30757-1/fulltext
8. Ahmad A, Chung R, Eckenwiler L, *et al*. What does it mean to be made vulnerable in the era of covid-19? *Lancet*. 2020;395(10235):1481-2. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30979-X/fulltext
9. Smith JA, Judd J. Covid-19: Vulnerability and power of privilege in a pandemic. *Health Promot J Austral*. 2020;31:158-60. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hpja.333
10. Armitage R, Nellus LB. Considering inequalities in the school closure response to covid-19. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e644. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30116-9/fulltext
11. World Health Organization [Internet]. Deaths from Democratic Republic of the Congo measles outbreak top 6000. 07/01/2020. Disponible en: https://www.afro.who.int/news/deaths-democratic-republic-congo-measles-outbreak-top-6000
12. Devakumar D, Shannon G, Bhopal S, *et al*. Racism and discrimination in covid-19 responses. *Lancet*. 2020;395(10231):1194. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30792-3/fulltext
13. Solnit R. The impossible has already happened: what coronavirus can teach us about hope. The Guardian, The Long Read. 07/04/2020. Disponible en: https://www.theguardian.com/world/2020/apr/07/what-coronavirus-can-teach-us-about-hope-rebecca-solnit

"In memoriam" Vicenç Ausina Ruiz (1947-2021)

Pere-Joan Cardona
Jefe del Servicio de Microbiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.
Jefe de Grupo CIBERES.
Unitat de Tuberculosi Experimental (IGTP).

El Dr. Ausina fue un alumno brillante en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, dónde consiguió una plaza como alumno interno en la Cátedra de Anatomía Patológica. Al licenciarse la licenciatura se trasladó como Médico Interno al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Hospital en que posteriormente ganó su plaza de Médico Residente en 1972, formándose en el Servicio de Medicina Interna, con el Prof. J. Nolla Penadés y seguidamente en el Servicio de Microbiología, con el Prof. Guillem Prats Pastor, dónde finalmente se incorporaría como Médico Adjunto. En 1979 consigue la plaza de Jefe de Sección, dónde desarrolla su actividad asistencial, docente e investigadora como responsable de las secciones de Respiratorio, Micobacterias y Micología, asumiendo las funciones de Tutor de Residentes y de Coordinación entre el Servicio de Microbiología y los diferentes servicios y unidades clínicas del Hospital. De esta manera conjugaba su vocación por el desarrollo del diagnóstico microbiológico con un marcado acento clínico, con su enorme interés por la docencia que le caracterizó durante toda su carrera.

Uno de sus grandes retos, al que se dedicó desde entonces fue el diagnóstico de las micobacteriosis. Y con ello se enfrentaba a la extremada dificultad de la caracterización taxonómica de las micobacterias ambientales, y al retraso diagnóstico, de especial importancia en la tuberculosis. De hecho, durante muchos años fue el coordinador de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona (UITB), unidad temática concedida por el FIS el año 1995. Es por ello por lo que su actividad investigadora se centra en este aspecto, introduciendo la cromatografía de capa fina y de gases en su caracterización[1], y el cultivo líquido tanto para el diagnóstico como para el estudio de la sensibilidad a los diferentes agentes quimioterápicos. Un aspecto que se revoluciona con el desarrollo de métodos diagnósticos moleculares[2], en que se implica muy activamente a partir del 1993, cuando gana la plaza de Jefe de Servicio en el Hospital Universitari Germans Trias y Pujol. Su enorme capacidad de trabajo e inteligencia le permitió desplegar una gran actividad en diferentes ámbitos de la Microbiología, potenciando la creación de diferentes grupos de investigación dentro del Servicio, dónde ejerce su espíritu clínico-microbiológico con una marcada voluntad innovadora. De esta manera, incorporó rápidamente las diferentes tecnologías que aportaban algún valor y soporte al diagnóstico de las enfermedades infecciosas, desde métodos basados en la respuesta inmune del hospedador[3], hasta la detección de antígenos[4] o material genético del patógeno. Una actividad que tuvo una enorme importancia en los tiempos convulsos que le tocó vivir, con el reto de la pandemia del SIDA o la irrupción de la Hepatitis C[5]. Impulsor *"avant la lettre"* del desarrollo de técnicas *"Point of Care"* también se interesó por el estudio de mecanismos patogénicos, tanto en tuberculosis[6] como en la translocación bacteriana. Su fuerte carácter marcó sin duda alguna a un gran número de generaciones de alumnos de Medicina y de Residentes, a los que intentó transmitir sus valores, y especialmente su obsesión por los conceptos claros.

En conclusión, Vicenç fue un firme defensor del estudio de las micobacterias y el control de la tuberculosis, seguido por su interés por la caracterización de las infecciones fúngicas, y por el desarrollo una Microbiología centrada en la clínica, que le llevó a ser Presidente de la Sociedad de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.

Correspondencia: Pere-Joan Cardona
E-mail: pcardonai.germanstrias@gencat.cat

Con su jubilación pudo centrarse en su familia, su admiración por el paisaje del Montseny, y la creación artística, especialmente la pintura, acompañada por sus incursiones literarias. Lamentablemente un proceso maligno ha truncado su ganado reposo demasiado pronto, y nos ha dejado huérfanos de su magisterio y de su experiencia en una época de grandes transformaciones en el campo de la Microbiología en la que él ha participado de una manera muy activa y relevante.

Bibliografía

1. Luquin M, Ausina V, López Calahorra F, Belda F, García Barceló M, Celma C, *et al.* Evaluation of practical chromatographic procedures for identification of clinical isolates of mycobacteria. *Journal of clinical microbiology*. 1991;29(1):p.120-30. DOI: 10.1128/JCM.29.1.120-130.1991
2. Gamboa F, Fernandez G, Padilla E, Manterola JM, Lonca J, Cardona PJ, et al. Comparative Evaluation of Initial and New Versions of the Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test for Direct Detection of Mycobacterium tuberculosis in Respiratory and Nonrespiratory Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998;36(3):p.684-9. DOI: 10.1128/JCM.36.3.684-689.1998
3. Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferrà C, *et al.* Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(9):p.1752-61. DOI: 10.1080/10428190802258956.
4. Dominguez JA, Manterola JM, Ausina V. Detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated by selective ultrafiltration. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996;34(9):p.2334-6. ISSN: 0095-1137, 1098-660X
5. Saludes V, Esteve M, Casas I, Ausina V, Martró E. Hepatitis C virus transmission during colonoscopy evidenced by phylogenetic analysis. *Journal of clinical virology*. 2013;57(3): p.263-6. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.03.007
6. Guirado E, Amat I, Gil O, Díaz J, Arcos V, Caceres N, *et al.* Passive serum therapy with polyclonal antibodies against Mycobacterium tuberculosis protects against post-chemotherapy relapse of tuberculosis infection in SCID mice. *Microbes and infection*. 2006;8(5):p.1252-9. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.12.004

Dia Mundial de la Tuberculosi

UNITE TO END TB

/ Barcelona, 22 de març de 2022

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

INVEST TO END TB.

SAVE LIVES.

uitb
Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

CSB Consorci Sanitari de Barcelona
ASPB Agència de Salut Pública

Serveis Clínics

UTE

Programa

09,00-10,30 h
Moderadores:

MESA: TESIS DOCTORALES
Griselda Tudó. *Professora Lectora. Unitat de Microbiologia. Depart. Fonaments Clínics. Facultat de Medicina i Ciències Biomèdiques. Universitat de Barcelona. Hospital Clínic-ISGlobal.*
Pere Joan Cardona. *Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Presentaciones:

Nuevos enfoques para el futuro diagnóstico de la tuberculosis. Interpretación de las conversaciones entre el huésped y *Mycobacterium tuberculosis*.
Patricia Comella. *Universitat Autònoma de Barcelona. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Models matemàtics per l'estudi de malalties infeccioses: des de la comprensió a la predicció.
Martí Català. *Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge de Catalunya (CMCiB) de l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP). Grup en Biología Computacional i Sistemes Complexos (BIOCOM-SC) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). Universitat d'Oxford. Reino Unido.*

Activitat de diferents fàrmacs enfront del complex *Mycobacterium avium-intracellulare* i *Mycobacteroides abscessus* causants d'infecció pulmonar.
Elena Portell. *Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona. Hospital Clínic de Barcelona-ISGlobal. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.*

10,30-11,00 h

Café

11,00-13,00 h
Moderadores:

MESA: NOVEDADES EN TUBERCULOSIS EN DIVERSOS CAMPOS
Adrián Sánchez-Montalvá. *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*
Arantxa Romero. *Departament de Salut. Subdirecció Regional de Barcelona. Unitat de Tuberculosis Experimental. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.*

Presentaciones:

Brotes recientes de tuberculosis en el ganado y la fauna silvestre en Catalunya.
Bernat Pérez de Val. *IRTA-CReSA. Barcelona.*

Importancia de la fisioterapia en el manejo de los pacientes con tuberculosis.
Pedro García. *Serveis Clínics. Barcelona.*

Utilidad de las pruebas radiológicas y microbiológicas torácicas en el diagnóstico de la tuberculosis extratorácica.
Jone Arriola. *Servei de Medicina Interna. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.*

Nuevas estrategias para mejorar el diagnóstico microbiológico de las micobacterias: combinación del MALDI-TOF con técnicas de *Machine Learning*.
David Rodríguez Temporal. *Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

13,00-14,30 h
Moderadores:

MESA: IMPACTO DE LA COVID EN LA TUBERCULOSIS
Irene Barrabeig. *Servei de Vigilància Epidemiològica Barcelona Sud de l'Agència de Salut Pública de Catalunya. L'Hospitalet de Llobregat.*
Joan Pau Millet. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Co-dirección médica de Serveis Clinics. Barcelona.*

Presentaciones:

Impacto de la COVID en Catalunya, España, Europa.
Sandra Pequeño. *Servei de Prevenció i Control de la Tuberculosi i Programes Específics en Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya.*

Impacto de la COVID-19 en el control de la tuberculosis en África.
Alberto García-Basteiro. *Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). Coordinador del área de investigación en tuberculosis en el Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM). Mozambique.*

América.
Ernesto Montoro. *Asesor para Integración de Laboratorios. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Washington, DC.*

14,30-15,00 h
Moderador:

CONFERENCIA DE CLAUSURA
Joan A. Caylà. *Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona. Barcelona.*

Presentación:

Protección social. Acción sobre determinantes sociales de tuberculosis.
Ernesto Jaramillo. *World Health Organization. Ginebra.*

MESA I: TESIS DOCTORALES

Moderadores: Griselda Tudó. *Professora Lectora. Unitat de Microbiologia. Depart. Fonaments Clínics. Facultat de Medicina i Ciències Biomèdiques. Universitat de Barcelona. Hospital Clínic-ISGlobal.*
Pere Joan Cardona. F*undació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

New approaches for the future of tuberculosis diagnosis. Interpreting conversations between the host and *Mycobacterium tuberculosis*

Patricia Comella
Universitat Autònoma de Barcelona. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:
Patricia Comella
E-mail: patricia.comella@gmail.com

Tuberculosis (TB) is an airborne disease caused by *Mycobacterium tuberculosis.* Last year an estimated 9.9 million new cases of TB were reported and diagnosed, and 1.5 million people died of TB. On top of this, the emergence of COVID-19 has reversed years of global progress in reducing the number of people who die from TB (annex 1). More accurate and accessible non-sputum-based diagnostic methods are needed, especially in low- and middle-income countries, where the greatest burden of disease resides.

There is currently no reference method with sufficient sensitivity to diagnose paediatric TB (annex 2). The first article of this thesis describes a set of cytokines and a series of individual factors identified from serum and plasma samples by immunoassays to assess different discriminant patterns between *M. tuberculosis* infection and disease in children (article 1 and annex 5). As a result, the combination of IP-10, IFN-γ, ferritin and 25(OH)D showed the best diagnostic performance for the development of a promising early TB diagnostic test in children.

Urine is an abundant and non-invasive sample, which would be especially useful in patients unable to expectorate and in individuals with disseminated, extrapulmonary, or non-cavitary disease. Article 2 evaluates the performance of the Fujifilm SILVAMP TB LAM assay (FujiLAM) in patients with presumptive TB, showing good diagnostic accuracy to diagnose HIV-positive and -negative TB patients. Article 3 evaluates the performance of FujiLAM in children with presumptive TB and suggests its potential as a triage test.

Currently, the development of omics technologies, has allowed the generation of knowledge on the underlying mechanisms of the disease. Article 4 identifies a metabolic profile of TB in urine using high-field nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometry by developing models capable of discriminating all forms of TB. This article also detects the metabolic profile of TB using a low-field portable NMR technology (annex 4). This technology was also applied to identify differences in the metabolic response of children with different TB diagnostic certainty, showing differences in the metabolic fingerprint of children with bacteriologically confirmed and unconfirmed TB compared to children with unlikely TB (article 5 and annex 4).

The last study in this thesis describes the characterization of a urinary metabolic fingerprint of patients successfully responding to TB treatment to provide a baseline for further studies evaluating treatment outcome (article 6). With the emergence of drug-resistant TB and treatment failures, this proof of concept could be used to evaluate the treatment response in patients with poor treatment outcome. Advances in systems biology in relation to TB would address more precisely clinically relevant questions for the future, such as the early diagnosis of TB, the

individualisation of preventive therapies, and the prediction of the outcome of a treatment regimen (annex 3).

Overall, this thesis focuses on describing and evaluating new approaches in the search for potential non-sputum-based biomarkers contributing to improve future TB diagnosis and the assessment of response to anti-TB treatment.

Models matemàtics per l'estudi de malalties infeccioses: des de la comprensió a la predicció

Martí Català

Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge de Catalunya (CMCiB) de l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP). Grup en Biología Computacional i Sistemes Complexos (BIOCOM-SC) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). Universitat d'Oxford. Regne Unit.

Correspondencia:
Martí Català
E-mail: marticatalasabate@gmail.com

Les malalties transmissibles són una de les principals causes de mortalitat a nivell mundial, es calcula que cada any uns 10 milions de persones moren a causa d'elles. Actualment, la tuberculosi (TB) i la COVID-19 són les dues malalties infeccioses amb un major impacte global. La TB ha tingut un fort impacte, ja que es calcula que ha causat la mort d'uns 40 milions d'individus en els últims 20 anys i 1000 milions al llarg de tota la història. La pandèmia de la COVID-19 també ha tingut un impacte enorme a nivell mundial. Des del seu inici, gener del 2020, ha causat milions de morts i condicionat les vides i el comportament de les persones.

En ciència els models matemàtics i computacionals són una eina fonamental usada per entendre, predir i condicionar la dinàmica d'un sistema en concret. En aquesta tesi es presenta un compendi de cinc articles on s'usen aquests models per entendre i predir les dinàmiques de la tuberculosi i la COVID-19 en diferents escales espai-temps, des de l'evolució de la tuberculosi dins d'un lòbul secundari a la propagació de la COVID-19 en la població mundial.

La TB és una malaltia identificada i caracteritzada des de fa molts anys, tot i així encara hi ha algunes incògnites per resoldre en l'evolució de la seva història natural. Un dels objectius d' aquesta tesi és entendre els mecanismes i processos que faciliten el pas de la infecció latent cap a malaltia activa. També s'han identificat les particularitats dels 70000 anys de coexistència entre els humans i la TB.

S'ha modelitzat la infecció tuberculosa pulmonar en diferents escales espacials. A nivell alveolar, hem corroborat que el correcte balanç entre la resposta immune i la resposta inflamatòria pot determinar l'evolució de la infecció. A l'escala del lòbul secundari, hem vist que la distància entre la lesió i la membrana pulmonar és un factor important que afecta la mida final de la lesió tuberculosa. A escala del pulmó, s'ha reproduït la hipòtesi dinàmica que ens permet explicar la generació de noves lesions a partir de disseminació bronquial de les lesions inicials. El procés de fusió entre diferent lesions s'ha identificat com a crucial per fer aparèixer lesions més grans i acabar originant la malaltia activa. A més, hem estudiat la coexistència entre els humans i la TB en el Paleolític i el Neolític. La protecció femenina envers la TB s'ha vist que va ser crucial per la supervivència de l'espècie humana, sense aquesta protecció la coexistència no era possible. En el neolític, van aparèixer soques "modernes" que van desplaçar les "antigues". Amb models matemàtics s'ha pogut observar per què aquesta aparició no era possible en el paleolític, ja que aquestes noves soques eren massa agressives.

A l'inici de la pandèmia de COVID-19 no teníem a punt els sistemes de vigilància que havien de servir per controlar i monito-

ritzar la seva evolució. En aquesta tesi hem treballat principalment en dos aspectes per ajudar a la monitorització de la pandèmia: determinar la incidència real de la primera onada i crear un model de prediccions a curt termini.

Aquesta tesi demostra com els models computacionals i matemàtics poden ajudar a predir i entendre millor les característiques de les malalties infeccioses usant com a exemple la tuberculosi i la COVID-19.

Activitat de diferents fàrmacs enfront del complex *Mycobacterium avium-intracellulare* i *Mycobacteroides abscessus* causants d'infecció pulmonar

Elena Portell

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona. Hospital Clínic de Barcelona-ISGlobal. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.

Correspondencia:
Elena Portell
E-mail: elenapb_92@hotmail.com

Introducció: Les infeccions per micobacteris no tuberculosos (MNT) han augmentat globalment. La presentació clínica més habitual és la infecció pulmonar. Els principals MNT involucrats són complex *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) i complex *Mycobacteroides abscessus* (MABSC). Els tractaments actualment disponibles són llargs i tenen molts efectes adversos. Es recomana l'administració de combinacions d'antibiòtics per evitar l'aparició de resistències. Molts MNT formen biofilm, presentant així una major resistència i requerint concentracions d'antibiòtic superiors. Un major coneixement de la resposta als antibiòtics i fàrmacs de MAC i MABSC és clau per millorar els resultats dels tractaments.

Objectius: Determinar les concentracions mínimes inhibitòries (CMIs) i les concentracions mínimes bactericides de diferents antibiòtics enfront MAC i MABSC. Determinar les CMIs de diferents pèptids enfront *M. tuberculosis* i *M. avium*. Avaluar l'activitat de l'amikacina/etambutol/claritromicina enfront MAC utilitzant corbes de letalitat. Avaluar l'activitat de l'amikacina/tigeciclina/imipenem i amikacina/tigeciclina/claritromicina enfront MABSC utilitzant corbes de letalitat. Estandarditzar un mètode per avaluar la formació de biofilm en MAC. Avaluar l'activitat de diferents combinacions, incloent antibiòtics i agents antibiofilm, enfront biofilm de MAC.

Resultats: Enfront *M. tuberculosis*, mastoparan i melittin van presentar les millors activitats amb CMIs d'entre 32 i 64 µg/ml. Els altres pèptids van presentar CMIs superiors (>128 µg/ml). En *M. avium,* l'indolicidin va mostrar la major activitat amb CMI de 128 µg/ml. La resta va presentar CMIs >128 µg/ml. Amikacina, etambutol, claritromicina, i particularment amikacina/etambutol/claritromicina van mostrar bona activitat enfront MAC i no es va observar antagonisme. En MABSC, l'antibiòtic individual més actiu va ser l'amikacina seguit d'imipenem i claritromicina. Les combinacions van mostrar una activitat similar així com l'absència d'activitat antagònica. Pel que fa al biofilm, es van observar diferències entre *M. avium* i *M. intracellulare,* produint *M. avium* un biofilm més fort. El 82% dels *M. avium* i 62% dels *M. intracellulare* van formar un biofilm moderat o fort. Contràriament, el 18% dels *M. avium* i el 38% dels *M. intracellulare* no van produir biofilm o aquest era feble. Les concentracions mínimes inhibitòries de biofilm van disminuir en afegir agents antibiofilm als antibiòtics. Claritromicina/amikacina i claritromicina/etambutol van resultar sinèrgiques, disminuint les concentracions mínimes d'eradicació de biofilm.

Conclusions: Els pèptids són alternatives prometedores per al tractament de les infeccions micobacterianes. Tanmateix,

podrien exhibir una major activitat i combinar-los amb antibiòtics és de gran interès. La combinació amikacina/etambutol/claritromicina va presentar activitat superior enfront *M. intracellulare* que *M. avium,* remarcant la importància d'identificar cada espècie de MAC. La combinació amb l'imipenem no és una alternativa enfront *M. abscessus subsp. abscessus* sensible a claritromicina però hauria de ser més estudiada enfront soques resistents a la claritromicina. Un nombre significatiu de MAC produeix biofilm i el mètode estandarditzat va mostrar una bona reproductibilitat. L'addició d'agents antibiofilm als antibiòtics va presentar sinèrgia enfront MAC. Aquests compostos podrien actuar enfront al biofilm i facilitar l'activitat dels antibiòtics.

MESA II: NOVEDADES EN TUBERCULOSIS EN DIVERSOS CAMPOS

Moderadores: Adrián Sánchez-Montalvá. *Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*
Arantxa Romero. *Departament de Salut. Subdirecció Regional de Barcelona. Unitat de Tuberculosis Experimental. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.*

Brotes recientes de tuberculosis en el ganado y la fauna silvestre en Catalunya

Bernat Pérez de Val[1,2], Carles Riera[3], Albert Sanz[3], Alberto Allepuz[4], Enric Vidal[1,2]

[1]Unitat mixta d'Investigació IRTA-UAB en Sanitat Animal. Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra. Barcelona. [2]IRTA. Programa de Sanitat Animal. CReSA. Campus de la UAB, Bellaterra. Barcelona. [3]Departament d'Acció Climàtica, Alimentació i Agenda Rural (DACC) de la Generalitat de Catalunya. Barcelona. [4]Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona.

Correspondencia:
Bernat Pérez de Val
E-mail: bernat.perez@irta.cat

La tuberculosis animal

La tuberculosis (TB) animal es una enfermedad infecciosa crónica causada por las bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) en el ganado doméstico y la fauna silvestre. Además, la TB animal por CMTB supone en un riesgo para la salud pública debido a su naturaleza zoonótica (capacidad para infectar al ser humano) y también causan un elevado impacto económico en el sector ganadero.

Aunque las especies patógenas del CMTB pueden afectar a un amplio rango de hospedadores, la mayoría de programas de erradicación y control se centran específicamente en la especie bovina, así pues, en el estado español existe un programa de erradicación acelerada de la TB bovina desde 1986, que permitió inicialmente reducir la prevalencia a nivel de rebaño (rebaños positivos) del 11,1% en 1986 al 2,1% en el año 2000, aunque esta se ha mantenido relativamente estable entorno al 2% en las dos últimas décadas[1]. Por el contrario, en Catalunya la prevalencia de rebaño se ha reducido del del 3,3% el año 2000 al 0,04% en 2020.

Una comisión mixta compuesta por veterinarios oficiales del DACC y por investigadores del IRTA-CReSA y la UAB, realiza el seguimiento epidemiológico periódico de las explotaciones ganaderas de Cataluña. Gracias a esta labor se investigan con más profundidad todos los brotes de TB animal en Catalunya y los diferentes factores que influyen en la incidencia de la TB. Recientemente, a través de la secuenciación completa del genoma (SCG) de los aislados de CMTB, también se ha podido estudiar sus relaciones filogenéticas y su asociación con los datos de las investigaciones epidemiológicas de los distintos brotes de *M. bovis*[2] y *M. caprae*[3] en Catalunya.

Los programas de control y erradicación

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de los programas de erradicación se centran en la especie bovina. A diferencia del enfoque en la lucha frente TB en humanos, en el caso la TB bovina el rebaño es considerado como la unidad epidemiológica y las actuaciones son tomadas no individualmente sino a nivel del conjunto de toda la explotación ganadera. El programa de erradicación se aplica según la legislación comunitaria (Reglamento (UE) 2016/429) e incluye la gran mayoría de explotaciones ganaderas. Así, resumiendo, una explotación recibirá la calificación sanitaria T3 (libre de TB) cuando todos los animales de dicha explotación pasen favorablemente los controles diagnósticos mediante la prueba intradérmica de la tuberculina (PIT) de acuerdo con los reglamentos comunitarios, prescrita a su vez por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). En general, cuando un animal resulta positivo a la prueba, debe ser sacrificado y al confirmarse la infección el conjunto de la explotación pierde la calificación sanitaria T3. En estos casos,

se incrementan los controles y, se utiliza el ensayo de liberación de Interferón-gamma (IGRA) como prueba complementaria a la PIT con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica.

Por su parte el ganado caprino puede ser investigado bajo el contexto del programa de erradicación de TB bovina cuando mantiene alguna relación epidemiológica con el ganado bovino. Fuera de esta circunstancia, en Catalunya solamente el caprino de leche está sujeto a un programa de calificación voluntario. Todas las especies de producción susceptibles están sujetas a la vigilancia pasiva en matadero y los hallazgos de lesiones compatibles con TB son remitidos al laboratorio para su análisis a través del servicio de apoyo a mataderos SESC (www.sesc.cat).

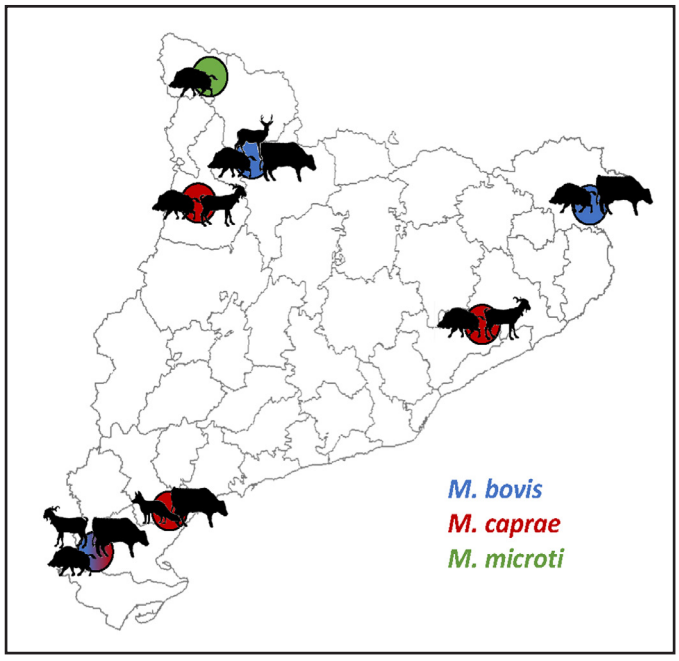
Finalmente, existe un plan de vigilancia sanitaria de la fauna silvestre que incluye el muestreo activo para análisis serológico y bacteriológico de diversas especies cinegéticas (jabalí, cérvidos y bóvidos) así como el tejón. Este plan ha permitido integrar a la fauna silvestre en la investigación de los brotes de TB en el ganado.

Focos de tuberculosis animal en Cataluña

Los principales focos recientes de TB animal en Catalunya (Figura 1) ponen de relieve el papel de factores de riesgo como los pastos comunales, la proximidad entre explotaciones o la interacción con fauna silvestre, sin menoscabar el factor de la infección residual (reemergencia de la infección en un rebaño considerado negativo):

- *Pastos comunales:* A partir de la coincidencia de algunas explotaciones bovinas en una zona de pastos localizada en Valls d'Aguilar (Pirineo de Lleida), se detectó un brote de TB por *M. bovis* (espoligotipo SB1337) que inicialmente afectó a 9 explotaciones entre 2017-18, pero que posteriormente fue detectado en la fauna silvestre del área de brote (jabalí y ciervo[2]) y se reintrodujo en 3 explotaciones de bovino en 2021.
- *Vecindad e infección residual:* En 2021 se detectó un brote de *M. bovis* (SB0120) afectando 4 explotaciones vecinas (0,4 Km^2) del Alt Empordà (Girona). Los estudios de SCG permitieron identificar una cepa filogenéticamente relacionada con un brote de 2009 en uno de estos rebaños. La reemergencia de la infección en este rebaño es la causa más probable del brote.
- *Fauna silvestre:* Recientemente se han identificado tres áreas con focos de TB en jabalí: a) Parque Natural del Montseny (*M. caprae*), afectando también a una explotación caprina[3], b) Parque Natural de Els Ports de Tortosa-Beseit (*M. caprae* y *M. bovis*), afectando varias explotaciones bovinas) y c) el área colindante entre la Val d'Aran y el Pallars Sobirà (Pirineo de Lleida) donde se detectaron varios casos de TB en jabalí por *M. microti* entre 2017 y 2019[4]. En 2021, un caso de TB generalizada en un zorro por *M. caprae*, se ha relacionado filogenéticamente relacionado con dos brotes en caprino y uno en bovino en los años anteriores.
- *Casos zoonóticos:* A pesar de que los casos zoonóticos de TB raramente se investigan recientemente se ha publicado un caso de transmisión de una cepa de *M. bovis* poliresistente entre un ganado ovino y el ganadero[5].

Figura 1. Distribución de los principales focos de TB animal en Catalunya detectados entre 2019 y 2021.



Se indica la localización aproximada de cada foco (más de una explotación y/o más de 4 animales silvestres confirmados y/o implicación de ganado y animales silvestre). Especies afectadas: bovinos, caprinos, jabalíes, ciervos o zorros. Especies patógenas: *M. bovis* (azul), *M. caprae* (rojo) o *M. microti* (verde).

Bibliografía

1. MAPA. Programa Nacional de Erradicación de Tuberculosis Bovina 2022 (Infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*). *Minist Agric Pesca y Aliment*. 2021;1–31.
2. Perea C, Ciaravino G, Stuber T, Thacker TC, Robbe-Austerman S, Allepuz A, *et al*. Whole-Genome SNP Analysis Identifies Putative *Mycobacterium bovis* Transmission Clusters in Livestock and Wildlife in Catalonia, Spain. *Microorg*. 2021;9(8):1629.
3. Ciaravino G, Vidal E, Cortey M, Martín M, Sanz A, Mercader I, *et al*. Phylogenetic relationships investigation of *Mycobacterium caprae* strains from sympatric wild boar and goats based on whole genome sequencing. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68(3):1476–86.
4. Pérez de Val B, Sanz A, Soler M, Allepuz A, Michelet L, Boschiroli ML, *et al*. *Mycobacterium microt*i Infection in Free-Ranging Wild Boar, Spain, 2017–2019. E*merg Infect Dis*. 2019;25(11):2152–4.
5. Pérez de Val B, Romero B, Tórtola MT, León LH, Pozo P, Mercader I, *et al*. Polyresistant *Mycobacterium bovis* Infection in Human and Sympatric Sheep, Spain, 2017–2018. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1241–2.

La Fisioterapia para pacientes con tuberculosis como parte fundamental del tratamiento: la experiencia desde *Serveis Clínics*

Pedro García[1], Xavier Casas[1], Milagros Moreno[1], Hernán Vargas[1], Eva López[2], Joan Pau Millet[1,2,3]

[1]Serveis Clínics. Barcelona. [2]Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. [3]CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Spain.

Correspondencia:
Pedro García
E-mail: peregaran@gmail.com

Una estrategia clave de la OMS para hacer frente a la emergencia mundial para la Salud Pública que supone la tuberculosis (TB) es la atención centrada en las necesidades del paciente. El diagnóstico y tratamiento precoz de los casos y el estudio y tratamiento de los contactos es fundamental para evitar la transmisión de la enfermedad en la comunidad. En este sentido, el sistema sanitario y cada uno de nosotros, tiene una responsabilidad ineludible. Que por parte del sistema sanitario es posible priorizar las medidas de prevención y control de una enfermedad infecciosa con tanto impacto para la población se ha visto claro con la pandemia de la COVID19 que nos lleva afectando desde hace más de dos años. Pero para hacer frente a una enfermedad como la TB, que está castigando tan fuertemente a los países y las personas más desfavorecidas desde el punto de vista económico y social, debemos focalizar nuestros esfuerzos en las necesidades de todos y cada uno de nuestros pacientes. Aplicar en el día a día los valores de nuestro trabajo como el rigor, la eficiencia, la tenacidad o la disponibilidad es esencial siempre y cuando se combinen con la escucha activa, el diálogo, el compromiso o la confianza con la humildad y la generosidad. Para todo ello es indispensable contar no solo con los profesionales adecuados sino también generar los espacios y momentos en los que compartir y madurar esos valores con los pacientes.

La estancia en el centro especializado en casos complejos de tuberculosis como es Serveis Clinics, plantea retos y soluciones en este sentido. Muchas de las personas que ingresan para tratarse de su TB y otras comorbilidades asociadas, encuentra esa atención centrada en el paciente, donde aplicar entre otros, los valores descritos, que son junto al tratamiento farmacológico, la clave del éxito de su curación. Para ello se necesitan crear momentos de intimidad y en espacios adecuados de relación entre los sanitarios y los pacientes, donde sembrar y regar poco a poco todas estas semillas de valores que nos deben acompañar en la relación sanitario-paciente como mínimo hasta el momento del alta del centro. Solo así podremos recoger los frutos en forma de recuperación completa de la persona. Esos espacios de relación pueden ser la misma habitación del paciente, a la cabecera de su cama durante la visita médica, las reuniones con las trabajadoras sociales, el momento de la toma de constantes con el personal auxiliar o el equipo de enfermería, las sesiones multidisciplinares (PIAI), los espacios de terapia ocupacional, o durante los momentos en que realizan rehabilitación o fisioterapia.

Desde hace casi 30 años, Serveis Clínics cuenta con un especialista en fisioterapia entre su personal sanitario con el que los pacientes, pueden realizar tratamientos dirigidos a la problemática muscular, osteoarticular o neurológica asociada a su TB o al propio tratamiento. El objetivo de este servicio es ofrecer un espacio de recuperación tanto desde el punto de vista funcional como psicológica y emocional a partir de la aplicación de diferentes ejercicios y técnicas de fisioterapia adaptadas a las necesidades de cada paciente en cada momento. Técnicas como la electroterapia, la terapia manual, la mecanoterapia o la termoterapia entre otras, son necesarias para hacer frente al dolor o a las diferentes patologías asociadas que presentan los pacientes con TB durante su ingreso en la clínica.

Aunque escasas, existen evidencias del empleo de la rehabilitación como parte fundamental para la recuperación de las secuelas que deja la tuberculosis sobre todo pulmonar, pero apenas existe evidencias del impacto positivo que supone su uso durante el tratamiento. En los últimos 25 años (1996-2021) han ingresado en Serveis Clínics unas 2108 personas con TB entre los cuales se ha indicado la fisioterapia a 379 (18%) pacientes, lo que supone casi uno de cada cinco personas. El 80% fueron varones, entre 35 y 44 años (22,4%) o mayores de 65 (19%). El 53% eran personas nacidas en España y el 30% de los casos tenían una TB extrapulmonar. Entre los inmigrantes que requirieron de fisioterapia, la mayoría provenían de África (47%) y de Asia (16%). Entre los pacientes que iniciaron el programa

de fisioterapia 68 (18%) lo hizo por neuropatía, 58 (15,3%) por afectación del Sistema Nervioso Central, 71 (19%) por impotencia funcional de algún miembro, 148 (39%) por dolor, 103 (27%) por problemas musculo-ligamentosos y 19 (5%) por miopatía localizada. Un total de 38 (10%) eran personas dependientes para las actividades de la vida diaria en el momento del inicio de la fisioterapia, 116 (30,6%) tenían dificultad a la marcha y 19 (5%) tenían dificultades de transferencia de la cama a la silla o de la silla a la bipedestación. Respecto a las técnicas de fisioterapia aplicadas, la más común fue la mecanoterapia (93,4%), a 145 (38,2%) se le aplicó la terapia manual y a 83 (21,9%) electroterapia. Un total de 98 persones (25,7%) requirieron de reeducación de la marcha. El 67,4% de los casos siguió tratamiento con fisioterapia durante más de 6 meses. En más de los dos tercios de los casos tratados se consiguió que los pacientes tuvieran una recuperación completa de la alteración que le llevó a realizar fisioterapia.

Más allá de realizar un buen diagnóstico, indicación de tratamiento y seguimiento de las personas con TB, el abordaje multidisciplinar de la patología y las alteraciones que produce en la persona, debería integrar la fisioterapia de la cual se podrían beneficiar muchos pacientes como mínimo durante el tiempo del tratamiento. Nuestra experiencia ha demostrado que tratar este ámbito facilita no solo una mejor recuperación, sino que además puede favorecer una mayor adherencia al tratamiento. Más aún, el espacio de fisioterapia, es un espacio de relación basado en un trato diario personalizado y humano que ha ayudado a los pacientes a mejorar, además, su esfera de relación con otros pacientes de otros países y condiciones, ayudando así a que exista una mejor convivencia en la clínica.

Bibliografía recomendada

- Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization. Geneve, 2021. Disponible en: Global tuberculosis report 2021 (who.int)
- Culturally adapted pulmonary rehabilitation for adults living with post-tuberculosis lung disease in Kyrgyzstan; protocol for a randomised controlled trial with blinded outcome measures. *BMJ Open* 2022 Feb 21;12(2):e048664. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048664.
- Migliri GB, Caminero J, *et al.* History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med* 2022 Feb 3;104112. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104112.

Utilidad de las pruebas radiológicas y microbiológicas torácicas en el diagnóstico de la tuberculosis extratorácica

Jone Arriola

Servei de Medicina Interna. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Correspondencia:
Jone Arriola
E-mail: jonearriola@gmail.com

Introducción: patogénesis de la tuberculosis extrapulmonar

Introducimos esta charla explicando la patogénesis de la tuberculosis desde la entrada de los bacilos al alvéolo pulmonar, pasando por la diseminación local y respuesta inflamatoria que da lugar a la encapsulación de las lesiones, la creación de nuevas lesiones y el drenaje hacia el ganglio linfático regional.

Normalmente el periplo del bacilo finaliza en el ganglio, pero no necesariamente. Al generarse una linfadenitis, esta puede progresar y liberar bacilos hacia los capilares eferentes, que recorrerán la circulación sistémica hasta llegar de nuevo al pulmón. De esta manera se pueden generar nuevos focos infecciosos, y pueden recolonizar también las lesiones generadas previamente que, al estar en un proceso de inflamación, tienen una mayor vascularización y permeabilidad.

Finalmente, estos bacilos pueden circular por el torrente sanguíneo y colonizar cualquier órgano. Es un tema ligado a las características de la vascularización y la permeabilidad endotelial;

de aquí que exista una afectación más frecuente del tejido óseo o el renal, que no por ejemplo, de las meninges. Es mucho menos habitual y requiere de una entrada masiva de bacilos en el torrente circulatorio, hecho que se asocia a las TBA diseminadas o miliares, manifestándose en las primeras semanas posteriores a la infección.

Distribución de casos de tuberculosis según localización anatómica

Comentamos el número de casos de tuberculosis en Cataluña según el informe de la Generalitat de Catalunya del 2017, para mostrar cuáles son los datos de referencia en la actualidad en cuanto a la prevalencia de afectación a diferentes niveles en la enfermedad tuberculosa (pulmonar 54,5%, extrapulmonar exclusiva 30% y ambas 15%).

Dificultades diagnósticas que plantea la tuberculosis extrapulmonar

Describimos las limitaciones de las técnicas histológicas y microbiológicas para lograr una confirmación diagnóstica. Para ello, comenzamos citando un artículo sobre la meningitis tuberculosa[2] para ilustrar la limitación del diagnóstico microbiológico basado en el análisis del líquido cefalorraquídeo. Posteriormente, comentamos el rendimiento diagnóstico a nivel microbiológico del esputo inducido en la TBC pleural con respecto al líquido pleural[3], que es superior, lo cual denota que existiría afectación bronquial en estos pacientes, además de la exclusivamente pleural, apoyando nuestra sospecha de la presencia de afectación pulmonar en pacientes etiquetados únicamente de tuberculosis extra-pulmonar. Nombramos también el valor del ADA en este escenario[4].

Nuestro estudio

Describimos el estudio que hemos llevado a cabo en nuestro centro, presentando los objetivos del mismo, el material y los métodos utilizados, la descripción de nuestra base de datos, y los resultados obtenidos. Especificamos en cada una de las localizaciones anatómicas extratorácicas (ganglionar, neurológica, abdominal, osteoarticular, genitourinaria y otros como la cutánea u ocular) cuáles fueron los hallazgos a nivel radiológico (comparando la utilidad de la Rx de tórax y la TC torácica), histológico y microbiológico (tanto en muestra de la localización afectada como respiratoria).

Concluimos que en un porcentaje elevado de estos pacientes con tuberculosis extra-torácica, existe afectación pulmonar tanto a nivel radiológico (principalmente en la TC de tórax), como microbiológico, con microbiología positiva en esputo.

Comparamos nuestros resultados con los datos disponibles en la literatura[5,6], observando que nuestros hallazgos son similares a lo ya descrito.

El papel del PET-TC

Presentamos dos revisiones[7,8] en las que se ha estudiado a través de PET-TC corporal a una serie de pacientes con meningitis tuberculosa. En ellas, se observa actividad metabólica a nivel de más de un órgano en un porcentaje elevado de casos y también pulmonar. Lo cual apoya también la teoría de que la tuberculosis extrapulmonar es una enfermedad diseminada.

Estudio de contactos

Por último, presentamos un trabajo realizado en la Región Sanitaria de Lleida[9] que lleva a cabo un estudio de contactos de pacientes con enfermedad tuberculosa. En este, se observa que existe infección en un porcentaje elevado de contactos de enfermos afectos de TBC pulmonar con baciloscopias y cultivos de esputo negativos, así como aquellos etiquetados de TBC pulmonar.

Conclusiones

Por tanto, con toda la información a nuestra disposición, podemos concluir que la tuberculosis es habitualmente una enfermedad politópica. El estudio de muestras respiratorias (aun sin datos sugestivos de afectación pulmonar) puede facilitar el diagnóstico clínico y permite obtener un diagnóstico microbiológico seguro y más precoz.

Todo ello nos hace plantear la siguiente pregunta: ¿se deben modificar las normas de aislamiento y el estudio de contactos de pacientes con TBC extrapulmonar?

Bibliografía

1. Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (Engl Ed). 2018 Jan;36(1):38-46.
2. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Connoly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis.* 2007 Jul;11(4):348-54.
3. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, *et al.* Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):723-5.
4. Garcia-Zamalloa A, Vicente D, Arnay R, Arrospide A, Taboada J, Castilla-Rodríguez I, *et al;* with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study. *PLoS One.* 2021 Nov 4;16(11):e0259203.

5. Uniyal R, Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Jain A, Kohli N, *et al.* Computed tomography thorax abnormalities in immunocompetent patients with tuberculous meningitis: An observational study. *J Neurol Sci*. 2019 Feb 15;397:11-5.
6. Sahoo H, Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Kumar N, Jain A, *et al.* Extracentral nervous system tuberculosis in HIV-uninfected patients of tuberculous meningitis: A prospective evaluation. *J Infect Public Health*. 2020 Aug;13(8):1101-6.
7. Nigam H, Gambhir S, Pandey S, Garg RK, Verma R, Paliwal VK, *et al.* 18FDG-Positron Emission Tomography in patients with Tuberculous Meningitis: A Prospective Evaluation. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jul 19;105(4):1038-41.
8. Bomanji J, Sharma R, Mittal BR, Gambhir S, Qureshy A, Begum SMF, *et al;* International Atomic Energy Agency Extra-pulmonary TB Consortium. PET/CT features of extrapulmonary tuberculosis at first clinical presentation: a cross-sectional observational 18F-FDG imaging study across six countries. *Eur Respir J.* 2020 Feb 27;55(2):1901959.
9. Alsedà M, Godoy P. Estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un área semiurbana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 Jun; 21(6):281-6.

Nuevas estrategias para mejorar el diagnóstico microbiológico de las micobacterias: combinación del MALDI-TOF con técnicas de *Machine Learning*

David Rodríguez-Temporal

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:
David Rodríguez-Temporal
E-mail: davrotem@hotmail.com

Actualmente, el uso de la espectrometría de masas por MALDI-TOF para la identificación de micobacterias no tuberculosas se encuentra implementado en los laboratorios de microbiología clínica, demostrando ser una técnica rápida, robusta y reproducible[1]. Ello ha sido posible gracias a las mejoras introducidas en las bases de datos comerciales y a la optimización de los procedimientos de extracción proteica[2]. No obstante, la diferenciación de algunas especies pertenecientes a complejos micobacterianos y la identificación de subespecies mediante esta metodología todavía supone un reto diagnóstico.

Recientemente, se han comenzado a utilizar técnicas de *Machine Learning* sobre los espectros proteicos obtenidos por el MALDI-TOF para tratar de mejorar el diagnóstico bacteriano. De esta forma, se están evaluando las posibilidades de diferenciación de especies cercanas filogenéticamente, el tipado bacteriano para la distinción de clones o la detección de mecanismos de resistencia antimicrobiana[3]. Aunque esta metodología se está valorando ampliamente sobre las bacterias convencionales, todavía no existen estudios de ello en el grupo de las micobacterias. Por este motivo, desde nuestro grupo de investigación estamos llevando a cabo la evaluación de las técnicas de *Machine Learning* combinadas con el MALDI-TOF para abordar distintos retos diagnósticos en aislamientos clínicos de micobacterias.

Diferenciación de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis:* se estudiaron un total de 104 aislamientos clínicos (93 *M. tuberculosis* y 11 *M. bovis/M. bovis*-BCG). Se utilizaron 16 aislamientos como grupo de entrenamiento para desarrollar los modelos predictivos de *Machine Learning* y 88 para la validación ciega externa de estos modelos. Se utilizaron 4 algoritmos de *Machine Learning: Partial Least Squares* (PLS), *Support Vector Machine* (SVM), *Random Forest* (RF) y *k-Nearest Neighbors* (KNN). La validación interna de todos ellos obtuvo un 100% de clasificación correcta en el grupo de entrenamiento. Respecto a la validación externa, se obtuvieron los siguientes resultados de clasificación correcta: 97,7% (PLS), 94,3% (RF), 94,3% (KNN) y 89,8% (SVM).

Identificación de linajes de *M. tuberculosis* mediante MALDI-TOF: se realizó un estudio piloto para evaluar la posibilidad de diferenciar cepas de *M. tuberculosis* pertenecientes a distintos linajes (L1-L6). En un primer análisis, algunos de los linajes formaron

clústers independientes del resto (L1, L2, L4 y L5), mientras que otros no agruparon correctamente (L3 y L6).

Diferenciación de las subespecies del complejo *Mycobacterium abscessus*: se analizaron 120 aislamientos clínicos del complejo *M. abscessus.* De estos, 24 se utilizaron cómo grupo de entrenamiento (15 *M. abscessus*, 7 *M. masiliense* y 2 *M. bolletii*), obteniendo un 100% de clasificación correcta en la validación interna en los tres algoritmos utilizados (PLS, SVM y RF). Los otros 96 aislamientos se utilizaron para la validación externa (43 *M. abscessus*, 43 *M. masiliense* y 10 *M. bolletii*) y obtuvieron una clasificación correcta del 62,5% con PLS, 70,8% con SVM y 97,9% con RF.

Estos estudios sugieren que la aplicación de técnicas de *Machine Learning* puede ser una estrategia prometedora para mejorar la precisión diagnóstica mediante el MALDI-TOF, utilizando una metodología rápida, sencilla y económica.

Bibliografía

1. Rodriguez-Temporal D, Alcaide F, Mareković I, O'Connor JA, Gorton R, van Ingen J, Van den Bossche A, *et al.* Multicentre study on the reproducibility of MALDI-TOF MS for nontuberculous mycobacteria identification. *Sci Rep*. 2022 Jan; 12:1237. doi: 10.1038/s41598-022-05315-7.
2. Alcaide F, Amlerová J, Bou G, Ceyssens PJ, Coll P, Corcoran D, *et al;* European Study Group on Genomics and Molecular Diagnosis (ESGMD). How to: identify non-tuberculous Mycobacterium species using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun; 24:599-603. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.012.
3. Weis C, Cuénod A, Rieck B, Dubuis O, Graf S, Lang C, *et al.* Direct antimicrobial resistance prediction from clinical MALDI-TOF mass spectra using machine learning. *Nat Med.* 2022 Jan; 28:164-174. doi: 10.1038/s41591-021-01619-9.

MESA III: IMPACTO DE LA COVID EN LA TUBERCULOSIS

Moderadors: **Irene Barrabeig.** *Servei de Vigilància Epidemiològica Barcelona Sud de l'Agència de Salut Pública de Catalunya. L'Hospitalet de Llobregat.*
Joan Pau Millet. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Co-dirección médica de Serveis Clinics. Barcelona.*

El impacto del SARS-Cov2 en el control de la tuberculosis en Europa, España y Cataluña

Sandra Pequeño

Servei de Prevenció i Control de la Tuberculosi i Programes Específics en Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Correspondencia:
Sandra Pequeño
E-mail: spequenyo@gencat.cat

La tuberculosis (TB) es la enfermedad transmisible que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Hasta la llegada de la pandemia por el SARS-CoV2 (COVID-19), la tuberculosis era la principal causa de muerte ocasionada por un único agente infeccioso, situándose por encima del VIH/SIDA.

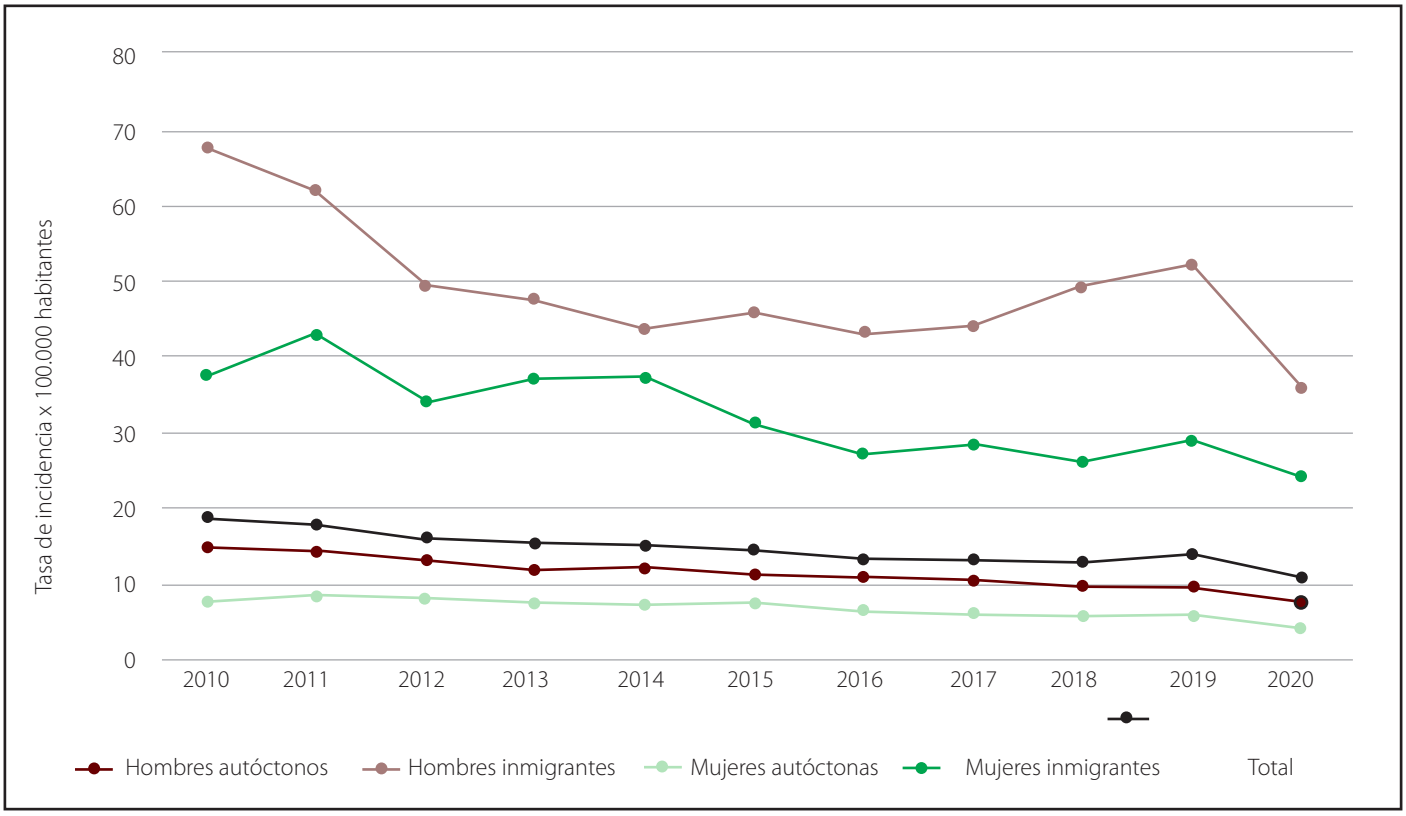
Con la llegada de la pandemia de la COVID-19, se han revertido años de progreso en la prestación de servicios sanitarios esenciales para la TB, ya que les ha supuesto cambios organizacionales y operativos; algunos estudios apuntan a una reducción del número de profesionales sanitarios que se dedicaban a la TB debido a la pandemia de COVID-19. El impacto del COVID-19 en la atención de la patología infecciosa, principalmente de aquellas con afectación pulmonar, podría haber sido mayor que en otras enfermedades, ya que los equipos involucrados en su atención fueron movilizados para ser parte de los equipos COVID-19, a menudo compuestos por médicos especialistas en enfermedades infecciosas o neumología y personal de enfermería. Además, en muchos centros sanitarios se han evidenciado dificultades en el acceso a pruebas complementarias, cancelación o retraso en el seguimiento visitas.

Uno de los impactos descritos a nivel mundial y europeo ha sido la gran disminución en el número de personas con diagnóstico reciente (de 7,1 millones en 2019 a 5,8 millones en 2020, una disminución del 18% a nivel mundial), llegando a niveles de hace 8 años, esto debido a una confluencia de factores. Por un lado, la propia pandemia ha generado una sobrecarga de los sistemas de salud, por el otro, las medidas de restricción de la interacción social, de los viajes internacionales, la disminución de movimientos migratorios, la distancia y uso de mascarilla, han modificado las dinámicas de transmisión. El acceso reducido al diagnóstico y a los tratamientos de la TB, también ha conllevado un aumento de las muertes por TB.

Otros impactos estimados a nivel global, han sido las reducciones entre 2019 y 2020 en la cantidad de personas que recibieron tratamiento para TB MDR (-15%).

A nivel de Cataluña, el impacto ha ido en la misma dirección que lo evidenciado a nivel mundial y europeo. Podríamos destacar, además de lo anotado anteriormente sobre la evidente sobrecarga de los sistemas de salud, la afectación de los sistemas que se encargan de la vigilancia, prevención y control de la TB. Entre los años 2008 y 2016, la disminución anual media de la tasa de incidencia (TI) fue de un 6%, mientras que en los años 2017 y 2018 esta disminución se situó alrededor del 1,2% (lo que supuso un estancamiento de la disminución observada), para presentar una subida del 8,5% en el 2019 (etapa pre-Covid). Una vez declarada la pandemia, la TI en el 2020 presentó una disminución del 23,4% con respecto al 2019; esto es probable que sea a causa de problemas de infradiagnóstico y/o de infranotificación de los casos de TB.

Figura 1. Evolución de la incidencia de la tuberculosis, por sexo y país de nacimiento, en Cataluña (2010-2020).



Con respecto a la recogida de las variables esenciales, con la llegada de la pandemia por la Covid-19, se ha visto afectada la recogida de estas variables durante el año 2020. El hecho de recoger toda esta información individual de los pacientes tiene básicamente la finalidad de diseñar medidas de prevención y control de la enfermedad sobre los pacientes y quienes les rodean. Si esta información no está adecuadamente recogida, esto podría acarrear problemas en el conocimiento del comportamiento de la TB en la población y afectar a su control.

Otro parámetro importante que ha afectado a los programas de control de la TB es el retraso diagnóstico (RD). En Cataluña, la mediana de días de RD, para los casos de TB pulmonar, en el año 2019 se situó en los 58 días y en el 2020, en 49 días (p-valor = 0,56). Para los casos de la TB extrapulmonar, el RD aumentó de una mediana de 58 días, en el 2019, a 64 días para el 2020 (p-valor = 0,40). Algunos estudios apuntan a que un alto porcentaje de casos de TB detectados durante el año 2020 han presentado cuadros clínicos más floridos que muestran más frecuentemente lesiones bilaterales en las radiografías de tórax, lo que sugiere una enfermedad más avanzada. Sobre este aspecto pueden confluir muchos factores, como cambios en los patrones de comportamiento de los pacientes para acceder a los servicios sanitarios, retrasos en la atención sanitaria causados por dificultades en el acceso a los centros de salud, sobrecarga de los laboratorios de microbiología, telematización para la solicitud de las visitas médicas que podría haber aumentado las barreras para la asistencia sanitaria, sobre todo en los colectivos más vulnerables.

Con respecto a la conclusión final del tratamiento de TB de los casos en el año 2020, se evidencia un aumento de casos con tratamientos potencialmente no completos (del 11,2% al 14,8%) y de la mortalidad por todas las causas (del 4,3% al 6,1%), con respecto al año 2019.

Durante este año 2020, también se observa un impacto en las actividades de control como el estudio de contactos en pacientes con TB pulmonar bacilífera que han disminuido del 91,7% al 73%, y así como la detección de brotes epidémicos, que ha significado una reducción de alrededor del 50% de brotes detectados con respecto al 2019.

La actual pandemia por la COVID-19 ha planteado muchos retos en la monitorización, control y seguimiento de los casos de tuberculosis (TB), lo cual ha derivado en todos los problemas anteriormente descritos, así como problemas sociales por el aumento de la vulnerabilidad. En este sentido, será clave establecer mejoras en la salud pública, fortalecer el trabajo coordinado de

la red de vigilancia epidemiológica y de toda la red asistencial, y trabajar en la reducción de las desigualdades para hacer frente a esta problemática. Será también necesario, diseñar actividades de control y prevención que faciliten el tratamiento precoz de la TB activa, los cribados en poblaciones vulnerables y de mayor incidencia, así como la detección y tratamiento de la infección tuberculosa latente. Esto supondrá una inversión de recursos, para seguir trabajando en los objetivos de desarrollo sostenible marcados por la OMS: reducción del 90% de las muertes causadas por la TB y reducción de la incidencia de la TB en un 80% entre 2015 y 2030.

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2021. World Health Organization. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
2. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021;108:300–5.
3. Maurer FP, Shubladze N, Kalmambetova G, Felker I, Kuchukhidze G, Drobniewski F, *et al.* The European Laboratory Initiative on TB, HIV and Viral Hepatitis. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis national reference laboratory services in the WHO European Region, March to November 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(24):pii=2100426. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100426

Impacto de la COVID-19 en el control de la tuberculosis en África

Alberto García-Basteiro

Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic de Barcelona. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça. CISM. Mozambique.

Correspondencia:
Alberto García-Basteiro
E-mail: alberto.garcia-basteiro@isglobal.org

La tuberculosis (TB) ha sido la enfermedad infecciosa que más muertes ha causado en los últimos doscientos años[1]. En el 2019, se cree que fue responsable de 1,4 millones de muertes[2]. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) apuntan a que durante el primer año de la pandemia de la COVID-19, en 2020, la mortalidad por TB ha aumentado, ascendiendo a 1,5 millones de muertes[3]. De forma preocupante, a pesar de que los modelos indican que el total de casos de enfermedad fue similar en 2019 y 2020, el número de pacientes que iniciaron tratamiento antituberculosis en el año 2020 ha sido dramáticamente inferior al del año 2019 (5,8 en comparación con 7,1 en 2019), lo cual presagia enormes retos para el control de la enfermedad en los próximos años[3,4]. El exceso de casos y muertes atribuidos al impacto de la pandemia en los programas nacionales de control de TB y en los sistemas de salud en general, incluyendo el acceso a los servicios sanitarios, hace que las metas establecidas por la comunidad internacional en la estrategia END-TB, ya ambiciosas desde su origen, sean difícilmente alcanzables.

Si bien los países del Sudeste Asiático han sido aquellos que más han disminuido la notificación de casos en el 2020 en comparación con el 2019 (principalmente India, Indonesia, Filipinas o China), muchos países africanos han experimentado un descenso importante de casos de TB diagnosticados. Un descenso que rompe una inercia de los últimos años en la que la gran mayoría de países africanos habían conseguido una tendencia ascendente en la detección (diagnóstico) y la notificación de casos de TB. Países como Gabón o Lesoto han experimentado el mayor descenso relativo de casos (80 y 35% respectivamente). Otros como Sudáfrica, Kenia, Angola o Uganda, todos considerados de como países de alta carga de TB y TB/VIH por la OMS, han tenido descensos considerables en términos absolutos[3]. Por primera vez en diez años, el número de muertes por TB en el continente africano ha aumentado, a pesar del importante progreso (descenso) que se había constatado en la última década en la mortalidad por TB, especialmente en aquella asociada al VIH. Cabe recordar que 17 de los 30 países con más TB del mundo están

en África y es el continente con una mayor mortalidad debida a la enfermedad[3].

La lucha contra la COVID-19 en el continente africano ha conllevado un notable estrés en los ya de por sí frágiles sistemas de salud. Ha habido una falta de recursos generalizada (material y personal sanitario) para dar respuesta a los diversos desafíos en salud, que incluyen alta morbimortalidad por otras enfermedades infecciosas como la de la malaria o VIH. En el caso de la TB, hay diversos informes que muestran como durante el periodo inicial de confinamiento, la notificación de casos de TB se redujo considerablemente, particularmente en niños, lo cual es difícilmente explicable por una potencial reducción de la transmisión[3,5,6]. La carencia de recursos ha conllevado una disminución en el personal disponible para diagnosticar y tratar la TB, al mismo tiempo que se constataba un menor uso de los servicios de salud y problemas para la distribución de fármacos en diversos países[7]. Se cree que, en muchos países, se tardará varios años en volver a los niveles de incidencia y mortalidad por TB existentes antes de la pandemia de la COVID-19[8,9].

Si bien la subestimación de casos de COVID-19 en África es posiblemente la más alta del mundo, es posible que África haya sido el continente menos afectado a nivel de mortalidad y de casos de COVID-19 grave, principalmente debido a que es el continente con edad mediana más joven, y la edad es el marcador de riesgo intrínseco más relevante para enfermedad grave y muerte por COVID-19[10–12]. No obstante, es posible que este continente sufra graves consecuencias por la pandemia de la COVID-19, tanto económicas como por exceso de mortalidad indirecta debido a las disrupciones en el control de otras enfermedades. En el caso de la TB, es fundamental que se aumente la inversión para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad, y que se establezcan mecanismos innovadores que puedan identificar acciones sinérgicas para la lucha dual contra ambas pandemias[13].

Bibliografía

1. Paulson T. Epidemiology: A mortal foe. *Nature.* 2013;502:S2–3.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva, Switzerland. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2020.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva, Switzerland. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2021 https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021.
4. The Global Fund. Results Report 2021. 2021. https://www.theglobalfund.org/en/results/ (accessed March 1, 2022).
5. Buonsenso D, Iodice F, Sorba Biala J, Goletti D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone. *Pulmonology.* 2021;27:67-9.
6. Soko RN, Burke RM, Feasey HRA, *et al.* Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Notifications, Malawi. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:1831-9.
7. Mutyambizi C, Dunlop J, Maluleke C, *et al.* Effect of COVID-19 on HIV, tuberculosis, and prevention of mother-to-child transmission of HIV indicators in Mopani district, South Africa. *S Afr Med J.* 2021;111:1181-9.
8. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, *et al.* The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *E Clinical Medicine.* 2020;28. DOI:10.1016/J.ECLINM.2020.100603/ATTACHMENT/8AB5E885-31AB-4B00-9BF0-86CA95FAEDDE/MMC1.DOCX.
9. STOP TB Partnership. The devastating effect of the COVID–19 pandemic on the TB response. 2020. https://stoptb.org/assets/documents/covid/Covid impact on TB Modeling_Key Messages_FINAL.pdf (accessed March 2, 2022).
10. Semenzato L, Botton J, Drouin J, *et al.* Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Heal Eur.* 2021;8. DOI:10.1016/J.LANEPE.2021.100158.
11. Garrafa E, Vezzoli M, Ravanelli M, *et al.* Early prediction of in-hospital death of COVID-19 patients: a machine-learning model based on age, blood analyses, and chest x-ray score. *Elife.* 2021;10. DOI:10.7554/ELIFE.70640.
12. Jassat W, Cohen C, Tempia S, *et al*. Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study. *Lancet HIV.* 2021;8: e554–67.
13. Ruhwald M, Hannay E, Sarin S, Kao K, Sen R, Chadha S. Considerations for simultaneous testing of COVID-19 and tuberculosis in high-burden countries. *Lancet Glob Heal.* 2022. DOI:10.1016/S2214-109X(22)00002-X.

Impacto de la COVID-19 en la tuberculosis en la Región de Las Américas

Ernesto Montoro, Pedro Avedillo, Mónica Rondón, Rafael López, Rubén Mayorga

Unidad HT/Depto. CDE, Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Washington, DC.

Correspondencia:
Ernesto Montoro
E-mail: montoroern@paho.org

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo y en las Américas. En la Región, el logro de las metas de la Estrategia mundial Fin de la TB y los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) continúa en riesgo y agravado por la pandemia de COVID-19. En el 2020, las muertes por TB aumentaron por primera vez en más de una década; se estima que en la Región 27.000 personas fallecieron por TB (3.000 muertes más que el 2019), esta cifra incluye 7.900 personas con VIH.

La pandemia por COVID-19 ha afectado seriamente el acceso a los servicios esenciales de prevención y atención de la TB en el 2020. En la Región para ese año, se estimó 291.000 casos nuevos y recaídas de TB; existiendo una brecha de aproximadamente 96 600 personas que no se diagnosticaron o dejaron de notificarse.

Durante el último año, se ha presentado una variación negativa en la notificación de casos de TB con respecto al 2019. Dicho déficit fue de 16,8% en promedio en una serie de países seleccionados de la Región (Figura 1).

Los países de la Región han implementado estrategias innovadoras para responder a los retos que ha supuesto la COVID-19, pero que aun así, la pandemia generó descensos importantes en el cumplimiento de los indicadores. La mayoría de los 10 indicadores prioritarios de la Estrategia Fin de la TB, presentaron un descenso, siendo más notorio en los indicadores de: cobertura de tratamiento anti-TB pasando del 82% en 2019 al 68% en 2020 y cobertura de tratamiento de infección latente por TB en menores de 5 años pasando de 59% en 2019 a 47% en 2020; en ninguno de los dos casos cumpliendo la meta establecida de ≥ 90%. El indicador de cobertura de pacientes de TB con resultados de pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) pasó de 41% en 2019 a 50% en 2020, sin embargo, el número absoluto de PSF realizadas disminuyó.

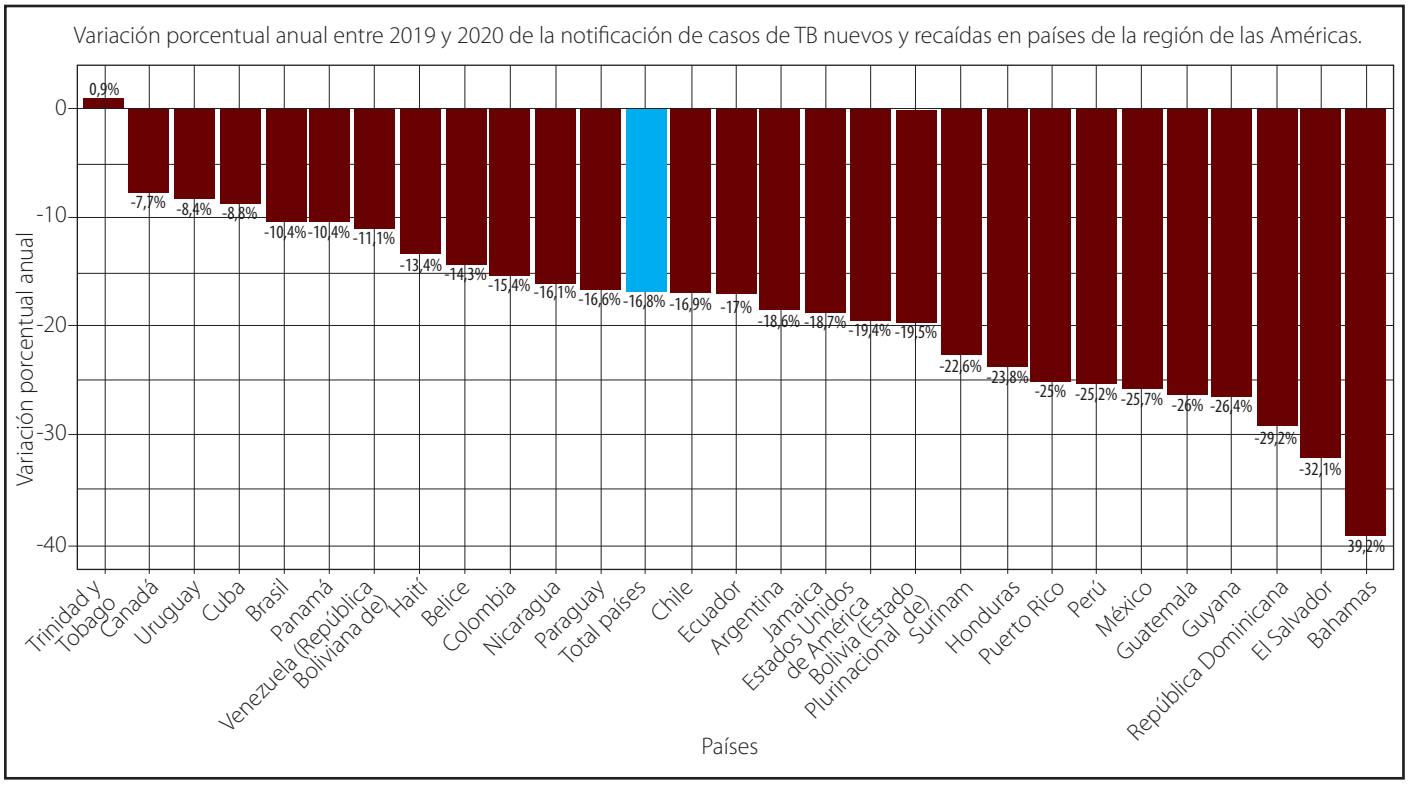
De manera general para el 2020, los indicadores con mejor comportamiento fueron el porcentaje de pacientes con TB que conocen su estado de VIH (79%) y la tasa de éxito de tratamiento en pacientes nuevos y con recaídas (74%), a pesar de encontrarse por debajo de la meta establecida para el 2025 (100% y 90% respectivamente). Otros indicadores, como porcentaje de pacientes nuevos y recaídas de TB diagnosticados mediante pruebas rápidas recomendadas por la OMS (27%) y la cobertura de tratamiento de la infección latente por TB en personas con VIH (44%), evidencian valores muy bajos para el año 2020.

La pandemia por COVID-19, ocasionó grandes cambios y desafíos para los sistemas de salud del mundo y de la Región. Las cuarentenas necesarias para el control de la COVID-19 generó disminución en la demanda de consultas de salud de personas ocasionando baja captación de sintomáticos respiratorios, baja detección de casos, disminución en el seguimiento de pacientes, dificultades en la cadena de suministros de medicamentos y/o insumos de laboratorio y la reasignación de recursos para responder al COVID.

Sin embargo, durante el 2020 algunos países de la Región (27 en total) notificaron casos concomitantes que se presentaron de TB y COVID-19. Colombia (9,3%) y Puerto Rico (7,4%) fueron los países que reportaron una mayor proporción de casos concomitantes. En la Región la proporción fue de 1,7%. Estos datos demuestran la importancia de mantener la vigilancia activa para entender y afrontar mejor esta pandemia y su impacto en los pacientes con TB y sus familias.

La COVID-19 ha revertido los avances alcanzados en la Estrategia Fin de la TB. Se necesita urgentemente aprovechar las lecciones aprendidas generadas por la pandemia, en cuanto al fortalecimiento diagnóstico, adaptación de los servicios de salud y búsqueda de estrategias que faciliten la adherencia de los pacientes al tratamiento anti-TB para la prevención y el control de la TB en la Región, además, de una acción acelerada para alcanzar los ODS, las metas de la Estrategia Fin de la TB y los compromisos de la declaración política de las Naciones Unidas.

Figura 1. Variación porcentual en la notificación de casos de TB en 2020 en relación con 2019 en países seleccionados. Las Américas.



Bibliografía

- World Health Organization. Global TB Report 2021. Geneva: WHO; 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. WDC: OPS; 2021. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/tuberculosis-americas-informe-regional-2020
- World Health Organization. Programmatic innovations to address challenges in tuberculosis prevention and care during the COVID-19 pandemic. Geneva: WHO; 2021. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/341307

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Moderador: Joan A. Caylà. *Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona. Barcelona.*

Social protection in the End TB strategy: Action on the social determinants of tuberculosis

Ernesto Jaramillo

World Health Organization. Ginebra.

Correspondencia:
Ernesto Jaramillo
E-mail: jaramilloe@who.int

Social protection corresponds to the package of social assistance and insurance coverage to reduce poverty, inequality, exclusion and barriers to accessing basic services by most vulnerable members of the society.

Social protection, a key component of the WHO's End TB strategy, has been upheld by Member States as an essential part of the response to TB in the Moscow Declaration to End TB (2017) and the political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the fight against TB Overall, the majority of social protection schemes existing in countries are designed to reduce poverty and vulnerability of poor people. The purpose, target groups, scope of benefits and coverage provided by the various social protection programmes in each country vary widely, and reflects the existing social policies, the resources available, the weight of Social protection programmes include programmes focusing on alleviating poverty and inequality; programmes increasing access to essential services such as health and education; housing programmes; programmes targeting poor and vulnerable people, such as orphans and other vulnerable children, adolescent girls and young women, transgender people and elderly people; and programmes that transform the social, political and economic environment in which people live.

Universal Health Coverage (UHC), defined as affordable access to effective care for all, is a crucial element of the package of services to address the needs of vulnerable people, and it is also critical to ensure access to quality TB diagnosis and treatment without facing financial hardship, interventions designed to defray or mitigate non-medical costs and income loss (beyond medical expenses) are equally key.

A promising role for social protection in the context of the TB epidemic is to prevent TB-affected households from incurring catastrophic costs, and ensuring equitable access to TB care, all this aligned with the Sustainable Development Goals (SDGs) and appreciating that TB disproportionally affects poor households.

A variety of case of social protection case studies in low and middle-income countries are proving the feasibility to programmatically address food insecurity, job security and income for TB affected people. These programmes requires coordination within and beyond the health sector, with full engagement of civil society.

Normas de Publicación

Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a redaccion@esmon.es acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.
Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La Revista Enfermedades Emergentes, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Editoriales
Enfermedades Emergentes suele solicitar las editoriales, pero los autores también pueden proponerlas. El texto deberá tener entre 1.500 y 2.000 palabras y un máximo de 15 referencias, sin tablas ni figuras y como máximo deberán firmarlo 2 autores.

Originales
Manuscritos escritos en español o en inglés, que tengan forma de trabajo científico y recojan los siguientes apartados: resumen y palabras clave en castellano e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas. La extensión puede variar entre 10 y 15 páginas DIN A4.

Revisiones
Análisis crítico de las publicaciones relacionadas con un tema relevante y de interés, que permita obtener conclusiones racionales y válidas. La extensión suele ser la misma que en los originales.

Comunicaciones
Artículos breves de opinión o de comunicación de resultados obtenidos de una investigación científica. La extensión puede variar de 4 a 8 páginas.

Casos clínicos
Presentación de casos de interés como patologías emergentes. Ha de contener un máximo de 2.000 palabras y entre 10 y 15 referencias bibliográficas y un máximo de 3 figuras o tablas o fotografías. La extensión del resumen no puede superar las 200 palabras. El número máximo de autores es de 6.

Cartas al Director
Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En este último caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

Revisiones históricas
Trabajo donde se realiza una reseña con carácter histórico de una enfermedad reemergente, tanto del estudio de los conocimientos hasta su práctica médica a lo largo del tiempo.

Personajes históricos
Incluirán una descripción de los hechos más significativos relacionados con enfermedades infecciosas o de interés para la salud pública de personajes ya desaparecidos. Su extensión será entre 500 y 1.000 palabras, y podrá incluir un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Información
Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Recensiones o críticas de libros.

Presentación de manuscritos

Los textos se presentarán en formato Word. Las imágenes se enviarán en archivos independientes en formato JPG (sin incrustar en el documento de texto). Las tablas también se enviarán en formato Word.

Primera página

Debe contener:

- El título (conciso e informativo) en castellano e inglés.
- Nombre y primer apellido de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Página del resumen y palabras clave

La segunda página contendrá un resumen de una extensión máxima de 200 palabras. El resumen se dividirá en cuatro apartados llamados Fundamentos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Estos deberán describir brevemente, respectivamente, el problema que ha motivado el estudio y los objetivos, cómo ha sido realizado, los resultados más relevantes obtenidos y las conclusiones de los autores respecto los resultados. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave. Tanto el resumen como las palabras clave deben presentarse en castellano y en inglés.

Texto
Como se ha citado anteriormente, los originales deberán contener los siguientes apartados: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. En el caso de las Cartas al Director no deberá incluirse el título de los apartados. En el caso de artículos de opinión o de revisión, podrán figurar apartados diferentes a los mencionados.

Originales

Introducción: Será lo más breve posible. Debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

Material y Métodos: En este apartado se indica el centro donde se ha realizado la investigación, el tiempo que ha durado, así como una descripción de los métodos con suficiente concreción como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores.

Resultados: Deben presentarse de forma lógica en el texto. Relatarán las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Pueden publicarse en forma de tablas o figuras sin repetir datos en el texto.

Discusión: En este apartado los autores intentan ofrecer sus propias opiniones sobre el tema de investigación. No deben repetirse los resultados del apartado anterior. La discusión debe basarse en los resultados del trabajo; deben evitarse conclusiones que no estén apoyadas por los resultados obtenidos.

Agradecimientos: Si se considera necesario se citará a personas o instituciones que hayan contribuido o colaborado substancialmente a la realización del trabajo

Citas bibliográficas: Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado. Deben evitarse como referencias bibliográficas los abstracts y las "comunicaciones personales". Pueden ser citados aquellos manuscritos aceptados pero no publicados, citando el nombre de la revista seguido de "en prensa" entre paréntesis. La información de manuscritos enviados a una revista pero aún no aceptados, pueden citarse como "observaciones no publicadas". Las citas bibliográficas deben ser verificadas por los autores en los artículos originales.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en los índices internacionales.

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

1. Artículo estándar: Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, *et al.* The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. *Nature.* 2015;526(7572):207-11.
2. Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med.* 1986; 104:118-20.
3. Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

4. Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
5. Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
6. Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ. Van Rooyen CE/eds. Texbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.
7. Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged.* Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

Se entenderán como figuras las fotografías y las gráficas o esquemas. Irán numeradas de manera correlativa y en conjunto como figuras. Las tablas se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración en números arábigos.
- Enunciado o título correspondiente.
- Una sola tabla por hoja. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

Aceptación de manuscritos

El Comité de Redacción se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario. La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.

Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a Esmon Publicidad S.A., todos los derechos de explotación que deriven de los trabajos que sean aceptados para su publicación en la Revista, así como en cualquier de los productos derivados de la misma, y en particular los de producción, distribución, comunicación pública (incluida la puesta a disposición interactiva) y transformación (incluidas la adaptación, la modificación y en su caso la traducción), para todas las modalidades de explotación (formato papel, electrónico, online, soporte informático o audiovisual así como en cualquier otro formato, incluso con finalidad promocional o publicitaria y/o para la realización de productos derivados), para un ámbito territorial mundial y para toda la duración legal de los derechos prevista en el vigente Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. En consecuencia, el autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, por parte de Esmon Publicidad S.A.

Dia Mundial de la Tuberculosi

UNITE TO END TB

/ Barcelona, 22 de març de 2022

/fuiTB
fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB

INVEST TO END TB.

SAVE LIVES.

uitb
Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

CSB Consorci Sanitari de Barcelona
ASPB Agència de Salut Pública

Serveis Clínics

UTE