

Tuberculosi: una pandèmia silenciosa

Pere-Joan Cardona i Iglesias

Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona
Departament de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus de la UAB, Bellaterra, Barcelona

Correspondència: Pere-Joan Cardona i Iglesias. Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Ctra. de Canyet s/n. 08916 Badalona. Adreça electrònica: pjcardona@igtp.cat, germanstrias@gencat.cat.

DOI: 10.2436/20.1501.02.233

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

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

Rebut: 18/12/2023

Acceptat: 28/12/2023

Resum

Mycobacterium tuberculosis és un bacteri que ha sacrificat la seva velocitat de creixement per embolcallar-se d'una membrana externa amb àcids micòlics que li ha permès sobreviure a la depredació dels protists i establir un equilibri amb els macròfags, especialitzant-se en una parasitosis humana subclínica. Aquest equilibri es trenca amb el canvi cultural experimentat a partir de l'edat del bronze, que impacta en les condicions socioeconòmiques i genera jerarquies i pobresa, i arriba al zenit amb la Revolució Industrial. La tuberculosi, fins llavors emmascarada per altres pandèmies més explosives, sorgeix silenciosament, confosa com a malaltia hereditària, i amb el rerefons del moviment cultural del Romanticisme, que exaltava l'aspecte físic dels malalts. Gràcies a les investigacions de Robert Koch, la tuberculosi es dona a conèixer i esdevindrà la infecció més devastadora de les que existeixen. Per fer-hi front, es consolida la teràpia sanatorial i s'inicia el tractament amb les tuberculines i el pneumotòrax. També es dissenyen vacunes i seroteràpies, camp molt rellevant per als científics catalans. Amb l'aparició de la quimioteràpia semblava que la pandèmia es controlaria l'any 2000, però la dificultat en la diagnosi, l'epidèmia de la sida, la globalització i l'aparició de resistències han estroncat el vaticini, i ha esdevingut una pandèmia silenciosa i incontrolable.

Paraules clau: *Mycobacterium tuberculosis*, sanatori, pneumotòrax artificial, Jaume Ferran, Ravetllat-Pla, BCG.

Introducció

Mycobacterium tuberculosis (MTB) forma part del gènere dels micobacteris i, com a tals, dels bacteris grampositius que varen evolucionar construint una nova membrana externa per enfortir la seva paret cel·lular. Aquesta membrana externa representa una enorme inversió energètica, donat que calen àcids grassos d'entre 60 i 90 àtoms de carboni (els àcids micòlics) per construir-la. Els micobacteris generen, doncs, una nova estratègia evolutiva sorprenent: la de construir una cuirassa molt resistent a condicions ambientals extremes, bo i sacrificant el temps de duplicació, que és dels més lents dins del repertori patogènic bacterià (Madigan *et al.*, 2019).

Aquesta cuirassa va permetre als micobacteris resistir l'acció bactericida dels protists, les primeres cèl·lules eucariotes sorgides amb la simbiosi entre una clamídia i una rickettsia, i posteriorment va esdevenir el mitocondri (Guerrero *et al.*, 2013). Fa, doncs, uns 900 mi-

lions d'anys que es van generar les cèl·lules eucariotes equipades amb mitocondris i amb un gran potencial destructiu. Els micobacteris es varen saber adaptar als elements tòxics generats per les temibles amebes i altres protozoos, que s'alimenten de tot tipus de bacteris. Contràriament, els micobacteris varen aprendre no tan sols a resistir aquest nou depredador, sinó a utilitzar-lo i a convertir-lo en un nou nínxol privilegiat, lluny de la manca d'aigua o de les temperatures extremes del medi exterior i de la competència d'altres bacteris, amb una velocitat de creixement molt més ràpida i amb capacitat per fer antibiòtics (Hutchings i Truman, 2019).

El primer contacte humà

A mesura que els éssers vius van anar evolucionant cap a éssers pluricel·lulars, els micobacteris s'hi van anar adaptant —tenint en compte que ja vivien amb les amebes, incorporades en els animals com a cèl·lules de

Tuberculosis: A silent pandemic

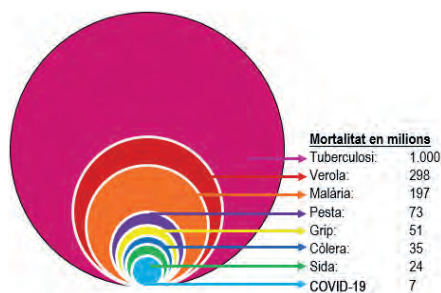
Abstract

Mycobacterium tuberculosis is a bacterium that has sacrificed its growth rate to wrap itself in an external membrane of mycolic acids and this has allowed it to survive protist predation and to establish a balance with macrophages. It specialized in a subclinical human parasitosis until it broke with the Neolithic culture and the exploitation of the majority, weakening their immune system, and reached its zenith in the Industrial Revolution. Tuberculosis, until then masked by other more explosive pandemics, silently emerged, confused as a hereditary disease, with Romanticism – a cultural movement that exalted the physical appearance of the sick – as its backdrop. Subsequently, thanks to the research of Robert Koch, tuberculosis was found to be the most devastating infectious disease. To deal with it, sanatorium therapy was consolidated and treatment with tuberculins and pneumothorax began. Likewise, vaccines and serotherapies were designed, and Catalan scientists came to play an important role in this field. With the advent of chemotherapy, it seemed that the pandemic would be controlled in the year 2000, but the difficulty in diagnosis, the AIDS epidemic, globalization and the appearance of resistances dashed the forecast, making tuberculosis a silent and uncontrollable pandemic once again.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, sanatorium, artificial pneumothorax, Jaume Ferran, Ravetllat-Pla, BCG.

defensa— en forma de leucòcits, i especialment en els que tenen una vida mitjana llarga, com els macròfags. D'aquesta manera, van començar a fer el salt per aprofitar noves fonts d'energia proveïdes pels homínids. De fet, hi ha una primera evidència (controvertida) en forma de traces de leptomeningitis tuberculosa en un fòssil d'os frontal de fa 500.000 anys pertanyent a un *Homo erectus* (Kappelman *et al.*, 2008), si bé les dades més consistents provenen d'unes restes òssies trobades a l'actual Israel, amb una datació sobre els 9.000 anys aC, en què s'han identificat ADN i restes d'àcids micòlics d'MTB (Djelouadi *et al.*, 2011). Així mateix, s'haurien anat expandint entre els primers grans mamífers, que se suposa que, en ser caçats, haurien pogut infectar aquests primers homínids, essencialment carronyaires. Els micobacteris van anar sofisticant la seva membrana externa micolipídica, de manera que van guanyar encara més hidrofobicitat, per millorar la seva capacitat de transmissió a tra-

vés d'aerosols, fet que va donar lloc al primer ancestre d'MTB (Jankute *et al.* 2017). Per un altre cantó, les dades filogenètiques situen l'ancestre comú d'MTB sobre els 73.000 anys aC, i la generació dels llinatges moderns sobre els 46.000 anys aC (Comas *et al.*, 2013). Aquest primer ancestre d'MTB va afectar els *Homo sapiens* en el context de les primeres comunitats humanes, les del Paleolític, basades en tribus d'uns cinquanta membres, si bé interconnectades. En aquelles condicions, la tuberculosi (TB) no constituïa el temible patògen que ha causat més mortalitat que cap altre a la història de la humanitat: uns 1.000 milions de persones en els darrers 200 anys (Paulson, 2013) (figura 1). Sembla clar que la humanitat no existiria. I és que, en realitat, la història natural més habitual de la infecció per MTB es basa en la infecció dels macròfags alveolars i la inducció d'una petita lesió (granuloma) a partir de la qual els bacils que en són drenats tornen a generar noves reinfeccions endògenes a través d'aerosols endògens fins que són finalment expulsats a través del sistema gastrointestinal (Cardona, 2009). Hi ha un percentatge d'aquestes infeccions o reinfeccions que pot arribar als lòbuls pulmonars superiors (el 20% del volum dels pulmons) on, degut als problemes de drenatge, es poden acumular força bacils i generar una resposta inflamatòria errònia, basada en l'acumulació de leucòcits polimorfonuclears (PMN). L'MTB provoca els PMN perquè generin una xarxa on atrapar els bacils (NET, de l'anglès *neutrophilic extracellular traps*), que, lluny de ser destruïts, troben un medi millor per poder multiplicar-se més ràpidament i generar lesions més grans (Cardona, 2015), suficients per generar aerosols infecciosos, però sense perjudicar la salut de l'infectat. És el que avui coneixem com a TB *subclínica* (Cardona *et al.*, 2022).



↑ Figura 1. Mortalitat acumulada per malalties infeccioses a tot el món entre 1813-2013. Elaboració pròpia a partir de les dades de Paulson (2013) i de Worldometer (2023, dades de COVID-19 del 3 de gener).

De la revolució agrícola a la Revolució Industrial

Dins d'aquest equilibri, l'MTB es va anar expandint conjuntament amb l'*Homo sapiens* en la seva segona gran migració des de l'Àfrica, i fins i tot en la petita migració a través de l'estret de Bering, 15.000 anys aC, amb les 400 famílies que van colonitzar el continent americà. D'aquesta expansió podem confirmar els diferents llinatges d'MTB. Amb tot, aquest equilibri es va trencar amb l'adopció de la cultura de l'edat del bronze, en què la domesticació dels animals era el pilar més important. De fet, l'*Homo sapiens* va infectar aquests animals domesticats i es van generar així noves espècies com la *Mycobacterium bovis* (Coscolla i Gagneux, 2014). Aquesta nova cultura va donar lloc a societats altament jerarquitzades, basades en l'acapament d'excedents, l'esclavització de la majoria dels homes i la infrahumanització de les dones per esdevenir un instrument procreador. Tot per al gaudi d'èlits imperials que conservaren el seu poder mantenint la roda contínua de conquerir noves terres per acumular més aliments i dominar més persones per produir-los i per formar part dels exèrcits corresponents (Betzig, 1992). D'aquesta nova cultura basada en la violència i el privilegi d'una minoria en sorgeix un nou *Homo sapiens* (que, seriosament, caldria recatologar) mal alimentat i molt més vulnerable als microorganismes. De fet, l'estatura mitjana dels *Homo sapiens* del Paleolític no s'ha recuperat fins al segle xx (Cohen, 2009). Però, curiosament, la població humana es va multiplicar remarcablement i va passar dels 5 milions d'individus (5000 aC) als 200 milions l'any 600, quan el cristianisme ja s'havia expansionat (Worldometer, 2023).

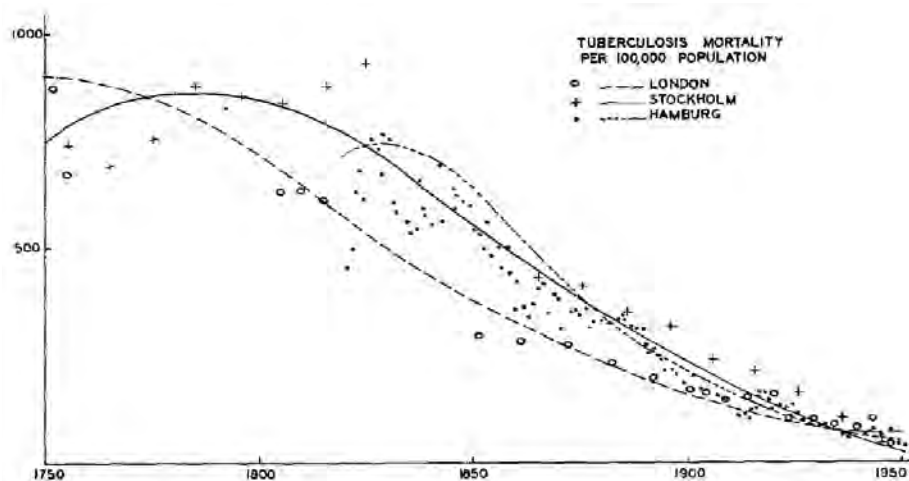
Degut a l'adquisició d'aquesta condició basal molt més susceptible que al Paleolític, és d'esperar que l'equilibri entre l'MTB i l'*Homo sapiens* es trenqués, i es comencessin a generar quadres patològics molt més evidents. Com a mostra, l'evidència de lesions òssies compatibles amb la TB i la presència d'ADN d'MTB i d'àcids micòlics en lesions en mòmies andines i egípcies (Donoghue *et al.*, 2010; Konomi *et al.*, 2002). També ho indiquen les descripcions realitzades per Hipòcrates (430-370 aC), al voltant de l'any 460 aC, en les quals assegurava que la *phthisis* era la malaltia més estesa del seu temps i que acabava quasi sempre amb la mort del pacient (Moonan, 2018). No cal dir que la història de la TB està íntimament lligada amb la dels moviments migratoris massius, normalment vinculats a conquestes militars i a

la forja de nous imperis. Començant per l'Imperi romà, que fou un gran disseminador de la malaltia (Eddy, 2015). Per tant, cal concloure que la TB no ha deixat de conviure entre nosaltres, sempre patrocinada per les aglomeracions d'individus i causant una gran mortalitat. Però les diferents societats que va afectar estaven focalitzades en altres malalties que anaren sorgint i que generaran endèmies, com l'esquistosomiasi (a la Xina i Egipte) o la malària (també a Europa) (Sherman, 2005), o epidèmies amb gran capacitat d'expansió i que causen una gran mortalitat, com la plaga hitita per tularèmia (xiii aC), la plaga d'Atenes per tifus epidèmic (427-30 aC), la plaga antonina de verola (160-180), la plaga de Justinià per pesta bubònica (541-543), la pesta negra (1346-1353), la sífilis (segle xv) o l'epidèmia de verola entre els segles xvi i xviii (Andam *et al.*, 2016).

Amb tot aquest desplegament epidèmic, la TB difícilment podia sobresortir per poder ser ressenyada pels seus contemporanis. És veritat que el fet de generar un curs clínic crònic i poc específic feia que es confongués amb altres processos. Amb tot, des de l'edat mitjana hi ha un cerimonial que permet objectivar que la TB persistia a Europa: el toc reial. Aquesta pràctica, atribuïda als reis francs i anglesos, es va dur a terme des del segle v fins al segle xviii i tenia la propietat de curar l'escròfula, és a dir, una forma de TB extrapulmonar que afectava els nòduls limfàtics cervicals. Durant 1.300 anys, des del rei Clodoveu I fins a la reina Anna I d'Anglaterra, els reis francesos i anglesos organitzaven audiències per «tocar» les escròfules i guarir-les, bo i anunciant «El rei et toca, Déu et cura». El «rècord» el va tenir Carles II d'Anglaterra, que va «tocar» 92.000 escrofulosos entre el 1660 i 1682 (Barberis *et al.*, 2017).

Però hi ha un altre canvi cultural que capgirava aquesta tendència: la Revolució Industrial, iniciada el 1760 al Regne Unit, quan la població mundial arriba als 770 milions d'habitants i una gran proporció de la població rural es desplaça cap a les grans ciutats per treballar a les fàbriques. Aquesta població viu en condicions higienicosanitàries deplorables, que debiliten el seu sistema immunitari, i alhora habiten en espais reduïts, poc ventilats i assolellats, condicions ideals per a la disseminació del bacil. Aquest nou sistema d'explotació dels humans s'expansiona pel continent europeu i, posteriorment, pels Estats Units (Daniel, 2006).

Tal com es pot observar a la figura 2, coincidint amb la Revolució Industrial, la TB s'expansiona, tot i que val la pena remarcar que en



† Figura 2. Mortalitat per tuberculosi en diferents capitals europees. Elaboració pròpia a partir de dades de Grigg (1958).

el cas de Londres comença a davallar (Grigg, 1958). Per tant, cal pensar que les condicions d'habitabilitat ja eren prou precàries abans. De fet, la població de Londres durant la dècada del 1660 ja tenia 500.000 habitants, que van patir una nova epidèmia de pesta bubònica que va causar més de 100.000 morts durant el 1665. Un any després, hi va haver el gran incendi de Londres, que va causar encara més mortaldat i va deixar sense habitatge entre 70.000 i 80.000 habitants.

Així doncs, no és fins al segle XVIII, a Europa, que es comença a tenir consciència de l'impacte de la TB, coincidint amb la capacitat de ser identificada com a tal, gràcies als estudis del metge bretó René Laënnec (1781-1826), que a partir del 1819 introdueix l'ús de l'auscultació pulmonar amb l'estetoscopi i relaciona la semiologia amb les troballes anatomo-patològiques (Roguin, 2006). D'aquesta manera, podem disposar de dades de l'altíssima mortalitat (unes 750 persones per cada 100.000 habitants) que causava la TB des del 1750 a les ciutats de Londres, Estocolm i Hamburg (Grigg, 1958). Per contrastar aquestes dades, cal tenir en compte que la primera causa de mortalitat actual a la Unió Europea és la malaltia coronària, que causa 500 morts per cada 100.000 habitants, en majors de 65 anys, i 100 morts per cada 100.000 habitants en totes les edats.

Malgrat tot, la metodologia de Laënnec (que va acabar morint també de TB) es considerava controvertida. La teoria més acceptada considerava la TB com una malaltia hereditària, fins i tot quan el metge francès Jean-Antoine Villemin (1827-1892) havia demostrat la seva transmissibilitat a partir de la inocula-

ció a conills de material de lesions infectades, el 1868. De fet, el gran patòleg prussià Rudolf Virchow (1821-1902) considerava que la TB era com un càncer, amb la qual cosa recolzava el seu origen hereditari (Daniel, 2006; Dubos i Dubos, 1987). El context cultural no va ajudar gaire. La TB es considerava una malaltia romàntica, que s'arribava a idealitzar vinculant-se amb un increment extraordinari de la creativitat.

Tot plegat va canviar amb l'evolució d'una nova ciència: la bacteriologia. Fou el químic francès Louis Pasteur qui va refutar definitivament la teoria de la «generació espontània» el 1861 (Cavaillon i Legout, 2022) i va donar peu a la recerca de l'etiologia de les malalties infeccioses amb l'estudi del còlera aviari (1865). Però el metge de família prussià Robert Koch va fer el salt endavant més important amb la descripció de la història natural del carboncle, causat pel *Bacillus anthracis*, el 1877, utilitzant la tecnologia d'aïllament de microorganismes en cultius sòlids i la inoculació en animals d'experimentació per reproduir la mateixa malaltia. Amb aquests principis, el 24 de març del 1882 va presentar les dades que demostraven que un bacteri, el bacil de Koch, era el causant de la TB (Cambau i Drancourt, 2014). Per això commemorem cada any el 24 de març el Dia Mundial de la Tuberculosi.

El llarg camí cap al tractament: del sanatori al pneumotòrax

Durant la primera meitat del segle XIX el tractament de la TB es basava en l'aplicació de cauteritzacions, ventoses a la pell, sagnies, purgants, emètics i dejuni que portava a l'exte-

nuació del pacient. També s'emfatitzava que calia evitar el contacte amb l'aire fresc, de manera que el pacient era tancat literalment a la seva habitació. Dins d'aquell context, un metge anglès, George Bodington (1799-1882), estableix una nova alternativa absolutament trencadora, que promou el contacte amb l'exterior, ja fos passejant o muntant a cavall durant diverses hores al dia, per fer entrar aire pur als pulmons. Considerava que era la millor manera de «sedar» la superfície dels pulmons i afavorir el tancament de les lesions causades per la infecció. A més a més, calia acompanyar l'exercici d'una dieta nutritiva, amb bones racions de carn, productes farinacis i una mesura raonable de vi. L'únic fàrmac que utilitzava, si l'estat del malalt ho requeria, era la morfina. En el seu assaig *On the treatment and cure of pulmonary consumption* ('Sobre el tractament i cura de la consumpció pulmonar') (1840) (Keers, 1980), Bodington va demostrar que aquella nova teràpia era molt més efectiva que l'«oficial» i va impulsar la seva teràpia amb la fundació del Royal Hotel de Sutton Coldfield (Warwickshire), on ofería alternatives per als pacients pobres, preconitzant el «canvi d'aïres» (la sortida de la ciutat i la possibilitat que els pacients anessin a cavall) i les activitats de jardineria i d'agricultura per als convalsents. Aquesta alternativa fou atacada ferotgement el mateix 1840 en un editorial a *The Lancet*, en què consideraven que no valia la pena refutar aquella alternativa pamfletària sense cap mena de base (literalment, «his very crude ideas and unsupported assertions»).

Així doncs, el primer intent de teràpia sanatorial fou rebutjat, i no fou adoptada fins quinze anys després, quan Hermann Brehmer (1826-1889), un estudiant de botànica alemany, en contraure TB se'n va anar a l'Himàlaia i es va curar. D'aquesta feta, va acabar estudiant medicina i popularitzant aquesta teràpia amb la seva tesi, «La tuberculosi és una malaltia curable», defensada el 1854, que preconitzava el tractament amb aire fresc i pur i amb una bona alimentació. També va fundar el primer sanatori pròpiament dit, a Görbersdorf (Silèsia), que el 1904 ja tenia 300 llits (Daniel, 2011). En aquest cas, la seva alternativa va tenir èxit i el 1857 publica el llibre *Die Chronische Lungenschwindsucht und Tuberkulose der Lunge. Ihre Ursache und ihre Heilung* ('Consumpció pulmonar crònica i tuberculosi al pulmó. La seva causa i la seva cura') en què exposa els resultats obtinguts, i s'inicia així l'època sanatorial, després que un pacient seu, Peter Dettweiler, funda un altre sanatori a Falkens-

tein el 1876 i publica deu anys després una sèrie amb la curació completa de 132 dels 1.022 pacients que havien ingressat i romàs més d'un mes a la seva institució (Báguena, 1992). Posteriorment, Edward L. Trudeau funda el 1884 el primer sanatori als Estats Units, a Saranac Lake, Nova York, i Sir Robert Philip crea el primer dispensari a Londres (1887). A Edimburg en funda un altre el 1887, que amplia amb un hospital per a casos inicials, un altre per a casos avançats i, finalment, una comunitat agrícola per a convalescents. A aquesta estructura organitzativa se l'anomenarà *esquema d'Edimburg* (Wallace, 1961). Igualment, el doctor Albert Calmette (1863-1933) (l'inventor de la vacuna coneguda com a *bacil de Calmette-Guérin*) funda el primer dispensari francès a Lilla el 1902.

En aquell moment, una altra alternativa de tractament de la TB, més enllà del repòs i la bona alimentació, era la del pneumotòrax terapèutic, efectuat per primera vegada pel metge escocès James Carson (1772-1843) el 1822. Carson va basar la seva metodologia en el seu estudi sobre l'elasticitat del pulmó i va realitzar diferents experiments en conills que foren suficients per aprovar el seu ús compassiu en humans, en pacients terminals. Finalment, l'intent no va reeixir com a conseqüència de les condicions sèptiques dels procediments quirúrgics i de l'excés d'adherències que es va trobar en realitzar la cirurgia i que impedia el col·lapse desitjat. Van caldre seixanta anys perquè aquesta possibilitat es pogués sistematitzar (Keers, 1980). Fou Carlo Forlanini (1847-1918), professor de medicina a Pavia, el 1882, qui va inventar un aparell per poder fer un pneumotòrax artificial. Forlanini no coneixia els treballs de Carson; es va inspirar en els de Claud Potain, qui va injectar aire estèril en un cas d'embassament pleural i va observar que mantenir el pulmó col·lapsat podria beneficiar el malalt. Un estudiant seu, Emile Toussaint, en la defensa de la seva tesi, el 1880, va descriure l'efecte beneficiós del pneumotòrax espontani en 24 casos de tisi. Però ell no va suggerir que la inducció d'un pneumotòrax artificial pogués utilitzar-se com a teràpia. Contràriament, Forlanini, amb l'ajut del seu germà Enrico, que era enginyer, va observar que la inoculació d'oxigen era absorbida ràpidament per la pleura, de manera que va decidir que injectaria nitrogen de manera periòdica, en petites quantitats, donat que la capacitat absorbiva de la pleura es redueix en el temps. El seu aparell, doncs, constava d'una agulla connectada a dos tancs de nitrogen, una bomba hidràulica i un

manòmetre. El 1895 va publicar l'èxit de la seva teràpia a la *Gazzetta Medica di Torino*, però no fou fins al 1906 que va publicar la seva experiència completa en 25 casos. La tècnica fou rebuda amb escepticisme pels seus col·legues i no es va consolidar fins a sis anys després, en la seva comunicació al Setè Congrés Internacional de Tuberculosi, que es va celebrar el 1912 a Roma. A partir de llavors es va començar a difondre a través d'Europa i dels Estats Units (Mazzarello, 2020; Sakula, 1983). Tot i que un any abans ja s'havia utilitzat a Barcelona, gràcies a la col·laboració entre un deixeble de Forlanini, el doctor Oliveira Botelho, i el doctor Jacint Reventós i Bordoy (1883-1968) (Casares i Potau i Fuentes Sagaz, 2001).

Els intents de vacunació i seroteràpia, el micobacteri no acidoresistent o la contribució catalana al control de la TB

El mateix Koch inicia l'aproximació a la immunoteràpia quan fa una comunicació al X Congrés Mundial de Medicina celebrat a Berlín l'agost del 1890, en la qual suggereix que ha trobat una «limfa» amb capacitat terapèutica. Es tractava d'un extracte d'MTB que posteriorment es va conèixer com a *tuberculina*, que s'administrava o bé a dosis múltiples i creixents, per aconseguir efectes antiinflamatoris en les lesions, o bé a dosis altes separades per períodes llargs, per generar precisament efectes proinflamatoris en els teixits infectats (mètode de Wright) (Cardona, 2006; Vilaplana i Cardona, 2010). Aquestes teràpies es van utilitzar a bastament fins a l'arribada de la quimioteràpia, als anys cinquanta.

Igualment, el 1921 es va realitzar la primera vacunació (per via oral) amb el bacil de Calmette-Guérin (BCG), feta a partir de l'atenuació d'una soca de *Mycobacterium bovis*. Després d'anys d'haver realitzat subcultius a l'Institut Pasteur de Lilla, el pediatre Albert Calmette (1863-1933) i el veterinari Camille Guérin (1872-1961) van aconseguir una soca atenuada amb capacitat profilàctica. El doctor Lluís Sayé i Sempere (1888-1975), com a director del Servei d'Assistència Social dels Tuberculosos de Catalunya (Sabaté i Casellas, 1993), va aconseguir-ne un subcultiu, de manera que Barcelona fou la segona ciutat en què es va utilitzar, després de París; concretament, a partir del novembre del 1924.

L'any 1923, el doctor Jaume Ferran publica una obra en què resumeix la seva teoria sobre el pleomorfisme de l'MTB (Cardona, 2013). El doctor Ferran, que hem de considerar el

fundador de la bacteriologia catalana (i espanyola), dos anys després del seu èxit amb la vacunació massiva del còlera, que li va valdre el reconeixement internacional, propugnava la seva teoria sobre el *pleomorfisme de l'MTB* (1887). Treballant amb Innocent Paulí al Laboratori Municipal de Barcelona, defensa la seva idea sobre la mutabilitat del bacil i la seva transició en diferents formes, la qual genera un cicle cel·lular. Ferran fonamenta la seva tesi en la teoria de les mutacions brusques, argumentada pel botànic Hugo Marie de Vries (1848-1935) (Vries, 1910), «redescobridor» de les lleis genètiques publicades per Gregor Mendel (1822-1884) el 1865, qui es basava en la teoria de la pangènesi enunciada inicialment per Charles Darwin (1809-1882) el 1868, en què s'explicava que l'herència dels trets en els organismes es transmet en unes partícules anomenades *pangens*, posteriorment anomenats *gens*.

La teoria de Ferran és indefensable actualment, donat que creia que el bacil acidoresistent (AR) de Koch es podia generar a partir de diferents bacteris no AR, que són de fàcil cultiu i estan dotats d'aptituds saprofitiques, bacteris que estan difosos a bastament en la naturalesa. Taxonòmicament són coccobacils que poden ser mòbils, fins i tot, i produeixen el que s'anomena *tuberculosi espontània*. Aquests bacteris, encara que siguin completament avirulents, poden provocar una TB ordinària. Inoculats en cobais, es transformen en bacils acidoresistents de Koch, que poden ser aïllats en cultiu pur. Concretament, els anomena *bacteris alfa*, que són no acidoresistents (nAR) i poc virulents (pV); aquests bacteris es poden transformar en beta (AR-pV), que alhora es poden transformar en gamma (AR-V) i que corresponen al bacil de Koch (poc abundant), del qual dubta que sigui el primer agent de la TB. Aquest bacil, en cultivar-se en brou de cultiu, pot acabar perdent la seva acidoresistència i convertir-se en bacteris delta (AR-pV) i epsilon (nAR-pV), que es poden reconvertir en beta i refer el cicle (Ferran, 1923).

De fet, considera que els bacteris alfa entren a l'aparell digestiu del nen amb les primeres ingestes d'aliment i poden ser aniquilats o bé causar diversos trastorns (abdominals, toràcics i fins i tot encefàlics); també es poden convertir en bacteris beta i posteriorment en gamma. Si l'organisme aconsegueix resistir i vèncer l'atac dels bacteris alfa adquireix una immunitat activa específica. Per tant, des de la infància els bacteris alfa poden actuar com a immunitzadors o com a causants de la malaltia.

A part de la seva manca de destresa en taxonomia, que ja va demostrar en l'estudi del *Vibrio cholerae* (Cardona Iglesias, 2021), Ferran tampoc no tenia els coneixements epidemiològics que tenim ara i va considerar, erròniament, que era molt improbable que a partir dels bacteris acidoresistents dels malalts es pogués arribar a un grau d'infecció de la població tan important (Ferran i Clua, 1903). Ara bé, malgrat la manca d'informació sobre els brous que utilitzava, es podrien reinterpretar les seves afirmacions. És veritat que l'acidoresistència d'MTB no és un element constant i que, segons amb quins brous de cultiu, es pot manipular aquesta característica. Actualment, hi ha diferents investigadors que estudien aquest fenomen (Parbhoo *et al.*, 2022; Vijay *et al.*, 2017). S'ha demostrat que el cultiu d'MTB en medis pobres en lípids fa que el bacil deixi de sintetitzar la seva formidable membrana externa, que tant de cost li representa, donat que li cal sintetitzar àcids micòlics, que són precisament els que li donen la característica de resistència acidoalcohòlica a la tinció de Ziehl-Neelsen. De fet, s'ha identificat el sistema transcriptor PhoP/R com el responsable d'aquesta variació davant les condicions adverses de l'ambient (Walters *et al.*, 2006). D'aquesta manera, *avant la lettre*, es podria dir que Ferran interpretava la forma alfa com la infectiva perquè, precisament, dins dels granulomes infectats per MTB el que més hi predomina són les formes no acidoresistents, que només es poden posar de manifest utilitzant anticossos específics (Seiler *et al.*, 2003; Ulrichs *et al.*, 2005).

La interpretació més acceptada actualment és que els bacils alfa són els que estan en forma «estressada», ja que estan sotmesos a la resposta immunitària de l'hoste, i es transformen en els anomenats *bacils dorments*. Aquests bacils deixen de sintetitzar la membrana d'àcids micòlics i d'acumular els àcids grassos en forma d'inclusions intracel·lulars lipídiques (ILI, de l'anglès *intracellular lipophilic inclusions*) a l'espera de trobar millors condicions de creixement. D'altra banda, hi ha diferents treballs en què s'identifiquen bacils amb ILI en espus de malalts (Garton *et al.*, 2017). Es podria argumentar, precisament, que aquestes formes no acidoresistents, que han acumulat àcids grassos, podrien ser les més preparades per tornar a créixer en cas que entrin a l'al·vèol pulmonar. Per tant, dissenyar una vacuna contra l'MTB no acidoresistent, com ara la dels bacteris alfa, podria ser una bona estratègia de cara a evitar la progressió d'infecció a malaltia.

Amb tot, el juny 1919, Ferran comença el periple amb la seva vacuna «anti-alfa», que calia injectar, i arriba a vacunar fins a un milió d'infants entre Espanya i diversos països sud-americans, donat que tenia el suport de les autoritats de la lluita antituberculosa espanyoles (Molero Mesa, 1990). D'altra banda, la BCG, malgrat que s'administrava per via oral i era aprovada per la màxima autoritat catalana, el doctor Sayé, tenia molts detractors per la possibilitat de provocar una infecció disseminada per vacunació amb el bacil de Calmette-Guérin (BCGitis). A més a més, el 1930 hi va haver un desastre a la ciutat de Lübeck; concretament, un error en la producció de la BCG, que es va contaminar amb soques d'MTB, i que va afectar 251 nounats i en va causar la mort de 77. De seguida es va celebrar un judici, entre l'octubre de 1931 i el febrer de 1932, en què es va culpabilitzar els doctors Deycke i Altstadt, responsables de la fabricació a partir d'un lot de BCG que els va enviar l'agost de 1929 l'Institut Pasteur. Aquell lot s'havia utilitzat prèviament a França (en 573 infants), Mèxic i Lituània, sense que s'hagués detectat cap problema (Donald *et al.*, 2022). Aquell incident va trasbalsar Calmette, que va morir el 1933 com a conseqüència d'un infart cardíac.

Així doncs, des de 1924 fins a la Guerra Civil, es va produir una situació interessant a l'Estat espanyol, en la qual els pares decidien si vacunar els seus fills amb la vacuna de Ferran o la de Calmette. Cal tenir en compte que la BCG es va acabar inoculant intradèrmicament, traint el principi de Calmette, i que degut a la manca de sistemes de conservació eficients el seu manteniment s'ha basat en el subcultiu fins ben bé els anys cinquanta o seixanta, quan es van començar a liofilitzar estocs. Per tant, hem de parlar de diferents BCG a l'hora d'avaluar la seva eficàcia (Abdallah i Behr, 2017). Actualment, es considera que cal vacunar els nounats en regions on el risc d'infecció per MTB és molt alt, perquè en tenir un sistema immunitari no prou desenvolupat es poden infectar ràpidament i patir una forma mortal de la TB, com ara la TB disseminada (o miliar) o la meningia. En aquesta circumstància, la BCG atura la progressió cap a aquestes formes fatals. Contràriament, però, la BCG no evita la infecció, i sembla que té una utilitat limitada per evitar la forma de TB pulmonar. La vacunació dels nounats evita el desencadenament d'una TB disseminada, però no evita la TB pulmonar, per tant, tal com ja va demostrar Pere de March a Barcelona, la BCG no és capaç de modificar la transmissió de la infecció tu-

berculosa i no influeix en la cadena epidemiològica de la TB. És per això que de March fou un ferm defensor d'aturar la vacunació a Catalunya, donada la baixa incidència de TB en nounats (March i Ayuela *et al.*, 1983). Amb tot, la BCG és la vacuna contra la TB que encara s'utilitza avui i és la més utilitzada de la història, amb més de quatre bilions d'inoculacions.

Joaquim Ravetllat i Estech (1872-1923) va matisar posteriorment la teoria de Ferran. Després d'obtenir el títol de veterinari (1890), va completar la seva formació a l'Institut Alfonso XII de Madrid i, posteriorment, al Laboratori Municipal de Barcelona i al laboratori del doctor Ferran per centrar-se en la fundació del seu propi laboratori a Salt. I finalment ho aconsegueix el 1918, en un pavelló al Sanatori Mental de Salt, després de rebre el suport de l'Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya i de la Mancomunitat. Ravetllat adapta la teoria de Ferran, no parla d'espècies diferents sinó de variants del «representant saprofític del bacil de Koch» (Lugo Márquez, 2011). Tal com va presentar al III Congrés de Metges de Llengua Catalana, a Tarragona, el 1919, la seva estratègia era la de transformar el bacil de Koch en el «bacteri d'atac» (Bagué i Canaleta, 1984), o sigui, el que no era acidoresistent.

Aquella recerca crida l'atenció del doctor Ramon Pla i Armengol (1880-1956), fundador del Patronat de Catalunya per a la Lluita contra la Tuberculosi i metge de l'Obra Antituberculosa de La Caixa i de l'Hospital de Sant Pau. Ambdós intercanvien experiències i decideixen treballar plegats, elaborant la teoria Ravetllat-Pla, que té com a objectiu final la generació d'anticossos contra el «bacil d'atac» per al tractament de la TB. Aquella teoria no era nova. El primer que va iniciar la seroteràpia contra la TB fou el doctor Edoardo Maragliano (1849-1940), de la Universitat de Gènova, el 1895 (Martini i Paluan, 2018). Posteriorment, el mateix Ferran desenvolupa en paral·lel el seu «sèrum anti-alfa», el 1897. I, finalment, el doctor Alexander Marmorek, de l'Institut Pasteur de París, proposa una tercera opció, el 1903 (JAMA, 1903).

Per tant, el sèrum de Ravetllat-Pla representava la quarta proposta de seroteràpia contra la TB que es va comercialitzar a Catalunya (Miret i Cuadras, 2011a). La diferència del seu plantejament radicava en l'antigen, donat que immunitzava els cavalls amb el «bacil d'atac». Durant els últims anys de la seva vida, Ravetllat va treballar immunitzant cavalls i va valorar l'eficàcia de l'antigen en el model de conill

porquí, mentre Pla organitzava la construcció de l'Institut Ravetllat-Pla a Barcelona. Malauradament, l'any de la inauguració, el 1923, Ravetllat va morir, i és Pla qui lidera la producció, després de traslladar els 26 cavalls amb què es treballava a Salt. L'explotació del sèrum Ravetllat-Pla va tenir un gran èxit comercial, sobretot a Amèrica del Sud (Lugo Márquez, 2011), que es va poder mantenir després de la Guerra Civil gràcies a la seva filla, la doctora Núria Pla i Montseny (1916-2011), fins al 1980, ja que l'activitat política de Pla el va forçar a l'exili.

Actualment, ja ningú no dubta del paper protector dels anticossos contra la TB, només cal tenir en compte les recopilacions actuals sobre el tema (Li i Javid, 2018). Malauradament, com en el cas de la tuberculina o de les formes no acidoresistents de l'MTB, durant molt de temps es van considerar fora de l'ortodòxia. La TB és una malaltia multifactorial, de la qual encara avui en dia no som capaçs d'explicar tota la complexitat de la seva patogènia ni d'esbrinar marcadors de predicció d'evolució d'infecció a malaltia o de protecció. En realitat, implica tant la resposta innata, per exemple, la inducció d'una resposta desmesurada per part dels neutròfils, com la resposta immunitària adaptativa cel·lular i humoral, i factors anatòmics i fisiològics del mateix parènquima pulmonar (Cardona, 2017). Hem, doncs, d'estar orgullosos de les aportacions dels nostres científics catalans, que, encara ara, cal anar repassant per estar al dia.

Finalment, cal esmentar l'incansable Conrad Xalabarder i Puig (1899-1979) (Miret i Cuadras, 2011b). A partir del 1932, Xalabarder passa a ser el director de l'Institut Antituberculós Francesc Moragues i incorpora la investigació i la docència a l'activitat assistencial i de control de malalts i familiars de l'Obra Antituberculosa. És per això que a partir del 1933 comença a editar *Publicaciones del Instituto Antituberculoso Francisco de Moragas*, en què firma com a autor en més de la meitat dels articles i que fins al 1977 genera fins a vint-i-dos volums dedicats a la recerca en TB. La recerca més interessant de Xalabarder, encara actualment, se centra en l'estudi de les formes L d'MTB, sobretot després del tractament antibiòtic. Ho va fer gràcies a incorporar el primer microscopi electrònic de l'Estat espanyol, el 1950. En aquest cas ja no parlem de bacils no acidoresistents, sinó d'aquells que han perdut completament la paret cel·lular, és a dir, que ni tenen la membrana externa ni la capa de peptidoglicà. Es tracta, doncs, d'un tipus de «forma filtrable»,

ja descrita per Hans Much (1880-1932) i pel mateix Calmette, i que actualment encara s'estudia per veure el seu paper en el manteniment de la latència després de la infecció i, sobretot, després del tractament. Fou remarcable l'obsessió de Xalabarder per la capacitat micobactericida de la molècula de sofre, que trobava decisiva i que va fer-li dissenyar un nou fàrmac, amb isoniazida i tiosulfat, que es va deixar d'utilitzar, però que podria ser un recurs explorable, donat l'increment de les multiresistències.

La quimioteràpia: de les sals d'or a la rifampicina

El primer intent important de quimioteràpia el va protagonitzar el professor danès Holger Möllgaard (1885-1973) (Jakobson, 1990) a base de tiosulfat d'or i sodi, el Sanocrysin, que es va administrar fins a finals dels anys cinquanta, malgrat que a partir dels anys trenta ja es va començar a reportar la seva toxicitat. Els mateixos Sayé i Xalabarder el van utilitzar a bastament.

Però la quimioteràpia de la TB, tal com la coneixem actualment, va sorgir com a resultat de tres aproximacions diferents. Per un cantó, l'extensió de l'estratègia del metge prussià Paul Ehrlich (1854-1915), que va explorar l'ús de productes de la potent indústria tintorera prussiana: el blau de metilè per al tractament de la malària, el vermell tripan per a la tripanosomiasi o l'arsènic per a la sífilis. Aquesta aproximació fou seguida pel metge prussià Gerhard Domagk (1895-1964), que, com a patòleg dels laboratoris Bayer, va descobrir les propietats bactericides d'un tint vermell, la sulfonamida Prontosil (1932). Treballant posteriorment amb derivats de les sulfonamides, en particular l'anell de tiazole, va descobrir un compost amb activitat contra l'MTB, la tiosemicarbazona (1941). Per un altre cantó, el metge danès Jörgen Lehmann (1898-1989), mentre treballava en una aproximació inspirada en el metabolisme bacterià, va observar com l'aspirina potenciava el creixement del bacil i per bloquejar-lo va utilitzar un anàleg de l'àcid salicílic, l'àcid *p*-aminosalicílic o PAS (1943) (Ryan, 1992).

Finalment l'aproximació antibiòtica, dissenyada pel bioquímic ucraïnès Selman Waksman (1888-1973). Emigrat als Estats Units, es va establir a la Universitat de Rutgers, on es va interessar per l'estudi de la competició dels microorganismes al sòl (1927) i, en particular, dels actinomicetals, que eren capaçs de sintetitzar productes bactericides. Un dels seus

alumnes va ser el metge René Dubos (1901-1982), que va desenvolupar el primer antibiòtic, la gramicidina (1938), però era molt tòxica i només es va utilitzar per via tòpica (Van Epps, 2006). Amb la mateixa aproximació es va trobar l'actinomicina (1940) i, posteriorment, gràcies a l'esforç i el treball dels biòlegs Albert Schatz (1920-2005) i Elizabeth Bugle (1920-2001), es va descobrir l'estreptomicina (1943) (Schatz, Bugle i Waksman, 1944), tot i que el crèdit (i el Premi Nobel) se'l va endur Waksman, que, de fet, no volia treballar amb MTB per la seva perillositat. Posteriorment, Albert Schatz va tenir el seu reconeixement, però, lamentablement, el paper d'Elizabeth Bugle encara resta injustament en l'anonimat.

Amb l'obtenció dels primers productes per a la quimioteràpia, es van començar a buscar nous fàrmacs, com la isoniazida, que era coneguda des de l'any 1912, però que mai no s'havia provat contra la TB, i es van iniciar els primers estudis sota el lideratge del British Medical Research Council, que gràcies al disseny de diferents assajos clínics van establir, després de quaranta anys de feina, les pautes que permetien evitar l'aparició de mutants resistents i la manera de fer front als bacils «dorments» (Fox *et al.*, 1999). La recerca de nous fàrmacs va tenir el seu clímax amb la descoberta de la rifampicina als laboratoris Lepetit de Milà pel grup del químic Piero Sensi (1920-2013), el 1960, a partir d'una mostra de sòl obtinguda a Niça de l'*Streptomyces mediterranei* (Sensi, 1983). Amb el gran poder bactericida de la rifampicina es va poder aconseguir reduir el tractament sis mesos, l'anomenat *tractament curt* (Fox i Mitchison, 1976). El 1960 també es va finalitzar el conegut com a *experiment de Madràs*, en què es comparava l'eficàcia de la quimioteràpia entre els pacients ingressats al sanatori i els que feien un tractament a casa o ambulatori. Donat que l'eficàcia era la mateixa, aquell experiment va establir l'inici de la fi dels sanatoris (Dawson *et al.*, 1966).

Epíleg

Amb el nou *tractament curt* es creia que la TB desapareixeria l'any 2000. Però no ha estat així. El fet que els tractaments, que incloïen fins a quatre fàrmacs, no es fessin bé o hi hagués mancances d'algun fàrmac va generar l'aparició de soques multiresistents. D'altra banda, el creixement dels moviments de persones arreu del món o les epidèmies com la sida van aturar la reducció de la mortalitat i la baixa incidència dels casos que s'havia acon-

seguit amb les mesures higièniques i amb la quimioteràpia. Això va provocar que l'Organització Mundial de la Salut (OMS) declarés l'emergència mundial el 1993. Actualment, el nombre de casos no ha davallat en els últims quinze anys, i se situa al voltant dels 10 milions

de casos nous, amb 1,5 milions de morts anualment. I és que un dels problemes més importants és la diagnòstic de la TB, donat que un terç dels casos no es diagnostica mai, acompanyat del fet que cada any s'incrementa el nombre de TB multiresistent, amb una inci-

dència de 500.000 casos nous, dades que han empitjorat en els darrers anys degut a la pandèmia de COVID-19 (World Health Organization, 2022).

Bibliografia

- ABDALLAH, A. M.; BEHR, M. A. (2017). «Evolution and strain variation in BCG». A: GAGNEUX, S. (ed.). *Strain variation in the Mycobacterium tuberculosis complex: Its role in biology, epidemiology and control*. Springer, Cham. (Advances in Experimental Medicine and Biology; 1019)
- ANDAM, C. P. [et al.] (2016). «Microbial genomics of ancient plagues and outbreaks». *Trends in Microbiology*, 24 (12): 978-990. DOI: 10.1016/j.tim.2016.08.004.
- BAGUÉ I CANALETA, N. (1984). «Aproximació a la vida i l'obra de Joaquim Ravetllat i Estech (1872-1923)». *Llull: Revista de la Societat Espanyola de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*, 7 (12): 3-24.
- BÁGUENA, M. J. (1992). *La tuberculosis y su historia*. Fundación Uriach 1838.
- BARBERIS, I. [et al.] (2017). «The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus». *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 58 (1): E9-E12.
- BETZIG, L. (1992). «Roman polygyny». *Ethology and Sociobiology*, 13 (5-6): 309-349. DOI: 10.1016/0162-3095(92)90008-R.
- CAMBAU, E.; DRANCOURT, M. (2014). «Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882». *Clinical Microbiology and Infection: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20 (3): 196-201. DOI: 10.1111/1469-0691.12555.
- CARDONA, P. J. (2006). «Robert Koch tenía razón. Hacia una nueva interpretación de la terapia con tuberculina». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24 (6): 385-391. DOI: 10.1157/13089694.
- (2009). «A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection». *Infection*, 37 (2): 80-86. DOI: 10.1007/s15010-008-8087-y.
- (2013). «La tuberculosis? No s'havia eradicat? Cent anys del bacteri més persistent». *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 64: 9-18.
- (2015). «The key role of exudative lesions and their encapsulation: Lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis». *Frontiers in Microbiology*, 6: 612. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00612.
- (2017). «What we have learned and what we have missed in tuberculosis pathophysiology for a new vaccine design: Searching for the 'pink swan'». *Frontiers in Immunology*, 8: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00556.
- CARDONA, P. J. [et al.] (2022). «The origin and maintenance of tuberculosis is explained by the induction of smear-negative disease in the Paleolithic». *Pathogens [Basilea, Suïssa]*, 11 (3): 366. DOI: 10.3390/pathogens11030366.
- CARDONA IGLESIAS, P. J. (2021). «El Dr. Jaume Ferran i Clua, el primer vacunòleg». A: BRUGUERA CORTADA, M.; CAMPINS MARTÍ, M. (ed.). *Jaume Ferran i Clua (1851-1929): En homenatge*. Barcelona: Col·legi de Metges de Barcelona, p. 95-106.
- CASARES I POTAU, R.; FUENTES SAGAZ, M. de (2001). *Història de la Clínica Plató, 75è Aniversari*. Barcelona: Clínica Plató-Fundació Privada.
- CAVAILLON, J. M.; LEGOUT, S. (2022). «Louis Pasteur: Between myth and reality». *Biomolecules*, 12 (4): 596. DOI: 10.3390/biom12040596.
- COHEN, M. N. (2009). «Rethinking the origins of agriculture. Introduction». *Current Anthropology*, 50 (5): 591-595. DOI: 10.1086/603548.
- COMAS, I. [et al.] (2013). «Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of Mycobacterium tuberculosis with modern humans». *Nature Genetics*, 45 (10): 1176-1182. DOI: 10.1038/ng.2744.
- COSCOLLA, M.; GAGNEUX, S. (2014). «Consequences of genomic diversity in Mycobacterium tuberculosis». *Seminars in Immunology*, 26 (6): 431-444. DOI: 10.1016/j.smim.2014.09.012.
- DANIEL, T. M. (2006). «The history of tuberculosis». *Respiratory Medicine*, 100 (11): 1862-1870. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.006.
- (2011). «Hermann Brehmer and the origins of tuberculosis sanatoria». *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 15 (2): 161-162.
- DAWSON, J. J. [et al.] (1966). «A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS». *Bulletin of the World Health Organization*, 34 (4): 533-551.
- DJELOUADJI, Z. [et al.] (2011). «Paleogenomics of Mycobacterium tuberculosis: Epidemic bursts with a degrading genome». *The Lancet Infectious Diseases*, 11 (8): 641-650. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70093-7.
- DONALD, P. [et al.] (2022). «Pathogenesis of tuberculosis: The 1930 Lübeck disaster revisited». *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 31 (164): 220046. DOI: 10.1183/16000617.0046-2022.
- DONOGHUE, H. D. [et al.] (2010). «Tuberculosis in Dr Granville's mummy: A molecular re-examination of the earliest known Egyptian mummy to be scientifically examined and given a medical diagnosis». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 277 (1678): 51-56. DOI: 10.1098/rspb.2009.1484.
- DUBOS, R.; DUBOS, J. (1987). *The white plague: Tuberculosis, man, and society*. Rutgers University Press.
- EDDY, J. J. (2015). «The ancient city of Rome, its empire, and the spread of tuberculosis in Europe». *Tuberculosis [Edimburg, Escòcia]*, 95 (supl. 1): S23-S28. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.005.
- FERRAN I CLUA, J. (1903). *Etiologia, profilaxis y terapéutica de la tuberculosis*. Barcelona: Lluís Clavero.
- (1923). *Las mutaciones bacilares en lo que afectan a la etiología, la patogenia, la profilaxis y la terapéutica de las infecciones pretuberculosas y a la tuberculosis*. Barcelona: La Renaixensa.
- FOX, W. [et al.] (1999). «Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications». *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 3 (10 supl. 2): S231-S279.
- FOX, W.; MITCHISON, D. A. (1976). «Short-course chemotherapy for tuberculosis». *Lancet [Londres]*, 2 (7999): 1349-1350. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)91989-9.
- GARTON, N. J. [et al.] (2017). «Intracellular lipophilic inclusions of mycobacteria in vitro and in sputum». *Microbiology*, 148 (10): 2951-2958.
- GRIGG, E. R. (1958). «The arcana of tuberculosis with a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A.». *American Review of Tuberculosis*, 78 (2): 151-172. DOI: 10.1164/artp.1958.78.2.151.
- GUERRERO, R. [et al.] (2013). «Symbiogenesis: The holobiont as a unit of evolution». *International Microbiology: The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology*, 16 (3): 133-143. DOI: 10.2436/20.1501.01.188.
- HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W. (2019). «Antibiotics: Past, present and future». *Current Opinion in Microbiology*, 51: 72-80. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.008.
- JAKOBESN, P. E. (1990). «Holger Møllgaard in memoriam». *Archiv für Tierernährung*, 40 (9): 755-758. DOI: 10.1080/17450399009428424.
- JAMA (1903). «Marmorek's vaccine and serum for tuberculosis». *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, XLI (24): 1479-1480. DOI: 10.1001/jama.1903.02490430033007.
- JANKUTE, M. [et al.] (2017). «The role of hydrophobicity in tuberculosis evolution and pathogenicity». *Scientific Reports*, 7 (1): 1315. DOI: 10.1038/s41598-017-01501-0.
- KAPPELMAN, J. [et al.] (2008). «First Homo erectus from turkey and implications for migrations into temperate Eurasia». *American Journal of Physical Anthropology*, 135 (1): 110-116. DOI: 10.1002/ajpa.20739.
- KEERS, R. Y. (1980). «Two forgotten pioneers. James Carson and George Bodington». *Thorax*, 35 (7): 483-489. DOI: 10.1136/thx.35.7.483.
- KONOMI, N. (2002). «Detection of mycobacterial DNA in Andean mummies». *Journal of Clinical Microbiology*, 40 (12): 4738-4740. DOI: 10.1128/JCM.40.12.4738-4740.2002.
- LI, H.; JAVID, B. (2018). «Antibodies and tuberculosis: Finally coming of age?». *Nature Reviews Immunology*, 18 (9): 591-596. DOI: 10.1038/s41577-018-0028-0.
- LUGO MÁRQUEZ, S. (2011). *Ciencia, industria e ideología desde la Cataluña del siglo XX: La heterodoxia incluyente del instituto Ravetllat-Pla (1919-1936)*. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona.
- MADIGAN, M. T. [et al.] (2019). *Brock biology of microorganisms*. 15a ed. Londres: Pearson.
- MARCH I AYUELA, P. de [et al.] (1983). *La tuberculosis a Catalunya: Informe*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- MARTINI, M.; PALUANI, F. (2018). «Tuberculosis in Genoa: The contribution of Edoardo Maragliano (1849-1940) and the Medical School of the University of Genoa». *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 59 (2): E172-E175.
- MAZZARELLO, P. (2020). «A physical cure for tuberculosis: Carlo Forlanini and the invention of therapeutic pneumothorax». *Applied Sciences*, 10 (9): 3138. DOI: 10.3390/app10093138.
- MIRET I CUADRAS, P. (2011a). «La tuberculosis a Catalunya, des del segon terç del segle XIX, a la meitat del segle XX». A: *TDX: Tesis doctorals en xarxa* [en línia]. <http://hdl.handle.net/10803/51612>.
- (2011b). «L'obra científica del doctor Conrad Xalabarder i Puig (1899-1979) en el camp de la tuberculosis». *Gimbernat: Revista d'Història de la Medicina i de les Ciències de la Salut*, 55: 231-277.
- MOLERO MESA, J. (1990). «La vacunación antituberculosa». *Historia*, 16, 15 (172): 81-88.
- MOONAN, P. K. (2018). «Tuberculosis—the face of struggles, the struggles we face, and the dreams that lie within». *Emerging Infectious Diseases*, 24 (3): 592-593. DOI: 10.3201/eid2403.170128.
- PARBHO, T. [et al.] (2022). «Phenotypic adaptation of Mycobacterium tuberculosis to host-associated stressors that induce persister formation». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12: 1353. DOI: 10.3389/fcimb.2022.956607.
- PAULSON, T. (2013). «Epidemiology: A mortal foe». *Nature*, 502 (7470): S2-S3. DOI: 10.1038/502S2a.
- ROGUIN, A. (2006). «Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): The man behind the stethoscope». *Clinical Medicine & Research*, 4 (3): 230-235.
- RYAN, F. (1992). *Tuberculosis: The greatest story never told*. Bromsgrove (Worcestershire): Swift.

- SABATÉ I CASELLAS, F. (1993). *Política sanitària i social de la Mancomunitat de Catalunya (1914-1924)*. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat de Barcelona.
- SAKULA, A. (1983). «Carlo Forlanini, inventor of artificial pneumothorax for treatment of pulmonary tuberculosis». *Thorax*, 38 (5): 326-332. DOI: 10.1136/thx.38.5.326.
- SCHATZ, A.; BUGLE, E.; WAKSMAN, S. A. (1944). «Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 55 (1): 66-69. DOI: 10.3181/00379727-55-14461.
- SEILER, P. [et al.] (2003). «Cell-wall alterations as an attribute of Mycobacterium tuberculosis in latent infection». *The Journal of Infectious Diseases*, 188 (9): 1326-1331. DOI: 10.1086/378563.
- SENSI, P. (1983). «History of the development of rifampin». *Reviews of Infectious Diseases*, 5 (supl. 3): S402-S406. DOI: 10.1093/climids/5.supplement_3.s402.
- SHERMAN, I. W. (2005). *The power of plagues*. Washington, DC: ASM Press.
- ULRICH, T. [et al.] (2005). «Modified immunohistological staining allows detection of Ziehl-Neelsen-negative Mycobacterium tuberculosis organisms and their precise localization in human tissue». *The Journal of Pathology*, 205 (5): 633-640. DOI: 10.1002/path.1728.
- VAN EPPS, H. L. (2006). «René Dubos: Unearthing antibiotics». *The Journal of Experimental Medicine*, 203 (2): 259. DOI: 10.1084/jem.2032fta.
- VIJAY, S. [et al.] (2017). «Mycobacterial cultures contain cell size and density specific sub-populations of cells with significant differential susceptibility to antibiotics, oxidative and nitrite stress». *Frontiers in Microbiology*, 8: 463. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00463.
- VILAPLANA, C.; CARDONA, P. J. (2010). «Tuberculin immunotherapy: Its history and lessons to be learned». *Microbes and Infection*, 12 (2): 99-105. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.10.006.
- VRIES, H. de (1910). *Intracellular pangenesis*. Chicago: The Open Court Publishing.
- WALLACE, A. T. (1961). «Sir Robert Philip: A pioneer in the campaign against tuberculosis». *Medical History*, 5 (1): 56-64. DOI: 10.1017/s0025727300025916.
- WALTERS, S. B. [et al.] (2006). «The Mycobacterium tuberculosis PhoPR two-component system regulates genes essential for virulence and complex lipid biosynthesis». *Molecular Microbiology*, 60 (2): 312-330. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05102.x.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2022). *Global tuberculosis report 2022*. Ginebra: WHO.
- WORLDMETER (2023). *Worldometer - Real time world statistics* [en línia]. <<https://www.worldometers.info/>> [Consulta: 3 gener 2023].