

Malalties infeccioses emergents i reemergents

Pere Coll

Introducció

Al llarg de la història hi ha hagut epidèmies de malalties infeccioses que s'han disseminat per diferents poblacions com a conseqüència del moviment de persones, d'animals o del comerç. Podem recordar que al segle XVI els espanyols van exportar la verola al nou món i van importar la sífilis a Europa, l'anomenada *grip espanyola del 1918* o, més recentment, la pandèmia pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) o l'epidèmia de la síndrome respiratòria aguda greu (SARS).

Al segle XX, la millora del sanejament i de les condicions de vida (incloent-hi el subministrament d'aigua potable i els aliments) i el desenvolupament de vacunes i d'antimicrobians van portar a un cert optimisme sobre la possibilitat de controlar de manera efectiva les malalties infeccioses.

De fet, aquest millor control ha estat en bona part responsable de l'increment global de l'expectativa de vida des dels 46,5 anys entre el 1950 i el 1955 fins als 65,2 anys el 2002.⁽¹⁾ S'ha de tenir en compte, però, que aquesta millora no ha estat homogènia, i n'han quedat fora els països en vies de desenvolupament, especialment, l'Àfrica subsahariana, on l'epidèmia pel VIH ha fet augmentar fins i tot la mortalitat de la població adulta. És per això que, avui dia, les malalties infeccioses encara contribueixen d'una manera desproporcionada a la mortalitat global. Segons l'OMS, l'any 2002, 15 milions (26,2 %) dels 57 milions estimats de morts estaven relacionats amb les malalties infeccioses.⁽¹⁾

A més, quan s'analitza la incidència de les malalties infeccioses s'observa que apareixen malalties noves o, en determinats llocs, reapareixen amb força malalties més o menys controlades. S'anomenen *malalties infeccioses emergents* les que han experimen-

tat un creixement de la incidència en l'última dècada com a conseqüència de la introducció d'un nou agent, les que ja existien però que encara no s'havien detectat, i les que reapareixen (reemergents) després d'un descens de la incidència o d'una reducció de l'extensió geogràfica afectada.(2)

Quan un microorganisme nou s'ha introduït en una comunitat, la seva emergència dependrà de la seva capacitat de disseminació mentre que la reemergència d'una malaltia controlada sol dependre d'una fallada en el sistema sanitari. S'han identificat diversos factors relacionats amb l'emergència o reemergència de les malalties infeccioses,(3) com ara canvis en la conducta humana o en la demografia, l'impacte de les noves tecnologies o de la indústria, el desenvolupament econòmic, l'augment dels viatges internacionals o del comerç, l'adaptació microbiana, els canvis ambientals com a conseqüència de l'activitat humana o la fractura dels sistemes sanitaris. De fet, aquests i altres factors es poden agrupar en quatre categories: factors biològics i genètics, factors físics i ambientals, factors ecològics i factors socioeconòmics i polítics.

En aquest text, les malalties infeccioses emergents i reemergents s'agrupen segons la presentació clínica (infeccions respiratòries), pel reservori i les vies de transmissió (malalties zoonòtiques i malalties transmeses per vectors) i per la prevalença (VIH, tuberculosi i malària). Finalment, es fa una consideració sobre la importància que tenen la resistència als antimicrobians i el canvi climàtic en el control de les infeccions.

Infeccions respiratòries agudes

Les infeccions respiratòries agudes són la principal causa de mortalitat per malalties infeccioses al món, on moren cada any quatre milions de persones aproximadament.(1) Les taxes de morbiditat i mortalitat són especialment altes entre els infants i les persones grans.(4) La incidència de les infeccions respiratòries és força similar arreu del món, encara que la mortalitat és molt més elevada en els països en vies de desenvolupament.(4) Independentment de l'àrea geogràfica, els agents etiològics més freqüents són els virus i, sobretot, el virus respiratori sincicial, el virus de la parainfluença, els adenovirus i el virus de la grip. Tanmateix, els agents bacterians com ara el pneumococ, l'*Haemophilus influenzae*, i l'*Staphylococcus aureus*, entre altres, també tenen un paper destacat i són una causa important de mortalitat al Tercer Món.

El ventall de microorganismes responsables d'infeccions respiratòries no deixa de créixer. A continuació, tractarem els virus respiratoris emergents més ben estudiats,

encara que n'hi ha molts altres, com ara els bocavirus, els anellovirus petits i els mimivirus, el paper dels quals encara s'ha de definir.

Metapneumovirus humà

L'any 2001 es va associar el metapneumovirus humà a quadres d'infecció respiratòria aguda en nens hospitalitzats.(5) Aquest virus forma part de la família *Paramyxoviridae* i és relativament proper al virus respiratori sincicial. Estudis epidemiològics han demostrat, mitjançant tècniques serològiques, que quasi tothom presenta evidències d'un contacte previ amb el virus. La infecció és estacional, es troba arreu del món i afecta tant nens com adults. Les manifestacions clíniques oscil·len entre quadres lleus d'infecció del tracte respiratori superior fins a pneumònia greu.(6)

Síndrome respiratòria aguda greu (SARS)

A principi del 2003 es va comunicar un brot explosiu de síndrome del destret respiratori de l'adult entre els residents i visitants de la ciutat de Hong Kong(7) que també afectava la regió xinesa adjacent de Guandong, on es van recollir els primers casos el novembre del 2002.(8) El brot es va estendre des del novembre del 2002 fins al juliol del 2003, quan es va donar per acabada la transmissió de persona a persona, i va afectar 8.096 casos probables a 30 països.(9) El 98 % dels casos es van donar a la Xina, a Hong Kong, a Taiwan, al Canadà i a Singapur, on hi va haver una transmissió sostinguda de persona a persona, mentre que la resta dels països afectats només van declarar casos esporàdics.

L'epidèmia de la SARS es va caracteritzar per diversos factors inusuals en les infeccions respiratòries, com ara que hi havia pocs casos entre nens(10) i que va afectar de manera important el personal sanitari (20 % dels casos en els cinc països esmentats).(11) D'altra banda, la dinàmica de la transmissió era molt variable: mentre que la major part de casos semblava que no transmetien la infecció, hi havia situacions en què els malalts eren responsables d'una gran quantitat de casos secundaris (superdisseminadors).(12) La raó per la qual hi havia aquestes diferències no s'ha esbrinat del tot. El contacte directe amb els malalts va ser el factor més important per a la transmissió, i els aerosols de secrecions respiratòries o els *fomites* en van ser probablement els vehicles de transmissió.(13)

Una xarxa de laboratoris va poder atribuir l'origen d'aquest brot a un nou coronavirus(14) genèticament diferent dels altres membres de la família dels coronavirus,

alguns dels quals són agents etiològics d'infecció del tracte respiratori superior dels humans.

El límit superior del temps d'incubació de la malaltia es va establir en deu dies. Els malalts inicien la simptomatologia amb un quadre febril inespecífic que se segueix d'un compromís respiratori gradual o abrupte, que sovint requereix ventilació mecànica, i dóna nom al quadre clínic.(15) Dels nombrosos tractaments assajats sembla que el que va donar més bons resultats va ser el tractament amb corticoides en dosis altes.(16)

El control del brot va implicar haver de prendre mesures d'aïllament dels afectats, establir barreres de protecció per als agents sanitaris (mascaretes d'alta eficàcia, guants), i reforçar la higiene de les mans i les mesures de cribratge en els viatgers provinents de les zones que n'havien comunicat casos, com ara controlar la temperatura.

Grip aviària

El virus de la influença A, membre de la família *Orthomyxoviridae*, té el material genètic constituït per vuit segments de RNA monocatenari de polaritat negativa. Aquesta estructura permet que es produeixin fàcilment fenòmens de recombinació genètica quan més d'un virus coinfecta la mateixa cèl·lula. Els virus de la influença A se subdivideixen en subtipus en funció de les característiques antigèniques de dues proteïnes de superfície: l'hemoaglutinina i la neuraminidasa. Aquestes proteïnes són en bona part responsables de l'adherència del virus a la porta d'entrada i, per tant, les que defineixen la infectivitat per un hoste concret. Fins ara s'han descrit setze tipus antigènics d'hemoaglutinines (de H1 fins a H16) i nou tipus de neuraminidasa (de N1 fins a N9).(17) Una de les característiques més importants d'aquestes proteïnes és el fet que poden presentar variacions antigèniques. Aquestes variacions poden ser menors (*drift* o deriva antigènica) o majors (*shift* o canvi antigènic) Les variacions menors estan causades per l'acumulació de mutacions puntuals que donen lloc a canvis aminoacídics. Com que els anticossos generats per l'exposició a les soques precedents neutralitzen pitjor la nova variant, es produeix una selecció immunològica i la nova variant esdevé la predominant. És per això que cal vigilar les soques que circulen a fi i efecte d'anar adaptant la vacuna a aquesta deriva antigènica. Les variacions antigèniques més grans, que impliquen diferències en la seqüència superiors al 30 %, es deuen probablement a fenòmens de recombinació genètica facilitats per l'estructura segmentada del genoma del virus. Dels canvis més grans en surt un nou virus (HxNx), que quan s'adapta a l'espècie humana provoca pandèmies de la malaltia. Al segle xx n'hi va haver tres: el 1918-1919 (H1N1), el 1957 (H2N2) i el 1968 (H3N2).

Les aus salvatges (sobretot els ànecs i les oques) són el reservori d'un gran *pool* de virus de la influença A que cobreix tots els subtipus coneguts. Aquestes aus són, a la vegada, el reservori del virus per a l'aviram i els mamífers. L'afinitat diferent del tipus d'hemoaglutinina per les varietats de receptors d'àcid siàlic que hi ha en els epitelis de les diferents espècies animals pot explicar el fet que els subtipus circulin en espècies determinades tot i ser diferents, per exemple, els virus que infecten els homes dels que infecten les aus.(17, 18) De fet, fins ara només tres tipus d'hemoaglutinina (H1, H2 i H3) i dos tipus de neuraminidasa (N1 i N2) han estat prevalents en les infeccions humanes.(19) És a dir, hi ha una barrera d'espècie per a la difusió del virus de la influença A. Cal dir, però, que el porc i el pollastre presenten tant el tipus de receptor d'àcid siàlic present en les aus com en l'ésser humà i quan hi ha una coinfecció d'aquests animals per subtipus humans i aviaris es poden produir fenòmens de recombinació dels subtipus que produeixen un nou virus adaptat a l'ésser humà.(18)

El 1997 una soca A/H5N1 del virus de la grip aviària, d'alta patogenicitat, va començar a creuar la barrera d'espècie passant de les aus a l'ésser humà. Aquesta primera epidèmia va tenir lloc a la Xina i a Hong Kong, i es van recollir divuit infeccions humanes i sis morts. El control del brot es va aconseguir amb el sacrifici de tota la població de pollastres (1,5 milions) i 300.000 exemplars més d'aviram de les granges i els mercats de Hong-Kong i la prohibició per als altres països d'importar pollastres de Hong-Kong i la Xina. El febrer del 2003, a Hong Kong, hi va haver dos nous casos d'infecció humana per un virus A/H5N1 entre els cinc membres d'una família que tornava de la província xinesa de Fujian.(20) El desembre del 2003 hi va haver una epidèmia per un virus A/H5N1 entre l'aviram de Corea del Sud que es va estendre poc després als països veïns, com a conseqüència del flux comercial d'aquestes aus, i es va convertir en l'epidèmia més gran en l'aviram per aquest virus. La transmissió directa de les aus a l'home es va produir en tres onades que van afectar 133 persones amb 68 morts al Vietnam, a Tailandia, a Cambodja, a Indonèsia i a la Xina.(21) El 2005 el virus H5N1 es va adaptar a les aus migratòries, cosa que va fer que es disseminés i, actualment, aquest virus està present, com a mínim, en cinquanta països d'Àsia, el subcontinent indi, Àfrica i Europa. Des del desembre del 2003 fins a l'octubre del 2006, deu d'aquests cinquanta països han comunicat un total de 256 casos humans de grip aviària per un virus A/H5N1 confirmats pel laboratori, dos dels quals eren pacients asimptomàtics detectats mitjançant cribratge de contactes.(22) Sembla que els casos asimptomàtics són molt poc freqüents.(23)

Els humans adquireixen el virus de la grip aviària fonamentalment per mitjà del contacte de la mucosa respiratòria amb secrecions i excrements de les aus infectades sigui per inhalació d'aerosols o per inoculació directa.(24) La major part de casos tenen

una història de contacte molt estret amb aviram infectat. Fins ara, la transmissió interhumana només ha tingut lloc molt esporàdicament i amb molta baixa eficàcia.(18, 24) És per això que la dada epidemiològica més important per a la sospita d'un cas és la procedència d'una àrea endèmica i el contacte amb l'aviram. A diferència de la grip humana, la major part de casos de grip aviària confirmats s'han donat en joves i adults sense factors predisposants.

El quadre sol començar amb febre i síndrome gripal, i no és infreqüent que vagi acompanyat de simptomatologia gastrointestinal. Quasi tots els pacients desenvolupen una pneumònia viral amb afectació alveolar difusa, pneumònia intersticial, hemorràgies focals i bronquiolitis. La hiperproducció perllongada de citoquines pro-inflamatòries sembla que és en la base de la progressió cap a la síndrome del destret respiratori agut i la fallada multiorgànica que es veu en molts malalts.(25)

Els inhibidors de la neuraminidasa (oseltamivir i zanamivir) són l'única opció de què es disposa per a la profilaxi i el tractament de la infecció pel virus A/H5N1 en humans, encara que no se n'ha establert bé l'eficàcia.(19) En animals, l'eficàcia és directament proporcional a la precocitat de l'administració, i és màxima quan el fàrmac s'administra en les primeres 48 hores de la infecció.(26, 27) Tampoc no es disposa de dades concloents sobre el benefici del tractament amb immunomoduladors.

Si bé és veritat que el virus de la grip aviària és un candidat a esdevenir la pròxima pandèmia de grip en els humans, s'ha de tenir en compte que amb el pas d'un virus aviari a l'ésser humà no n'hi ha prou. El virus aviari s'ha d'adaptar al nou hoste humà a fi i efecte de replicar-se de manera efectiva, per una banda, i produir una transmissió interhumana, per l'altra. Perquè aquesta adaptació tingui lloc hi ha d'haver un conjunt important de canvis en el genoma del virus i molts d'aquests canvis li seran perjudicials.(18) Si es produís aquesta adaptació, les vacunes serien la manera més eficaç de controlar la pandèmia, tot i que no se'n disposaria en les fases inicials, a causa del temps necessari per a produir-les. No sembla recomanable la utilització massiva d'inhibidors de la neuraminidasa, ja que això conduiria inevitablement a la selecció de virus resistents. Calen estudis sobre l'eficàcia de les combinacions d'antivírics a fi d'augmentar l'eficàcia del tractament. Finalment, cal dir que les mesures de control comentades per al SARS segur que contribuirien a disminuir l'abast del problema.

Virus de la grip nova: A/H1N1

Les dades epidemiològiques indiquen que l'actual pandèmia pel virus de la grip nova va començar a La Gloria, a Mèxic, el mes de febrer del 2009. A principi d'abril, les

autoritats sanitàries de Mèxic van començar a investigar un nombre elevat de malalties respiratòries semblants a la grip i van informar l'Organització de Salut Panamericana (oficina regional de l'OMS) d'una possible epidèmia. A mitjan abril, el Centers for Disease Control d'Atlanta va identificar, en dues mostres obtingudes de malalts diferents a Califòrnia, un virus de la influència nou (A/H1N1 S-OIV). A final d'abril, la Public Health Agency del Canadà va detectar S-OIV en mostres rebudes de Mèxic. A final d'abril, amb motiu de la transmissió interhumana en almenys dos països, l'OMS eleva el nivell d'alerta de pandèmia de 3 a 5. Fins a final de maig, la major part de casos observats fora de Mèxic i els EUA eren deguts a viatgers provinents d'aquests països. Finalment, l'11 de juny l'observació de transmissió interhumana en dues regions diferents de l'OMS va fer que s'arribés al nivell 6 d'alerta de pandèmia. El 25 de maig s'havien comunicat 12.515 casos confirmats en 43 països, amb 91 morts associades. El 16 de setembre hi havia 160 països afectats, amb 280.000 casos comunicats i 3.200 morts. És a dir, la pandèmia de grip nova del 2009 s'ha difós internacionalment a una velocitat sense precedents. En el passat, les pandèmies de grip havien necessitat més de sis mesos per a arribar a la difusió que la pandèmia del 2009 ha aconseguit en sis setmanes.(28)

Tal com s'ha comentat per a la grip aviària, el virus de la grip nova s'hauria originat per recombinació en el porc de sis segments genètics dels virus porcins circulant a Amèrica del Nord H3N2 i H1N2 (originats, alhora, per una triple recombinació de virus d'origen aviari, porcí i humà) i dos segments del virus porcí euroasiàtic A/H1N1.(29) Aquesta particular recombinació genètica és completament nova i fa que hi hagi una vulnerabilitat pràcticament global al virus amb el perill consegüent d'una pandèmia semblant a les de la grip espanyola del 1918-1919 (A/H1N1), que va causar cinquanta milions de morts; de la grip asiàtica del 1957-1958 (A/H2N2), amb 1,5 milions de morts, i de la grip de Hong Kong del 1968 (A/H3N2) amb un milió de morts. Les pandèmies descrites es van originar en autèntics canvis (*shift*) genètics de les hemoaglutinines (H1 en la grip espanyola, H2 en la grip asiàtica i H3 en la grip de Hong Kong), mentre que la grip nova actual presenta l'hemoaglutinina H1. Aquesta H1 és d'origen porcí i bastant diferent a les H1 que circulaven en els humans. L'arribada de l'H1 porcina al virus humà de la grip es podria considerar un *pseudo-shift*, ja que si bé la pandèmia H1N1 actual és una grip zoonòtica sorgida d'una recombinació i amb transmissió persona a persona sostinguda, l'hemoaglutinina podria no ser prou divergent per a ser considerada un *shift* i podria no ser prou virulenta per a entrar en els annals de les grans pandèmies.(30)

La pandèmia per A/N1H1 té un patró epidemiològic diferent al de la grip estacional ja que afecta fonamentalment infants i adults joves. El període d'incubació és

de dos a set dies i s'accepta que els pacients són contagiosos des d'un dia abans de l'inici dels símptomes fins a cinc a set dies després d'aquest inici. La major part de pacients amb grip nova han presentat quadres gripals lleus, autolimitats, amb febre, esgarrifances, mal de cap, símptomes d'infecció del tracte respiratori superior, miàlgia, artràlgia i astènia. Una tercera part dels malalts tenen símptomes gastrointestinals, com ara diarrea i vòmits, que són rars en la grip estacional. Només una petita part dels malalts presenta complicacions respiratòries o descompensació de malalties de base que fan necessària l'hospitalització. Són factors de risc per a aquestes complicacions l'asma i altres malalties respiratòries cròniques, la diabetis, l'obesitat mòrbida, les malalties autoimmunitàries, la teràpia amb immunosupressors, les malalties neurològiques o cardiovasculars i l'embaràs.(28) S'han descrit casos greus de pneumònia amb infiltracions multifocals i progressió ràpida cap a la síndrome del destret respiratori agut i el fracàs multiorgànic. La taxa de mortalitat a Mèxic s'ha estimat en un 0,4%, i és inferior en altres països en els casos amb confirmació virològica.

Per a la prevenció i el control del virus de la grip estacional disposem de medicaments antivirals i vacunes. Hi ha dos antivirals aprovats. Per una banda, l'amantadina, i el seu anàleg rimantadina, que bloquegen el canal iònic format per la proteïna M2. La major part de virus humans H1N1, H3N2, uns quants H5N1 i el nou virus S-OIV hi són resistent. I, per l'altra, l'oseltamivir i el zanamivir, que actuen inhibint la neuraminidasa. La taxa de resistència a l'oseltamivir dels virus A/H1N1 estacionals és elevada, no sembla correlacionar-se amb el consum i s'associa (almenys a Europa) amb la mutació 274Y del gen que codifica per la neuraminidasa. Aquesta mutació no té cap impacte en la sensibilitat al zanamivir. El virus pandèmic actual S-OIV és resistent a l'amantadina i sensible a l'oseltamivir i zanamivir. Malgrat això, al mes de juliol es van descriure a Dinamarca, al Japó i a Hong Kong soques pandèmiques resistent a l'oseltamivir, amb mutacions 274/275, que conserven la sensibilitat al zanamivir. Després d'estudiar més de 1.000 soques pandèmiques, aquestes resistències són, de moment, esporàdiques. Cal dir, però, que la possible adquisició de resistència a l'oseltamivir per recombinació amb soques estacionals resistent és molt difícil de predir. Les indicacions del tractament només solen tenir en compte els pacients ingressats o els pacients ambulatoris amb més risc de desenvolupar complicacions.

S'estan produint vacunes per a la soca pandèmica S-OIV, que estaran llestes per a ser utilitzades aquesta tardor (novembre 2009). A partir del creixement de la soca vacunal obtingut en ous embrionats s'està produint una vacuna inactivada d'administració intramuscular(31) i una vacuna atenuada d'administració intranasal.(32) Com

que la quantitat de dosis de què es disposarà, malgrat ser considerable, no permetrà la vacunació de tota la població, l'OMS ha proposat una gradació de grups prioritaris basada en les dades epidemiològiques de què es disposa, i es passarà d'un grup a l'altre a mesura que es disposi de prou vacunes: personal sanitari, dones embarassades, pacients de més de sis mesos amb factors predisponents, adults sans de 15 a 49 anys, nens sans, adults sans de 50 a 64 anys i adults sans de 65 anys o més.

És difícil de predir com evolucionarà l'actual pandèmia de grip nova. Donar resposta a una situació crítica és extraordinàriament complex, cal una actuació integrada (assistencial, científica, administrativa i política) i, habitualment, no es disposa de gaire temps per a reflexionar abans de prendre decisions. És per això que estar preparat per a afrontar el pitjor dels escenaris és prioritari. El seguiment de prop de la pandèmia i l'ús de models que projecten el futur a partir de les dades actuals són eines imprescindibles. La segona onada de la grip espanyola va ser més agressiva que la primera. El seguiment del virus S-OIV dona als científics l'oportunitat de detectar, en temps real, l'aparició de variants més agressives. En qualsevol cas, i d'acord amb les observacions que s'han fet durant l'hivern a l'hemisferi sud,(33) és previsible que els hospitals atenguin un nombre considerable de pacients i que les unitats de crítics hagin d'assumir una demanda considerable. No cal dir que el paper de l'assistència primària és cabdal per a minimitzar aquesta saturació. Cal dir, però, que, tant el comportament de la pandèmia fins avui com el fet de disposar de tractament i, aviat, d'una vacuna, fan preveure que aquesta pandèmia no passarà als annals com ho van fer les grans pandèmies de grip del segle xx.

Malalties víriques transmeses per vectors

La proporció de malalties infeccioses que són zoonosi s'estima en el 75% i, en conjunt, els microorganismes zoonòtics tenen el doble de possibilitats d'associar-se a una malaltia emergent que els que no ho són.(34) Les malalties transmeses per vectors presenten reptes tant en les àrees on eren endèmiques, on sovint han reemergit, com arreu del món, ja que malalties com són la meningoencefalitis pel virus del Nil occidental i la febre de la vall del Rift ara són emergents en noves àrees geogràfiques. Els canvis que s'han produït en l'ecologia o en les condicions ambientals així com els viatges internacionals i el comerç solen ser en la base de la persistència i l'emergència d'aquestes infeccions.

Dengue

Els virus del dengue (DENV) són virus RNA monocatenaris amb embolcall que pertanyen a la família *Flaviviridae*. Existeixen quatre serotipus diferents (DENV-1, DENV-2, DENV-3 i DENV-4) i la infecció per un serotipus no produeix una immunitat creuada pels altres. La febre i la febre hemorràgica anomenades *dengue* són la malaltia per arbovirus (virus transmesos per artròpodes) més freqüent. Es localitzen a les zones tropicals, on viuen dos cinquenes parts de la població mundial. Cada any es donen de 50 a 100 milions de casos, que inclouen de 250.000 a 500.000 febres hemorràgiques, que són responsables d'unes 24.000 morts.(35, 36) Els viatgers a les zones endèmiques estan en risc de contraure la malaltia, per la qual cosa és important conèixer-ne l'espectre clínic. De fet, al nostre país, el dengue és una de les malalties importades més freqüents.(37)

Els virus DENV es transmeten de persona a persona a través del mosquit *Aedes aegypti*. Es tracta d'un mosquit ben adaptat a l'ambient urbà amb hàbits hematòfags diürns. L'home és el principal reservori del virus i no hi ha hostes vertebrats intermediaris. Si bé la transmissió es produeix tot l'any, la major part de països presenten un patró estacional de la malaltia amb més incidència en l'època de les pluges.(38)

L'espectre clínic de la malaltia va d'un quadre gripal inespecífic fins a formes greus com ara la febre hemorràgica i el xoc.(39) En la primoinfecció pel virus DENV, la presentació clínica sol ser d'un quadre gripal, mentre que la immunitat heteròloga existent en una segona infecció per un serotipus diferent pot provocar un fenomen d'amplificació de la resposta mitjançada per anticossos que comporta més càrrega vírica, una forta activació de cèl·lules T de memòria i l'alliberament de citocines i mediadors químics, que són en la base de l'augment de la permeabilitat vascular que caracteritza les febres hemorràgiques i el xoc.(40, 41) També semblen influir en l'aparició d'aquestes formes greus la soca del virus, l'edat i la predisposició genètica del malalt.

No hi ha cap teràpia específica per al dengue i es dona un tractament simptomàtic. Hi ha diversos candidats per a vacunes atenuades i s'està treballant en vacunes recombinants. A pesar d'això, no sembla que s'hagi de disposar d'una vacuna segura i eficaç en un futur pròxim. Dificulten aquesta tasca l'absència d'un model animal, la necessitat de cobrir els quatre serotipus simultàniament i el paper de la resposta immunitària en les manifestacions greus de la malaltia.(41)

Ara per ara els esforços es dirigeixen al control del mosquit i, més concretament, a evitar la presència d'aigua estancada que en faciliti la reproducció en l'ambient urbà.

Virus del Nil occidental

El virus del Nil occidental (*West Nile virus*, WNV) és un clar exemple de malaltia emergent amb capacitat de difondre's en noves àrees. Es va aïllar per primera vegada a la regió del Nil occidental d'Uganda l'any 1937. Durant dècades era endèmic, amb epidèmies ocasionals, a l'Àfrica i a l'Orient Mitjà, on provocava, sobretot, quadres febrils lleus. La malaltia es va descriure per primera vegada a Amèrica del Nord l'any 1999 amb motiu d'un brot de malaltia neurològica a la ciutat de Nova York que va ocasionar set morts.(42) La difusió en aquest territori va ser discreta fins que l'any 2002 una epidèmia explosiva va afectar tots els Estats Units amb més de 4.100 casos, 3.000 dels quals (75 %) amb afectació neurològica, i 284 morts.(43) Des de llavors el virus s'ha difós pel Canadà, Mèxic, el Carib i Amèrica Central i del Sud. Pel que fa a Europa, es va descriure per primera vegada als deltes del Roine i del Volga (1963) i, posteriorment, a Portugal (1972), Eslovàquia (1974) Moldàvia (1974), Ucraïna (1975), Hongria (1976), Romania (1996), la República Txeca (1997) i Itàlia (1998).(44) A Espanya, estudis seroepidemiològics n'han detectat la presència al delta de l'Ebre, el nord-oest de la Península i a Doñana.

El WNV és un virus RNA monocatenari del gènere *Flavivirus*, que es manté en la natura en el cicle mosquits-ocells-mosquits. Els ocells actuen com a reservori i hoste amplificador del virus. A diferència de les aus, els mamífers no són hostes eficients. La infecció als ocells, que presenta virèmies molt elevades, sol ser asimptomàtica, encara que s'ha descrit mortalitat per WNV en més de 160 espècies d'ocells als EUA i al Canadà.(45) Si bé la malaltia es transmet fonamentalment per mosquits del gènere *Culex*, el virus s'ha aïllat de molts altres gèneres i espècies de mosquits.

El període d'incubació és de dos a catorze dies. Encara que les manifestacions clíniques del WNV poden variar en funció del brot, aproximadament el 80 % de les infeccions humanes són asimptomàtiques i el 20 % que queda solen provocar un quadre clínic lleu caracteritzat per febre acompanyada de manifestacions com ara malestar general, anorèxia, vòmits, nàusees, dolor ocular, fotofòbia, cefalea, artromiàlgia, exantema i limfadenopatia.(46) Només un de cada 150-300 casos d'infecció es presenta com una malaltia neurològica greu, i és més freqüent l'encefalitis que la meningitis. Els símptomes més comuns són febre, cefalea, rigidesa de clatell, debilitat, símptomes gastrointestinals i deteriorament de les funcions superiors. El dany neurològic es pot manifestar amb atàxia i signes extrapiramidals, alteracions dels parells cranials, mielititis, neuritis òptica, poliradiculoneuritis i convulsions.(47) Ocasionalment, alguns malalts poden presentar un quadre de debilitat muscular i paràlisi flàccida semblant a la polio-mielitis.(47) La mortalitat de les formes greus varia entre el 4 % i el 14 %.

Hi ha diferències importants entre el patró epidemiològic que s'observa als EUA i el que s'observa a Europa. A Amèrica del Nord el virus ha avançat contínuament i ràpidament i l'afectació humana és més important, mentre que a Europa ha quedat confinat en brots localitzats i no recurrents.(48)

No hi ha cap tractament antivíric que s'hagi demostrat eficaç per al WNV, per la qual cosa el tractament ha de ser simptomàtic i de suport. La prevenció de la malaltia rau en el control dels mosquits, la protecció de barrera personal i el cribratge als bancs de sang a les zones endèmiques. S'estan desenvolupant vacunes, però han de passar anys abans no n'hi hagi una de segura i eficaç.(49)

Virus de la Toscana

El virus de la Toscana (TOSV) forma part del complex dels virus de la febre per flebòtoms, pertanyent a la família *Bunyaviridae* i al gènere *Phlebovirus*. És un virus RNA amb embolcall. La distribució del TOSV és típicament mediterrània, tot i que les primeres descripcions clíniques es van fer en turistes dels països nòrdics que tornaven a casa seva després de vacances a l'àrea mediterrània.(50, 51) Es va aïllar per primera vegada el 1971 d'un flebòtom (*Phlebotomus perniciosus*) a la regió de la Toscana, a Itàlia.(52) També el transmet el *Phlebotomus perfiliewi*. Conegut inicialment a Itàlia i a Portugal, també es troba a França, a Espanya, a Eslovènia, a Grècia, a Xipre i a Turquia.(53)

Si bé probablement el mateix vector actua com a reservori del virus, s'ha buscat un reservori animal que l'amplifiqui, però no s'ha trobat malgrat els estudis fets en ocells i mamífers.(53)

Els estudis de seroprevalença suggereixen que una gran proporció de les infeccions pel TOSV són asimptomàtiques. En altres casos, la infecció provoca un quadre febril autolimitat que no sol comportar l'estudi etiològic. És per això que les taxes d'infecció pel TOSV estan subestimades. Els casos més greus es caracteritzen per un inici sobtat després d'un període d'incubació que pot anar de pocs dies a dues setmanes. Els malalts poden tenir cefalea, febre, nàusees i vòmits, i miàlgies. En l'exploració física destaquen els signes d'irritació meníngia, que poden anar acompanyats d'alteracions de la consciència, tremolors, parèsia i nistagmes.(53) La mitjana de la durada dels símptomes és de set dies i l'evolució sol ser favorable encara que ocasionalment s'han descrit casos amb mal pronòstic.(54, 55)

El fet que els principals brots de malaltia neurològica s'hagin donat en malalts que viuen en zones on no circula el TOSV i que viatgen a zones endèmiques fa suposar que a la població nativa d'aquestes zones endèmiques l'afecta menys gràcies a la im-

munitat adquirida amb el contacte amb el virus al llarg dels anys.(48) D'altra banda, en les zones endèmiques els casos són més freqüents en nens i adults joves, i disminueixen amb l'edat. Això fa pensar que la immunitat adquirida és de llarga durada.

Tampoc no hi ha un tractament antivíric eficaç en el cas del TOSV i, com que no hi ha una vacuna, la profilaxi també es basa a minimitzar l'exposició al vector en les zones de risc.

Virus de la immunodeficiència humana (VIH)

L'any 1981, el reconeixement dels primers casos de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (sida) en un grup d'homes homosexuals als EUA va ser el primer indicador d'un nou microorganisme que donaria lloc a la pandèmia més devastadora del segle XX. La malaltia està causada per un retrovirus del gènere *Lentivirus* anomenat *virus de la immunodeficiència humana* (VIH). El virus es transmet directament d'un portador a un hoste susceptible per contacte sexual, a través de productes de sang o derivats contaminats i per mecanisme vertical de la mare al producte de la gestació. En la història natural de la malaltia, una vegada penetra a un hoste susceptible, el virus s'integra i es replica, fonamentalment, als limfòcits T CD4+, fet que produeix una deficiència immunitària progressiva que exposa el malalt a infeccions oportunistes o a alguns càncers que el condueixen a la mort. A més, la maquinària replicativa del virus és tan poc exacta(56) que genera noves mutacions a partir, virtualment, de cada virió i, alhora, una miriada de noves partícules víriques cada dia. Per tant, apareixen contínuament noves variants antigèniques del virus, contra les quals encara no s'ha desenvolupat una resposta immunitària.(57)

En només dues dècades, el virus de la immunodeficiència humana ha matat més de 20 milions de persones i n'ha infectades més de 42 milions. L'any 2005, es van infectar 4,8 milions de persones amb el VIH, es van produir 2,8 milions de morts relacionades amb la sida(58) i la immensa majoria dels 38,6 milions de persones que s'estima que conviuen amb el virus no n'eren conscients. Es calcula que 15 milions de nens són orfes com a conseqüència de la malaltia, que vuit de cada deu d'aquests orfes viuen a l'Àfrica subsahariana, on el 2003 els orfes per la sida representaven el 28 % del total d'orfes (es va arribar al 60 % a Zàmbia i al 70 % a Botswana).(59)

Des de l'inici de la pandèmia els esforços abocats a estudiar-la han aconseguit fites molt importants com ara la identificació i la caracterització del virus, el coneixement sobre els seus mecanismes de transmissió, el desenvolupament de tècniques per a fer-

ne un diagnòstic i un seguiment i, sobretot, el tractament amb antiretrovirals d'alta eficàcia, que ha convertit la infecció pel VIH, en els malalts tractats, en una condició crònica; fites que han permès que les taxes de mortalitat hagin caigut espectacularment. Ara bé, aquest progrés s'ha donat fonamentalment en el món desenvolupat. Així, l'any 2000, la UNAIDS estimava el nombre d'infectats a Amèrica del Nord en 920.000, a Europa occidental en 540.000 i a Austràlia i Nova Zelanda en 15.000, mentre que aquestes xifres eren de 25,3 milions a l'Àfrica subsahariana, de 5,8 milions al sud i al sud-est asiàtics i d'1,4 milions a Amèrica Llatina.(60) A més a més, en els països desenvolupats, la incidència sol ser més alta en comunitats empobrides. Així, als EUA les xifres són més altes en les comunitats homosexuals o bisexuals negres o entre les dones més desfavorides de les grans ciutats.(61) És a dir, la pandèmia es dona sobretot en espais de pobresa, racisme, desigualtat de sexes o opressió sexual, en col·lectius que no tenen accés al sistema sanitari, fet que reflecteix les desigualtats estructurals de la nostra civilització.(62) Potser de manera més clara que en qualsevol altre problema de salut, la pandèmia de la sida ens ensenya que només amb una estratègia que comporti una reforma substancial del sistema de finançament global s'obtindran els objectius que ens fixem. En aquest sentit, cal destacar el paper que tenen el Banc Mundial(63) i les Nacions Unides.(64) Tanmateix, cal assenyalar l'esforç del finançament privat gràcies a algunes fortunes com ara la de Bill Gates i la de Warren Buffett.(65)

El control i la prevenció definitius de la sida requereixen una vacuna segura i eficaç. Desafortunadament, no es preveu que aquesta vacuna es pugui aconseguir en un futur pròxim.(57) Mentrestant, encara cal fer un esforç enorme en altres maneres de prevenir la malaltia. Cal assenyalar que menys d'una cinquena part dels individus en risc tenen accés a sistemes de prevenció efectius com ara les proves serològiques diagnòstiques (hi té accés un 0,6%), l'educació, l'aprovisionament de xeringues d'un sol ús per als usuaris de drogues per via parenteral (4%) i de preservatius (9%), i els programes per a evitar la transmissió de la mare al fill (9%).(66)

Malària

La malària constitueix una de les amenaces més importants a la salut global. S'estima que els casos anuals són entre 300 i 500 milions, i el nombre de morts, entre 1,5 i 2,7 milions.(67) Hi ha quatre espècies de *Plasmodium* que produeixen la malaltia a l'ésser humà: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*. Totes es transmeten a través de la picada del mosquit *Anopheles* de persona a persona, ja que no hi ha un reservori animal de la ma-

lària humana. Així, la transmissió requereix que hi hagi mosquits vectors competents, un reservori d'humans infectats i les condicions que posin aquests dos factors en contacte. La major part de casos estan produïts per *P. falciparum* i *P. vivax*. La malària per *P. falciparum* és la que causa més preocupació sanitària pel fet que la seva presentació clínica és més greu i provoca més mortalitat. El *P. falciparum* causa més del 90 % de tots els casos de malària a l'Àfrica subsahariana i a Haití, i més de les dues tercers parts dels casos al sud-est asiàtic. Les infeccions per *P. vivax* predominen a Amèrica Central, a les àrees palúdiques d'Amèrica del Sud i al subcontinent indi. Les infeccions per *P. ovale* es limiten a petits focus a l'Àfrica subsahariana, a Àsia i a Oceania, i sovint són infeccions mixtes amb altres espècies. Finalment, el *P. malariae* es dona amb intensitat baixa en moltes àrees en què hi ha una transmissió endèmica de la malaltia.(68)

Els paràsits es reproduïxen asexualment a l'interior dels eritròcits i uns quants maduren a formes sexuades (gametòcits masculins i femenins). Aquestes formes sexuades intraeritrocitàries són ingerides pels mosquits. Al budell dels mosquits, la fertilització dels gàmetes femenins produeix un zigot diploide que es transforma en un ooquinet que travessa la paret del budell. De cada ooquinet en surten uns mil esporozoïts, que són transportats a les glàndules salivals del mosquit, on constitueixen la forma infectiva quan el mosquit pica un hoste susceptible. Aquest procés de maduració al vector dura entre una i dues setmanes. Els esporozoïts inoculats envaeixen primer els hepatòcits, on es repliquen i maduren a merozoïts, que són les formes capaces de començar el cicle intraeritrocític. Tant el *P. falciparum* com el *P. malariae* completen el seu cicle hepàtic en una o dues setmanes, mentre que el *P. ovale* i el *P. vivax* poden produir formes latents (hipnozoïts) al fetge durant mesos o anys. Aquestes formes latents poden ser responsables de recidives de la malaltia. Els merozoïts inicien el cicle intraeritrocític quan maduren a trofozoïts i esquizonts. La ruptura d'un esquizont produeix de 24 a 32 merozoïts, cada un dels quals pot infectar un nou eritròcit. La diferenciació sexual d'alguna d'aquestes formes tanca el cicle.

La malària és endèmica en més de 90 països de la zona tropical, encara que la seva distribució té petites variacions continuadament. S'estima que més del 40 % de la població mundial està en risc de contreure-la. En les zones hiperendèmiques, el risc es dona durant tot l'any, mentre que en àrees d'incidència baixa sol ser estacional, coincidint amb l'època de les pluges. La malària afecta de manera desproporcionada els nens de menys de 5 anys i les embarassades. Aquests grups, conjuntament amb els viatgers que visiten zones palúdiques, tenen un risc especial de patir formes greus de la malaltia, que a vegades són mortals. Aquest fet reflecteix el paper protector de la immunitat parcial que s'adquireix a les zones endèmiques amb l'exposició repetida al paràsit.(69, 70)

La introducció de la cloroquina (per al tractament) i del DDT (per al control del vector) al final de la Segona Guerra Mundial va millorar notablement l'eficàcia dels programes de control, fins al punt que l'OMS va endegar una campanya d'eradicació l'any 1955. De fet, la malaltia va desaparèixer a Europa, a la part asiàtica de l'antiga URSS, als EUA i al Carib.(71) Les fumigacions amb DDT es van aturar l'any 1967 i encara que la utilització massiva de cloroquina va permetre millorar substancialment les taxes, el desenvolupament i la selecció de soques de *P. falciparum* resistents a la cloroquina es va estendre pràcticament arreu, i amb molta força a l'Àfrica i al sud-est asiàtic, per la qual cosa la malària i les morts associades van reemergir en la dècada dels noranta.(68, 72) Aquesta reemergència té diverses causes, entre les quals hi ha l'expansió de la població a les zones tropicals, la ineficàcia o absència de programes de control del mosquit vector, el canvi climàtic, els desastres naturals i el desplaçament de població.(73-75) A pesar d'això, el fet que pot ser més crític per a la fallida en el control de la malaltia és el desenvolupament de resistències al tractament. Aquest tractament es basa en diversos compostos com ara la cloroquina, la sulfadoxina-pirimetamina, l'atovaquona-proguanil, la doxiciclina, la mefloquina, la quinidina i la quinina. La resistència a la cloroquina en *P. falciparum* està estesa per l'Àfrica subsahariana, l'Àsia i l'Amazones, i també s'ha descrit ocasionalment a l'Orient Mitjà. En *P. vivax* s'ha descrit a Oceania, en algunes parts del sud-est asiàtic, a l'Índia, a Myanmar i a l'Amazones, i en *P. malariae*, a Indonèsia. La resistència a la mefloquina en *P. falciparum* s'ha comunicat a Tailàndia, a Cambodja, a Myanmar i al Vietnam, i casos esporàdics a l'Amazones i a l'Àfrica subsahariana. La resistència a la sulfadoxina-pirimetamina està estesa per la major part del sud-est asiàtic, la plana de l'Amazones i l'Àfrica subsahariana. La reducció de la sensibilitat a la quinina s'ha descrit al sud-est asiàtic i a l'Àfrica subsahariana.(68) És important ser conscients que el mapa de les resistències als antipalúdics canvia contínuament i que s'han de consultar sistemàticament.

Com que no hi ha una vacuna eficaç, la prevenció de la malària es basa en els esquemes de quimioprofilaxi i en mesures que impedeixin la picada del vector. La malària es pot prevenir de manera eficaç en els viatgers a zones endèmiques sempre que el règim profilàctic s'adeqüi als patrons geogràfics de resistències i es prengui adequadament. Les dones embarassades de les zones endèmiques són una població d'alt risc, susceptibles de rebre quimioprofilaxi. Malgrat això, en els països endèmics, només sol haver-hi cloroquina, que no constitueix un agent eficaç per a aquesta finalitat. Les recomanacions de quimioprofilaxi canvien sovint, tant per les variacions regionals i temporals del risc com per l'evolució de les resistències. En qualsevol cas, cap esquema profilàctic és 100 % efectiu. És per això que les mesures de barrera a fi i efecte d'evitar

la picada del mosquit han de complementar-lo sempre. Entre aquestes mesures cal destacar vestir-se amb colors clars i tapant els braços, les cames i els peus, utilitzar repel·lents que continguin N, N-dietil-3-metilbenzamina (DEET), dormir sota mosquiteres impregnades amb repel·lents i evitar les activitats a l'exterior en hores de màxima activitat del vector (de la posta del sol a la sortida).(76)

Tuberculosi

La tuberculosi és una amenaça per a la salut des de fa més de 15.000 anys. Són ben coneguts els estralls ocasionats per la malaltia a Europa al segle XIX coincidint amb la revolució industrial. En els països desenvolupats, com a conseqüència de la millora en les condicions de vida, la incidència de la malaltia va començar a davallar de manera notable a mitjan segle XX, fins i tot abans que el 1940 es desenvolupés el primer fàrmac eficaç per al seu tractament, l'estreptomicina.(77) Aquesta davallada va ser contínua fins l'any 1985, quan, coincidint amb la pandèmia de sida, es va invertir la tendència. Altres factors que han influït en aquest ressorgiment han estat el desmantellament dels programes de control, la recepció d'immigrants provinents de països amb incidència alta, o les bosses de pobresa a les grans ciutats. Darrerament, la dificultat per a controlar la malaltia s'ha vist incrementada pel problema de la resistència, la multiresistència o la resistència extrema als fàrmacs antituberculosos. De fet, entre els anys 1990 i 1992 la incidència de la tuberculosi a Espanya va augmentar un 28%(78) (un 7% a la ciutat de Barcelona, on va passar de 59,9 a 66,9 casos per any i 100.000 habitants).(79) L'esforç dels programes de control, especialment la implementació del tractament directament observat (DOT), ha aconseguit des d'aleshores tornar a les taxes decreixents. A Barcelona, la incidència de la tuberculosi ha disminuït des dels 66,9 casos esmentats el 1992 fins als 25,9 el 2004. Cal dir, però, que la importància de la immigració (el 2005 en el 38,46% dels casos eren persones nascudes fora de l'Estat espanyol) i de les resistències fan perillar aquests progressos. De fet, el 2005 la incidència a Barcelona ha augmentat 3,4 punts.(79)

A pesar d'aquesta situació en les àrees desenvolupades, la incidència global de la malaltia continua creixent a un ritme d'entre el 0,4% i el 3% cada any. S'estima que una tercera part de la població mundial està infectada (1.900 milions de persones, el 70% de les quals viu a l'Àfrica subsahariana), que cada any hi ha 7,5 milions de casos nous i que moren 2,5 milions de persones.(80) El 98% d'aquestes morts es produeixen als països menys afavorits. Són àrees especialment problemàtiques l'est d'Europa, l'Àfrica i el sud-est asiàtic.

La infecció pel VIH és el factor de risc més important per a la progressió de la infecció a la malaltia tuberculosa. Si bé la població infectada pel VIH negativa té risc de desenvolupar la malaltia del 5 % al 10 % durant la seva vida, aquest risc per als VIH positius és del 10 % anual.(81) Això fa que en àrees on coexisteixen les dues epidèmies l'impacte de la tuberculosi hagi estat devastador. A l'Àfrica subsahariana la incidència de la tuberculosi davallava un 1,6 % anual fins al 1985; des d'aleshores, s'incrementa un 7,7 % anual.(82)

A fi de tallar la cadena epidemiològica, és important aconseguir la detecció precoç dels casos i assegurar l'adherència dels malalts al règim terapèutic. En les àrees d'incidència alta, l'Organització Mundial de la Salut ha impulsat règims terapèutics curts directament observats (DOTS) com un dels eixos dels programes de control. Els DOTS es basen en cinc premisses: el compromís polític de donar suport al tractament, la detecció passiva de casos amb l'examen microscòpic de l'esput, l'observació directa de l'adherència als esquemes terapèutics curts, mantenir el subministrament de medicaments i comunicar el funcionament dels programes i els resultats del tractament.(83) Malgrat tot, el control de la malaltia sembla difícil. Per una banda, la inespecificitat dels símptomes de la tuberculosi pulmonar, la baixa sensibilitat de l'examen directe (prop del 70 %) i la dificultat d'accés al sistema sanitari als països d'incidència alta fan que hi hagi retards en la identificació dels casos. Això provoca que, malgrat el DOTS, a l'Àfrica subsahariana, tenint en compte la magnitud de l'epidèmia de sida, no s'ha aconseguit reduir-hi les taxes de la malaltia.(84)

Darrerament, un dels aspectes més preocupants és el desenvolupament de resistències i multiresistències (MDR: resistències a isoniazida i rifampicina, com a mínim). L'Organització Mundial de la Salut ha documentat arreu la tuberculosi multiresistent. S'estima que prop de 50 milions de persones poden estar infectades per soques resistents.(85) Entre el 1999 i el 2002 la prevalença mundial de la MDR era de l'1,1 % en els malalts sense tractament previ i del 7 % en els malalts que havien rebut tractament amb anterioritat.(86) Existeixen àrees com ara l'est d'Europa i el sud-est asiàtic on aquesta multiresistència és especialment prevalent. La tuberculosi resistent és especialment problemàtica en les àrees on no hi ha la possibilitat de fer antibiogrames ja que la falta d'informació pot provocar que es facin tractaments inadequats que agreugin el problema. Ja s'ha comentat que el fenomen immigratori importa aquestes resistències al nostre àmbit. Els casos de tuberculosi multiresistent són molt més difícils de tractar ja que s'han de fer servir fàrmacs més tòxics i més cars, i la durada del tractament és més llarga que la de la tuberculosi sensible. A pesar del tractament, la mortalitat en els coinfectats amb el VIH és alta. Hi ha una necessitat urgent que es

desenvolupin nous fàrmacs amb mecanismes d'acció diferents. S'ha de posar èmfasi en la millora de l'activitat bactericida precoç i de l'activitat esterilitzant tardana per aconseguir escurçar la durada del tractament.

És evident que la vacunació de la població amb una vacuna segura i eficaç seria la millor manera de controlar la malaltia. Des de fa vuitanta anys, s'utilitza una vacuna amb una soca de *M. bovis* atenuada: el bacil de Calmette-Guérin (BCG). Aquesta vacuna proporciona protecció contra les formes severes de la malaltia en la infància, incloent-hi la meningitis i la tuberculosi miliar. L'Organització Mundial de la Salut recomana la vacunació en àrees d'incidència alta de la malaltia, és obligatòria en uns 64 països i és utilitzada en uns 167. No és el cas d'Espanya, on es va deixar d'utilitzar als anys seixanta. L'inconvenient principal de la BCG és que inutilitza la prova de la tuberculina per a fer el diagnòstic de la infecció tuberculosa. La vacuna se sol donar en néixer i una sola dosi sembla proporcionar una immunitat de llarga durada. El nivell de protecció contra la tuberculosi pulmonar és variable, i hi ha una gradació nord-sud pel que fa a l'eficàcia. Així, estudis de camp han observat una protecció del 50 % al 80 % al Regne Unit, mentre que no s'ha observat protecció a Malawi.(87) Sembla que l'exposició a micobacteris ambientals podria influir en la menor eficàcia de la BCG en els països tropicals.(88) En el moment actual s'està fent una recerca molt activa per a trobar un substitut a la BCG que millori la protecció contra la tuberculosi. Hi ha més de 200 candidats, com a conseqüència del treball en models experimentals, que estan en espera dels assaigs clínics.(89) S'han proposat vacunes amb subunitats, BCG modificades i *M. tuberculosis* atenuat. Per la història natural de la tuberculosi, sabem que la infecció es pot reactivar anys després i que, d'altra banda, no protegeix d'una reinfecció. Així doncs, una vacuna eficaç ha de suscitar una resposta immunitària superior a la de la mateixa infecció. Queda encara un llarg camí per a trobar una vacuna que pugui substituir la BCG i poder eradicar així la malaltia. Les vacunes vives podrien ser unes bones candidates.(89)

Resistència als antibacterians

Els anys seixanta, coincidint amb un important desenvolupament d'antibacterians, es va tenir la sensació que el control de les infeccions bacterianes s'aconseguiria amb poc temps. Des d'aleshores els bacteris han desenvolupat un conjunt important de mecanismes de resistència als antibacterians. Al mateix temps, la pressió selectiva dels antibiòtics com a conseqüència del seu ús, abús i mal ús, ha contribuït a seleccionar

les soques resistents. Avui ens trobem més que mai amb la necessitat de desenvolupar nous antibiòtics eficaços contra determinats microorganismes multiresistents.

La resistència antibiòtica augmenta la mortalitat, fa perllongar la morbiditat i, com a conseqüència de l'augment del període d'infectivitat, fa incrementar la possibilitat del contagi. Cal dir que microorganismes amb una forta càrrega de resistència natural, com ara *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, es poden introduir als hospitals, esdevenir endèmics i provocar sovint brots epidèmics. D'altra banda, les soques multiresistents fan augmentar l'estada hospitalària i, notablement, el cost assistencial ja que les alternatives terapèutiques solen ser més cares.(90)

Staphylococcus aureus

El tractament de les infeccions per *S. aureus* s'ha vist complicat per la incidència creixent de resistència a les penicil·lines isoxazòliques, antibiòtics d'elecció tant en les infeccions hospitalàries com en la comunitat. La resistència a la meticil·lina es va descriure per primera vegada en un hospital d'Anglaterra l'any 1961, poc després de la comercialització de l'antibiòtic.(91) Des d'aleshores ha tingut una incidència creixent, així, als EUA el 1990, el 22 % dels *S. aureus* aïllats als hospitals eren resistents a la meticil·lina (MRSA), mentre que el 2000 ho eren el 55 %.(92) A l'Estat espanyol, un estudi multicèntric de seguiment de resistències dels estafilococs xifra la resistència de *S. aureus* a la meticil·lina en l'1,5 % de les soques l'any 1986 i de fins al 31,2 % el 2002.(93) Inicialment, les soques MRSA s'aïllaven als grans hospitals, però ara aquestes infeccions també són freqüents als hospitals mitjans i petits i als centres sociosanitaris. La resistència a la meticil·lina està codificada pel gen *mec*, contingut en l'anomenat *casset cromosòmic estafilocòccic (SCCmec)*. Cal destacar que la resistència a la meticil·lina implica resistència a la resta de beta-lactàmics i sol anar associada a un patró de multiresistència que sol incloure de manera quasi invariable les fluoroquinolones.

Darrerament estan augmentant les infeccions per MRSA a la comunitat en persones que no han tingut contacte amb el sistema sanitari. Aquestes infeccions comunitàries per MRSA solen afectar la pell i parts toves, i poden ser greus. Es veuen en malalts joves sense factors predisponents. L'origen de les soques de MRSA comunitàries és objecte de debat. La teoria inicial és que aquestes soques tenen un origen diferent a les hospitalàries. Aparentment, un clon sensible de *S. aureus* amb elevat potencial patogènic (capaç de produir diferents superantigens) va adquirir un nou gen de resistència a la meticil·lina (el *SCCmec* tipus IV). Per contra, les soques de MRSA comunitàries solen ser més sensibles als antibiòtics no beta-lactàmics que les hospitalàries.

El tractament d'elecció per les infeccions greus per MRSA és la vancomicina. S'han descrit soques de MRSA amb sensibilitat disminuïda a la vancomicina al Japó, als EUA, a França, al Regne Unit i a Alemanya.(94) Aquestes soques s'anomenen VISA (*Staphylococcus aureus* amb resistència intermèdia a la vancomicina) quan la concentració inhibidòria mínima a la vancomicina es troba entre 8 i 16 µg/mL i VRSA (*Staphylococcus aureus* amb resistència a la vancomicina) quan és superior a 32 µg/mL.(95) La resistència a la vancomicina en els VRSA es deu a la presència del gen *vanA*, que hauria estat adquirit dels enterococs resistents.(94) Afortunadament, fins ara, les infeccions per aquestes soques són anecdòtiques però constitueixen un perill en cas que es difonguin.

Enterococs

La major part d'enterococs aïllats de mostres clíniques corresponen a l'espècie *Enterococcus faecalis*, que sol ser sensible a l'ampicil·lina, el tractament d'elecció. Aproximadament un 10 % són *E. faecium*, espècie resistent a l'ampicil·lina en més del 50 % dels casos, i la vancomicina (i els glicopèptids en general) és el tractament d'elecció de les infeccions greus. El 1986 a Europa(96) i el 1987 als EUA(97) es descriuen les primeres soques d'enterococ resistent a la vancomicina. Des d'aleshores aquesta resistència ha seguit dos models epidemiològics diferents a Europa i als EUA. Als EUA el nombre de soques resistents està augmentant i l'any 2000 el 26 % dels 2.500 enterococs aïllats a les UCI en aquest país ho eren.(98) La major part de les soques resistents eren *E. faecium*, la qual cosa agreuja el problema per la resistència associada a l'ampicil·lina i a altes concentracions d'aminoglicòsids,(99) i estaven lligades a brots nosocomials. A Europa, la situació no és tan dramàtica ja que el percentatge d'infeccions per aquest microorganisme és molt més baix i sembla estable. No es coneixen amb exactitud les raons d'aquestes diferències.

Hi ha dos fenotips principals de resistència a la vancomicina: el *vanA*, que implica resistència d'alt nivell a la vancomicina i a la teicoplanina, i el *vanB*, que comporta resistència de moderada a alta a la vancomicina, mentre que manté la sensibilitat a la teicoplanina.(100) S'han clonat i seqüenciat els gens responsables, i se n'ha demostrat, a més a més, la capacitat de transferència horitzontal. D'altra banda, els nous antibiòtics per grampositius (linezolid, daptomicina i tigeciclina, entre altres) també poden ser tractaments alternatius.

Pneumococ

El pneumococ és la causa bacteriana més freqüent de pneumònia adquirida en la comunitat, i és responsable d'entre el 20 % i el 40 % de casos a Europa i als EUA.(101) En els darrers temps, el pneumococ ha anat acumulant resistència a diferents antibiòtics, cosa que ha fet més difícil el tractament d'aquestes infeccions.(102) La resistència a la penicil·lina en el pneumococ depèn de canvis en la diana de l'antibiòtic (les proteïnes fixadores de penicil·lina o PBP) que disminueixen l'afinitat de l'antibiòtic. La resistència es classifica com a intermèdia quan la CIM de la penicil·lina oscil·la entre 0,12 i 1 µg/mL i com a resistent quan la CIM és igual o superior a 2 µg/mL.

Des del 1999 l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) segueix la sensibilitat de *Streptococcus pneumoniae*.(103) A Europa hi ha un gradient de resistència nord-sud. La proporció més alta de sensibilitat disminuïda a la penicil·lina es dona al sud d'Europa i és de prop del 30 % a Espanya, a França i a Israel. Si bé la major part de soques tenen una resistència intermèdia, la resistència d'alt nivell, en algun d'aquests països, pot ser de prop del 10 %. És important destacar l'increment de la resistència als macròlids. Aquesta resistència presenta també el mateix gradient nord-sud. En el conjunt d'Europa, la resistència a l'eritromicina ara és més freqüent (17 %) que la resistència a la penicil·lina (10 %). I cal dir que, malgrat que s'observa un descens de les soques amb resistència aïllada a la penicil·lina d'un 5,3 % anual (probablement a causa de la utilització de la vacuna), hi ha un increment de les soques amb resistència combinada penicil·lina-eritromicina que fa més difícil trobar alternatives terapèutiques, especialment en els nens.

Les fluoroquinolones són el tractament recomanat per a les pneumònies dels adults, especialment quan hi ha la sospita de resistència a la penicil·lina. S'han descrit soques de pneumococs resistents a les fluoroquinolones a tot el món.(104) Algunes d'aquestes soques presenten patrons de resistència associats a penicil·lina, cefotaxima, cotrimoxazole i eritromicina, fet que deixa poques opcions terapèutiques. Si bé és veritat que el desenvolupament de nous fàrmacs es fa necessari, cal dir que la prevenció amb la vacunació, l'ús racional dels antibiòtics existents i l'associació d'antibiòtics són també elements per prevenir el desenvolupament de més resistències.(105)

Beta-lactamases d'espectre ampliat (BLEA)

Un dels mecanismes de resistència més freqüent als beta-lactàmics és la hidròlisi de l'antibiòtic per uns enzims produïts pels bacteris anomenats *beta-lactamases*. Una fa-

mília d'aquests enzims, les beta-lactamases d'espectre ampliat (BLEA), es caracteritzen per hidrolitzar la totalitat de beta-lactàmics (penicil·lines, cefalosporines i monobactams) respectant tan sols els carbapenems. Si, a més a més, es té en compte que els bacteris portadors de BLEA solen presentar patrons de multiresistència associats a altres famílies d'antibiòtics, és fàcil entendre que el tractament representa un autèntic repte.

Les BLEA es van observar per primera vegada a mitjan anys vuitanta en *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* i, posteriorment, es van difondre a altres espècies.(106) La infecció amb bacteris portadors de BLEA comporta un increment de l'estada hospitalària i dels costos sanitaris. D'altra banda, en el cas de septicèmia, hi pot haver un increment de la mortalitat si hi ha un retard en el tractament apropiat.(106)

Si bé inicialment la infecció per microorganismes portadors de BLEA es va descriure en els hospitals i centres sociosanitaris, ben aviat es va veure la importància d'aquestes infeccions en la comunitat,(107, 108) així com la freqüència dels portadors asimptomàtics en la comunitat.(109) A l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau la freqüència de soques portadores de BLEA a *E. coli* ha augmentat des del 0,08 % el 1994 fins al 2,65 % el 2003.(110) Aquesta situació és semblant al conjunt d'hospitals espanyols.(108)

Sembla que la comunitat, els animals de granja i els aliments poden actuar com a reservori d'aquests microorganismes i contribuir a difondre'ls.(111) Al mateix temps, el fet que la major part d'aquests enzims estiguin continguts en elements mòbils com ara plasmidis, transposons, integrines o bacteriòfags, també n'explica la dispersió.

El canvi climàtic i les malalties infeccioses

Existeix un consens científic quasi unànim que l'increment atmosfèric de gasos amb efecte d'hivernacle, com a conseqüència de l'activitat humana, està causant un escalfament (a banda d'altres efectes) de la superfície de la Terra. Les projeccions parlen d'un augment global de la temperatura d'1,4° C a 5,8° C el 2100. Aquest augment serà més gran en les latituds més altes i en la superfície. D'altra banda, la pluviometria mitjana augmentarà, i encara que moltes terres de les latituds mitjanes i baixes s'assecaran, en altres parts l'augment de la pluja (i de les inundacions) serà important.(112)

La transmissió de les malalties infeccioses depèn de molts factors que inclouen condicions socials, econòmiques, climàtiques i ecològiques. Molts agents infecciosos

com ara els vectors de malalties infeccioses i les espècies de microorganismes que no tenen un reservori humà són molt sensibles als canvis climàtics. A les regions fredes o amb poca pluja, on no existeix l'hàbitat adequat per a un determinat vector, la transmissió de les malalties infeccioses transmises per aquest vector no és possible. El canvi climàtic pot afavorir les condicions perquè aquest vector en concret trobi un bon ecosistema per proliferar, cosa que pot provocar epidèmies de la malaltia que transmet. Les noves epidèmies relacionades amb el canvi climàtic també es podran donar com a conseqüència de la migració del reservori animal o, fins i tot, de la població humana.(113) Els investigadors han estudiat la relació entre canvis climàtics experimentats en un termini curt de temps i les malalties infeccioses. S'han relacionat les oscil·lacions que tenen lloc al sud com a conseqüència d'*El Niño* amb brots de malària a Àsia i a Amèrica del Sud.(75, 114, 115) També s'ha relacionat amb aquest fenomen l'aparició d'epidèmies de dengue a la regió del Pacífic asiàtic o de la malaltia pel virus del riu Ross a Austràlia.(116, 117)

També es veu influïda pel canvi climàtic la taxa de replicació dels microorganismes. Així, el *Vibrio cholerae* prolifera molt més ràpid a l'aigua quan la temperatura augmenta i les salmonel·les ho fan en els aliments. De fet s'ha descrit un increment de la notificació de diarrees al Perú i Fiji associat a l'increment de temperatures. També existeix una associació entre salmonel·losi i temperatura a Europa i a Austràlia.(112)

Conclusions

Els factors ambientals, tecnològics i socials continuen tenint un fort impacte, a escala mundial, sobre les malalties infeccioses, i faciliten l'emergència de noves malalties i la reemergència d'antigues, sovint associada a microorganismes més resistents. Les condicions demogràfiques i sociològiques actuals que afavoreixen la difusió de les malalties infeccioses inclouen el creixement ràpid de la població, l'augment de la pobresa i de la migració des del camp cap a les ciutats, l'increment dels moviments entre fronteres de turistes, treballadors, immigrants i refugiats, les modificacions dels hàbitats dels reservoris animals i dels vectors que transmeten les malalties, l'augment del nombre de malalts immunodeprimits i els canvis en el processament i la distribució dels aliments.(118)

Els polítics i les autoritats sanitàries han d'acceptar que les infeccions i condicions sanitàries d'un país afecten la salut i l'estabilitat de la resta del món. La capacitat de respondre adequadament als reptes de les malalties infeccioses exigeix que hi hagi sistemes

de salut eficaços tant nacionals com internacionals, que es faci un enfocament multidisciplinari dels problemes (epidemiòlegs, clínics, microbiòlegs, veterinaris i investigadors) i que s'esmercin esforços innovadors per a disposar de sistemes de comunicació eficients que permetin fer una vigilància global de les malalties infeccioses.(119)

Referències bibliogràfiques

- (1) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Informe sobre la salud en el mundo 2003 - forjemos el futuro*. Organización Mundial de la Salud, 2003.
- (2) FELDMANN, H.; CZUB, M.; JONES, S.; DICK, D.; GARBUTT, M.; GROLLA, A. [et al.]. «Emerging and re-emerging infectious diseases». *Med. Microbiol. Immunol.*, vol. 191, núm. 2 (2002), p. 63-74.
- (3) LEDERBERG, J.; SHOPE, S. R.; OAKS, S. C. JR. [ed.]. *Emerging infections: microbial threats to health in the United States*. Washington DC: National Academic Press, 1992.
- (4) BERMAN, S. «Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries». *Rev. Infect. Dis.*, vol. 13, supl. 6 (1991), p. S454-S462.
- (5) VAN DEN HOOGEN, B. G.; DE JONG, J. C.; GROEN, J.; KUIKEN, T.; DE GROOT, R.; FOUCHIER, R. A. [et al.]. «A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease». *Nat. Med.*, vol. 7, núm. 6 (2001), p. 719-724.
- (6) KAHN, J. S. «Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen». *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 16, núm. 3 (2003), p. 255-258.
- (7) TSANG, K. W.; HO, P. L.; OOI, G. C.; YEE, W. K.; WANG, T.; CHAN-YEUNG, M. [et al.]. «A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong». *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, núm. 20 (2003), p. 1977-1985.
- (8) WU, W.; WANG, J.; LIU, P.; CHEN, W.; YIN, S.; JIANG, S. [et al.]. «A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China». *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 116, núm. 6 (2003), p. 811-818.
- (9) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cumulative number of reported cases of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. Ginebra: World Health Organization, 2003.
- (10) HON, K. L.; LEUNG, C. W.; CHENG, W. T.; CHAN, P. K.; CHU, W. C.; KWAN, Y. W. [et al.]. «Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children». *Lancet*, vol. 361, núm. 9370 (2003), p. 1701-1703.
- (11) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health-care workers - Toronto, Canada, April 2003». *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.*, vol. 52, núm. 19 (2003), p. 433-436.

- (12) LIPSITCH, M.; COHEN, T.; COOPER, B.; ROBINS, J. M.; MA, S.; JAMES, L. [et al.]. «Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome». *Science*, vol. 300, núm. 5627 (2003), p. 1966-1970.
- (13) SETO, W. H.; TSANG, D.; YUNG, R. W.; CHING, T. Y.; NG, T. K.; HO, M. [et al.]. «Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS)». *Lancet*, vol. 361, núm. 9368 (2003), p. 1519-1520.
- (14) ROTA, P. A.; OBERSTE, M. S.; MONROE, S. S.; NIX, W. A.; CAMPAGNOLI, R.; ICENOGLE, J. P. [et al.]. «Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome». *Science*, vol. 300, núm. 5624 (2003), p. 1394-1399.
- (15) JERNIGAN, J. A.; LOW, D. E.; HEFLAND, R. F. «Combining clinical and epidemiologic features for early recognition of SARS». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 10, núm. 2 (2004), p. 327-333.
- (16) SO, L. K.; LAU, A. C.; YAM, L. Y.; CHEUNG, T. M.; POON, E.; YUNG, R. W. [et al.]. «Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome». *Lancet*, vol. 361, núm. 9369 (2003), p. 1615-1617.
- (17) WONG, S. S.; YUEN, K. Y. «Avian influenza virus infections in humans». *Chest*, vol. 129, núm. 1 (2006), p. 156-168.
- (18) VAN REETH, K. «Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk». *Vet. Res.*, vol. 38, núm. 2 (2007), p. 243-260.
- (19) HSIEH, Y. C.; WU, T. Z.; LIU, D. P.; SHAO, P. L.; CHANG, L. Y.; LU, C. Y. [et al.]. «Influenza pandemics: past, present and future». *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 105, núm. 1 (2006), p. 1-6.
- (20) PEIRIS, J. S.; YU, W. C.; LEUNG, C. W.; CHEUNG, C. Y.; NG, W. F.; NICHOLLS, J. M. [et al.]. «Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease». *Lancet*, vol. 363, núm. 9409 (2004), p. 617-619.
- (21) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO*. Ginebra: World Health Organization, 2005.
- (22) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO*. Ginebra: World Health Organization, 2006.
- (23) BEIGEL, J. H.; FARRAR, J.; HAN, A. M.; HAYDEN, F. G.; HYER, R.; DE JONG, M. D. [et al.]. «Avian influenza A (H5N1) infection in humans». *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, núm. 13 (2005), p. 1374-1385.
- (24) HAYDEN, F.; CROISIER, A. «Transmission of avian influenza viruses to and between humans». *J. Infect. Dis.*, vol. 192, núm. 8 (2005), p. 1311-1314.
- (25) DE JONG, M. D.; SIMMONS, C. P.; THANH, T. T.; HIEN, V. M.; SMITH, G. J.; CHAU, T. N.

- [*et al.*]. «Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia». *Nat. Med.*, vol. 12, núm. 10 (2006), p. 1203-1207.
- (26) LENEVA, I. A.; ROBERTS, N.; GOVORKOVA, E. A.; GOLOUBEVA, O. G.; WEBSTER, R. G. «The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses». *Antiviral Res.*, vol. 48, núm. 2 (2000), p. 101-115.
- (27) GOVORKOVA, E. A.; FANG, H. B.; TAN, M.; WEBSTER, R. G. «Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, núm. 12 (2004), p. 4855-4863.
- (28) SCHNITZLER, S. U.; SCNITZLER, P. «An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: a review». *Virus Genes*, vol. 39, núm. 3 (2009), p. 279-292.
- (29) NEUMANN, G.; NODA, T.; KAWAOKA, Y. «Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus». *Nature*, vol. 459 (2009), p. 931-939.
- (30) GATHERER, D. «The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context». *J. Clin. Virol.*, vol. 45 (2009), p. 174-178.
- (31) ZHU, F. C.; HANG, W. H.; FANG, H. H.; YANG, J. G.; LIN X. J.; LIANG, X. F.; ZHANG, X. F. [*et al.*]. «A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups». *N. Engl. J. Med.*, vol. 361 (2009).
- (32) CHEN, Z.; WANG, W.; ZHOU, H.; SUGUITAN, A. L. JR.; SHAMBAUGH, C.; KIM, L.; ZHAO, J.; KEMBLE, G. I JIN, H. «Generation of live attenuated novel influenza A/California/7/09 (H1N1) vaccines with high yield in embryonated chicken eggs». *J. Virol.*, vol. 84 (2010), p. 44-51.
- (33) THE ANZIC INFLUENZA INVESTIGATORS. «Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand». *NEJM* , vol. 361 (2009), p. 1925-1934.
- (34) TAYLOR, L. H.; LATHAM, S. M.; WOOLHOUSE, M. E. «Risk factors for human disease emergence». *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 356, núm. 1411 (2001), p. 983-989.
- (35) GUBLER, D. J. «Dengue and dengue hemorrhagic fever». *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11, núm. 3 (1998), p. 480-496.
- (36) GIBBONS, R. V.; VAUGHN, D. W. «Dengue: an escalating problem». *BMJ*, vol. 324, núm. 7353 (2002), p. 1563-1566.
- (37) GASCON, J.; GINER, V.; VIDAL, J.; JOU, J. M.; MAS, E.; CORACHÁN, M. «Dengue: a reemerging disease. A clinical and epidemiological study in 57 Spanish travelers». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 111, núm. 15 (1998), p. 583-586.
- (38) GUBLER, D. J.; CLARK, G. G. «Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 1, núm. 2 (1995), p. 55-57.

- (39) KAUTNER, I.; ROBINSON, M. J.; KUHNLE, U. «Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention». *J. Pediatr.*, vol. 131, núm. 4 (1997), p. 516-524.
- (40) HALSTEAD, S. B.; HEINZ, F. X.; BARRETT, A. D.; ROEHRIG, J. T. «Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria». *Vaccine*, vol. 23, núm. 7 (2005), p. 849-856.
- (41) STEPHENSON, J. R. «Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design». *Bull. World Health Organ.*, vol. 83, núm. 4 (2005), p. 308-314.
- (42) NASH, D.; MOSTASHARI, F.; FINE, A.; MILLER, J.; O'LEARY, D.; MURRAY, K. [et al.]. «The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999». *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, núm. 24 (2001), p. 1807-1814.
- (43) PETERSEN, L. R.; MARFIN, A. A.; GUBLER, D. J. «West Nile virus». *JAMA*, vol. 290, núm. 4 (2003), p. 524-528.
- (44) HUBALEK, Z.; HALOUZKA, J. «West Nile fever - a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 5, núm. 5 (1999), p. 643-650.
- (45) KOMAR, N.; LANGEVIN, S.; HINTEN, S.; NEMETH, N.; EDWARDS, E.; HETTLER D. [et al.]. «Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 9, núm. 3 (2003), p. 311-322.
- (46) CAMPBELL, G. L.; MARFIN, A.A.; LANCIOTTI, R.S.; GUBLER, D. J. «West Nile virus». *Lancet Infect. Dis.*, vol. 2, núm. 9 (2002), p. 519-529.
- (47) SEJVAR, J. J.; HADDAD, M. B.; TIERNEY, B. C.; CAMPBELL, G. L.; MARFIN, A. A.; VAN GERPEN, J. A. [et al.]. «Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection». *JAMA*, vol. 290, núm. 4 (2003), p. 511-515.
- (48) SÁNCHEZ-SECO, M. P.; NAVARRO, J. M. «Infections due to Toscana virus, West Nile virus, and other arboviruses of interest in Europe». *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 23, núm. 9 (2005), p. 560-568.
- (49) MONATH, T. P. «Prospects for development of a vaccine against the West Nile virus». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 951 (2001), p. 1-12.
- (50) EITREM, R.; NIKLASSON, B.; WEILAND, O. «Sandfly fever among Swedish tourists». *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 23, núm. 4 (1991), p. 451-457.
- (51) SCHWARZ, T. F.; JAGER, G.; GILCH, S.; PAULI, C. «Serosurvey and laboratory diagnosis of imported sandfly fever virus, serotype Toscana, infection in Germany». *Epidemiol. Infect.*, vol. 114, núm. 3 (1995), p. 501-510.
- (52) VALASSINA, M.; CUSI, M. G.; VALENSIN, P. E. «A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus». *J. Neurovirol.*, vol. 9, núm. 6 (2003), p. 577-583.
- (53) CHARREL, R. N.; GALLIAN, P.; NAVARRO-MARI, J. M.; NICOLETTI, L.; PAPA, A.; SÁN-

- CHEZ-SECO, M. P. [et al.]. «Emergence of Toscana virus in Europe». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 11, núm. 11 (2005), p. 1657-1663.
- (54) BALDELLI, F.; CIUFOLINI, M. G.; FRANCISCI, D.; MARCHI, A.; VENTURI, G.; FIORENTINI, C. [et al.]. «Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 38, núm. 4, (2004), p. 515-520.
- (55) DIONISIO, D.; VALASSINA, M.; CIUFOLINI, M. G.; VIVARELLI, A.; ESPERTI, F.; CUSI, M. G. [et al.]. «Encephalitis without meningitis due to sandfly fever virus serotype toscana». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 32, núm. 8, (2001), p. 1241-1243.
- (56) PRESTON, B. D.; POIESZ, B. J.; LOEB, L. A. «Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase». *Science*, vol. 242, núm. 4882 (1988), p. 1168-1171.
- (57) SINGH, M. «No vaccine against HIV yet - are we not perfectly equipped?» *Viol. J.*, vol. 3, (2006), p. 60.
- (58) UNAIDS. *Report on the global AIDS epidemic*. Ginebra: World Health Organization, 2006.
- (59) HECHT, R.; ALBAN, A.; TAYLOR, K.; POST, S.; ANDERSEN, N. B.; SCHWARZ, R. «Putting it together: AIDS and the millennium development goals». *PLoS Med.*, vol. 3, núm. 11 (2006), p. e455.
- (60) UNAIDS. *AIDS epidemic update. December 2000*. Ginebra: World Health Organization, 2001.
- (61) KARON, J. M.; FLEMING, P. L.; STEKETEE, R. W.; DE COCK, K. M. «HIV in the United States at the turn of the century: an epidemic in transition». *Am. J. Public Health*, vol. 91, núm. 7 (2001), p. 1060-1068.
- (62) PARKER, R. «The global HIV/AIDS pandemic, structural inequalities, and the politics of international health». *Am. J. Public Health*, vol. 92, núm. 3 (2002), p. 343-6.
- (63) WORLD BANK. *World development report 1993: investing in health.*, Nova York: World Bank, 1993.
- (64) UNITED NATIONS. *Fact sheet: a global AIDS and health fund*. Nova York: United Nations, 2001.
- (65) OKIE, S. «Global health - the Gates-Buffett effect». *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, núm. 11 (2006), p. 1084-1088.
- (66) STEINBROOK, R. «Message from Toronto - deliver AIDS treatment and prevention». *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, núm. 11 (2006), p. 1081-1084.
- (67) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Malaria. Fact sheet n° 94*. Ginebra: World Health Organization, 2003.
- (68) FAIRHURST, R. M.; WELLEM, T. E. «*Plasmodium* species (Malaria)». A: MANDELL G. L.;

- BENNET J. E.; DOLIN R. [ed.]. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Filadèlfia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005, p. 3121-3144.
- (69) MARSH, K.; SNOW, R. W. «Host-parasite interaction and morbidity in malaria endemic areas». *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 352, núm. 1359 (1997), p. 1385-1394.
- (70) WARSAME, M.; WERNSDORFER, W. H.; PERLMANN, H.; LEBBAD, M.; ERICSSON, O.; MATOLA, Y. G. [et al.]. «A malariometric survey in a rural community in the Muheza district, Tanzania: age profiles in the development of humoral immune responses». *Acta Trop.*, vol. 68, núm. 3 (1997), p. 239-253.
- (71) KROGSTAD, D. J. «Malaria as a reemerging disease». *Epidemiol. Rev.*, vol. 18, núm. 1 (1996), p. 77-89.
- (72) ZUCKER, J. R.; RUEBUSH, T. K. 2ND; OBONYO, C.; OTIENO, J.; CAMPBELL, C. C. «The mortality consequences of the continued use of chloroquine in Africa: experience in Siaya, western Kenya». *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 68, núm. 4 (2003), p. 386-390.
- (73) MARTENS, P. «Malaria and global warming in perspective?». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 6, núm. 3 (2000), p. 313-314.
- (74) MARTENS, P.; HALL, L. «Malaria on the move: human population movement and malaria transmission». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 6, núm. 2 (2000), p. 103-109.
- (75) BOUMA, M. J.; DYE, C. «Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela». *JAMA*, vol. 278, núm. 21 (1997), p. 1772-1774.
- (76) SCHOEPKE, A.; STEFFEN, R.; GRATZ, N. «Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers». *J. Travel. Med.*, vol. 5, núm. 4 (1998), p. 188-192.
- (77) WILSON, L. G. «The historical decline of tuberculosis in Europe and America: its causes and significance». *J. Hist. Med. Allied. Sci.*, vol. 45, núm. 3 (1990), p. 366-396.
- (78) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *TB, A global health emergency*. World Health Organization, 1994. [Report núm.: WHO/TB/94.177]
- (79) AGÈNCIA DE SALUT PÚBLICA DE BARCELONA. *La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2005*. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2006.
- (80) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report 2003. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing*. Ginebra: World Health Organization, 2003.
- (81) SHAFER, R. W.; EDLIN, B. R. «Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 22, núm. 4 (1996), p. 683-704.

- (82) CANTWELL, M. F.; BINKIN, N. J. «Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the human immunodeficiency virus and National Tuberculosis Control Program quality». *Tuber. Lung. Dis.*, vol. 77, núm. 3 (1996), p. 220-225.
- (83) RAVIGLIONE, M. C.; PIO, A. «Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001». *Lancet*, vol. 359, núm. 9308 (2002), p. 775-780.
- (84) BREWER T. F.; HEYMANN, S. J. «To control and beyond: moving towards eliminating the global tuberculosis threat». *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 58, núm. 10 (2004), p. 822-825.
- (85) KREMER, L. S.; BESRA, G. S. «Current status and future development of antitubercular chemotherapy». *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 11, núm. 8 (2002), p. 1033-1049.
- (86) WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Anti-tuberculosis drug resistance in the world». Ginebra: World Health Organization, 2004.
- (87) BLACK, G. F.; WEIR, R. E.; FLOYD, S.; BLISS, L.; WARNDORFF, D. K.; CRAMPIN, A. C. [et al.] «BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies». *Lancet*, vol. 359, núm. 9315 (2002), p. 1393-1401.
- (88) BRANDT, L.; FEINO CUNHA, J.; WEINREICH OLSEN, A.; CHILIMA, B.; HIRSCH, P.; APPELBERG, R. [et al.]. «Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis». *Infect. Immun.*, vol. 70, núm. 2 (2002), p. 672-678.
- (89) MARTIN, C. «The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG?». *Eur. Respir. J.*, vol. 26, núm. 1 (2005), p. 162-167.
- (90) HOWARD, D. H.; SCOTT, R. D. 2ND. «The economic burden of drug resistance». *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, supl. 4 (2005), p. S283-S286.
- (91) VAN BELKUM, A.; VERBRUGH, H. «40 years of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*». *BMJ*, vol. 323, núm. 7314 (2001), p. 644-645.
- (92) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001». *Am. J. Infect. Control*, vol. 29, núm. 6 (2001), p. 404-421.
- (93) CUEVAS, O.; CERCENADO, E.; VINDEL, A.; GUINEA, J.; SÁNCHEZ-CONDE, M.; SÁNCHEZ-SOMOLINOS, M. [et al.]. «Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus spp.* in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, núm. 11 (2004), p. 4240-4245.
- (94) OSTROFF, S. M.; LEDUC, J. W.; HUGHES, J. M. «Emerging and reemerging infectious diseases threats». A: MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. [ed.]. *Mandell, Douglas,*

- and *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Filadèlfia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005, p. 173-192.
- (95) APPELBAUM, P. C. «The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*». *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 12, supl. 1 (2006), p. 16-23.
- (96) LECLERCQ, R.; DERLOT, E.; DUVAL, J.; COURVALIN, P. «Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*». *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, núm. 3 (1988), p. 157-161.
- (97) KAPLAN, A. H.; GILLIGAN, P. H.; FACKLAM, R. R. «Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis». *J. Clin. Microbiol.*, vol. 26, núm. 6 (1988), p. 1216-1218.
- (98) CHAVERS, L. S.; MOSER, S. A.; BENJAMIN, W. H.; BANKS, S. E.; STEINHAUER, J. R.; SMITH, A. M. [et al.]. «Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting». *J. Hosp. Infect.*, vol. 53, núm. 3 (2003), p. 159-171.
- (99) RICE, L. B. «Emergence of vancomycin-resistant enterococci». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 7, núm. 2 (2001), p. 183-187.
- (100) ARTHUR, M.; COURVALIN, P. «Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, núm. 8 (1993), p. 1563-1571.
- (101) BARTLETT, J. G.; MUNDY, L. M. «Community-acquired pneumonia». *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, núm. 24 (1995), p. 1618-1624.
- (102) WHITNEY, C. G.; FARLEY, M. M.; HADLER, J.; HARRISON, L. H.; LEXAU, C.; REINGOLD, A. [et al.]. «Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States». *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, núm. 26 (2000), p. 1917-1924.
- (103) BRUINSMA, N.; KRISTINSSON, K. G.; BRONZWAER, S.; SCHRIJNEMAKERS, P.; DEGENER, J.; TIEMERSMA, E. [et al.]. «Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 54, núm. 6 (2004), p. 1045-1050.
- (104) CHEN, D. K.; MCGEER, A.; DE AZAVEDO, J. C.; LOW, D. E. «Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network». *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, núm. 4 (1999), p. 233-239.
- (105) MENICHETTI, F. «Current and emerging serious Gram-positive infections». *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 11, supl. 3 (2005), p. 22-28.
- (106) BRADFORD, P. A. «Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat». *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, núm. 4 (2001), p. 933-951.

- (107) WOODFORD, N.; WARD, M. E.; KAUFMANN, M. E.; TURTON, J.; FAGAN, E. J.; JAMES, D. [et al.]. «Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 54, núm. 4 (2004), p. 735-743.
- (108) RODRÍGUEZ-BANO, J.; NAVARRO, M. D.; ROMERO, L.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; MUNIAIN, M. A.; PEREA, E. J. [et al.]. «Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients». *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, núm. 3 (2004), p. 1089-1094.
- (109) MIRELIS, B.; NAVARRO, F.; MIRÓ, E.; MESA, R. J.; COLL, P.; PRATS, G. «Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase». *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 8, núm. 9 (2003), p. 1024-1025.
- (110) MIRÓ, E.; MIRELIS, B.; NAVARRO, F.; RIVERA, A.; MESA, R. J.; ROIG, M. C. [et al.]. «Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 56, núm. 6 (2005), p. 1152-1155.
- (111) MESA, R. J.; BLANC, V.; BLANCH, A. R.; CORTES, P.; GONZÁLEZ, J. J.; LAVILLA, S. [et al.]. «Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage)». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 58, núm. 1 (2006), p. 211-215.
- (112) MCMICHAEL, A. J.; WOODRUFF, R. E.; HALES, S. «Climate change and human health: present and future risks». *Lancet*, vol. 367, núm. 9513 (2006), p. 859-869.
- (113) HALES, S.; KOVATS, S.; WOODWARD, A. «What El Niño can tell us about human health and global climate change». *Global Change Human Health*, vol. 1 (2000), p. 66-77.
- (114) BOUMA, M. J.; DYE, C.; VAN DER KAAY, H. J. «Falciparum malaria and climate change in the northwest frontier province of Pakistan». *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 55, núm. 2 (1996), p. 131-137.
- (115) BOUMA, M. J.; POVEDA, G.; ROJAS, W.; CHAVASSE, D.; QUINONES, M.; COX, J. [et al.]. «Predicting high-risk years for malaria in Colombia using parameters of El Niño Southern Oscillation». *Trop. Med. Int. Health*, vol. 2, núm. 12 (1997), p. 1122-1127.
- (116) HALES, S.; WEINSTEIN, P.; WOODWARD, A. «Dengue fever epidemics in the South Pacific: driven by El Niño Southern Oscillation?». *Lancet*, vol. 348, núm. 9042 (1996), p. 1664-1665.
- (117) WOODRUFF, R.E.; GUEST, C. S.; GARNER, M. G.; BECKER, N.; LINDSAY, J.; CARVAN, T. [et al.]. «Predicting Ross River virus epidemics from regional weather data». *Epidemiology*, vol. 13, núm. 4 (2002) p. 384-393.

- (118) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Preventing Emerging Infectious Diseases: A Strategy for the 21st Century. Overview of the Updated CDC plan». *MMWR Recomm. Rep.*, vol. 47, núm. 15 (1998), p. 1-14.
- (119) HUGHES, J. M. «The SARS response-building and assessing an evidence-based approach to future global microbial threats». *JAMA*, vol. 290, núm. 24 (2003), p. 3251-3253.