

LES INFECCIONS DEL FUTUR

RAFAEL ABÓS I HERRÁNDIZ

Unitat Clínicoepidemiològica. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.

Adreça per a la correspondència: ABS Baix Berguedà. Carrer Pau Casals, 1. 08692 Puig-Reig.
Telèfon 93 829 02 88. Fax 93 838 13 02. Adreça electrònica: *Abosh@hotmail.com*

INTRODUCCIÓ

Els agents infecciosos han modulat la història de la vida a la terra. Virus, bacteris, fongs, protozous i d'altres mircoorganismes han interaccionat amb la humanitat i en les relacions d'aquesta amb la resta dels organismes terrestres.

Factors transnacionals com són els ajustaments macroeconòmics i polítics, el comerç, els viatges, la demografia, les emigracions, la seguretat alimentària, el medi ambient, l'ús de la tecnologia i les comunicacions contribueixen a fer més complexa i rica la comprensió del comportament d'aquells microorganismes, en un entorn global en constant evolució.

D'igual manera que en el passat les infeccions van modular la història (Benedictow, 1987), les infeccions per nous agents i l'aparició d'antigues malalties infeccioses sota un altre comportament configuraran el nostre futur. És un repte ineludible que abordarem al llarg d'aquest treball.

Els lectors trobaran en aquest capítol quatre grans àrees de comprensió. La primera es dedica al marc conceptual i s'hi descriu la biodiversitat a la terra, el perfil demogràfic de la família humana, l'epidemiologia, com una de les eines disponibles per a l'estudi de les malalties infeccioses i, finalment, una projecció de futur en matèria de malalties infeccioses. La segona divisió fa un recorregut pels diversos vehicles de transmissió de malalties infeccioses. En el tercer tram, els lectors es trobaran amb un conjunt de malalties considerades importants, el grau de les quals ve donat pel nivell de gravetat que presenten, per la magnitud de l'afectació que demostren a escala global, per la impossibilitat actual de trobar-hi tractament i per la importància social que tenen. El quart apartat es dedica a l'organització sanitària i de recerca en la lluita contra les malalties infeccioses. Acabarem donant unes pinzellades sobre el futur proper de tot aquest entorn.

Les malalties infeccioses no són un tema per recordar com una qüestió obsoleta i

allunyada de la realitat present, ans al contrari. En el darrer any del segle xx, el Cinquè Programa Marc de Recerca de la Unió Europea, estableix que una de les cinc accions prioritàries en recerca serà el control d'aquestes malalties.

És possible que després de la lectura del present capítol hom tingui la impressió que han quedat en el tinter diversos agents infecciosos o malalties específiques. El cert és que no es tracta de presentar un manual de malalties infeccioses per a biòlegs motivats, sinó de mostrar un perfil de projecció futura de convivència i predació entre la humanitat i els microorganismes vius.

EL MARC DE LES MALALTIES INFECCIOSES

Biodiversitat i ecologia mundial

Existeixen aproximadament 1,4 milions d'organismes al planeta Terra que han estat descrits morfològicament, però tan sols l'1 % d'aquestes espècies ha estat sotmès a l'escrutini molecular (Leipe, 1996). La caracterització individualitzada i el paper que desenvolupen en el conjunt de la diversitat biològica de la terra és, ara per ara, desconegut.

La visió de la Terra des de l'espai permet veure-la com un planeta únic i compartit, on totes les espècies es mostren en equilibri entre elles i amb la mateixa Terra. Aquest equilibri, fi i estable a escala geològica, sembla regit per una entitat major que assegura la supervivència de les espècies més adaptades. Gaia, que és l'antic nom grec que es donava a la deessa terra, és el nom que rep aquesta teoria científica que engloba la Terra i el conjunt d'éssers vius. Gaia, que és testable i té el seu propi model matemàtic (Love-lock, 1995), explica que la vida a la Terra té una gran diversitat de formes, colors i com-

portaments i que la desestabilització dels sistemes naturals no té, en aquests moments, un solució tècnica. Un cúmul de creences equivocades i sense base científica defensen la idea que cada problema té una solució tècnica (Cavalieri i Kocak, 1995), que la societat humana pot alterar el sistema natural segons les seves necessitats i que aquests sistemes són incapaços de modificar la societat humana (Cairns, 1996; Kump, 1996). Centrats en aquest escenari biològic, l'espècie humana és una espècie més que habita la superfície de Gaia. Fem-hi un cop d'ull.

Demografia mundial

És en un marc de biodiversitat esponerosa i d'un ús inadequat dels recursos de Gaia, que l'espècie humana creix, es desplaça, es multiplica, emmalalteix i mor. Es creu que en el primer quinquenni del segle XXI, la població global del planeta passarà a una xifra oscil·lant al voltant dels dotze mil milions de persones. En els propers vint-i-cinc anys aquest procés de creixement, ni s'aturarà (Creep, 1998) ni sembla que hagi de comportar una catàstrofe global per exhauriment de recursos. El que es pot preveure que molt probablement passarà és un augment dels problemes socials (Cleland, 1996).

L'epidemiologia i els sistemes de vigilància epidemiològica

L'epidemiologia és una ciència bàsica i multidisciplinària que vol aproximar-se a la comprensió de la causalitat de les malalties en les poblacions (Pearce, 1996; Spitzer, 1996). La investigació de les *infeccions*¹, dels brots *epidè-*

1. Infecció: procés resultant del trobament entre un agent potencialment patogènic i un hoste humà amb una porta d'entrada adequada. OSTERHOLM, M. T.; C. W. HEDBERG; K. L. MACDONALD (1997). «Epidemiologia de las enfermedades infecciosas». A: MANDELL, G. L.; J. E. BENNETT; R. DO-

*mics*² i de les *pandèmies*³, que no formen part exclusiva de l'epidemiologia i la salut pública, permeten identificar la font del brot, estudiar-ne la possible prevenció de casos i de brots nous i incrementar els coneixements d'una malaltia determinada (Reingold, 1998).

L'epidemiologia es nodreix, en part, de la informació que arriba als centres de recollida d'aquest tipus de dades i a partir de les notificacions que certifica el personal mèdic, que en la seva extensió s'anomena vigilància epidemiològica. Tot plegat permet detectar els inicis d'una epidèmia i actuar-hi en conseqüència.

Però no tot és explicable mitjançant l'epidemiologia, la vigilància epidemiològica o altres tècniques. Els registres de mortalitat contenen sovint morts inexplicables que malgrat no poder ser atribuïdes a malalties infeccioses, en alguns casos, es comencen a identificar amb aquesta mena d'entitats (Perkins *et al.*, 1996). La necessitat de millors sistemes de vigilància topa amb els recursos escassos, que ara per ara es basen en mecanismes d'informació passiva. A més, el resultat d'un estudi epidemiològic pot ser útil per a una àrea concreta però és sovint qüestionable si pot extrapolar-se a altres àrees o països (Todd, 1997). A la complexitat de la coordinació necessària entre les diverses disciplines, cal afegir-hi la diversitat d'estratègies de control i maneig de les malalties i l'enorme varietat d'agents patògens, de vectors i de poblacions de risc (Meslin, 1997a).

LIN, *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 177-188.

2. Epidèmia: malaltia infecciosa, accidental i transitòria, que es difon a un gran nombre de persones d'un territori o una regió determinats. CASASSAS, O. (dir.) (1990) *Diccionari enciclopèdic de medicina*. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears; Enciclopèdia Catalana, pàg. 501.

3. Pandèmia: malaltia epidèmica estesa a molts països i que afecta molts individus del mateix país a la vegada. CASASSAS, O. (dir.) (1990) *Diccionari enciclopèdic de medicina*. Acadèmia de ciències mèdiques de Catalunya i Balears; Enciclopèdia Catalana, pàg. 1132.

Les malalties del futur

Si consultem l'índex d'un llibre de malalties infeccioses ens adonarem ràpidament de la gran varietat de microorganismes que poden causar malaltia (Mandell *et al.*, 1997). Alguns ho fan de manera subtil, larvada i poc important. En canvi, altres mostren una extrema agressivitat contra el gènere humà. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha realitzat un estudi anomenat *Global Burden of Disease Study* (Murray i Lopez, 1996) que pretén conèixer les malalties que més impacten sobre la vida, tot calculant el nombre d'anys que viu una persona amb discapacitat. El model final prediu, en ordre descendent, nou causes principals de discapacitat: la malaltia coronària, la depressió major, els accidents de trànsit, la malaltia cerebrovascular, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, les infeccions respiratòries del tracte inferior, la tuberculosi, les ferides de guerra i la diarrea. En més de la meitat d'elles estan presents, de forma directa o indirecta, les infeccions. Podem dir que, globalment, la tendència de la salut en els propers vint-i-cinc anys vindrà determinada per l'envelliment de la població mundial, la disminució de la mortalitat per malalties comunicables, l'extensió de la sida i l'augment de mortalitat atribuïble al tabac (Murray i Lopez, 1997). D'elles, també dues tenen relació directa amb les infeccions. El que es faci més o menys presents dependrà de diversos factors que ara anirem desenvolupant.

ELS FACTORS QUE VEHICULITZEN LES MALALTIES INFECCIOSES

Viatjar: transport de vectors

Les troballes fòssils dels primers homínids mostren que ben d'hora l'instint de supervivència i conservació els llençà al canvi

de paratges per buscar un millor hàbitat (Wilson, 1995). En el Neolític, els humans i els seus animals domèstics s'encarregaven de transportar ells mateixos els vectors de malalties. Amb l'arribada de la navegació i els transports, qualsevol tipus de nau o vehicle pot transportar els vectors que, a més, aprofiten per reproduir-s'hi. Actualment, els vols d'avió han reduït tant les distàncies que en dos dies un insecte pot arribar a qualsevol part del món. És en aquest sentit que el transport afavoreix el període d'incubació de les malalties. Aquest moviment té la peculiaritat d'haver-se constituït en un mecanisme molt potent per explicar l'emergència de diverses malalties en la població visitada i en el seu ecosistema (Wilson, 1995); ja a mitjan segle XIX Warren (1879) formulava hipòtesis en aquesta direcció.

L'exemple de la gran extensió mundial de tifus murí de finals del segle XIX estesa de port en port pels vaixells de vapor infectats de rates i puces i la colonització immediata de mosquits, vector de la febre groga, de l'aeroport de la Polinèsia francesa acabat d'estrenar, fan veure que l'activitat humana genera infeccions noves en nous llocs. Un possible mecanisme que pot aturar en alguns casos aquesta expansió de nous agents en paratges inèdits pot ser la dificultat que mostren a l'adaptació al nou entorn, que no sempre es produeix (Mouchet *et al.*, 1995).

Les migracions humanes, que han estat el vehicle de disseminació de malalties infeccioses i han fet desplaçar cultures senceres i despoblar territoris (Martin, 1996), continuaran definint el tipus d'emergència, la freqüència i l'extensió d'infeccions en la geografia i en la població en el futur. Quan viatgem, els humans ho fem amb el bagatge genètic, les marques immunològiques d'antigues infeccions, les preferències culturals, els costums, els comportaments i un ample

ventall d'agents biològics estesos pel cos. Potser, fins i tot, ens acompanya un cert tipus d'animal més o menys domèstic (Wilson, 1995).

Els actuals volum, velocitat i destinació dels viatges no tenen precedent conegut a la història de la humanitat. De manera concomitant, els canvis en l'entorn, el clima, la tecnologia, l'ús i conreu de la terra, el mateix comportament humà i la demografia convergeixen a afavorir l'emergència de malalties infeccioses causades per un gran marge d'organismes en humans, en altres animals i en plantes (Wilson, 1995).

La proliferació de microorganismes, que acaba produint les infeccions, troba el terreny adobat en poblacions humanes fetes vulnerables per la violència social, econòmica o política del moment, a banda del substrat patològic previ. Aquestes poblacions són víctimes de desplaçaments massius i han d'abandonar el seu marc de referència geogràfic habitual. Això altera la seva nutrició habitual, els sotmet a estrès psíquic i tot plegat facilita l'accés d'infeccions i malalties. Aquesta situació, portada a l'extrem, produeix situacions calamitoses que poden provocar la mort de més d'un milió de persones per desnutrició en molt poc temps (Jourand, 1998).

Si posem com exemple un continent sencer ens adonarem una mica més de la subtil combinació de complexitat i fragilitat que guarda l'equilibri entre l'espècie humana i Gaia. El continent africà, on viu aproximadament el 8 % de la població mundial, té nombrosos perills naturals com són les sequeres, les inundacions i els focs i plagues a l'agricultura. A la vegada, els desastres naturals interaccionen amb els desastres causats per l'home, com són els conflictes armats, els accidents de carretera, d'avió i tren i els accidents en les indústries de la mineria i la química. A tot això, cal afegir un context de ràpid creixement po-

blacional a tot el continent, moviments forçats de població, degradació ambiental, urbanització precària, inseguretat alimentària, pobresa i fragilitat econòmica, infraestructural, institucional, cultural i política. Tots els cinquanta-tres països de l'Àfrica estan considerats, des d'aquest punt de vista, vulnerables. Al juny del 1996 hi havia urgències alimentàries a catorze països amb vint-i-dos milions de persones afectades d'escassetat d'aliments. A més, els diferents conflictes bèlics han destruït el 70 % de la xarxa de salut d'alguns països i han deixat enterrades entre trenta i quaranta milions de mines antipersones, fent de l'Àfrica el continent més infectat de mines terrestres del món (Loretti, 1996).

En ecologia es descriu l'anomenada *síndrome del destret* (distress) *de l'entorn*, per la qual la manca de predadors importants porta a una selecció de patògens i això podria facilitar l'emergència d'infeccions. El ressorgiment de brots d'hantaviriasi acompanyats d'una mala climatologia a les àrides terres del sud-est nord-americà i l'aparició d'una nova variant de *Vibrio cholerae* (O139 Bengal), emergent a l'Àsia i acompanyada de marees roges, suggereixen la necessitat d'un entorn unificat entre la salut, la climatologia i l'ecologia (Epstein, 1995). Tampoc falta qui afirma que un augment d'alguna malaltia infecciosa sembla precedir en el temps a catàstrofes i esdeveniments calamitosos (Radovanovich, 1996).

El sexe: les malalties de transmissió sexual (MTS)

A finals del segle xx, les MTS són les infeccions notificades més comunes al món. Aquest fet s'ha vist marcat per l'aparició de la pandèmia del virus de la immunodeficiència humana (VIH) que, juntament amb altres malalties de transmissió sexual, se si-nergitzen.

Malgrat que el coneixement general de les MTS creix entre els viatgers, podem afirmar que el nivell de coneixements de què disposem té molt poc a veure amb les actituds finals que trobem, de manera que es dona una gran diversitat de comportaments sexuals entre els viatgers i els habitants locals (Mulhall, 1996).

Els trasplantaments

L'acció dels trasplantaments és beneficiosa per alleugerir i combatre malalties o dèficits metabòlics en substituir un òrgan sòlid (per exemple, el fetge) o líquid (la sang). Aquesta tècnica necessita de l'ajuda de la histocompatibilitat que busca entre la diversitat genètica i la distribució geogràfica dels donadors el teixit que li sigui més compatible. Tant l'una com l'altra van en augment, i això pot facilitar l'aparició de microorganismes en el període de posttrasplantament (Whiting *et al.*, 1997). El possible ús d'òrgans d'animals per al trasplantament a humans (xenotrasplantaments) pot portar, si no es prenen mesures, a l'emergència d'un conjunt de noves malalties anomenades xeno-zoonosis.

Amb tot, el risc d'infecció en un trasplantat depèn de la intensitat de l'exposició a l'agent patògen i de l'estat de la immunitat de l'hoste. Aquest risc canvia en el temps posterior al trasplantament i tampoc és constant per a tots els agents patògens. En el període immediat al recanvi d'un òrgan els agents que es fan més freqüents són el *Toxoplasma sp.*, l'*Herpes simplex*, el *Pneumocitis carinii*, i la *Nocardia asteroides*. Fins als sis mesos després es poden fer presents el *Citomegalovirus* (CMV), el virus *Epstein-Barr* (VEB), els virus B (VHB) i C (VHC) de l'hepatitis i el VIH. La combinació d'immunosupressors i d'infecció viral afavoreix l'aparició del *Pneumocitis carinii* i de la *Listeria monocytogenes*. Més enllà dels sis primers

mesos, als esmentats CMV, VEB, VHB y VHC cal afegir el *Papillomavirus*. En definitiva, per augmentar la seguretat de l'òrgan trasplantat en el futur, cal augmentar la sensibilitat dels tests diagnòstics detectant infeccions incipients, monitoritzar millor la funció de la immunitat i desenvolupar noves terapèutiques antibiòtiques (Fishman i Rubin, 1998). Tot això, sense tenir en compte que les institucions tancades, les concentracions humanes retingudes, siguin sanitàries (Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1997a), militars o de qualsevol altre tipus (Olson *et al.*, 1995), poden també generar certes malalties anomenades nosocomials.⁴

Les infeccions nosocomials o emmalaltir sense viatjar

Constantment apareixen guies científiques per millorar la vigilància i el control de les infeccions dins dels hospitals on es fa referència a noves modalitats de malalties, com poden ser, per exemple, i dins l'aparell respiratori, la malaltia del legionari, apareguda el 1979, o una altra entitat com l'aspergil·losi. Hem de tenir en compte que la pneumònia és la segona infecció nosocomial més comuna als Estats Units i s'associa amb una alta morbiditat i mortalitat.

El desenvolupament de noves tecnologies en el camp de la sanitat pot aportar una millora de la capacitat diagnòstica prèvia, però donada l'agressivitat d'algunes tècniques invasives i terapèutiques s'incrementa el risc d'infecció nosocomial (Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1997b), que cal combatre amb una farmacologia antibiòtica més potent.

4. Nosocomial: relatiu a un nosocomi. Nosocomi: establiment on hom té cura dels malalts. CASASSAS, O. (dir.) (1990) *Diccionari enciclopèdic de medicina*. Acadèmia de ciències mèdiques de Catalunya i Balears; Enciclopèdia Catalana, pàg. 1069.

Un problema especial: les infeccions zoonòtiques⁵

L'emergència i reemergència de zoonosis és un tema complex, perquè abarca agents zoonòtics coneguts, que apareixen en llocs prèviament no observats, i agents que desapareixen i tornen a aparèixer més tard i més lluny, en forma epidèmica (Meslin, 1997b).

És cert però, que molts nous patògens humans, emergents o reemergents a tot el món, provenen d'animals o de productes originaris dels animals, i per això, moltes espècies d'animals estan implicades en la reaparició de malalties. Així, animals salvatges (ratpenats i tot tipus de rosegadors), animals de tir (cavalls) i animals destinats al consum humà (vacuns i bovins) hi estan implicats. Molts dels agents responsables de les noves infeccions i de les malalties en humans són virus (*Hantavirus*, *Lyssavirus* i *Morbillivirus*) l'impacte dels quals encara roman desconegut. Els bacteris, especialment els entèrics (*Salmonellae sp.* i *Escherichia coli*) també estan involucrats, de manera important, en els grans brots de toxiinfeccions alimentàries. A més, s'especula sobre l'origen zoonòtic d'algunes malalties humanes com l'Èbola, la nova variant de la malaltia de Creutzfeldt-Jakob i les encefalitis, en aquest darrer cas transmesa per simple convivència entre animal i humà. En tot cas, encara queda molt per conèixer sobre les infeccions virals zoonòtiques (Zaki, 1997).

El bioterrorisme

Els agents inductors de malaltia infecciosa han estat, són i seran, malauradament,

5. Zoonosi: denominació genèrica de les malalties dels animals, especialment de les que poden ésser transmeses a l'home, com per exemple la brucel·losi. CASASSAS, O. (dir.) (1990) *Diccionari enciclopèdic de medicina*. Acadèmia de ciències mèdiques de Catalunya i Balears; Enciclopèdia Catalana, pàg. 1626-1627.

objectes d'estudi i mercadeig de la indústria de l'armament i de la guerra. L'amenaça que suposa un microorganisme biològicament agressiu en determinades circumstàncies socials o geogràfiques pot esdevenir un objecte cobdiciat per grups terroristes. No ha d'estranyar l'existència de diverses publicacions científiques que analitzen el cost econòmic d'un suposat atac amb armes biològiques carregades amb tres clàssics agents patògens (*Bacillus anthracis*, *Brucella melitensis*, *Francisella tularensis*) contra una suposada gran ciutat occidental. Els autors troben justificació econòmica a desenvolupar mesures de profilaxi immediatament després de l'exposició (Kaufmann *et al.*, 1997; Russell, 1997) a aquests agents.

LES PRINCIPALS MALALTIES

La sida

La situació mundial d'aquesta malaltia és inestable i alarmant. Des que es va reconèixer la sida l'any 1981 ha esdevingut una pandèmia amb noves subepidèmies regionals del virus estenent-se ràpidament en diferents continents (April *et al.*, 1997). Avui, se n'han identificat dues formes: el VIH-1, que està distribuït per tot el món, i el VIH-2, restringit als països de l'Àfrica occidental (Mandell *et al.*, 1997). Vers l'any 2000 més de quaranta milions de persones n'estaran infectades (Quinn, 1995) perquè a escala global l'epidèmia del VIH no ha arribat al seu màxim: en uns anys, dotze milions de persones s'afegiran als vint-i-vuit milions existents (April *et al.*, 1997; Khan i Walter, 1998).

La repercussió de l'epidèmia de sida en moltes parts del món en desenvolupament és ja greu i serà pitjor a mesura que augmenti el nombre de malalts. La sida no només afecta els individus infectats, les seves famí-

lies i els seus amics, sinó també a la comunitat, amb repercussió perllongada sobre el sector sanitari, la demografia i els sistemes econòmics i socials. Potser l'aspecte més visible de l'epidèmia de la sida és el gran nombre d'homes (Mandell *et al.*, 1997) i especialment de dones africanes (Fowler *et al.*, 1997) als hospitals, que constitueixen més del 50 % de tots els malalts ingressats. Avui, la sida és la causa principal de mort en adults en una ciutat com Abidjan (Mandell *et al.*, 1997). De la mateixa manera, la càrrega global d'aquesta malaltia i l'impacte econòmic que genera en el països avantatjats és també molt important: entre el joves dels Estats Units la sida ha esdevingut la primera causa de mort en homes i la quarta en dones. Els afectats pertanyen majoritàriament al sector productiu d'aquelles societats (Piot i Mer-son, 1997).

La sida, per sobre de tot, és una MTS i per tant, la conducta sexual és el determinant més important de la seva extensió (Mandell *et al.*, 1997). A més, es transmet també parenteralment i perinatalment (Quinn *et al.*, 1995). Malgrat que les circumstàncies i els antecedents personals són definitoris per descriure la capacitat de recepció i disseminació d'aquest virus (Hansen, 1997), la probabilitat de transmissió de persona a persona per altres vies és quantificable, i encara que molt petita, és real. Posem-ne dos exemples. Els treballadors de la sanitat que han rebut exposicions ocupacionals del VIH-1, per punció amb agulles de malalts, s'han infectat amb una proporció del 0,3 % (Mandell *et al.*, 1997); el sector de la sanitat ha vist com els seus treballadors portadors també poden escampar la malaltia amb una probabilitat com a mínim entre 0,03 i 7,5 per milió en cada procediment (Hansen i McIntire, 1996).

S'han fet avenços espectaculars en la comprensió de la patogènesi del virus VIH, en el control de la sida i en el seu tractament

(Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1998; Hirschel i Francioli, 1998) de manera que cada cop combinacions més agressives de nous fàrmacs maximalitzen la supressió de la replicació viral (Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1998). Per ells mateixos, els avenços en la teràpia antiviral que ha aportat l'aparició de la sida són espectaculars perquè prèviament a aquella les opcions de qualsevol tractament antivíric eren remotes o simplement nul·les. Malgrat els grans avenços en aquesta malaltia i les seves complicacions, encara manca una comprensió global del funcionament del virus i del desenvolupament fisiopatològic de la malaltia que produeixen (Miles, 1997), més i millors estratègies preventives (April *et al.*, 1997) i una implicació més gran de tots els sectors afectats per tal d'obtenir una millor qualitat de vida per als pacients (Miles, 1997). En qualsevol cas, el segle xx, des del punt de vista de les malalties infeccioses, quedarà marcat per l'eradicació de la verola i l'aparició de la sida (Mandell *et al.*, 1997).

Cinc malalties letals

L'OMS té identificades les cinc malalties amb més letalitat. Deixant a banda la sida, aquestes són la pneumònia, la diarrea, el xarmpió, la malària i la malnutrició. Elles soles arrosseguen més del 70 % de les morts entre els infants de menys de cinc anys en els països en desenvolupament (B. World Health Organ., 1995). La presentació de la darrera entitat excedeix els límits del treball i el xarmpió el trobaran més endavant.

La pneumònia i el virus de la influència

El virus de la influència (o virus de la grip) és un dels microorganismes acel·lulars amb major ubiqüitat del planeta i el causant de pneumònies a una gran part de la població mundial. La dinàmica natural i el

comportament d'aquest agent necessita supervisió i iniciatives de prevenció i control. Diverses institucions d'abast internacional treballen plegades per obtenir la composició de la vacuna d'un any per a l'altre. Aquests centres són l'OMS, els Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta, als Estats Units, l'exèrcit nord-americà i setanta laboratoris col·laboradors estesos arreu (Williams *et al.*, 1997).

Per la preocupació que una nova soca d'influença pogués assolir característiques semblants a la pandèmia vírica patida el 1918-1919, l'any 1947 es va crear un programa de vigilància específic per al virus influença. La vacunació massiva no va aturar els brots dels anys 1957 i 1969. Sens dubte, el comerç i la xarxa actual de transports mundials fan que la disseminació de la influença, en aquest cas, sigui molt fàcil (Hampson, 1997). A més del virus de la influença, la bronquitis aguda, com a trastorn inflamatori de l'arbre traqueobronquial, que acostuma a associar-se amb la infecció respiratòria generalitzada (Gwaltney, 1997), pot combinar-se amb altres agents virals (Donowitz i Mandell, 1997).

Les diarrees i les toxiinfeccions alimentàries (TIA)

La transmissió de microorganismes toxigènics a l'alimentació ha estat un assumpte d'interès sanitari i social durant dècades. Als anys cinquanta, el botulisme del menjar envasat, la salmonel·losi provinent d'animals portadors i la infestació per estafilococs de tot tipus de producte alimentari eren infeccions conegudes a bastament (Foster, 1997).

Però la preocupació per les TIA ha augmentat en les darreres dues dècades entre els governants i la indústria de l'alimentació. Els motius són diversos: l'aparició de nous agents que afecten els humans, la tro-

balla que agents tradicionalment no associats amb l'alimentació ara ho estan, el nombre creixent de grans eclosions epidèmiques, el fort impacte de les TIA en els menors, els immunodeficients i els ancians, les poblacions que emigren lluny i demanen la seva alimentació original i, en darrer terme, el desenvolupament d'una florent indústria de l'alimentació que inclou l'aquicultura.

Es considera que avui l'epidemiologia de les malalties vehiculitzades per l'alimentació està fent una transició. Nous patògens emergeixen (*Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H, *Campylobacter jejuni* i *Vibrio parahaemolyticus*; Foster, 1997). D'altres, que s'han estès pel món (*Salmonella enteritidis* i *Yersinia enterocolitica*), tenen reservoris en els animals sans destinats al consum humà, des dels quals s'escampen a una major varietat progressiva d'aliments. Aquests patògens causen milions de casos esporàdics de malaltia amb complicacions cròniques i provoquen brots epidèmics a regions i nacions (Tauxe, 1997). Cada any s'estima que hi ha als Estats Units d'Amèrica entre 800.000 i 4 milions de casos de salmonel·losi, dels quals 500 són mortals (Glynn *et al.*, 1998).

Cal una millor vigilància que combini la identificació de les subtipologies dels microorganismes, la multicol·laboració en la recerca (Tauxe, 1997) i que la FAO (Organització per a l'Agricultura i l'Alimentació), que és la principal agència de les Nacions Unides amb la funció de vigilar per la qualitat i la seguretat alimentàries, assoleixi un paper estandarditzador en aquests assumptes (Orriss, 1997). La millora del coneixement de com i per què un agent patògen persisteix en un reservori animal hi pot contribuir decisivament. Antigament la prevenció d'aquestes malalties consistia a aturar la contaminació fecal animal del menjar dels humans. En el futur les mesures de control han d'exercir-se també en el menjar i

l'aigua que prenen els animals de consum humà (Tauxe, 1997).

L'obtenció d'aigua potable per al consum humà mitjançant un ús racional dels avenços tecnològics i una educació social que miri amb més cura els aspectes de la prevenció de diarrees especialment en els infants, són tasques prioritàries a escala mundial.

La malària (el paludisme)

El paludisme és una malaltia que ha afectat la humanitat durant mil·lenis i continuarà fent-ho avui dia. És un problema important en països d'economia poc desenvolupada (300 milions de casos i d'un a dos milions de morts per any) i una complicació potencialment fatal per als qui viatgen als tròpics (Krogstad, 1997). Juntament amb la sida i la tuberculosi, els casos de paludisme per 100.000 habitants en els països del món en desenvolupament es presenten com indicadors parcials de l'estat de salut poblacional (PNUD, 1997).

La malària reapareix als anys noranta de manera endèmica a l'Amèrica del Sud. Durant els anys setanta es van assolir taxes baixes d'aquesta malaltia, però després li ha seguit un creixement geomètric. L'Equador és l'únic país d'aquell subcontinent que presenta una reducció de l'aparició de nous casos encara que és alhora l'únic que ha continuat utilitzant el DDT per aturar el mosquit vector. El control global de la malària després de la prohibició de l'ús del DDT queda pendent d'una profunda revisió a escala mundial (Roberts *et al.*, 1997).

Una de les conseqüències de l'escalfament progressiu de la Terra per l'efecte hivernacle pot ser l'augment de la transmissió de la malària en augmentar la facilitat de transmissió de la seva forma *vivax* a través de l'*Anopheles maculipennis*: petits increments de calor en temperatures relativa-

ment baixes poden augmentar el risc de transmissió substancialment. Això és important donat que les comunitats humanes més vulnerables, les pitjor protegides pels serveis de salut i que viuen en llocs de transmissió erràtica o absent de la malària, tenen el risc incrementat de futurs brots. Les àrees considerades de transmissió estable poden veure's poc afectades per l'augment de temperatura (Lindsay, 1996). En qualsevol cas, els reptes de la progressió de la malària al Sud-Est Asiàtic i l'extensió mundial de la resistència als fàrmacs antipalúdics són importants i suposaran en el futur un camp preparat per rebre avenços significatius.

Com que la malària no produeix una resposta immunitària clàssica, no es té cap garantia que la seva resposta humoral o cel·lular als antígens específics protegeixin contra la infecció. A més, l'extensa diversitat d'antígens que produeix dificulta la troballa d'una vacuna efectiva (Krogstad, 1997).

La infecció pels virus de l'hepatitis

Seguint amb les malalties d'abast mundial, l'hepatitis viral està extensament present en el món i la seva gravetat oscil·la molt, en funció del virus, de la seva tipologia, de l'òrgan i de l'hoste afectats. Aquesta gravetat pot ser molt variada perquè pot anar des de l'absolut silenci (manifestacions subclíniques), pot passar a formes poc agressives o molt agressives (hepatitis fulminant), pot acabar eliminant la funció biològica del fetge (cirrosi hepàtica) o generar un càncer (Acorn *et al.*, 1995). Hi ha diversos tipus d'hepatitis. L'hepatitis per virus D, té relació directa amb la del tipus B (Robinson, 1997). La forma E de les hepatitis és molt diferent de la C, com la B ho és de l'A (Lemon i Brown, 1997).

Per entendre l'abast i la importància d'aquest conjunt de malalties, que es transme-

ten pels fluids corporals (Acorn *et al.*, 1995), només cal veure'n les xifres. Únicament l'hepatitis tipus B ha infectat més de 2.000 milions de persones, de les quals, 350 milions són portadores cròniques del virus transmissor (Kane, 1995); el 75 % dels infectats viuen a l'Àsia i van adquirir la malaltia en néixer (*New Engl. J. Med.*, 1998), i un milió de persones moren anualment per seqüeles agudes o cròniques d'aquest tipus d'hepatitis (Kane, 1995). L'agent etiològic de l'hepatitis B és un petit virus DNA hepatotrópic que només infecta humans i aquests constitueixen l'únic reservori conegut del virus (Robinson, 1997).

El futur tècnic de la lluita contra aquesta infecció té dues estratègies vigents. En primer lloc desenvolupar i estendre la vacunació, que en el cas de l'hepatitis B és considerada molt efectiva, i en segon lloc, aturar el dany cel·lular que produeixen aquests virus al fetge. L'absència d'una resposta immunitària protectora i definida després de la infecció complica la perspectiva del desenvolupament d'una vacuna (Lemon i Brown, 1997). En una escala més global, cal resoldre el tema de la transmissió d'aquesta infecció en les transfusions de sang, que especialment a l'Amèrica Central continua sense estar resolt, malgrat l'esforç realitzat pels respectius sistemes sanitaris (Schumis *et al.*, 1998).

A tall d'apunt d'aquesta infecció, cal citar una estranya i encara poc explorada relació entre virus i càncer. Aquesta relació ha estat identificada arran de la contaminació de diversos cultius i del comportament oncogènic de partícules víriques en animals de laboratori (Stenton, 1998).

La tuberculosi

Curiosament, a l'altra banda de l'hepatitis, i en matèria de curació, hi trobem la tuberculosi. Aquesta malaltia infecciosa, present als informes del Programa de les

Nacions Unides per al Desenvolupament (PNUD, 1997) i que és perfectament tractable i guarible, continua suposant un gran repte per a l'OMS (Snider, 1998) i per als governs dels països afectats, que veuen com en la dècada dels anys noranta fins a vuitanta-vuit milions de persones han estat víctimes d'aquesta malaltia. Si entenem la tuberculosi com a zoonosi, fet que afegeix una altra dificultat perquè cal controlar els animals (Cosivi *et al.*, 1998), i li afegim el fenomen creixent de la resistència microbiana als tuberculostàtics, podem adonar-nos del futur d'aquesta malaltia.

Entre els pacients que no tenen història prèvia de tractament d'aquesta malaltia una mediana del 9,9 % (rang entre 2 % i 41 %) de soques de *Mycobacterium tuberculosis* són resistents com a mínim a un fàrmac; entre els que sí tenen història prèvia de tractament el rang oscil·la entre el 5,3 % i el 100 % (Pablos *et al.*, 1998). La resistència a aquesta malaltia és present a tots els països i regions del món, però la creixent pandèmia de la sida, la transmissió de soques resistents de persona a persona, una pràctica mèdica desprotocolitzada i el mal compliment dels règims terapèutics per part dels malalts dibuixen el quadre d'un futur força complicat i dels punts de major interès en el futur. Les dues darreres circumstàncies tenen relativament fàcil el seu acompliment. Més difícil és tractar amb la resistència antibiòtica dels microorganismes com veurem més avall.

Tres famílies de virus: els filovirus, els flavivirus i els lentivirus

La història de la virologia abasta la totalitat de la història humana documentada i per això els virus posseïxen el privilegi de ser els responsables de les malalties humanes més antigues conegudes (la ràbia i la pòlio), de les més noves (la sida) (Tyler i Fields, 1997) i dels comportaments biològics més especials.

Els filovirus són els agents de la febre hemorràgica que poden causar mortalitat entre un 22 % i un 88 % de la gent afectada (Feldmann, 1996). Són virus RNA anomenats de diverses maneres: *Marburg* i *Èbola*, més coneguts, i *Lassa*, *Machupo* i *Junin*, més rars. El virus de *Marburg* va ser aïllat en un brot europeu al 1967 i l'*Èbola* va emergir el 1976 en un brot simultani al sud del Sudan i al nord del Zaire, reapareixent a Kikwit el 1995. Sembla ser que el contacte persona-persona és el vehicle de transmissió, però el reservori d'aquest agent viral, i altres característiques, romanen en el desconeixement. La darrera onada de la infecció de l'*Èbola* per l'Àfrica ha permès comprovar l'enorme agressivitat d'aquesta malaltia tramesa per sang, que pot fer-se endèmica en algunes parts del món i que en d'altres causa brots (Peters, 1997).

La família dels flavivirus inclou seixanta-set virus, dels quals vint-i-nou produeixen malaltia als humans. La majoria es transmeten per mosquits o paparres i d'altres són infeccions zoonòtiques. És ben cert que cap d'elles és transmissible directament de persona a persona. En aquest capítol queden incloses la febre groga i el dengue. En relació a aquesta primera, fou descrita l'any 1688 i es constituí en un dels gran flagells de la humanitat. El 1927 se n'aïllà el virus i, malgrat que l'any 1934 aparegué una vacuna efectiva que en reduí la importància, avui dia segueix provocant epidèmies d'impacte devastador, especialment al continent africà. La febre groga es caracteritza per tenir una ecologia complexa, que inclou primats i diferents mosquits selvàtics. Pel que fa al dengue, comunicat per primera vegada el 1780, la malaltia continua essent un problema important de salut i una amenaça potencial (Tyler, 1997; Monath, 1997).

Els lentivirus tenen una història peculiar. Fa una mica més de cinquanta anys

van emergir dues epidèmies de malaltia als pulmons i al sistema nerviós central anomenades *Maedi* i *Visna*, respectivament, en poblacions ovines d'Islàndia. En aquell moment es va poder demostrar l'existència de transmissibilitat i d'un període perllongat d'incubació, que defineixen les infeccions lentes en els humans. El descobriment que la sida és una infecció lenta causada pel VIH, que està relacionat, si bé de forma distant, amb els agents del *Maedi* i *Visna*, i en darrer cas la similitud de la seqüència d'algun virus de la immunodeficiència simiana amb els VIH-1 i VIH-2, planteja la possibilitat que els lentivirus humans tinguin un origen relativament recent i zoonòtic, d'un hoste primat a poblacions humanes (Haase, 1997).

Malaltia mental: neurodegeneració i prions

És possible que en un futur proper es faci més clara la relació entre la malaltia infecciosa i la mental (McSweegan, 1998). El 1982 Pursiner va proposar el nom de *prió* per a l'agent responsable d'un grup de trastorns degeneratius, progressius i crònics del sistema nerviós central, causats per un agent transmissible amb propietats biològiques poc convencionals. Aquest tipus de malaltia inclou el *Kuru*, la malaltia de Creutzfeldt-Jakob, l'encefalopatia espongiforme bovina i l'encefalopatia d'ungulats exòtics. El terme *prió* va ser elegit per destacar la hipòtesi que l'agent causal de les malalties neurodegeneratives eren proteïnes infeccioses que es distingien de qualsevol partícula vírica per l'afinitat mostrada a l'àcid nucleic (Tyler, 1997).

Les malalties neurològiques, com la de Creutzfeldt-Jakob poden tenir una transmissió sanguínia, a través de productes de la sang, com també per trasplantament de còrnees infectades, empelts de duramàter⁶ i

l'ús d'instruments neuroquirúrgics o d'èlectrodes estereotàxics profunds contaminats (Tyler, 1997). Aquesta circumstància ha fet que el govern canadenc hagués de revisar la seva classificació de les malalties per millorar les estadístiques de mortalitat (Stratton, 1997).

ELS SISTEMES DE SALUT PER AL SEGLE XXI

Arribats a aquest punt sembla interessant donar un cop d'ull als sistemes de salut del món. La majoria d'aquestes organitzacions entren al segle XXI en plena crisi. I així ho fan per l'efecte combinat de la reducció dels pressupostos destinats a sanitat, l'increment de les despeses destinades a aquesta partida, l'augment de la pobresa i la desigualtat d'accés als serveis de salut de llurs poblacions, fins i tot en els països més flors. El vell objectiu d'augmentar la salut a tota la població sota l'estratègia de *Salut per a tothom al 2000*, i especialment als més necessitats, ha donat pas a lliurar tecnologia mèdica a qui pot pagar-la (Seventh Consultative Committee, 1997).

Hi ha una necessitat imperiosa d'obtenir uns criteris consistents, coherents i sense ambigüitats dels principis per organitzar els sistemes de salut dels països. El gran repte per al segle XXI és fer dels sistemes de salut vehicles globals de servei al benestar de la humanitat (Seventh Consultative Committee, 1997), en un món cada cop més interdependent (Yach i Bettcher, 1988).

La institució que ha de facilitar i defensar més el dret a la protecció de la salut és l'OMS, tot modificant substancialment la

6. Duramàter: La més externa i gruixuda de les tres membranes meníngees que envolten l'encèfal i la medulla. CASASSAS, O. (dir.) (1990) *Diccionari enciclopèdic de medicina*. Acadèmia de ciències mèdiques de Catalunya i Balears; Enciclopèdia Catalana, pàg. 451-452.

seva estructura i redissenyant un nou procés a l'esguard de la nova i vigent direcció (Godlee, 1997). Caldrà també revisar el conjunt de regulacions internacionals referents a la salut, perquè sovint el control global de les malalties infeccioses comporta posar molta atenció en el dret internacional vigent que governa les nacions (Fidler, 1996).

Vacunes i infeccions vacunables

Segons les troballes arqueològiques, la pràctica del que entenem per vacunació pot datar-se d'almenys sis-cents aC, en processos semblants a la variolització. El desenvolupament de les vacunes ha suposat un gran avenç tecnològic i sanitari, però el percentatge de nens totalment vacunats al món en aquests moments és baix, fins i tot quan el cost és assequible. En qualsevol cas, cal dir que el ritme d'aparició de nous brots i les seqüeles de les malalties víriques i bacterianes estan disminuint significativament i ho continuaran fent. L'eradicació de la verola és l'únic exemple d'una guerra guanyada als microorganismes (Walson, 1997). Pel que fa a la resta de malalties vacunables, la situació és lluny d'estar controlada. Un exemple: el 1995 només el 38 % dels nens del centre d'Àfrica estaven totalment vacunats (Cutts i Steinglass, 1998).

La tecnologia de les vacunes està força desenvolupada, però també cal dir que aquests productes no ho són tot. La literatura les relaciona tangencialment amb diverses malalties: la mort sobtada del lactant, l'asma pediàtrica, l'autisme, la malaltia inflammatòria del budell i el dany cerebral persistent (Jefferson, 1998). A més, alguns brots epidèmics suggereixen que la transmissió de certes malalties pot persistir en determinats entorns malgrat el desplegament apropiat de l'estratègia de lluita contra la malaltia (Davis, 1987).

El 1990 la *Conferència mundial pels nens*

del món va establir l'objectiu de vacunar el 90 % dels nens del món contra el xarampió. Malgrat això, un milió d'infants moren anualment víctimes d'aquesta malaltia, una entitat infecciosa vacunable, dels quals el 50 % dels casos estan al continent africà. L'eradicació d'aquesta malaltia és teòricament possible perquè no se'n coneix a hores d'ara cap reservori animal i la vacunació és efectiva (Cutts i Steinglass, 1998). Una variant de l'estratègia de la lluita contra aquesta entitat utilitzada a la regió de les Amèriques pot permetre l'eradicació d'aquesta malaltia, de la mateixa manera que es va fer amb la verola (Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1997a).

La lluita contra les infeccions i la resistència antibiòtica

El cos humà adult conté de l'ordre de 10^{14} cèl·lules, però només un 10 % d'aquestes tenen procedència humana. La resta són bacteris (en major proporció colonitzant el budell gros), fongs, protozous, cucs i fins i tot paràsits que constitueixen la nostra flora autòctona i viuen amb nosaltres en aparent equilibri (Hart, 1998). La presa d'un antibiòtic altera aquest equilibri. Un cop filtrat pel ronyó, el fetge o la pell, aquest producte pot acabar excretat en la seva forma activa i sortir a l'exterior del cos alterant l'entorn biològic més proper.

Un recent estudi ha demostrat que els antibiòtics estan sobreutilitzats i malutilitzats en medicina, veterinària, ramaderia, aqüicultura i agricultura. Un ús més racional i restrictiu dels antibiòtics, una major educació dels usuaris a tots els nivells afectats, el desenvolupament de sistemes de vigilància de resistències i l'eliminació d'alguns antibiòtics que generen interferències entre aquells sectors, són possibles sortides per a un futur més plàcid (Hart, 1998). Tècnicament es confia que s'aniran trobant més

fórmules antibiòtiques que vencin les infeccions, encara que un cop dins l'organisme els bacteris, per exemple, han demostrat a bastament que poden ultrapassar les barres antibiòtiques de manera vertical (de generació en generació microbiana), de manera horitzontal (entre espècies i gèneres diversos), i un cop eliminats a l'exterior del cos no reconeixen fronteres internacionals.

Els tractaments futurs de les infeccions

Si bé és cert que queda molt per conèixer en el camp de la lluita contra les infeccions, hi ha diverses possibilitats futures per al seu tractament. Totes elles tenen dos aspectes en comú: els cal un bon desenvolupament de recerca bàsica i una bona dosi d'aplicabilitat.

Al segle XIX es va descobrir que el sèrum immunitzat era útil per al tractament de les malalties infeccioses. Aquesta estratègia va ser abandonada als anys quaranta a causa de la toxicitat del sèrum total heteròleg i de l'aparició de l'antibioticoteràpia. El desenvolupament de la tecnologia d'anticossos monoclonals a finals del segle XX ha fet reobrir el debat de l'ús d'anticossos com a teràpia antiinfecciosa. Els principals avantatges dels anticossos són la seva versatilitat, la baixa toxicitat, l'especificitat de patògen, l'increment de la funció immunitària i una favorable farmacocinètica. En contra, tenen el seu elevat cost d'obtenció, una utilitat limitada en cas d'infeccions mixtes i la necessitat d'una molt acurada diagnòsi microbiològica (Casadevall, 1996). Una altra possible i futura estratègia de recerca en vacunes es coneix col·loquialment com les vacunes tipus DNA. Consisteixen en la introducció en els teixits d'un DNA plasmídic portador d'un antigen que sensibilitza les cèl·lules receptores i crea resposta immunitària. Els principals avantatges d'aquest tipus de vacunes són la seva facilitat d'utilit-

zació, l'ús de tecnologia genèrica, la simplicitat i l'estabilitat biològica i química. En contra, tenen el seu incipient desenvolupament tècnic (Whalen, 1996).

Des de fa temps s'està desenvolupant un programa per investigar l'activitat terapèutica de productes naturals que consisteix en la recollida de plantes de regions tropicals i subtropicals, sota els principis del tractat de la biodiversitat. Aquest mecanisme organitzatiu està emparentat amb el sector privat (Mays i Mazan, 1996).

Genètica

La recerca genètica està immersa en un profund canvi. El Projecte del Genoma Humà està produint una explosió d'informació (Savill, 1997; Khoury i Dorman, 1998) que encara no és digerible i, per tant, tampoc convertida en aprofitament pel coneixement humà. És possible que estiguem a les portes de trobar mecanismes fisiopatològics en moltes malalties que patim (Savill, 1997) perquè gairebé cada dia es decobreixen variacions de gens que afecten, entre altres, les malalties infeccioses (Khoury i Dorman, 1998). El coneixement de la constitució del genoma dels diferents microorganismes, patògens o no (Kunst *et al.*, 1997), i dels mecanismes generadors de virulència bacteriana (Mecsas i Strauss, 1996), són sortides molt importants per conèixer el *com* de la propagació de les malalties. No cal dir que tot plegat suposa una gran inversió d'esforços tècnics i de recursos humans i econòmics (Kunst *et al.*, 1997).

ON TENIM POSAT EL FUTUR?

1) Cal millorar les condicions de vida dels grups menys afavorits fins ara i especialment cal fer màxima la taxa global d'infectats totalment vacunats.

2) El futur de la recerca en infeccions ha de tenir quatre característiques. Ha de ser multicèntrica, transnacional, pluridisciplinària i ha d'estar coordinada (Spitzer, 1996).

3) Cal que l'estratègia per a una millor terapèutica s'orienti, de manera unificada, en tres direccions: en la causalitat més que no pas en l'efecte que produeixen les malalties (Savill, 1997), en l'augment de l'especificitat d'acció dels fàrmacs i en educar les poblacions per a l'ús racional dels fàrmacs.

4) Cal assegurar la no-proliferació i l'eliminació de qualsevol tipus d'arma biològica, química (o nuclear), sigui o no creada amb finalitats dissuasives.

5) El desenvolupament de la tecnologia i de la normativa ètica han d'avançar en paral·lel (Savill, 1997).

AGRAÏMENTS

L'autor del treball vol fer públic l'agraïment a les següents persones (citades per ordre alfabètic), per haver llegit, revisat, comentat i esmenat la darrera versió d'aquest capítol: Dra. Elisa Berdalet i Andrés, Dr. Jaume Canela i Soler, Dra. Marta Estrada i Miyares, Dra. Cèlia Marrasé i Peña, Dr. Jaume-Enric Ollé i Goig i el Sr. Josep-Vincenc Sampietro i Latre.

BIBLIOGRAFIA

- ACORN, C. J.; C. C. MILLAR; S. K. HOFFMAN (1995). «Optometry & Vision». *Sci.*, núm. 72, vol. 10, pàg. 763-769.
- APRIL, K.; R. KOSTER; M. G. KOCK (1997). «Welweite HIV-Ausbreitung-Aspekte und Dynamik einer Tardiv-epidemie». *Schweiz. Med. Wschr.*, núm. 127, vol. 45, pàg. 1853-1861.
- B. WORLD HEALTH ORGAN. (1995). «Integrated management of the sick child». *B. World Health Organ.*, núm. 73, vol. 6, pàg. 735-740.
- BENEDICTOW, O. J. (1987). «Morbidity in historical plague epidemics». *Popul. Stud.* núm. 41, pàg. 401-431.
- CAIRNS, J. J.; J. R. BIDWELL (1996). «The modification of human society by natural systems: discontinuities caused by the exploitation of endemic species and the introduction of exotics». *Environ. Health Persp.*, núm. 104, vol. 11, pàg. 1142-1145.
- CASADEVALL, A. (1996). «Antibody-based therapies for emerging infectious diseases». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 2, vol. 3, pàg. 200-208.
- CAVALIERI, L. F.; H. KOCAK (1995). «Chaos: a potential problem in the biological control of insect pests». *Math. Biosci.*, núm. 127, vol. 1, pàg. 1-17.
- CLELAND, J. (1996). «Population growth in the 21st century: cause for crisis or celebration?». *Trop. Med. & Int. Health*, núm. 1, vol. 1, pàg. 15-26.
- COSIVI, O.; J. M. GRANGE; C. J. DABORN; M. C. RAVIGLIONE; T. FUJIKURA; D. COUSIN; R. A. ROBINSON; H. F. HUCHZERMAYER; I. DE KANTOR; F. X. MESLIN (1998). «Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 4, vol. 1, pàg. 59-70.
- CREEP, R. O. (1998). «Whither the global population problems». *Biochem. Pharmacol.*, núm. 55, vol. 4, pàg. 383-386.
- CUTTS, F. T.; R. STEINGLASS (1998). «Should measles be eradicated?». *Brit. Med. J.*, núm. 316, vol. 7, pàg. 765-767.
- DAVIS, R. M.; E. D. WHITMAN; W. A. ORENSTEIN; S. R. PREBLUD; L. E. MARKOWITZ; A. R. HINMAN (1987). «A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 126, vol. 3, pàg. 438-449.
- DONOWITZ, G. R.; G. L. MANDELL (1997). «Neumonía aguda». A: MANDELL, G. L., J. E. BENNETT, R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 682-702.
- EPSTEIN, P. R. (1995). «Emerging diseases and ecosystem instability: new threats to public health». *Am. J. Public Health*, núm. 85, vol. 2, pàg. 168-172.
- FELDMANN, H.; W. SLENCZKA; H. D. KLENK (1996). «Emerging and reemerging of filoviruses». *Arch. Virol.* núm. 11, (suplement), pàg. 77-100.
- FIDLER, D. P. (1996). «Globalization, international law, and emerging infectious diseases». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 2, vol. 2, pàg. 77-84.
- FISHMAN, J. A.; R. H. RUBIN (1998). «Infection in organ-transplant recipients». *New Engl. J. Med.*, núm. 338, vol. 24, pàg. 1741-1751.
- FOSTER, E. M. (1997). Historical overview of key issues in food safety. *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 3, vol. 4, pàg. 481-482.
- FOWLER, M. G., S. L. MELNICK; B. J. MATHIESON (Efficacy trials branch, division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) (1997). «Women and HIV. Epidemiology and global overview». *Obstet. Gyn. Clin. N. Am.*, núm. 24, vol. 4, pàg. 705-729.

- GLYNN, M. K.; C. BOPP; W. DEWITT; P. DABNEY; M. MOKHTAR; F. J. ANGULO (1998). «Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States». *New Engl. J. Med.*, núm. 338, vol. 19, pàg. 1333-1338.
- GODLEE, F. (1997). «WHO reform and global health». *Brit. Med. J.*, núm. 314, vol. 7073, pàg. 1359-1360.
- GWALTNEY, J. M. H. (1997). «Infecciones pleuropulmonares y bronquiales». A: MANDELL, G. L., J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a edició. Editorial Panamericana, pàg. 1298-1308.
- HAASE, A. T. (1997). «Lentivirus: aspectos generales». A: MANDELL, G. L.; J. E. BENNETT; R. DOLIN, *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 1777-1783.
- HAMPSON, A. W. (1997). «Surveillance for pandemic influenza». *J. Infect. Dis.*, núm. 176, vol. (suplement 1: S), pàg. 8-13.
- HANSEN, M. E.; D. D. MCINTIRE (1996). «HIV transmission during invasive radiology procedures: estimated based on computer modeling». *Am. J. Roentgenol.*, núm. 166, vol. 2, pàg. 263-267.
- HART, C. A. (1998). «Antibiotic resistance: an increasing problem?». *Brit. Med. J.*, núm. 316, pàg. 1255-1256.
- HIRSCHEL, B.; P. FRANCIOLI (1998). «Progress and problems in the fight against AIDS». *New Engl. J. Med.*, núm. 338, vol. 13, pàg. 906-908.
- JEFFERSON, T. (1998). «Vaccination and its adverse effects: real or perceived?». *Brit. Med. J.*, núm. 317, pàg. 159-160.
- JOURAND, E. (1998). «Més d'un milió de sudanesos esperen la mort per desnutrició». *Avui*, dimarts 21 de juliol de 1998, secció «Món», pàg. 9.
- KANE, M. (1995). «Global programme for control of hepatitis B infection». *Vaccine*, núm. 13, Suppl. 1, pàg. S47-49.
- KAUFMANN, A. F.; M. I. MELTZER; G. P. SCHMID (1997). «The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and postattack intervention program justifiable?». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 3, vol. 2, pàg. 83-94.
- KHAN, J. O.; B. D. WALKER (1998). «Acute human immunodeficiency virus type I infection». *New Engl. J. Med.*, núm. 339, vol. 1, pàg. 33-39.
- KHOURY, M. J.; J. S. DORMAN (1998). «The human genome epidemiology network». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 148, vol. 1, pàg. 1-3.
- KROGSTAD, D. J. (1997). «Especies de plasmodio (Paludismo)». A: MANDELL, G. L.; J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 2710-2723.
- KUMP, L. R. (1996). «The physiology of the planet». *Nature*, núm. 381, vol. 6578, pàg. 111-112.
- KUNST, F.; N. OGASAWARA; I. MOSZER; A. M. ALBERTINI; G. ALLONI; V. AZEVEDO; M. G. BERTEP; P. BESSIERES; A. BOLOTIN; S. BORCHERT; R. BORRIS; L. BOURSIER; A. BRANS; M. BRAUN; S. C. BRIGNELL; S. BRON; S. BROUILLET; C. V. BRUSCHI; B. CALDWELL; V. CAPUANO; N. M. CARTE; S. K. CHOI; J. J. CODANI; I. F. CONNERTON; A. DANCHIN *et al.* (1997). «The complete genome sequence of the gram positive bacterium *Bacillus subtilis*». *Nature*, núm. 390, vol. 6657, pàg. 249-256.
- LEIPE, D. D. (1996). «Biodiversity, genomes, and DNA sequence databases». *Curr. Opin. Gen. & Dev.*, núm. 6, vol. 6, pàg. 686-691.
- LEMON, S. M.; E. A. BROWN, (1997). «Virus de la hepatitis C». A: MANDELL, G. L.; J. E. BENNETT; R. DOLIN, *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 1653-1666.
- LINDSAY, S. W.; M. H. BIRLEY (1996). «Climate change and malaria transmission». *Ann. Trop. Med. & Parasit.*, núm. 90, vol. 6, pàg. 573-588.
- LORETTI, A.; Y. TELEGN (1996). «Disasters in Africa: old and new hazards and growing vulnerability». *World Health Stat. Q.*, núm. 59, vol. 3-4, pàg. 179-184.
- LOVELOCK, J. E. (1995). «New statements on the Gaia theory». *Microbiologia*, núm. 11, vol. 3, pàg. 295-304.
- MANDELL, G. L.; J. E. BENNETT; R. DOLIN (1997). *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. XXIII — XXXI.
- MARTIN, P. M.; C. COMBES (1996). «Emerging infectious disease and the depopulation of French Polynesia in the 19th century». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 2, vol. 4, pàg. 359-361.
- MAYS, T. D.; K. D. MAZAN (1996). «Legal issues in sharing the benefits of biodiversity prospecting». *J. Ethno. Pharmacol.*, núm. 51, vol. 1-3, pàg. 93-102.
- MCSWEEGAN, E. (1998). «Infectious diseases and mental illness: is there a link?». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 4, vol. 1, pàg. 123-124.
- MECSAS, J. J.; E. J. STRAUSS (1996). «Molecular mechanisms of bacterial virulence: type III secretion and pathogenicity islands». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 2, vol. 4, pàg. 270-288.
- MESLIN, F. X. (1997a). «Global aspects of emerging and potential zoonoses: a WHO perspective». *Emerg. Infect. Disease*, núm. 3, vol. 2, pàg. 223-228.
- (1997b). «Zoonoses emergentes et reemegents. Menaces locales et planetaires». *Med. Trop.*, núm. 57, vol. 3 (suplement), pàg. 7-9.
- MILES, S. A. (1997). «HIV infection and AIDS: new biology, therapeutic advances, and clinical implications». *J. Acq. Immun. Def. Synd. & Hum. Retr.* (introd.), núm. 16, (suplement 1: S1-2).
- MONATH, T. P. (1997). «Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre dengue hemorrágico, encefalitis japonesa. Encefalitis de St. Louis, encefalitis transmitida por garrapatas)». A: MANDELL, G. L., J. E. BENNETT; R. DOLIN; *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 1643-1652.

- MORB. MORTAL. WKLY. REP. (1998). «Public Health Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States». Centers for Disease Control and Prevention. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, núm. 47, (gener) vol. RR-2, pàg. 1-30.
- MORB. MORTAL. WKLY. REP. (1997a). «Progress toward global measles control and elimination». Centers for Disease Control and Prevention. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, núm. 46, (setembre) vol. 38, pàg. 893-897.
- MORB. MORTAL. WKLY. REP. (1997b). «Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia». Centers for Disease Control and Prevention. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, núm. 46, (gener) vol. RR-1, pàg. 1-79.
- MOUCHET, J.; GIACOMINI, T.; JULVEZ, J. (1995). «La diffusion anthropique des arthropodes vecteurs de maladie dans le monde». *Santé*, núm. 5, vol. 5, pàg. 293-298.
- MULHALL, B. P. (1996). «Sex and travel: studies of sexual behaviour, disease and health promotion in international travellers: a global review». *Int. J. STD & AIDS*, núm. 7, vol. 7, pàg. 455-465.
- MURRAY C. J. L.; A. J. LOPEZ, (World Health Organization). (1996). *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard School of Public Health; World Health Organization i World Bank: Harvard University Press, pàg. 1-41.
- MURRAY, C. J.; A. D. LOPEZ (1997). «Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study». *Lancet*, núm. 349, vol. 9064, pàg. 1498-1504.
- NEW ENGL. J. MED. (editorial). (1998). «Treatment of chronic hepatitis B infection». *New Engl. J. Med.*, núm. 339, vol. 2, pàg. 114-115.
- OLSON, P. E.; W. D. BONE; R. C. LA BARRE; C. R. MARTIN; G. C. UTZ; L. K. MILLER; L. GRESHAM (1995). «Coccidioidomycosis in California: regional outbreak, global diagnostic challenge». *Mil. Med.*, núm. 160, vol. 6, pàg. 304-308.
- ORRIS, G. D. (1997). «Animal diseases of public health importance». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 3, vol. 4, pàg. 497-502.
- PABLOS, A.; M. C. RAVIGLIUONE; A. LASZLO; N. BINKIN; H. L. RIEDER; F. BUSTREO; D. L. COHN; S. B. CATHERINA; L. VAN WEEZENBEEK; S. JAE; P. CHAULET, (1998). «Global surveillance for antituberculosis-drug resistance». *New Engl. J. Med.*, núm. 338, vol. 23, pàg. 1641-1649.
- PEARCE, N. (1996). «Traditional epidemiology, modern epidemiology and public health». *Am. J. Public Health*, núm. 86, vol. 5, pàg. 678-682.
- PERKINS, B. A.; J. M. FLOOD; R. DANILA; R. C. HOLMAN; A. L. REINGOLD; L. A. KLUG; M. VIRATA; P. R. CIESLAK; S. R. ZAKI; R. W. PINNER; R. F. KHABBAZ; THE UNEXPLAINED DEATHS WORKING GROUP. (1996). «Unexplained deaths due to possibly infectious causes in the United States: defining the problem and designing surveillance and laboratory approaches». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 2, vol. 1, pàg. 47-53.
- PETERS, C. J. (1997). «Fiebres hemorrágicas por virus Marburg y Ebola». A: G. L. MANDELL; J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 1731-1734.
- PIOT, P.; M. H. MERSON (1997). «Síndrome de inmunodeficiència Adquirida (Sida)». A: G. L. MANDELL; J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 1298-1308.
- PNUD (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo). (1997). «Informe sobre desarrollo humano». Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, pàg. 193.
- QUINN, T. C. (1995). «The epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome in the 1990s». *Emerg. Med. Clin. N. Am.*, núm. 13, vol. 1, pàg. 1-25.
- RADOVANOVICH, Z. «On the origin of mass casualty in Kosovo, Yugoslavia, in 1990». *Eur. J. Epidemiol.*, núm. 12, vol. 1, pàg. 101-113.
- REINGOLD, A. L. (1998). «Outbreak investigations: a perspective». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 4, vol. 1, pàg. 21-27.
- ROBERTS, D. R.; L. L. LAUGHLIN; P. HSHEIH; L. J. LEGTERS (1997). «DDT, global strategies, and a malaria control crisis in south America». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 3, vol. 3, pàg. 295-302.
- ROBINSON, W. S. (1997). «Hepadnaviridae: virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C». A: MANDELL, G. L., J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana. Pàg. 1576-1613.
- RUSSELL, P. K. (1997). «Biologic terrorism: responding to the threat». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 3, vol. 2, pàg. 203-204.
- SAVILL, J. (1997). «Editorial». *Brit. Med. J.*, núm. 314, vol. 7073, pàg. 43-45.
- SCHUMIS, G. A.; F. ZICKER; F. PINHERO; D. BRANDLING-BENNETT (1998). «Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 4, vol. 1, pàg. 5-11.
- SEVENTH CONSULTATIVE COMMITTEE ON PRIMARY HEALTH CARE SYSTEMS FOR THE 21ST CENTURY. (1997). «Health care systems for the 21st century». *Brit. Med. J.*, núm. 314, pàg. 1407-1409.
- SNIDER, D. E.; K. G. CASTRO (1998). «The global threat of drug-resistant tuberculosis». *New Engl. J. Med.*, núm. 338, vol. 2, pàg. 1689-1690.
- SPITZER, W. O. (1996). «The future of epidemiology». *J. Clin. Epidemiol.*, núm. 49, vol. 7, pàg. 705-709.
- STENTON, S. C. (1998). «Simian virus 40 and human malignancy». *Brit. Med. J.*, núm. 316, pàg. 877.

- STRATTON, E.; M. N. RICKETTS; P. R. GULLY (1997). «The epidemiology of Creutzfeld-Jakob disease in Canada: a review of mortality data». *Emerg. Infect. Dis.* núm. 3, vol. 1, pàg. 64-64.
- TAUXE, R. V. (1997). «Emerging foodborne disease: an evolving public health challenge». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 3, vol. 4, pàg. 425-434.
- TODD, E. (1997). «Epidemiology of foodborne disease: a worldwide review». *World Health Stat. Q.*, núm. 50, vol. 1-2, pàg. 30-50.
- TYLER, K. I. (1997). «Enfermedades del Sistema Nervioso Central producidos por priones (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)». A: G. L. MANDELL; J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana, pàg. 977-984.
- TYLER, K. L.; B. N. FIELDS (1997). «Introducción a los virus y las enfermedades virales». A: MANDELL, G. L.; J. E. BENNETT; R. DOLIN. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4a ed. Editorial Panamericana. Pàg. 1470-1482.
- WALSON, P. D. (1997). «Paediatric clinical Pharmacology and therapeutic». A: SPEIGHT, T. M.; N. H. G. HOLFORD. *Avery's drug treatment*. 4th edition. Adis international, pàg. 127-171.
- WARREN, J. C.; A. L. MASON; G. B. SHATTUCK; H. OSGOOD; F. WOODBURY (1879). «Parallel passages on the fungous theory of epidemics». A: WARREN, J. C.; A. L. MASON; G. B. SHATTUCK; H. OSGOOD; F. WOODBURY. *The Boston Medical and Surgical Journal*, núm. XVI, pàg. 138-140.
- WHALEN, R. G. (1996). «DNA vaccines for emerging infectious diseases». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 2, vol. 3, pàg. 168-175.
- WHITING, J. F.; S. J. ROSSI; D. W. HANTO (1997). «Infectious complications after OKT3 induction in liver transplantation». *Liv. Transp. & Sur.*, núm. 3, vol. 6, pàg. 563-570.
- WILLIAMS, R. J.; N. J. COX; H. L. REGNER; D. L. NOAH; A. S. KHAN; J. M. MILLER; G. B. COPLE; J. S. ICE; J. A. WRIGHT (1997). «Meeting the challenge of emerging pathogens: the role of the United States Air Force in global influenza surveillance». *Mil. Med.*, núm. 162, vol. 2, pàg. 82-86.
- WILSON, M. E. (1995). «Travel and the emergence of infectious diseases». *Emerg. Infect. Dis.*, núm. 1, vol. 2, pàg. 39-46.
- YACH, D.; D. BETTCHER (1998). «The globalization of public health: I, threats and opportunities». *Am J. Public Health*, núm. 88, vol. 5, pàg. 735-738.
- ZAKI, A. M. (1997). «Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human cases in Saudi Arabia». *Trans. Royal Soc. Trop. Med. & Hyg.*, núm. 91, vol. 2, pàg. 179-181.