REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

LES VACUNES EN L'ELIMINACIÓ – ERADICACIÓ DE LES MALALTIES INFECCIOSES TRANSMISSIBLES

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

Dr. LLUÍS SALLERAS I SANMARTÍ,

el 10 de juny de 2001

Discurs de resposta de l'Acadèmic numerari

Dr. JORDI SANS-SABRAFEN

Barcelona
2001

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

Dr. LLUÍS SALLERAS I SANMARTÍ

"Elimination and eradication are the ultimate goals of public health, evolving naturally from disease control"

W.R. Dowdle, february 1998

"Of the lessons learned in the past 85 years, none is more important than the recognition that societal and political considerations ultimately determine the success of a disease eradication effort"

B. Aylward, october 2000

Excel·lentíssim Senyor President,

Honorable senyor Conseller de Sanitat i Seguretat Social,

Il·lustríssims senyors acadèmics,

Digníssimes autoritats,

Benvolguts col·legues i amics,

Senyores i senyors,

Les meves primeres paraules són de profund i sentit agraïment envers tots els membres d'aquesta Corporació per la distinció que m'han fet a l'elegir-me per formar-ne part com a membre numerari. Poder entrar a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya és per a mi un gran honor personal i professional que m'omple de joia i suposa la culminació de la meva carrera professional i universitària. Podeu estar ben segurs que en tot moment procuraré ferme mereixedor de l'honor que m'heu dispensat.

Dono les gràcies, de manera especial, al Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Jordi Sans-Sabrafen que ha acceptat la proposta de la Junta de Govern de l'Acadèmia de fer el discurs de resposta, i als molt il.lustres acadèmics doctors Josep Maria Mascaró i Ballester i Lluís Revert i Torrellas per acompanyar-me com a padrins en aquest solemne acte. A tots ells, el meu agraïment pel seu suport.

La vacant per a la qual he estat elegit, de la Secció d'Higiene i Medicina Social (seient número 43), és la que ocupava el meu antecessor en la Càtedra de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat de Barcelona, el Professor Francesc González Fusté, il·lustre microbiòleg i sanitari que ingressà en aquesta Acadèmia l'any 1974 i passà a ser supernumerari l'any 1998. El Professor González Fusté ha passat a la història de la microbiologia com a descubridor d'un

mètode de diagnòstic ràpid de la diftèria, molt utilitzat els anys 50 i 60, quan aquesta malaltia constituïa encara un important problema de salut pública al nostre país. Després de més de 40 anys al servei de la sanitat i de la Universitat es retirà l'any 1986 i des d'aleshores gaudeix d'un merescut descans a la seva estimada illa de Mallorca, a la casa familiar del Port d'Andraix, enfront del mar. Li desitjo que pugui gaudir-ne molts anys més en bon estat de salut.

Al llarg de la meva carrera professional al servei de la sanitat i de la Universitat han estat moltes les persones que m'han orientat i donat suport. Entre elles voldria destacar de manera especial el Professor Agustí Pumarola i Busquets (que en pau descansi), Acadèmic numerari d'aquesta Institució entre els anys 1971 i 1987, a qui considero el meu mestre.

El Professor Pumarola va guanyar molt jove, als 37 anys, la Càtedra de Microbiologia, Higiene i Sanitat de la Universitat de Salamanca, i molt poc després es traslladà a la de Barcelona des d'on dirigí la formació de tot un seguit de microbiòlegs i sanitaris que avui exerceixen en diferents punts de l'Estat espanyol. Fruit del seu magisteri són els 10 catedràtics, deixebles directes seus, que ocupen actualment càtedres de Microbiologia i de Medicina Preventiva a les universitats de Valladolid, Salamanca, País Basc, Alcalá de Henares, Granada i Barcelona.

El Professor Pumarola treballà, també, intensament en el camp de la sanitat. Fou director de l'Institut Municipal d'Higiene entre els anys 1971 i 1978, on fou pioner en el camp de les vacunacions preventives. L'any 1974 establí el primer calendari de vacunacions i va llançar el primer programa de vacunacions sistemàtiques de l'Estat espanyol, el "Pla de vacunació continuada de la ciutat de Barcelona", molt novedós tenint en compte que era una època en què les vacunacions s'administraven bàsicament en campanyes sanitàries.

El Professor Pumaròla va ser el meu cap a l'Institut Municipal d'Higiene de Barcelona i em va estimular, orientar i donar suport en el difícil i llarg camí de l'accés als nivells superiors de la docència universitària. També haig d'agrair-li que despertés en mi l'interès pel camp de les vacunacions preventives en el qual, en gran part gràcies a ell, Catalunya és avui dia capdavantera a l'Estat espanyol.

Tinc també un record i agraïment molt especial pel Dr. Moisès Broggi i Vallès que l'any 1988 al felicitar-me amb motiu del meu ingrés com a Acadèmic corresponent em va vaticinar un venturós futur a l'Acadèmia, i des d'aleshores sempre m'ha donat ànims i suport.

En el camp de la sanitat he de donar les gràcies als quatre consellers de Sanitat del Govern de la Generalitat restaurada, amb els que he tingut la satisfacció de treballar. Al Dr. Ramon Espasa, que em va nomenar l'any 1979 com a responsable del Servei de Promoció de la Salut. Al Prof. Laporte, actual President d'aquesta Institució, que en tot moment em va manifestar la seva confiança i em va estimular a treballar científicament en el camp de l'Administració. Al Dr. Xavier Trias, que em va nomenar director general de Salut Pública l'any 1988 i que en tot moment em va donar suport. I a l'actual conseller, Eduard Rius, que m'ha mantingut la confiança i amb qui estem donant resposta als problemes actuals de salut pública del nostre país, en un moment especialment delicat per l'impacte social i mediàtic de les noves malalties emergents (malaltia meningocòccica produïda pel serogrup C, toxinfeccions alimentàries produïdes per *E. coli* enterohemorràgica O157:H7, brots d'hepatitis C i de legionel·losi, emergència de la malaltia de les vaques boges, etc., etc.).

En el camp de la Universitat, un record i agraïment, també, al companyerisme i amistad que en tot moment m'han demostrat els professors de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona que són membres de la Reial

Acadèmia, professors Salvà, Ruano, Gil Vernet, Corbella, Traserra, Rozman, Cardesa, Asenjo, Vives, Tejedo, Ballús, Revert, Cruz Hernández i Castillo. També als de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma, professors, Ballabriga, Caralps, Barraquer, Moragas, Foz, Dexeus i Domènech i a la professora Edelmira Domènech, de la Facultat de Psicologia, i al professor Puchal i la professora Calvo, de la Facultat de Veterinària.

Un record i agraïment especial als meus col·laboradors, tant a l'Administració de la Generalitat com a la Universitat. Com és lògic, no puc esmentar-los a tots aquí, però sí que voldria fer esment als més propers a mi a la Direcció General de Salut Pública (Josep Arqués, Gonçal Lloveras, Josep Lluís Taberner, Àngela Domínguez, Ricard Tresserras, Joan Batalla, Encarna Navas, Ramon Prats, Josep Alcaide, Eduard Mata, Àngel Teixidó i Isabel Méndez) i a la Universitat (Andreu Prat, Patricio Garrido, Joaquim Oromí, Ramon Canela, Josep M. Ramon, José M. Bayas, Míriam Fuentes i Esteve Saltó). En aquest punt vull destacar la satisfacció que m'ha donat que dos dels meus més estrets col·laboradors i amics, el Dr. Lluís Serra Majem i el Dr. Josep Vaqué, ja siguin catedràtics de Medicina Preventiva i Salut Pública. La meva més sincera felicitació pel seu èxit.

També un record i agraïment als que han estat o són actualment els meus assessors a la Direcció General de Salut Pública, els doctors Joan Sabaté-Tobella, Joan Esteban-Altirriba, Jaume Guardia, Guillem Prats, Miquel Bruguera, Rafael Esteban, Maria Buti, Emili Cuenca, Hèlios Pardell, Josep Vidal, Manuel Baselga i Carles Vallbona. La seva sapiència i ajuda han estat fonamentals per al bon fi dels programes de la Direcció General.

Un reconeixement especial, també, per la meva secretària, la senyora Pilar Herrero, per la dedicació, paciència i estima que m'ha demostrat tots aquests anys.

Un sentit, record, també, pels meus amics íntims Ramon Ronquillo i Gabriel Villegas. Sempre que els he necessitat els he tingut al meu costat.

El meu record final el vull dedicar a tota la meva família. Al meus pares que només pensaven en el futur dels seus fills i que varen fer possible que estudiés medicina i en tot moment em varen marcar el camí del treball ben fet i de l'esforç personal com a únic mitjà per aconseguir un objectiu. Al meu pare, metge sanitari local, li haig d'agrair també que m'obrís el camí al camp de la Salut Pública. Estic segur que en el dia d'avui s'hauria sentit molt orgullós.

A la meva esposa, Montserrat, que ha compartit amb mi els anys difícils de les oposicions i que m'ha donat suport per superar tots els problemes.

Als meus fills, Lluís i Montserrat, que sempre m'han donat suport en la meva carrera, vull demanar-los perdó pels moments que les oposicions i la feina els han robat.

INTRODUCCIÓ

Un dels fets més rellevants de la salut pública durant els darrers dos segles ha estat l'extraordinari descens experimentat per la morbiditat i mortalitat per malalties infeccioses als països actualment desenvolupats.[1,2] A la majoria d'aquests països, el declivi de la morbiditat i, sobretot, de la mortalitat per aquestes malalties s'inicià durant la primera meitat del segle XIX (a l'Estat espanyol durant la segona meitat i a Suècia a finals del segle XVIII). Per a MacKeown aquest descens, que precedí en molts països a la introducció dels avenços de la higiene pública, va ser degut a la millora de l'estat nutritiu de la població, com a conseqüència de la major disponibilitat i subministrament d'aliments i a l'augment general del nivell de vida de la població que va tenir lloc durant aquesta època[1].

La majoria d'autors estan d'acord amb MacKeown que la millora de la nutrició de la població, i en especial dels lactants i nens, va ser fonamental en l'increment de la resistència inespecífica de l'hoste a la infecció i en la reducció de la morbiditat i mortalitat per diarrees infantils, infeccions respiratòries agudes i tuberculosi, que aleshores eren molt elevades, sobretot a l'edat infantil.[1]

La millora de la nutrició i de les condicions de vida van contribuir també, probablement, a la disminució de la mortalitat per xarampió, diftèria, tos ferina i altres malalties de reservori humà i transmissió interhumana pròpies de la infància, però gairebé no va influir sobre la morbiditat per aquestes malalties.[1,2]

La introducció, en la segona meitat del segle XIX, de les mesures de sanejament ambiental (abastament d'aigua potable a la població, evacuació higiènica d'excretes i escombraries, higiene de la llet i dels aliments, millora de les condicions d'higiene dels habitatges, etc.) i, en general, el desenvolupament

de la higiene, influiren també de manera important sobre la morbiditat i mortalitat derivades de les infeccions intestinals (còlera, tifoidea, disenteria, diarrees infantils, etc.), que aleshores eren molt elevades.[1]

Exceptuant les vacunes de la verola i de la ràbia, les mesures preventives o terapèutiques específiques no van jugar cap paper rellevant en aquest descens fins al segon terç del segle XX, amb la introducció dels toxoides tetànic i diftèric i el descobriment de les sulfamides i dels antibiòtics.[1-4]

En canvi, es pot afirmar que aquestes mesures, i especialment les vacunacions sistemàtiques, han estat fonamentals en l'extraordinària reducció de la incidència de les malalties contra les que protegeixen i sobretot en la seva eradicació a nivell mundial (verola) o eliminació a nivell de país o regió (diftèria, poliomielitis, xarampió).[3,4]

La millora va ser tan important que entre els anys 60 i 70 l'opinió dominant entre els experts era que els avenços mèdics (preventius o terapèutics) permetrien vèncer moltes de les malalties infeccioses mantenint-les sota control i, fins i tot en alguns casos, eliminar-les o eradicar-les.[5]

Malauradament aquestes previsions no s'han complert.[5-11] Durant els darrers 20 anys s'ha produït la reemergència de moltes malalties infeccioses considerades anteriorment en vies de control als països desenvolupats (tuberculosi),[12] als països de l'est d'Europa (diftèria)[13] i als països subdesenvolupats (febre groga,[14] dengue,[15] pesta,[16] malària,[17] etc.). Paral·lelament ha tingut lloc la identificació de nous agents etiològics de malalties infeccioses (rotavirus,[18] virus Èbola,[19] legionel·la,[20] hantavirus,[21] campylobacter,[22] *Escherichia coli* 0157:H7,[23] *Borrelia burgdorferi*,[24] VIH,[25] *Helicobacter pylori*,[26] virus de les hepatitis E[27] i C,[28] *Vibrio cholerae* 0139,[29] prions,[30] etc.) causants de malalties

ja conegudes (diarrees, febres hemorràgiques, hepatitis víriques, síndromes respiratoris) i de noves malalties i síndromes clínics (sida, nova variant de la malaltia de Creutzfeldt Jakob), de les quals algunes s'han constituït com a malalties emergents.[7-11] Per altra banda, algunes malalties cròniques considerades clàssicament com d'origen no infecciós, s'ha demostrat que són causades bàsicament per un agent infecciós específic. Aquest seria el cas de l'ulcus pèptic i del carcinoma gàstric (*Helycobacter pylori*),[31] del carcinoma hepatocecular (virus de les hepatitis B i C),[32,33] del càncer de coll d'úter (papilomavirus),[34] del limfoma de Burkitt i del carcinoma nasofaringi (virus d'Epstein-Barr),[35] i del sarcoma de Kaposi (herpes virus associat al carcinoma de Kaposi)[36]. Finalment, s'ha formulat la hipòtesi que alguns agents infecciosos (citomegalovirus, *Clamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*) poden tenir un paper en l'etiologia de la cardiopatia coronària.[37-40]

Tot això confirma l'error de les idees mantingudes fa 30 anys i la necessitat de donar prioritat a la lluita contra les malalties infeccioses transmissibles a la salut pública actual.

El nostre país s'ha vist especialment afectat per aquesta eclosió de malalties emergents i reemergents. La incidència de la sida ha estat de les més elevades entre els països occidentals, tot i que els darrers anys està declinant clarament.[41] La tuberculosi no ha estat mai controlada, però a la primera meitat dels anys 90 es va produir un increment de la incidència d'aquesta malaltia, en part degut a la sida, tot i que els darrers 5 anys la tendència és clarament descendent.[42] Els recents brots comunitaris de legionel·losi ocorreguts el 1996 a Alcalà de Henares (el més important ocorregut a Europa fins a la data),[43] el 1999 a Alcoi i el 2000 a Vigo i a Barcelona, l'epidèmia de meningitis meningocòccica de l'any 1997 causada pel serogrup C,[44] el brot d'hepatitis C ocorregut a València el 1998[45] i el brot de toxinfecció alimentària per *E. coli*

0157:H7 ocorregut recentment a Barcelona, són exemples clars i actuals de malalties noves o reemergents que, a més, han tingut un gran impacte social.

Com temps enrera, la prevenció de les malalties infeccioses es basa, avui en dia, en trencar la cadena epidemiològica en qualsevol dels seus tres esglaons: reservori i font d'infecció, mecanismes de transmissió i individu sa susceptible. [46,47]

Les principals accions sanitàries sobre els reservoris animals són el tractament i l'esterilització, quan sigui possible (per exemple, tratament de la mastitis estafilocòccica en les vaques lleteres), o l'eliminació (sacrifici de gossos rabiosos, de vacú afectat d'encefalopatia espongiforme bovina, etc.).[46,47]

Sobre les fonts d'infecció humanes, les accions bàsiques són l'aïllament (per exemple, aïllament d'un malalt tuberculós bacil·lífer durant els primers 20 dies de tractament) i l'esterilització de les fonts d'infecció (per exemple, tractament del malalt tuberculós bacil·lífer) [46,47]

Sobre els mecanismes de transmissió, segueixen sent fonamentals les accions de sanejament general (abastament d'aigua potable a la població, evacuació higiènica de residus sòlids i líquids urbans i, sobretot, la higiene i el control sanitari dels aliments ja que des que els mercats s'han globalitzat i hi ha un important risc d'importar malalties infeccioses a través d'aliments contaminats) i específic (desinfecció, desinsectació i desratització). Però, juntament amb aquestes mesures, també han assolit importància altres que estableixen barreres entre la font d'infecció i l'hoste susceptible (preservatius, material quirúrgic rebutjable, xeringues d'un sol ús per a drogadictes, etc.) i que són fonamentals per a la prevenció de les malalties de transmissió sexual o parenteral (malalties venèries, sida, hepatitis B i C, etc.). [46,47]

Finalment, sobre l'individu sa susceptible es pot incidir mitjançant la quimioprofilaxi (primària o secundària), la immunització passiva (seroprofilaxi o immunoglobuí profilaxi) i la immunització activa (vacunació).[3] De tota manera, aquesta darrera és la mesura de major potencial en la prevenció de les malalties transmissibles i l'única que pot aconseguir la seva eliminació en una comunitat o país; o, fins i tot, la seva eradicació a nivell mundial, tal com s'ha demostrat amb l'eliminació de la diftèria, la poliomielitis i el xarampió en alguns països, i l'eradicació de la verola al món.[2, 3]

A la conferència que va tenir lloc a Berlín, el maig de 1997, sobre l'"eradicació de les malalties infeccioses" es van acordar definicions dels termes utilitzats comunament en l'eliminació-eradicació de les malalties infeccioses transmissibles: "control", "eliminació de la malaltia", "eliminació de la infecció", "eradicació" i "extinció".[48]

Control de la malaltia és la reducció de la incidència, prevalença, morbiditat o mortalitat d'una determinada malaltia infecciosa transmissible a un nivell localment acceptable, com a resultat d'esforços deliberats. Per mantenir la reducció cal continuar aplicant les mesures d'intervenció. Exemple, el control de la malaltia meningocòccica produïda pel meningococ del serogrup C a Galícia (1997-2000).[49] Aquesta malaltia havia assolit el 1996 proporcions epidèmiques a Galícia, i havia causat gran alarma social a la població. El brot fou controlat mitjançant una campaña massiva de vacunació amb la vacuna de polisacàrids capsulars no conjugats, aleshores l'única disponible, que es va dur a terme durant els mesos de desembre de 1996 i gener de 1997. La malaltia no va desaparèixer totalment, però es reduí a nivells localment acceptables, o sigui que fou objecte de control.

Eliminació de la malaltia és la reducció a zero de la incidència d'una determinada malaltia infecciosa transmissible en una àrea geogràfica definida, com a conseqüència d'esforços deliberats. Per mantenir l'eliminació cal continuar aplicant les mesures d'intervenció. Exemple: L'eliminació de la poliomielitis clínica per virus salvatge a Catalunya. Des de l'any 1984 no s'ha produït cap cas de poliomielitis pel virus natural a Catalunya, per això es pot considerar que la malaltia està eliminada d'aquest territori.[50]

Eliminació de la infecció és la reducció a zero de la incidència de la infecció causada per un agent infecciós específic en una àrea geogràfica definida, com a conseqüència d'esforços deliberats. Per prevenir el restabliment de la transmissió cal continuar amb les mesures d'intervenció. Exemple: L'eliminació de les infeccions per poliovirus salvatge a l'Estat espanyol.[50] Transcorreguts onze anys des de la declaració del darrer cas de poliomielitis per virus salvatge, pot considerar-se que la circul·lació del virus natural ha estat interrompuda a l'Estat espanyol i la infecció eliminada al país.

Eradicació de la malaltia és la reducció permanent a zero de la incidència mundial de la infecció causada per un agent infecciós específic com a resultat d'esforços deliberats. Les mesures d'intervenció ja no calen. Exemple: L'eradicació de la verola al món.[51] Des de l'any 1977 no s'han produït casos de verola i des de 1979 la verola ha estat declarada eradicada del món.

Extinció de la malaltia comporta que l'agent infecciós específic causant d'una determinada malaltia infecciosa transmissible ja no existeix ni a la natura ni al laboratori. No hi ha cap exemple: La verola ha estat eradicada, però l'agent infecciós es conserva en laboratoris dels Estats Units i de Rússia, amb finalitats d'investigació i de prevenció de la guerra bacteriològica.[52]

FACTORS CONDICIONANTS EN L'ELIMINACIÓ O ERADICACIÓ D'UNA MALALTIA TRANSMISSIBLE

L'eliminació o eradicació d'una malaltia transmissible ve determinada per tres grans grups de condicionants: biològics, econòmics i polítics.[48,53-59] Els primers fan referència a les característiques de la infecció i de la malaltia i a la disponibilitat d'una mesura preventiva o terapèutica suficientment eficaç per interrompre la transmissió. Els segons als possibles beneficis econòmics derivats de l'eradicació de la malaltia. Els darrers, a la voluntat política dels governs nacionals i de les organitzacions internacionals de fer front al tema i a la factibilitat dels corresponents programes d'eliminació o eradicació.

Factors biològics i tècnics

Els anys 60, quan es començà a plantejar en els fòrums científics la possibilitat d'eliminar o fins i tot eradicar certes malalties infeccioses transmissibles prevenibles mitjançant vacunacions, es considerà que això només seria possible si la malaltia reunia aquestes cinc condicions:[53-55]

- Reservori exclusivament humà (inexistència de reservoris animals i tel·lúrics en els quals l'agent infecciós pogués perpetuar-se i passar novament als éssers humans).
- Absència de formes clíniques asimptomàtiques (tots els casos de la infecció haurien de ser clínicament aparents per poder efectuar amb facilitat el diagnòstic clínic i la vigilància epidemiològica de la malaltia).
- Absència de portadors crònics de la infecció (que poguessin actuar com a fonts d'infecció permanents).
- Existència d'un únic serotip de l'agent infecciós causant de la malaltia.

- Disponibilitat d'una vacuna d'elevada eficàcia protectora, capaç d'interrompre la transmissió de l'agent infecciós.

Aquestes condicions només les reuneixen la verola i el xarampió. La poliomielitis incompleix dos de les cinc condicions que es requereixen: el virus de la pòlio presenta tres serotips i les infeccions asimptomàtiques són la norma en aquesta malaltia.

Actualment, els experts consideren que els únics requisits absolutament imprescindibles són la inexistència d'un reservori animal, la disponibilitat d'una prova diagnòstica sensible i específica de la malaltia (i de la infecció, quan hi hagin formes inaparents) i la disponibilitat d'una vacuna (o d'altre tipus d'intervenció) suficientment eficaç per interrompre la transmissió. Fins i tot el primer podria obviar-se si es disposés d'una intervenció suficientment eficaç per eliminar o esterilitzar el reservori.

Entre les malalties víriques, a més de la verola, ja eradicada, la poliomielitis, el xarampió, la rubèola, la parotiditis, l'hepatitis B i l'hepatitis A són malalties potencialment eliminables a nivell local o regional i eradicables a nivell mundial.[58,60]

Entre les bacterianes, la diftèria, la malaltia invasiva per *Haemophilus influenzae* tipus b i la malaltia meningocòccica produïda pel serogrup C són, també, potencialment eliminables d'una comunitat o país. La seva eradicació a nivell mundial, tot i que teòricament possible, és molt més problemàtica.[59] Malgrat que el tètanus té un reservori animal, les especials característiques del tètanus neonatal el fan, també, potencialment eliminable (de fet, ja ho ha estat en els països desenvolupats) i, fins i tot, eradicable a nivell mundial.[61]

Factors econòmics

Fan referència als costos previsibles de la campanya d'eradicació i als beneficis econòmics futurs per a la societat derivats de l'absència de la malaltia i de la interrupció de la vacunació.[58,59] Els costos són temporals, mentre duri la campanya, i els beneficis permanents. Lògicament, com més gran sigui el diferencial, major és la possibilitat que el programa d'eradicació sigui posat en marxa. En el cas de la poliomielitis, s'estima que l'eradicació global de la malaltia proporcionarà un estalvi de 1.500 milions de dòlars l'any.[58,59]

Hi ha, a més, beneficis concomitants (per exemple, la reducció de la incidència de rubèola i parotiditis per l'ús de la vacuna triple vírica, l'administració en el mateix acte vacunal d'un suplement de vitamina E, etc.), i intangibles (per exemple, la millora dels serveis de vigilància epidemiològica, dels laboratoris de salut pública, la formació de personal especialitzat, la millora dels serveis de salut, etc.).[58,59]

Factors polítics

Els condicionants biològics defineixen les malalties transmissibles potencialment eliminables o eradicables. Els condicionants econòmics defineixen els beneficis previsibles de l'eradicació.

Hi ha, a més, uns condicionants polítics que són determinants.[54-59] La malaltia ha de ser un important problema de salut pública i ha de ser percebuda així pel govern i la població. El govern ha de disposar dels recursos econòmics necessaris per a la posada en marxa dels corresponents programes d'eliminació. Les activitats que cal desplegar han de ser de factible realització (no sempre els serveis assistencials estan preparats per als esforços que calen).[62]

En el cas de l'eradicació cal, a més, un consens internacional sobre el tema que quedi plasmat en una declaració de l'Assemblea Mundial de Salut de l'OMS, tal com es va fer el 1967 amb la verola[51] i el 1988 amb la poliomielitis.[58]

Per aconseguir aquest consens cal, també, un convenciment general que els beneficis futurs derivats de l'eradicació sobrepassin àmpliament el cost dels programes que cal implementar per aconseguir-ho.[58,59] Aquesta és la norma quan la malaltia és un important problema de salut i els esforços de l'eradicació es concentren en uns pocs anys i els beneficis de supressió de la vacunació són permanents. El compromis d'institucions internacionals de finançar totalment o parcial les activitats que cal desenvolupar (la Fundació Rockefeller i el Rotary Club International en el cas de la poliomielitis) constitueix un estímul addicional que ajuda en la presa de decisions per part dels països menys desenvolupats.[58,59]

LA VEROLA: LA PRIMERA MALALTIA INFECCIOSA TRANSMISSIBLE ERADICADA

El problema de salut pública ocasionat per la verola a l'època prevacunal era d'una extraordinaria magnitud. S'estima que a finals del segle XVIII morien cada any a Europa unes 400.000 persones, la majoria nens, a causa de la verola, i un terç dels afectats supervivents quedaven cecs. A finals d'aquest segle, una de cada 10 persones mortes a les ciutats de Londres i Estocolm ho eren per la verola[51].

L'any 1796, el del descobriment per Jenner de la vacuna de la verola, van morir a Londres 3.000 persones i al conjunt d'Anglaterra 35.000 a conseqüència de la malaltia. Jenner va publicar el seu descobriment l'any 1798 i els anys següents la vacuna es va estendre per tot Europa.[51,57,63,64] A Catalunya hi va arribar l'any 1800, de la mà del metge de Puigcerdà Francesc Piguillem.[65]

La vacunació va reduir la incidència de la malaltia però no la va acabar, ni molt menys, i els brots epidèmics van continuar. En aquella època, les vacunacions es feien inoculant secrecions de les pústules de nen a nen, la qual cosa limitava molt la difusió de la vacuna. A més, es considerava que la durada de la protecció vacunal era de per vida, igual que la proporcionada per la infecció natural, i per tant no es recomanaven les revacunacions. Tot això, junt amb els moviments antivacuna que existien en aquells temps, molt forts per exemple a Anglaterra, van fer que l'impacte de la vacunació fos relativament limitat.[63]

Les coses van millorar quan es va decidir vacunar els nens a partir de les pústules de vaques inoculades artificialment i sobretot a partir de l'any 1850 quan els científics alemanys van descobrir que el tractament amb glicerina esterilitzava i estabilitzava la limfa vacunal obtinguda de

les vaques. Aquest fet, juntament amb la recomanació de la revacunació cada 7 anys, canvià les coses i la malaltia va començar a ser controlada en els països del centre i del nord d'Europa cap a finals del segle XIX.[63]

De tota manera, els brots epidèmics van continuar. De molta intensitat fou l'epidèmia que afectà els exèrcits de França i Prússia durant la guerra franco-prussiana de 1871-1872. Ambdós exèrcits tenien un contingent aproximat de 800.000 homes, però el francès no estava vacunat a diferència del Prússia, que estava ben vacunat i revacunat cada 7 anys. L'exèrcit francès va patir 125.000 casos de verola amb una letalitat del 18,7%, mentre que en el Prússia només es produïren 8.400 casos amb una letalitat del 5,4%. Aquesta epidèmia va demostrar de forma clara l'efectivitat de la vacuna que en molts països esdevingué obligatòria.[51]

A principis del segle XX la verola ja estava pràcticament eliminada dels països del nord i del centre d'Europa. No era així a Rússia, Portugal i Espanya, on la incidència era encara important.[51] De fet, al nostre país l'obligatorietat de la vacuna no es va establir fins l'any 1906.

La Primera Guerra Mundial va suposar un greu trasbalsament i es van produir nombroses epidèmies a Rússia que afectaren també els països del centre i del nord d'Europa on la malaltia ja havia estat pràcticament eliminada.

Després de la guerra la situació es va normalitzar de nou, de forma que a finals dels anys 20 la verola havia desaparegut pràcticament d'Europa central i del nord. Els anys 30 s'aconseguí la seva eliminació de Rússia, i la malaltia quedà relegada a Portugal i Espanya. De fet, aquests dos països van ser els últims del continent europeu a eliminar la verola autòctona, l'any 1948 Espanya, i el 1953 Portugal.[51]

Bases científiques de l'eradicació de la verola

L'eradicació de la verola era una tasca tècnicament possible per les raons següents:[51]

1) La malaltia és de reservori exclusivament humà, o sigui, es manté a la natura per transmissió home-home, i no té animals reservoris ni insectes vectors (fet que la diferencia de la pesta i de la febre groga).[51,63]

2) En la verola no hi ha portadors sans, a diferència del que succeeix amb el còlera.[51,63] A més a més, com que les infeccions subclíniques són molt rares, el contagi acostuma a produir-se, gairebé sempre, a partir d'un malalt, el qual és susceptible de ser sotmès a mesures de control (aïllant-lo perquè no difongui el virus), el mateix que els seus contactes, els quals poden ser vacunats.

3) La vacuna antivariòlica és molt eficaç, i permet protegir la població susceptible amb seguretat, fet que contribueix a trencar la cadena epidemiològica, ja que tot i suposant que les mesures d'aïllament del malalt fracassin, si els contactes estan vacunats els virus no trobaran individus sans susceptibles a qui infectar.[51,63]

Programa mundial d'eradicació de la verola

Tot i que la vacuna de la verola data de 1796 i els fets que s'acaben d'esmentar es coneixen des de fa molt temps, l'eradicació de la verola no hauria estat possible sense la cooperació internacional de tots els països del món a través de l'OMS.

Quan el 1967 l'OMS va decidir iniciar el programa d'eradicació, la verola feia anys que havia desaparegut com a malaltia endèmica dels països desenvolupats d'Europa i Amèrica, però seguia essent un important problema de salut

a la majoria dels països pobres de l'Àsia i l'Àfrica i en alguns d'Amèrica.[63] S'estima que en aquelles dates, el nombre de casos anuals de la malaltia era d'uns dos milions i mig, tot i que els casos declarats oficialment el 1966 només van ser de 131.418. Gairebé tots es produïen a les zones endèmiques esmentades, on hi vivien uns 1.200 milions de persones.[63] Els països occidentals només es veien afectats de tant en tant per casos importats que originaven un petit brot, que era fàcilment controlat. [63] En aquests països, no obstant, eren "relativament freqüents" les complicacions, fins i tot mortals de la vacunació.[63]

L'èxit assolit pel programa d'eradicació va ser degut, en gran part, a tres innovacions tècniques de gran importància i que van ser introduïdes precisament en aquesta campanya. [51]

1. La introducció de la vacuna liofilitzada, de llarga durada d'activitat i de fàcil conservació, que va permetre que la vacuna antiveròlica arribés als punts més allunyats del globus.

2. La utilització de l'agulla bifurcada per a multipuncions, que va suposar un avanç extraordinari en la tècnica de la vacunació, ja que gasta unes 5 vegades menys limfa vacunal que la tècnica clàssica, pren en un 100% dels casos, s'esterilitza ràpidament i permet una major rapidesa en les vacunacions (1.500 al dia per tècnic).

3. La posta en marxa de la nova tàctica de vigilància epidemiològica intensiva, consistent en la recerca de casos i el subsegüent atac intensiu amb mesures contundents (vacunació dels contactes) per eliminar el brot. La vigilància intensiva incloia l'oferiment de recompenses a les persones que declaressin casos que després resultessin confirmats. Es tracta, doncs, d'una estratègia epidemiològica activa, o sigui, que no espera la declaració espontània, sinó que intenta detectar precoçment els brots.

El programa es va veure ràpidament coronat per l'èxit, de manera que a Amèrica el darrer cas es declarà al Brasil l'abril de 1971. A Indonèsia, la malaltia va desaparèixer el 1972. A l'Àsia, el darrer cas va succeir a Bangladesh l'octubre de 1975. A l'Àfrica, els darrers anys la malaltia va quedar relegada a la zona més oriental (Etiòpia, Somàlia, Kènia). El 26 d'octubre de 1977 es declarà a Somàlia el darrer cas conegut, no havent aparegut posteriorment cap altre. L'eradicació definitiva no es va certificar fins l'octubre de 1979, ja que l'OMS exigí que transcorregués un període mínim de dos anys des de la detecció de l'últim cas fins a donar com a eradicada de manera definitiva la malaltia.[65]

Problemes que queden plantejats després de l'eradicació

L'eradicació mundial de la verola clínica no significa que hagin desaparegut tots els problemes que planteja la malaltia. Les qüestions que queden per resoldre són les següents:

1. Existència de virus als laboratoris. Després d'eradicada la verola, l'única font d'infecció possible són els laboratoris que mantenen estocs de virus de la verola.[67] El perill que representen aquestes existències ja es va posar de manifest a la Gran Bretanya el 1973 i el 1978. En ambdós casos la font d'infecció inicial va ser el laboratori.[63]

Un perill que l'OMS no esmenta expressament, però que els governs tenen present, és la possibilitat d'utilitzar aquestes reserves de virus en la guerra bacteriològica o, pitjor encara, per al terrorisme bacteriològic.[68-74]

L'obtenció de virus de la verola per part de terroristes sembla molt difícil, però en cas d'aconseguir-lo els efectes podrien ser devastadors atesa la seva

elevada transmissibilitat.[69,72] Només un cas pot donar lloc a altres 10 o 20 casos.[69] Atès que a la població de menys de 20 anys els manca immunitat enfront de la malaltia, la difusió podria ser mortal entre els nens i joves.[70,73] No hi ha tractament eficaç i l'aïllament requereix pressió negativa, no sempre disponible als nostres hospitals.[69] En aquesta situació, la disponibilitat de suficients dosis de vacuna per vacunar els contactes o poblacions afectades seria fonamental.[63,71,72]

Per reduir al mínim aquests perills, l'OMS va proposar que l'any 1980 només quedessin quatre laboratoris que alberguessin virus variòlic, emmagatzemat amb estrictes mesures de seguretat.[51,63] La recomanació fou seguida pels governs i serveis de salut, i els 76 laboratoris que conservaven virus variòlic el 1970 van quedar reduïts a 14 el juny de 1978, a 8 l'abril de 1979, i només a 4 el 1980, equitativament distribuïts entre els blocs de poder polític per evitar suspicàcies.[63] Actualment, aquest nombre s'ha reduït a 2, un als Estats Units i l'altra a Rússia.[68] L'OMS va forçar un acord el 1996 per destruir totalment el virus emmagatzemat, i va establir el 31 de desembre de l'any 2000 com a data límit.[68,74,75] La data ja ha passat i no s'observa cap voluntat clara de cumplir l'acord per part dels governs implicats.

2. Aparició de casos humans de la verola dels simis. La verola dels simis, o *monkey pox*, està produïda per un pox virus diferent al pox virus variolae, tot i que ambdós pertanyen al mateix grup.[68] Aquest virus produeix en els monos la "verola dels simis", malaltia molt semblant a la verola humana. Quan el 1970 es va descobrir al Zaire el primer cas humà produït per aquest virus en una zona on la verola humana havia estat eradicada es va produir una gran inquietud entre els científics, ja que es va creure que aquest virus podria extendre's entre l'espècie humana i substituir el virus de la verola humana, ja eradicat. Aquests temors no han estat confirmats.[68]

Durant els darrers 30 anys l'OMS ha establert un sistema especial de vigilància epidemiològica activa a les àrees d'Àfrica central i occidental on la malaltia és enzoòtica en els micos i esporàdicament produeix casos en humans.

S'ha demostrat el contagi interhumà i s'ha publicat la difusió a través de quatre generacions. [76]

El brot més recent i important entre humans produït pel virus de Monkeypox ha tingut lloc recentment, de febrer de 1996 a octubre de 1997 a Kasai oriental, República Democràtica del Congo.[77] S'identificaren 511 casos, el 85% dels quals afectaren a menors de 16 anys, essent la taxa de letalitat de l'1,5%. El 32% dels casos foren primaris i en la resta la transmissió ocorregué entre humans, essent la taxa d'atac secundari del 8%. La transmissió entre humans ocorregué durant dos anys.[77]

3. Política vacunal. Quan l'eradicació fou certificada, tots els països deixaren de vacunar contra la malaltia.

Com a mesura precautòria i després d'aconseguida l'eradicació, l'OMS ha adoptat les mesures necessàries perquè hi hagi sempre disponible una reserva de 200 o 300 milions de dosis de vacuna amb la qual poder fer front, de manera immediata, a qualsevol eventualitat que pugui produir-se en qualsevol lloc del món.

Es calcula que la supressió de la vacunació antivaròlica a tot el món permet estalviar més de 1.000 milions de dòlars anuals, del 1979, ja que és el que costava aleshores la fabricació i administració de vacunes, el tractament de les complicacions postvacunals, les mesures de quarentena internacional, etc. Aquesta quantitat, que és més de cinc vegades superior al pressupost total de l'OMS d'aquell any, ha pogut destinar-se posteriorment a la solució d'altres problemes de salut segons les prioritats establertes en cada moment.[63]

PERSPECTIVES PER A L'ERADICACIÓ GLOBAL DE LA POLIOMIELITIS

La poliomielitis serà, amb tota seguretat, després de la verola, la segona malaltia infecciosa transmissible eradicada del món.[54,78]

Tot i que les condicions biològiques de la malaltia no són tan favorables com les que existien en la verola, la gravetat de la malaltia, l'important cost sanitari que comporta i els beneficis econòmics esperats de l'eradicació (uns 1.500 milions de dòlars l'any) foren factors determinants del consens polític aconseguit que culminà en la Declaració de l'Assemblea Mundial de la Salut el 1988, en la qual s'acordà l'eradicació global de la poliomielitis per a l'any 2000.[79-81]

Bases biològiques per a l'eliminació-eradicació de la poliomielitis

El virus de la poliomielitis només reuneix tres de les condicions inicialment considerades com a indispensables per a l'eliminació-eradicació d'una malaltia transmissible.[53] El reservori és exclusivament humà, no existeixen portadors crònics del virus i es disposa de vacunes suficientment eficaces per interrompre la transmissió de la infecció de manera permanent.[82] En canvi, la infecció asimptomàtica és la regla i existeixen tres serotipus del virus.[82] Aquests dos darrers factors no són realment un impediment per a l'eliminació ja que les infeccions asimptomàtiques, així com les clínicament aparents, són agudes, no persistents i les vacunes disponibles protegeixen enfront dels tres serotipus coneguts.[81] La principal diferència amb la verola és que només una petita proporció de les infeccions són clínicament aparents.[82]

En definitiva, la poliomielitis és potencialment eliminable d'una regió o país i eradicable a nivell mundial per les següents raons: perquè no existeix reservori animal de la infecció; perquè no presenta formes persistents o cròniques, o sigui que totes les infeccions són agudes; i, perquè la vacunació massiva amb les vacunes disponibles interromp la transmissió del virus.[82]

1. Els humans són l'únic reservori del virus

Aquest és un punt fonamental per a l'eradicació. No hi ha un reservori no humà de la poliomielitis, per això no és possible la reemergència de la infecció un cop eradicada.[82]

El ximpanzé, i possiblement altres primats no humans de tamany gran, poden adquirir el poliovirus a la natura, però és molt improbable que puguin ser reservori extrahumà del virus, per diverses raons:[82] Primer, perquè en aquests animals, així com en els humans, els poliovirus causen infeccions agudes de curta durada, i el virus és eliminat durant un període finit de temps.[83,84] No hi ha, doncs, evidència d'un estat persistent de portador crònic del virus de la poliomielitis en aquests animals. En segon lloc, perquè els primats no humans són menys susceptibles que els humans a la infecció experimental per poliovirus.[85] En tercer lloc, perquè les epidèmies de poliomielitis en els primats no humans són un fet bastant rar.[82] I, per últim, perquè la població d'aquests ximpanzés grans en estat salvatge no és molt nombrosa;[86] els ximpanzès i els goril·les viuen en grups de 30 a 150 animals a l'Àfrica Central, Sumatra i Borneu i és molt poc probable que el volum d'aquesta població (uns 250.000 en total) sigui suficient per sostenir la transmissió del virus en absència d'infeccions humanes.[82]

Un cop hagi cessat la transmissió de la infecció, l'únic reservori potencial del virus seran els laboratoris que tinguin mostres congelades per a investigacions de diferents tipus.[87,88] L'OMS ha recomanat la destrucció de les mostres

que no siguin estrictament necessàries per evitar que, quan s'hagi eradicat la infecció a nivell mundial, no pugui reemergir a partir dels laboratoris, per accidents o d'altres causes.[89] El mateix es pot dir dels animals d'investigació, com el ratolí transgènic que expressa receptors humans al virus de la poliomielitis en el seu codi genètic.[90,91] Actualment, aquest animal s'utilitza àmpliament en investigació. Quan s'hagi eradicat la infecció, caldrà reduir el nombre d'aquests animals i els laboratoris que els mantinguin hauran de complir amb les mesures de seguretat establertes per l'OMS.[92]

2. No hi ha portadors crònics del virus de la poliomielitis, que només causa infeccions agudes, de curta durada i no persistents

El virus es pot trobar en mostres de secrecions de l'orofaringe durant 1-2 setmanes, i de femta durant 1-2 mesos després de l'inici de la infecció.[93] L'excreció pot ser intermitent però, generalment, el poliovirus es troba en la femta de gairebé tots els pacients de poliomielitis quan s'inicia la paràlisi.[94] Posteriorment, la taxa d'excreció fecal decreix a un ritme del 10-15% setmanal.[95]

De fet, en els individus immunocompetents el virus és eliminat en 1-2 mesos per les defenses normals antinfeccioses i a partir d'aquest moment l'individu infectat o malalt deixa de ser font d'infecció. No hi ha, doncs, portadors crònics del virus salvatge en els individus immunocompetents.[82] En canvi, en els individus immunodeprimits s'han descrit estats de portador del virus vacunal de durada variable, fins de 10 anys.[96-100] Aquest fenomen s'ha descrit, sobretot, en els dèficits dels limfòcits B (hipogamma o agammaglobulinèmia).[96-100]

No es coneix el potencial d'eliminació prolongada del virus salvatge de la poliomielitis en els individus afectats pel virus de la sida.[82] Actualment, aquest punt està essent objecte d'investigació a l'Àfrica. Com que en aquests pacients la deficiència immunitària afecta sobretot les cèl·lules T i en aquell

continent la supervivència d'aquests malalts no és molt llarga, és poc probable que hi hagi un risc important d'excreció prolongada del virus salvatge de la poliomielitis.[82] De tota manera, les investigacions en curs sobre la freqüència i durada de l'excreció dels virus de la poliomielitis, salvatge i vacunal, en els individus infectats per la sida i en d'altres persones immunodeprimides, especialment els nens, tindran importants implicacions en relació amb les decisions sobre quan i com detenir la vacunació amb la vacuna de la pòlio oral després de l'eradicació del virus salvatge del món.[82]

3. El virus es transmet només a partir dels humans infectats

El virus de la poliomielitis només es transmet a partir de les persones infectades, ja sigui directament o indirecta, a través de les gotetes i els aerosols formats a partir de les secrecions de l'orofaringe i a partir de les seves femtes per contaminació fecal de les mans, estris de cuina, aliments o aigua.[93] S'estima que almenys el 80% de les transmissions són de persona a persona.[101] La font d'infecció més efectiva són els pacients durant els tres dies abans i després dels primers símptomes prodròmics.[95]

Les mosques poden transmetre la infecció mecànicament, per contaminació dels aliments amb femta, però no són vectors actius del virus de la poliomielitis.[82]

4. La supervivència del virus en el medi ambient és finita

Els virus de la poliomielitis presents en el medi ambient són el resultat directe d'infeccions recents en humans. La taxa d'inactivació dels poliovirus depèn de diferents variables però, en qualsevol cas, la seva supervivència en el medi ambient és finita. El virus roman viable a temperatures de congelació al laboratori durant molts anys, a baixes temperatures durant mesos i a temperatures domèstiques durant dies o setmanes.[82]

5. La vacunació interromp la transmissió del virus

Tan la vacuna atenuada oral (VPO) com la inactivada intramuscular d'immunogenicitat incrementada (VPI ii) proporcionen una excel·lent protecció individual en les persones vacunades.[82,102-109] La VPO ofereix l'avantatge addicional de la transmissió del virus vacunal als contactes, una millor immunitat local i un elevat grau de resistència intestinal a la infecció.[102,103,110-112] La VPI ii ofereix l'avantatge de l'absència de poliomielitis associada a la vacunació.[104,106]

El cost de la vacuna oral és més baix que el de la inactivada, però té l'inconvenient que és termosensible, amb el conseqüent perill de pèrdua de potència si no es conserva la cadena del fred, cosa especialment preocupant en els països tropicals.[103] Ambdues vacunes proporcionen immunitat de grup, una mica més intensa la de la pòlio oral, i han demostrat ser efectives en la interrupció de la transmissió del virus salvatge quan s'utilitzen de manera massiva i continuada.[102-106]

La vacuna oral interromp la transmissió del virus i produeix immunitat sèrica i intestinal.[102,103,105,107,108,110,111] Als països industrialitzats tres dosis de VPO donen lloc a elevats nivells de seroconversió.[103,105] Als països subdesenvolupats aquests nivells són més baixos, de l'ordre del 73%, 90% i 70% per al poliovirus tipus 1, 2 i 3 respectivament.[103,105] A les comunitats ben vacunades l'excreció intestinal en les persones vacunades que entren en contacte amb el virus salvatge és prevenida per la immunitat intestinal, o bé és de curta durada i de baix títol, la qual cosa ocasiona la interrupció de la transmissió del virus.[103,105] L'administració simultània de la vacuna oral a tota la població infantil d'una determinada àrea geogràfica encara és més eficaç, augmentant la immunitat com a efecte *booster*, en especial a nivell intestinal i fent impossible el manteniment de la transmissió.[82,113-115]

La vacuna inactivada, tot i que no evita gairebé l'excreció intestinal del virus salvatge en els vacunats, proporciona una immunitat de grup suficient perquè interromp la transmissió del virus salvatge, tal com ha quedat demostrat en països com els escandinaus, Holanda i França on només s'ha utilitzat aquest tipus de vacuna.[104-106]

Estratègies per a l'eradicació global de la poliomielitis

La introducció i l'ús massiu de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) els anys 60 a la majoria de països desenvolupats va tenir un impacte dramàtic en la incidència de la malaltia, de manera que la poliomielitis clínica desaparegué de la majoria d'aquests països els anys 70 i 80.[116]

L'any 1988 l'Assemblea Mundial de la Salut adoptà la resolució 41.28 i va fer una crida per a l'eradicació global de la poliomielitis al món l'any 2000.[81]

L'estratègia recomanada per als països subdesenvolupats, on la transmissió del virus salvatge encara no havia estat interrompuda aquell any, va ser la següent:[117-120] 1) Consecució i manteniment d'elevats nivells de cobertura vacunal mitjançant la vacunació sistemàtica amb la VPO als serveis de salut. 2) Vacunació massiva dels nens menors de 5 anys els dies nacionals d'immunització. 3) Activitats suplementàries d'immunització a les àrees de risc elevat (*Mopping-up*), inclosa la vacunació de tots els nens, casa per casa. 4) Vigilància epidemiològica intensiva per detectar els casos nous de la malaltia mitjançant un sistema de vigilància de les paràlisis flàccides agudes (PFA) en els nens i nenes menors de 15 anys. El sistema inclou la investigació ràpida d'aquests casos i l'obtenció de mostres de femta per analitzar en laboratoris especialitzats en l'aïllament de poliovirus i la identificació del genotip per distingir el virus vacunal del salvatge. La incidència anual de paràlisis flàccides és

d'un cas per cada 100.000 en nens i nenes menors de 15 any, la qual cosa permet avaluar si el sistema de vigilància epidemiològica funciona adecuadament. S'ha establert, també, una xarxa global de laboratoris especialitzats per donar suport analític a la vigilància.

Progressos en l'eradicació

El progrés en l'eradicació de la poliomielitis en el món durant la dècada dels 90 ha estat extraordinari.[121] L'any 1988 es van declarar 35.521 casos de poliomielitis en més de 120 països. El 2000 els casos declarats han estat només 2.816 en 30 països.

L'últim cas a Amèrica va ser al Perú l'agost de 1991, i el 1994 la poliomielitis va ser oficialment eradicada de l'hemisferi occidental.[122-124] A la Regió del Pacífic oriental de l'OMS no s'ha declarat cap cas autòcton des del maig de 1997 a Cambodja.[89] A la Regió europea de l'OMS els darrers casos declarats van ser el 1997, al sudest de Turquia.[89]

Els principals focus de transmissió del virus salvatge que encara resten són al sud d'Àsia i al centre d'Àfrica.[89] En aquestes zones s'estan duent a terme campanyes massives de vacunació antipoliomielítica (dies nacionals d'immunització, *mopping-up campaigns*) amb l'objectiu d'interrompre definitivament i al més aviat possible la transmissió. A les zones en guerra (Afganistan, Serra Lleona, Congo) es pacten tregües entre els combatents per dur a terme aquestes campanyes.[89]

La vigilància epidemiològica de les paràlisis flàccides agudes s'ha intensificat els darrers anys assolint una taxa d'1,36 PFA declarades per 100.000 nens i nenes menors de 15 anys.[89] Àfrica és la regió que ha millorat més (taxa de

0,8 per 100.000 el 1999, en comparació amb el 0,15 per 100.000 el 1996), tot i que encara ha de millorar. També ha de millorar el percentatge de mostres de femta recollides en pacients de PFA aptes per a la investigació del poliovirus, ja que només ho són el 67% del total mundial. Àfrica és, també, la regió de l'OMS que més ha de millorar en aquest punt.[89]

L'eradicació no s'ha aconseguit en la data prevista (desembre de 2000), però els experts de l'OMS consideren que és factible aconseguir-la l'any 2002, amb la qual cosa la certificació oficial de l'eradicació se signaria l'any 2005. A partir d'aleshores caldrà esperar encara cinc anys, fins el 2010, per interrompre la vacunació a nivell mundial.

Estratègies de vacunació antipoliomielítica en un futur pròxim

A mitjans de la dècada dels 90, un cop aconseguida l'eliminació de la poliomielitis al continent americà, es considerà factible la consecució de l'eradicació global de la malaltia l'any 2000, o poc després.

Aleshores, la vacuna oral era la utilitzada per la majoria de països, tot i que alguns (països escandinaus, Holanda, França, Israel i algunes províncies del Canadà) utilitzaven, des de feia temps, la vacuna inactivada.[104,105]

Als països occidentals desenvolupats lliures de poliomielitis salvatge que utilitzaven la vacuna oral es produí, en aquella època, una situació similar a la viscuda els anys immediatament anteriors a l'eradicació mundial de la verola: S'estava aplicant una vacuna que tenia greus complicacions (poliomielitis vacunal) per prevenir una malaltia de la que ja no es donaven casos al país. Aquest fet va generar, a les comunitats científiques d'aquests països, un intens debat sobre la conveniència o no de canviar la vacuna oral per la inactivada

durant els anys que resten fins que la malaltia sigui declarada oficialment eradicada i que l'OMS recomani el cessament definitiu de la vacunació antipoliomielítica. L'exemple del debat que va tenir lloc als Estats Units durant la segona meitat de la dècada del 90 és demostratiu.

Als Estats Units, el darrer cas de poliomielitis salvatge es declarà, el 1979, en un membre d'una comunitat Amish no vacunada que s'havia infectat al Canadà, on s'havia desplaçat per assistir al casament d'un membre de l'església holandesa reformada, que havia portat el virus causant de l'epidèmia d'Holanda aquell mateix any.[125,126] A partir d'aleshores no ha ocorregut cap altre cas de poliomielitis salvatge en aquell país. Però quan va desaparèixer la poliomielitis paralítica natural, els 8-10 casos que es confirmaven cada any de poliomielitis paralítica vacunal es van fer cada cop més aparents, amb la conseqüent preocupació dels pediatres, pares i autoritats sanitàries, essent l'origen de litigis i de compensacions milionàries per als afectats. La majoria d'aquests casos eren del tipus 2 o 3, com a conseqüència de la reversió d'aquests virus a la neurovirulència. Un o dos casos l'any no eren deguts a la reversió del virus, sinó a immunodeficiència dels individus immunitzats. La majoria dels casos es donaven amb la primera dosi, amb una incidència estimada d'1 cas per cada 750.000 primeres dosis administrades.[127]

Aquest fet, afegit a la disponibilitat des del 1987 de la nova vacuna inactivada d'immunogenicitat incrementada, completament segura, va donar lloc a un intens debat sobre la necessitat i conveniència de modificar l'estratègia vacunal per reduir les complicacions d'una vacuna que ja no prevenia casos salvatges.

Els estudis sobre la patogenia de la poliomielitis indiquen que la invasió del sistema nerviós central pel virus de la poliomielitis depèn de l'absència d'anticossos específics circulants durant la fase de virèmia que precedeix la infecció de les neurones motores de l'asta anterior.[102,118] Estudis efectuats en nombrosos països

han demostrat que després de l'administració de dues dosis de la vacuna antipoliomielitica inactivada, la resposta immune humoral és suficient per prevenir la virèmia i neutralitzar el virus abans que es fixi a les neurones de l'asta anterior.[102,118] Aquestes consideracions són vàlides tant per al virus salvatge com per al virus vacunal que hagi revertit i adquirit de nou capacitat patògena.[102,118]

Per fer front al problema de la poliomielitis vacunal als Estats Units, l'*American Academy of Pediatrics* i l'*Immunization Practices Advisory Committee of the Centers for Disease Control* van proposar, el 1996, una nova estratègia vacunal: la "pauta seqüencial". Aquesta estratègia consisteix a administrar les dues primeres dosis del tipus Salk i les següents del tipus Sabin.[128-130] Amb les dues primeres dosis, s'aconsegueixen uns nivells d'anticossos circulants suficients per prevenir la possible poliomielitis vacunal que pugui ocasionar la vacuna atenuada. Amb la tercera i quarta dosis de vacuna Sabin s'aprofitarien els avantatges d'aquesta vacuna sobre la intramuscular (bàsicament la inducció d'immunitat local a nivell de l'intestí).[131] L'eliminació de la poliomielitis del continent americà, aconseguida per l'Oficina Panamericana de la Salut l'any 1991, havia reduït considerablement el risc d'importació del virus als Estats Units pels moviments migratoris procedents d'Amèrica Central i del Sud i va ser un factor més de suport al canvi de vacuna.[78,132]

De tota manera, va haver-hi una gran controvèrsia, sobretot des dels serveis de salut pública responsables dels programes de vacunació, pel temor que els canvis de passar de la via oral a la intramuscular es traduïssin en una reducció de la cobertura vacunal, i pel major nombre d'injeccions que s'aplicarien als nens, tot i que aquest tema podria resoldre's amb les noves vacunes combinades.[133-135] Es va criticar, també, que hi havia poca experiència a nivell mundial sobre la pauta seqüencial, que només s'havia dut a la pràctica en països petits, com Dinamarca o Israel.

Aquests temors no han estat confirmats.[136-143] Com a conseqüència d'aquesta recomanació, el percentatge de dosis de vacuna antipoliomielítica inactivada, en relació al total de dosis de vacuna distribuïda als Estats Units, ha passat del 6% el 1996, al 29% el 1997, al 34% el 1998 i al 69% el 1999, fet que indica una creixent acceptació d'aquesta vacuna per part dels pediatres i dels pares.[136,139-141]

Paral·lelament s'ha produït un descens en el nombre de casos confirmats de poliomielitis vacunal.[139] D'una mitjana de 8 casos l'any durant el període 1980-1994, s'ha passat a només 5 casos el 1997 i a 2 el 1998, tots en nens que havien rebut només la vacuna oral, sense administració prèvia de les dues dosis de vacuna inactivada.[139] A més, les cobertures vacunals s'han mantingut a nivells similars als d'abans de la introducció de la pauta seqüencial.[139-141]

A la vista dels bons resultats obtinguts i per acabar definitivament amb la poliomielitis vacunal, l'*American Academy of Pediatrics* i l'*Advisory Committee on Immunizations Practices* del CDC van acordar, el 1999, que a partir de l'1 de gener de 2000 l'única vacuna utilitzada per a la vacunació antipoliomielítica sistemàtica dels nens dels Estats Units seria la inactivada.[139,140,143]

Els avantatges del canvi de la vacuna oral per la inactivada són clars en termes de prevenció de la poliomielitis vacunal. Però, mentre el virus de la poliomielitis salvatge continuï circulant pel món i hi hagi la possibilitat, encara que remota, que sigui reintroduït en un país del que ja ha estat eliminat cal considerar, també, els inconvenients d'aquest canvi. Aquests inconvenients es deriven, bàsicament, de la menor capacitat de producció d'immunitat a nivell de les mucoses, en especial de la intestinal, per part de la vacuna inactivada i de l'absència de difusió del virus vacunal que fa que només quedin protegits els vacunats, a diferència del que succeeix amb la vacuna oral.[102]

Ambdues vacunes tenen un potencial similar de producció d'immunitat sèrica semblant al de la infecció natural, tot i que de menor intensitat.[144-147] Aquesta immunitat humoral protegeix l'individu enfront de la poliomielitis clínica perquè bloqueja el virus a la sang i li impedeix l'establiment a la medul·la espinal, però no evita la implantació i replicació del virus a les mucoses orofaríngea i intestinal. No succeeix el mateix amb la immunitat local.[144-147] El 70-80% dels individus infectats de manera natural o vacunats amb la vacuna oral desenvolupen immunitat secretora (IgA) a les mucoses nasofaríngea i intestinal de nivell suficient per bloquejar l'excreció del virus salvatge.[102] En el 20-30% restant, la immunitat local resultant no és suficient per bloquejar la transmissió i poden excretar virus per la faringe i per la femta, però en menor quantitat i durant menys temps que els no vacunats. [102] En canvi, només una petita proporció dels vacunats amb la vacuna inactivada (20-30%) desenvolupen una immunitat intestinal suficientment sòlida per bloquejar l'excreció del virus salvatge. [102] A nivell de la nasofaringe, la seva capacitat per produir immunitat local sembla major. Per tant, en cas de ser introduït en una comunitat d'on ja havia estat eliminat, la capacitat de difusió del virus de la poliomielitis salvatge és major a les poblacions vacunades amb la vacuna inactivada que a les vacunades amb la vacuna oral. [102]

La importància de la vacunació secundària, com a conseqüència de la difusió del virus vacunal a través de la faringe i de la femta, als contactes no vacunats ha quedat demostrada a Itàlia en integrants de l'ètnia gitana.[148] Una enquesta seroepidemiològica realitzada en un col·lectiu nòmada d'aquesta ètnia, arran de la declaració d'un cas sospitós de poliomielitis salvatge, va posar de manifest que el 81%, el 94% i el 63% dels enquestats tenia anticossos enfront als poliovirus 1, 2 i 3, respectivament, malgrat que només el 26% havien estat vacunats. A les comunitats vacunades amb la vacuna oral, els no vacunats, pels motius que siguin, poden quedar immunitzats pel contacte

amb el virus vacunal excretat pels vacunats. Aquest fenomen no es dóna a les comunitats vacunades amb la vacuna inactivada, on només queden immunitzats els individus que reben la vacuna.

Els dos grans brots de poliomielitis per virus salvatge ocorreguts a Holanda el 1978 (114 casos) i el 1992-93 (71 casos) són un exemple del que pot passar en una població amb elevats nivells de cobertura vacunal amb la vacuna inactivada, però on viuen grups religiosos (unes 300.000 persones en una població total de 12 milions d'habitants) que rebutgen la vacunació.[149-151] Els casos només afectaren els no vacunats, tots ells excepte un pertanyien a grups religiosos.

Durant el brot de 1978 el virus s'aïllà en la femta del 10-50% dels contactes escolars vacunats dels casos de poliomielitis, però tan en aquest brot com en el de 1992-93 gairebé no es va observar circulació del virus en la població general no pertanyent a les sectes religioses, i no va afectar a les 400.000 persones que es va suposar com a no vacunades en aquella població.[149-151] És probable que l'estreta relació existent entre els membres del grup religiós afavorís la difusió del virus salvatge entre ells i que la immunitat de grup, generada per la vacuna, protegís els no vacunats de la població general.

El risc estaria, doncs, vinculat a l'acumulació de susceptibles en estret contacte, per raons religioses o d'altre tipus. Els no vacunats distribuïts aleatòriament sembla que estan protegits per la immunitat de grup generada per la vacuna inactivada.[152]

A Finlàndia, país on s'utilitza la vacuna inactivada, es produí també un brot el 1984-85 amb 9 casos de poliomielitis paralítica produïda pel serogrup 3.[153] El virus circulà àmpliament, aïllant-se en el 25% dels preescolars vacu-

nats amb la vacuna inactivada. El brot es controlà vacunant massivament amb la vacuna oral. Hom creu que el brot fou com a conseqüència de la introducció d'una variant antigènica del serogrup 3 que eludia la neutralització pels anticossos neutralitzants i que el component 3 de la vacuna inactivada administrada aleshores en aquell país era de baixa potència immunitzant.[153]

La majoria d'experts consideren que, atesos els progressos actuals en l'eradicació global de la poliomielitis i els riscos de la vacuna oral, els països desenvolupats haurien de canviar a la vacuna inactivada de manera completa o amb una fase prèvia de pauta seqüèncial.[154,155] A més dels Estats Units, Itàlia ha pres recentment la decisió i altres països és probable que la prenguin properament. Els mateixos experts consideren que la vacunació oral ha de continuar en els països subdesenvolupats, objecte de la darrera fase de l'eradicació, d'acord amb les recomanacions de l'OMS. [154,155]

A l'Estat espanyol, la vacuna antipoliomielítica oral aconseguí l'eliminació de la poliomielitis salvatge a finals dels anys 80.[156] El darrer cas de poliomielitis salvatge ocorregué el 1989 i des d'aleshores s'han declarat només 3 casos de poliomielitis vacunal (aproximadament un cas per cada 1.400.000 primeres dosis administrades), la meitat aproximadament de la incidència declarada als Estats Units (1 cas per cada 750.000 primeres dosis administrades). [157]

Al nostre país, com a mitjana es declara un cas de poliomielitis vacunal cada 4 anys. Tot i extrapolant les taxes dels Estats Units, la incidència màxima seria d'1 cas cada 2 anys. [157]

Aquesta menor incidència, derivada del diferent volum de cohorts a vacunar en ambdós països, fa que l'impacte de la poliomielitis vacunal, en termes de xifres absolutes de casos, sigui menor a l'Estat espanyol que als Estats Units.

Si el problema és analitzat estrictament des del punt de vista sanitari, no sembla que aquest risc justifiqui tots els problemes logístics que comportaria el canvi, ni el major cost de la nova estratègia.

A més, a diferència dels Estats Units on el principal corrent migratori procedeix dels països de l'Amèrica Llatina on la poliomielitis ja ha estat eliminada, a l'Estat espanyol el principal corrent migratori procedeix de l'Àfrica, de països del nord d'Àfrica i també subsaharians, on la poliomielitis és endèmica i on es concentra el 80% dels casos declarats al món el 1999. A més, no es disposa de dades sobre l'estat vacunal dels diferents col·lectius de població immigrant, ni dels grups marginals que habiten al nostre país. Cal recordar que els darrers casos de poliomielitis clínica pel virus salvatge, declarats a l'Estat, foren en nens de l'ètnia gitana no vacunats. De fet, a Europa s'han produït diversos brots durant la dècada dels 80 i dels 90 en aquest col·lectiu ètnic. A Catalunya no s'han declarat casos de poliomielitis en els immigrants, però sí de xarampió, malaltia ja eliminada de la població autòctona, fet indicador que la situació vacunal en aquests col·lectius no és òptima.

Així doncs, atesa la transcendència del tema, el canvi de la vacuna oral a la inactivada hauria de fer-se a nivell estatal, de comú acord amb totes les comunitats autònomes de l'Estat, ja que són les competents en matèria de política vacunal.

El preu creixent de la vacuna oral i la disponibilitat de vacunes combinades que contenen la vacuna inactivada, la DTP i l'*Haemophillus influenza* tipus b, són factors que afavoreixen la decisió del canvi de vacuna. Si es decideix efectuar-lo abans de l'eradicació mundial, caldria acompanyar-lo de programes específics de vacunació dels grups de població marginal i dels immigrants. Així mateix, hauria de disposar-se de suficients dosis d vacuna oral en

reserva per al control del brots que poguessin produir-se com a conseqüència d'una eventual reintroducció del virus al nostre país.

Política vacunal després d'aconseguir l'eradicació

A mesura que s'acosta la data d'eradicació mundial de la poliomielitis, el debat se centra més en quan i com detenir la vacunació antipoliomielítica als països que utilitzen la vacuna oral quan hagi cessat, definitivament, la circulació del virus salvatge a nivell mundial.[158-165]

Hi ha tres opcions possibles: a) continuar vacunant amb la vacuna oral; b) canviar a la IPV de manera transitòria o indefinida, i c) interrompre la vacunació simultàniament a tots els països del món.[161] La primera opció no té sentit, ja que l'objectiu últim de tota estratègia d'eradicació és la interrupció de la intervenció amb la finalitat de recollir els beneficis econòmics de l'estratègia. La segona es considera complicada des del punt de vista logístic, i molt costosa. Fins fa poc, els experts de l'OMS, responsables del programa d'eradicació de la poliomielitis, eren favorables a la tercera opció. Es basaven en estudis efectuats a països lliures del poliovirus salvatge (Cuba, Hongria, Romania) que demostraren que després de les campanyes massives de vacunació la circulació del virus vacunal és molt limitada en el temps, i desapareix de manera definitiva a curt termini de la femta dels nens del país i no reapareix fins a la següent campanya de vacunació.

Els darrers dos anys han aparegut nombrosos articles a la literatura mèdica en els quals es qüestiona l'opció dels experts de l'OMS, per la possible persistència durant llargs periodes de temps, fins a deu anys, del virus vacunal en individus immunodeprimits, amb el consegüent perill de reversió del virus a la neurovirulència i la seva difusió en una població infantil que ja no estaria protegida perquè hauria estat interrompuda de manera definitiva la vacunació.[162-164]

Aquestes situacions es produeixen, bàsicament, en nens amb immunodeficiències primàries que afecten els limfòcits B.[162] A més, es desconeix quina és la situació en els nens malalts de sida vacunats amb la pòlio oral. El fet que en aquests malalts els limfòcits més afectats siguin els T, fa pensar que l'excreció prolongada del virus no sigui important en aquests col·lectius.[162]

Aquests autors suggereixen que calen més investigacions abans de decidir l'estratègia vacunal a seguir després d'aconseguir l'eradicació. [163-165] La utilització transitòria de la IPV en aquests països seria una bona opció, segons alguns autors.[166] De fet, un estudi recent efectuat a Oman, indica que la vacuna IPV administrada com a dosi suplementària als nou mesos d'edat és més immunogènica que la OPV per a tots els serotips, i especialment per al serotip 3 en els països subdesenvolupats.[167]

Un recent brot de poliomielitis ocorregut entre el 12 de juliol i el 18 de novembre de 2000 a la República Dominicana (19 paràlisis flàccides agudes declarades amb 6 casos confirmats al laboratori) i Haití (1 cas confirmat al laboratori) ha despertat gran preocupació entre els experts, ja que la poliomielitis salvatge estava eliminada del continent americà des de l'any 1991 i el virus identificat és un derivat poc comú del virus vacunal tipus 1, amb un 97% de similitud genètica amb aquest virus (normalment, els virus vacunals causants de poliomielitis presenten una similitud superior al 99,5% amb els virus dels que han derivat).[168,169] Sembla que el virus ha recuperat la neurovirulència i la transmissibilitat del virus salvatge. La diferència en la seqüència de nucleòtids suggereix que el virus s'ha replicat durant un període prolongat de temps en un individu immunodeficient, o bé ha circulat durant, com a mínim, 2 anys en una àrea amb baixos nivells de cobertura vacunal, fet que ha ocasionat els canvis en el virus original que han donat lloc a l'adquisició de les propietats del poliovirus salvatge.

Tots els casos de la República Dominicana van ocórrer en nens no vacunats (14) o inadequadament vacunats (5). S'han dut a terme campanyes massives de vacunació amb la vacuna antipòlio oral per tal d'incrementar, al màxim possible, la cobertura vacunal.

Un cas similar de circulació prolongada del virus vacunal en una àrea amb baixos nivells de cobertura vacunal ja havia estat descrit a Egipte.[170] En aquest país va circular, durant un període aproximat de 10 anys (1983-1993), un virus vacunal derivat del serotip 2 que s'associà amb més de 30 casos declarats de poliomielitis clínica. La cobertura vacunal era molt baixa en aquesta àrea i la circulació cessà quan s'incrementà la cobertura vacunal.

El punt fonamental per al control de la circulació dels virus derivats del virus vacunal és el mateix que el que se segueix per al control de la circulació del poliovirus salvatge: assolir i mantenir elevats nivells de cobertura vacunal. No s'ha trobat, encara, cap evidència de circulació prolongada del virus vacunal a les àrees amb elevats nivells de cobertura vacunal.

El brot ocorregut l'any 2000 a la República Dominicana i a Haití és un poderós recordatori que poden ocórrer brots de pòlio vacunal a àrees lliures de poliomielitis salvatge. També ho és que en aquestes àrees cal que es mantinguin elevats nivells de vacunació fins que s'aconsegueixi l'eradicació global de la poliomielitis.

En definitiva, el debat està obert i és probable que s'intensifiqui els propers anys. Les investigacions en curs, en nens immunodeprimits que presenten excreció prolongada del virus vacunal i en nens VIH+, vacunats amb la pòlio oral a l'Àfrica, sembla que contribuiran a aclarir el problema i a ajudar a la presa de decisions sobre la política vacunal que caldrà seguir després d'aconseguir l'eradicació del virus salvatge.

PERSPECTIVES PER A L'ELIMINACIÓ-ERADICACIÓ DEL XARAMPIÓ

El xarampió serà, amb tota probabilitat, la tercera malaltia infecciosa transmissible eradicada del món, després de la verola i de la poliomielitis.[171-174]

Com la verola, tot i que amb algunes diferències, el xarampió reuneix les condicions òptimes per ser eliminat d'una comunitat i país i, fins i tot, eradicat del món.[171-181] El reservori del virus és exclusivament humà (no hi ha reservoris humans). No hi ha formes clíniques inaparents. I es disposa d'una vacuna suficientment eficaç (95%) perquè, si l'estratègia vacunal és l'adequada (dues dosis vacunals) i la majoria de la població infantil és vacunada, pugui arribar a trencar-se la cadena epidemiològica i trencar la transmissió en una comunitat o país.[177-182] A més, la malaltia constitueix un important problema de salut pública (prop de 6 milions de morts l'any al món en l'època postvacunal i prop d'1 a l'actualitat) i és percebuda com a tal pels governs i per la població.[179,180]

Alguns països ja han aconseguit l'eliminació.[183] De tota manera, l'evidència disponible actualment indica que no és una tasca fàcil i que, en tot cas, requereix esforços importants per part de les autoritats sanitàries, que han de posar-se de manifest en un programa específic.[184-186]

De tota manera, la consecució de l'eradicació global de la malaltia encara està llunyana. De fet, atesos els baixos nivells de cobertura vacunal existents en alguns països subdesenvolupats d'Àfrica i Àsia, inferiors al 50%, l'Assemblea Mundial de la Salut encara no ha pres cap decisió al respecte.[187] Sí que ho han fet tres regions a l'OMS.[187] El 1994, l'Organització Panamericana de la Salut va prendre la decisió d'eliminar el xarampió de les Amèriques l'any

2000.[188] La Regió del Mediterrani Oriental adoptà, el 1997, la decisió d'eliminar aquesta malaltia en el seu territori l'any 2010.[189] La Regió europea decidí el 1998 fixar l'any 2007 com a data límit per eliminar el xarampió als països que la integren.[190]

Bases científiques per a l'eliminació del xarampió

Seguint les recomanacions dels experts i l'experiència del programa nord-americà, el programa d'eliminació del xarampió d'una determinada comunitat o país haurà de dur-se a terme d'acord amb les següents bases:[185,188,191-193]

1. Assolir i mantenir un elevat nivell d'immunitat de la població infantil mitjançant una elevada cobertura vacunal amb dues dosis de vacuna antixarampió.

Atesa l'elevada contagiositat del xarampió, l'establiment d'una barrera de protecció contra la difusió de la malaltia mitjançant elevats nivells d'immunitat en la població infantil és el component més important de l'estratègia d'eliminació del xarampió en un país o comunitat.[194,195]

En base a diferents models matemàtics, diversos autors han avançat que per eliminar la transmissió del xarampió cal aconseguir prevalences d'immunitat del 93 al 95% segons el model.[196-201] Aquests models preveuen que els individus immunes i els susceptibles es distribueixen uniformement a l'atzar en la població i que aquests nivells d'immunitat s'aconsegueixen vacunant els nens en edats anteriors a la mitjana de presentació dels casos de xarampió.[196-201]

Atès que l'eficàcia de la vacuna actual és inferior al 100% (al voltant del 95%), aquests nivells són difícilment assolibles amb l'estratègia d'una sola

dosi vacunal, tot i que les cobertures vacunals aconseguides siguin elevades.[176,196,202] Un problema addicional és que els susceptibles no acostumen a estar distribuïts a l'atzar, sinó que s'acumulen en determinats grups de població (per exemple, població urbana de baix nivell socioeconòmic).

Tot i que la validesa d'aquests models ha estat qüestionada (s'han produït brots en escoles on el 98 % dels nens havien estat vacunats correctament i on les prevalences d'immunitat eren superiors a les establertes pel model),[203,204] la majoria dels experts estan d'acord que per interrompre la transmissió i eliminar el xarampió d'una comunitat calen elevats nivells d'immunitat.[176]

Quan la incidència del xarampió es redueix substancialment com a conseqüència dels programes de vacunació, la immunitat de la població passa a ser principalment d'origen vacunal. Així, doncs, l'absència d'immunitat en un individu, grup o col·lectivitat és deguda o bé a l'absència de vacunació o bé a fallades en les vacunacions.

La consecució d'elevades cobertures vacunals redueix la proporció d'individus susceptibles per absència de vacunacions. Per a la reducció de la prevalença de susceptibles per fallades vacunals és fonamental l'adopció de l'estratègia de les dues dosis vacunals. Efectivament, hi ha dos tipus de fallades vacunals en la vacuna del xarampió: 1) la fallada primària o absència de seroconversió després de la primera dosi, i 2) la fallada vacunal secundària o pèrdua d'immunitat amb el temps, després d'una seroconversió positiva a la primera dosi.

La fallada vacunal primària s'ha relacionat amb la vacunació en edats massa precoces, quan els anticossos passius trasplacentaris encara estan presents, amb l'administració prèvia d'immunoglobulina, i amb problemes tècnics com

fallades en la cadena del fred, tot i que és probable que altres factors desconeguts juguin també un paper important.[205-206] De fet, entre el 2 i el 5% dels nens vacunats a l'edat apropiada i en condicions òptimes no seroconverteixen a la primera dosi de vacuna del xarampió.[205-207]

Els factors responsables de les fallades vacunals secundàries no han estat identificats definitivament, tot i que s'ha assenyalat que l'administració concurrent d'immunoglobulina amb la vacuna i la disminució de la probabilitat que es produeixi l'efecte "*booster*" en els vacunats, com a conseqüència de la menor circulació del virus salvatge quan els programes de vacunació comencen a ser efectius, podrien tenir un cert paper.[191-193,209] Sí que sembla clar que la pèrdua de la immunitat en els nens que han respost correctament a la primera dosi és molt poc freqüent.[210-214] En un recent metanàlisi dels estudis publicats sobre fallades vacunals secundàries, s'ha demostrat que la majoria dels brots de xarampió ocorreguts als Estats Units en nens vacunats, es deuen a fallades vacunals primàries.[215] El paper de les fallades vacunals secundàries en l'aparició dels brots de xarampió seria, doncs, irrellevant.[215]

Nombrosos estudis han demostrat que l'administració d'una segona dosi de vacuna del xarampió corregeix les fallades vacunals primàries en la majoria dels nens que no responen a la primera dosi, sempre que es mantingui un interval mínim d'un mes entre ambdues dosis.[206,210,216,217]

Els resultats d'estudis recents efectuats als Estats Units i el Canadà, han demostrat que la majoria dels seronegatius a la primera dosi que en reben una de segona, seroconverteixen.[207,210,217] Com que la prevalença de seronegatius a la primera dosi és relativament baixa (del 2 al 5 por 100 segons els estudis), la prevalença de seropositius després de la segona dosi s'acosta al 100%. Aquest seria el principal fonament científic de la necessitat de l'admi-

nistració de dues dosis de vacuna per a l'eliminació del xarampió. Altres avantatges de l'estratègia de les dues dosis vacunals són l'efecte *booster* produït per la segona dosi en els que ja havien seroconvertit després de la primera, i la primovacunació dels nens que no havien estat vacunats amb la primera dosi. Es tracta, doncs d'aconseguir elevades taxes de cobertura vacunal amb dues dosis.[207,210,211]

Per aconseguir elevades taxes de cobertura vacunal amb dues dosis de vacuna del xarampió s'han seguit dos tipus d'estratègies: una és l' *estratègia escandinava*, que consisteix en l'aplicació de dues dosis de triple víric, als 15 mesos la primera i als 4-6 anys o 11-12, la segona.[218-222] La decisió d'aplicar la segona dosi als 4-6 anys o als 11-12, s'ha pres en funció de les edats amb major incidència de la malaltia i dels aspectes logístics. Als Estats Units s'ha harmonitzat recentment l'edat d'aplicació de la vacuna triple víric als 4-6 anys.[223-225] L'altra és l'*estratègia de l'Organització Panamericana de la Salut (OPS)*, que consisteix en la vacunació massiva periòdica *(catch up)* a més a més de la vacunació sistemàtica d'acord el calendari vacunal, amb la finalitat de vacunar el major nombre de nens possible en un curt termini i, així, interrompre la transmissió.[188]

La primera estratègia és més lenta, però ha donat bons resultats en països com els escandinaus, que disposen de serveis d'assistència sanitària de qualitat que asseguren elevades cobertures vacunals. De fet, Finlàndia no té cap cas de xarampió autòcton des de l'any 1995.[226-228] La segona estratègia és més ràpida i està donant molt bons resultats als països d'Amèrica Llatina,[188] tot i que recentment també s'ha aplicat a Europa, concretament l'any 1994 a Anglaterra.[229,230]

Als Estats Units, l'aplicació de dues dosis vacunals i la consecució d'elevats nivells de cobertura vacunal sembla que estan donant bons resultats.[183,231] A finals de 1997 els pocs casos declarats eren causats per virus el genoma dels

quals indica que són diferents dels virus causants clàssicament dels brots de xarampió en aquell país i semblants als que circulen actualment a Europa, Àsia o el sud d'Àfrica.[232] Pot afirmar-se, doncs, que la transmissió del xarampió indígena als Estats Units ha estat interrompuda i que l'estratègia d'eliminació ha estat efectiva.[183,231] Han calgut, però, molt anys d'esforços per fer arribar la vacuna als grups de població marginada i als immigrants de les grans ciutats del país.[233] L'obligatorietat de presentar una prova d'haver patit el xarampió o d'haver rebut la vacuna per ingressar a les escoles i universitats ha estat, també, un factor fonamental.[234] Finalment, l'estratègia de les dues dosis vacunals adoptada l'any 1989 ha estat, també, molt important en la fase final de l'eliminació.[193]

2. *Vigilància epidemiològica*

Tots els experts estan d'acord que una activitat molt important del programa d'eliminació del xarampió és la vigilància epidemiològica agressiva de la malaltia. Com més baix sigui el nombre de casos, més intensa ha de ser la vigilància epidemiològica.[189,235]

Per detectar els casos de xarampió s'han utilitzat dos tipus de sistemes de vigilància: passiva i activa.[236]

La vigilància passiva és la que es realitza mitjançant el sistema de malalties de declaració obligatòria. Aquest sistema, clàssicament, ha tingut moltes deficiències, tan quantitatives (els casos declarats són molt inferiors als reals), com qualitatives (exantemes no xarampionosos s'han inclòs en la declaració).

Per augmentar l'eficàcia del sistema de declaració és important informar amb precisió els metges assistencials sobre els circuits de la declaració, i motivar-los a declarar els casos que diagnostiquen, destacant la importància del seu paper en el programa d'eliminació del xarampió.

Alguns països, per tenir un millor coneixement de la incidència de la malaltia han establert una xarxa de metges sentinella distribuïts per tot el país.[235] Aquest sistema no és vàlid quan la incidència de la malaltia és baixa.

Quan el nombre de casos ja sigui reduït, cal que la declaració deixi de ser numèrica per passar a ser nominal. També cal efectuar la confirmació analítica del casos, utilitzant mostres de sang o de saliva.[237-239] Així poden efectuar-se estudis epidemiològics sobre la distribució per edat, sexe, etc., dels casos; la qual cosa és molt important per a la vigilància epidemiològica de la malaltia i per a l'elecció de les estratègies vacunals que cal aplicar.

A més de la vigilància epidemiològica passiva, als Estats Units, molts estats han establert un sistema de *vigilància epidemiològica* activa, mitjançant trucades telefòniques periòdiques, generalment setmanals, des dels departament locals de salut als metges assistencials, interrogant-los sobre els possibles casos de malalties compatibles amb el xarampió que hagin pogut veure la setmana anterior. El sistema també inclou el contacte telefònic (o visites periòdiques) amb guarderies, escoles, centres d'assistència primària, hospitals, etc., per investigar si s'han produït casos.[240]

3. Resposta immediata enfront de l'aparició d'un cas o brot

Quan els programes d'eliminació estan en fase avançada i el nombre de casos és baix, cal efectuar l'enquesta epidemiològica de tots els casos declarats en les 24 hores següents a la declaració. L'enquesta inclou la confirmació clínica i serològica del cas (però les actuacions no han d'esperar aquesta última confirmació), la identificació de la població en risc de contraure la malaltia (contactes que no hagin rebut dues dosis o que no hagin patit la malaltia) i la vacunació dels membres d'aquesta població de més de 9 mesos d'edat en els 3 dies següents a l'exposició del cas index.[193,240]

Quan el cas declarat assisteix a una guarderia o escola, cal excloure de la institució i de les del voltant tot els nens susceptibles no vacunats, sigui quin sigui el motiu. La exclusió durarà fins que puguin presentar una prova d'immunitat (vacunació) o fins que el risc de contagi hagi desaparegut (almenys 2 setmanes després de l'inici de l'últim cas de malaltia).

L'ACIP dels CDC dels Estats Units ha recomanat que, en cas de brot, en una institució tancada (especialment si es tracta d'un institut o escola secundària) es realitzi la revacunació de tots els contactes que no hagin rebut 2 dosis de vacuna després dels 12 mesos d'edat. Les autoritats sanitàries han de delimitar una zona de risc de contagi i limitar la revacunació a les persones d'aquella àrea.[193]

L'eliminació del xarampió de Catalunya l'any 2000

A Catalunya, la vacuna triple vírica (xarampió, rubèola i parotiditis) va ser introduïda el 1981 en el calendari de vacunes sistemàtiques.[241]

Anteriorment ja estaven disponibles la vacuna antixarampió simple i la de la rubèola. La primera s'aplicava als 12 mesos d'edat i la segona a les nenes d'11-12 anys a l'escola, però en ambdues vacunes les cobertures vacunals foren molt baixes pels importants efectes secundaris ocasionats per la vacuna antixarampió de primera generació, i per motius logístics en el cas de la vacuna de la rubèola.[241]

Contràriament, la vacuna triple vírica va tenir una gran acceptació des del primer moment, ja que tan els pediatres com la població consideraren que es tractava d'una nova vacuna.[241]

Malgrat tot, l'impacte de la vacuna triple vírica sobre l'epidemiologia del xarampió, la rubèola i la parotiditis no s'evidencià fins l'any 1986.

El 1988 s'introduí la segona dosi de vacuna triple vírica als 11 anys, estratègia que va ser seguida, posteriorment, per les altres comunitats autònomes de l'Estat espanyol.[242]

Aquest mateix any, 1988, es posà en marxa el programa d'eliminació del xarampió de Catalunya per a l'any 2000. Aquest programa va ser dissenyat d'acord amb les bases científiques exposades a l'apartat anterior.[242]

El 1997, transcorreguts 9 anys del llançament del programa d'eliminació del xarampió de Catalunya, es procedí a avaluar la situació i analitzar les perspectives per assolir l'objectiu fixat d'eliminació per a l'any 2000.

Durant els 10 primers anys del programa es produí un descens important en la incidència del xarampió a Catalunya (5.489 casos declarats el 1986 i només 63 el 1997). Les elevades cobertures vacunals assolides amb les dues dosis de vacuna triple vírica (15 mesos i 11 anys) donaren els seus fruits, i es produí un increment important de la prevalença d'anticossos antixarampió en tots els grups d'edat.[243-246]

En el seminari *L'eliminació del xarampió a Catalunya. Situació actual i perspectives futures,* realitzat el mes de novembre de 1997 a Barcelona, i en el qual hi participaren especialistes d'Anglaterra i dels Estats Units (del CDC i de l'Organització Panamericana de la Salut), s'arribà a la conclusió que els baixos nivells d'incidència d'aquesta malaltia assolits a Catalunya –els més baixos de la història- i els resultats de les enquestes de seroprevalença d'anticossos antixarampió a la població infantil, feien que l'eliminació del xarampió de Catalunya, l'any 2000, fos un objectiu perfectament assolible, a diferència del que succeïa en altres països d'Europa. Els experts consideraren que es podria mantenir l'objectiu fixat en el *Pla de Salut de Catalunya,* sense haver d'ajornar-

lo fins a l'any 2007, com havia fet l'OMS-Europa.[250] Sí que consideraren necessari, malgrat tot, realitzar un esforç addicional durant els anys 1998 al 2000 per aconseguir-ho.

Per aconseguir l'eliminació del xarampió autòcton de Catalunya el 31 de desembre de 2000, el Departament de Sanitat i Seguretat Social va decidir, el desembre de 1997, reforçar l'actuació del programa, iniciat l'any 1989, incorporant les recomanacions dels experts assistents al seminari que va tenir lloc el novembre de 1997.[249-253] Per tant, es posà en marxa una nova estratègia vacunal amb la finalitat de cobrir el buit d'immunitat del 5% existent en la població escolar, es potencià la vigilància epidemiològica, establint la confirmació analítica de tots els casos declarats, i s'establiren protocols de control dels possibles casos que apareguessin a col·legis i guarderies. Totes aquestes activitats van ser consensuades amb la Societat Catalana de Pediatria.

1. Posada en marxa d'una nova estratègia vacunal

Les enquestes seroepidemiològiques havien posat de manifest la existència d'un buit d'immunitat (aproximadament un 5% de susceptibilitat) en els nens menors de 13 anys. A partir dels 13 anys, la prevalença d'anticossos es trobava ja per sobre dels nivells teòrics necessaris per assolir l'eliminació del xarampió, establerts en els models matemàtics (93-95%). Per cobrir el buit d'immunitat existent en els nens menors de 13 anys es decidí: a) avançar la 2a dosi de vacuna triple vírica en el calendari vacunal als 4 anys d'edat, i b) administrar una segona dosi de vacuna triple vírica –durant els anys 1998 i 1999 als nens que el 1998 tenien entre 5 i 10 anys; els que tenien entre 15 mesos i 3 anys ja la rebien com a vacuna sistemàtica quan feien els 4 anys, i els d'11 ja l'havien rebut a l'escola abans de 1998. Aquesta dosi administrada a l'escola, fora del calendari vacunal, d'una sola vegada, tenia la finalitat de cobrir el buit d'immunitat existent en aquest grup d'edat.

Mitjançant aquestes estratègies, l'any 2000 la majoria dels nens en edat escolar haurien rebut dues dosis de vacuna triple vírica.

Per garantir que fins a l'any 2000 tots els nens i joves de Catalunya hagin rebut les dues dosis de vacuna triple vírica, s'acordà dur a terme programes específics de vacunació per als fills d'immigrants no vacunats amb les dosis de vacuna triple vírica.

2. Intensificació de la vigilància epidemiològica

En aquesta darrera etapa del programa d'eliminació del xarampió es considerà fonamental la confirmació microbiològica de tots els casos declarats nominalment, ja que només així es pot tenir un coneixement exacte de la incidència real de la malaltia.

Es va establir l'anàlisi dels anticossos IgM específics en sèrum en tots els casos esporàdics declarats. Els positius a l'anàlisi es considerarien casos confirmats. Per als casos associats s'establí la confirmació microbiològica de, com a mínim, un cas de la cadena.

3. Resposta agressiva davant l'aparició d'un cas o brot.

. Per garantir el control del brot i trencar la cadena epidemiològica, s'acordà vacunar a tots els contactes familiars, de la guarderia, escola, universitat o lloc de treball, dels casos confirmats que haguessin nascut després de 1978. La vacunació s'hauria de dur a terme sense cap investigació prèvia dels antecedents vacunals o d'haver patit la malaltia, ja que es retardaria excessivament el control del brot,[253] tot i que, evidentment, si algun contacte documenta haver rebut dues dosis de vacuna no caldrà vacunar-lo.

Aquest canvis, introduïts l'any 1998 han donat els seus fruits. L'any 1999 només es van confirmar 18 casos de xarampió (12 autòctons i 6 importats).

El darrer cas autòcton es declarà la setmana 25 d'aquest any. L'any 2000 els casos confirmats han estat només 5. D'aquests, 4 eren casos importats. El cinquè cas afectà un ciutadà de Barcelona resident a Ciutat Vella, en una àrea amb elevada concentració d'immigrants paquistanesos i magribins. Aquest cas ha estat classificat com a autòcton, però dubtós, ja que no es pot descartar que es tracti d'un cas importat contagiat a partir d'un cas no declarat ocorregut en el col·lectiu d'inmigrants. S'està pendent dels resultalts del genotipus del virus aïllat de l'orina per a la seva classificació definitiva.[255,256]

Així doncs, es pot afirmar que les intervencions posades en marxa l'any 1988 i reforçades l'any 1998 per aconseguir l'eliminació del xarampió de Catalunya el 31 de desembre de l'any 2000, d'acord amb els objectius fixats al Pla de salut de Catalunya, han donat el seu fruit i la transmissió del xarampió autòcton ha quedat interrompuda a casa nostra. De fet, Catalunya ha estat la primera comunitat autònoma d'Espanya i la primera regió del sud d'Europa a aconseguir l'eliminació del xarampió autòcton.

Es tracta, evidentment, d'un èxit important del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat, al que sens dubte ha contribuït el suport rebut per part de la Societat Catalana de Pediatria en la planificació i execució de les activitats del programa.

Cal esperar que l'experiència assolida a Catalunya sigui d'utilitat per a altres comunitats autònomes de l'Estat espanyol i altres parts del sud d'Europa i que contribueixi perquè, a mig termini, es pugui aconseguir l'eliminació del xarampió d'Europa i més endavant l'eradicació global de la malaltia.[254]

Moltes gràcies.

BIBLIOGRAFIA

1. Mac Keown T. The role of Medicine. Oxford, Balckwell 1979.
2. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century JAMA 1999; 581: 61-66.
3. Salleras L editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona. Masson 1998.
4. Plotkin SL, Plotkin SA. A Short History of Vaccination in Plotkin SA. Orenstein WA, eds Philadelphia. WB Saunders Company, 1999; pp 1-12.
5. Berkelman RL, Hugues JM. The conquest of infectious diseases: Who are we Kidding. Ann Intern Med 1993; 119: 426-428.
6. Lederberg J. Infectious disease. A threat to global health and security JAMA 1996; 176: 417-419.
7. Gestal Otero J, Figueiras Guzman A, Montes Martínez A. Enfermedades infecciosas emergentes. Med Clin (Barc) 1997; 109: 553-561.
8. CDC. Addressing Emerging Infectious diseases. Threats to health: A Prevention Strategy for the United States. Atlanta Ga: U.S. Departament of Health and Human Services 1994.
9. Hughes JM, La Montagne JR. Emerging infectious disease. J Infect Dis 1994; 170: 265-271.
10. Institute of Medicine Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States, Washington, DC. National Academy Press; 1992.
11. Mc Dade JE, Hughes JM. New and Emerging Infectious Diseases in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Editors Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; pp 118-183.
12. Mc. Kinney JD, Jacobs WR, Bloom B. Persisting Problems in Tuberculosis in Krause RM editors. Emerging Infection San Diego Academic Press, 1998, pp 51-146.
13. Dittmann S, Wharton M, Votek C, Ciotti M, Galazka A. Succesful Control of Epidemic Diphttheria in the States of the Former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons Learned J Infect Dis 2000; 181 (suppl. 1): S10-S23.
14. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Estevez K. Yellow Fever: A decade of reemergence. JAMA 1996, 276: 1157-1162
15. Holmes BC, Bartley LM, Garnett GP. The Emergence of Dengue: Past Present and Future. A:Krause RM. Emerging Infections, San Diego, Academic Press 1998; pp 301-325.

16. Dennis DT. Plague in India Lessons for public health everywhere BMJ 1994; 309: 893-894.

17. Day KP. Malaria: A Global Threat in Krause RM. Emerging Infections, San Diego, Academic Press 1998; pp 463-497.

18. Offit PA, Clark HF. Rotavirus in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; pp 1696-1703.

19. Murphy FA., Peters CJ. Ebola Virus: Where Does it Comee from and Where Is It Going? .A:Krause R.M. Emerging Infections, San Diego, Academic Press 1998; pp 375-409.

20. Yu VL. Legionella pneumophila (Legionnaires disease) in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 2434-2435.

21. Nathanson N, Nichol ST. Korean Hemorragic Fever and Hantavirus Pulmonary Syndrome: Two Examples of Emerging Hantaviral Diseases. A:Krause RM editor Emerging Infections, San Diego, Academic Press 1998; pp 365-373.

22. Blaser MJ. Campylobacter Jejuni and Related Species in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 2276-2285.

23. Whittman TS, Mc Graw EA, Reid SD. Pathogenic Escherichia coli 0157:H7: A Model for Emerging Infectious Diseases in Krause RM editor Emerging Infections, San Diego, Academic press, 1998; pp 163-184.

24. Steere AC. Borrelia Burgdorferi Lyme disease) in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 2505-2518.

25. QuinTC, Fauci AS. The AIDS Epidemic: Demographic Aspects, Population Biology, and Virus Evolution in Krause RM. editor Emerging Infections, San Diego, Academic Press 1998; pp 327-364.

26. Blaser MJ. Helicobacter pylori and Related Organisms in Mandell GL, Bennett JR, Dolin R editors. Principles and Practice of Infection Diseases, Philadelphia, Churchill Livingston 2000; pp 2285-2293.

27. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E Virus in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 1958-1970.

28. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 1736-1759.

29. Rubin EJ, Waldor MK, Mekalavnos JJ. Mobile Genetic Elements and the Evaluation of New Epidemic strains of vibrio cholerae in Krause RM editor. Emerging Infections San Diego Academic Press 1998, 147-162.

30. Hope J. Transmissible Spongiforme Encephalitis of Man and Animals. A:Krause RM. Emerging Infections San Diego Academic Press 1998; pp 447-461.

31. Graham DY. Evolution of conceps regarding helicobacter pylory: from a cause of gastritis to a public health problem (editorial). Gastroenterol. 1994; 4: 469-472.

32. Szmuness W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association Prog Med Virol 1978; 24; 40.

33. Simonetti RG, Camma G, Fiorello F, Cottone M, Rapicetta M, Marino et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Intern Med 1992; 116: 97-102.

34. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB et al. Epidemiologic evidence showing that Human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 958-964.

35. Cohen JI, Epstein-Barr. Virus infection. N Engl J Med 2000; 343: 481-492.

36. Straus SE. Human Herpesvirus Type 8 (Kaposi's Sarcoma Associated Herpesvirus) in Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 1618- 1621.

37. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronay heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 983-986.

38. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux W, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Relation of Helicobacter pylory infection and coronary hearth disease. Br Heart J 1994; 91: 437-439.

39. Nieto FJ. Infections and attherosclerosis: new clues from an old hypothesis. Am J Epidemiol 1998; 148: 937-948.

40. Nieto FJ. Infecciones y arteriosclerosis: ¿ciencia o ficción? Gac Sanit 2000; 14: 185-188.

41. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 de septiembre de 1999. Boletín Epidemiológico Semanal 1997; 7: 135-162.

42. Rey R, Ausina V, Casal M, Cayla J, Dr March P, Moreno S et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. Med Clin (Barc) 1995; 105: 703-707.

43. Informe del brote de neumonía por Legionella de Alcalá de Henares, abril 1997. Boletín epidemiológico semanal 1997; 5: 133-144.

44. Mateo S. La enfermedad meningocócica en España 1990-1997. Cambio del patrón epidemiológico. Rev Esp Salud Pub 2000; 74: 387-396.

45. Bosch X. Newspaper aportations blame in Spanish hepatitis C scandal. Lancet 2000; 335: 818.

46. Noah N, O'Mahony M editors. Communicable Disease Epidemiology and Control. London, John Wiley and Son Ltd 1998.

47. Chin J editor Control of communicable Diseases Manual 17th Edition Washington, American Public Health Association 2000.

48. Dowdle WR, Hopkins DR eds. The Eradication of Infectious Diseases. New York, Wiley 1998.

49. Farjas P, Aboal JL, Zubizarreta R, Hervada J, Malvar A, González J et al. Análisis de la gestión de la campaña de vacunación 1996-1997 frente al meningococo C en Galicia. Gac Sanit 1997; 11: 240-249.

50. Sáenz González MC, González Celador R. Infección por enterovirus. Poliomielitis, hepatitis A y hepatitis E. En Piédrola Gil G, Del Rey Calero J, Domínguez Carmona M et al editores. Medicina Preventiva y Salud Pública. 9ª edición. Barcelona, Masson-Salvat 1991; 451-472.

51. Fenner F, Henderson DA, Arita, Jezek Z, Ladnyi LO. Smallpox and Its Eradication Geneva: World Health Organization; 1988.

52. Joklik W. The remaining smallpox virus stocks are to valuable to be destroyed Scientist 1996; 10: 11.

53. Stuart-Harris C, Werzern KA, Chamberlain EC editors. Can infectious diseases be eradicated? A report on the international Conference on the Eradication of Infectious Diseases. Rev Infect Dis 1982; 4: 913-984.

54. Hinman A. Eradication of vaccine- preventable diseases. Ann Rev Public Health 1999; 20: 211-219.

55. Wehrle PF, Wilkins J. Immunizing Agents: Potential for controlling or Eradicating Infectious Diseases. Ann Rev Public Health, 1981; 2: 363-395.

56. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. Bull WHO 1998; 76 (suppl 2): 22-26.

57. Henderson DA. Eradication: lessons from the past, Bull WHO 1998; 76 (suppl. 2): 17-22.

58. Aylward RB, Hull HF, Colhi SL, Sutter RW, Olive JM, Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. Bull WHO 2000; 78: 285-297.

59. Aylward B, Henwessey KA, Zagaria N, Olive JM, Colhi S. When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned. Am J Public Health 2000; 90: 1515-1520.

60. Fenner F. Candidate viral diseases for elimination or eradication. Bull WHO 1998; 76 (suppl. 2): 68-70.

61. Cohen ML. Candidate bacterial conditions for elimination or eradication Bull WHO 1998; 76 (suppl. 2): 61-63.

62. Melgaard B, Creese A, Aylward B, Olive JM, Maher C, Okwo-Bele JM, Lee JW. Disease eradication and health systems development Bull Who 1998; 76 (suppl. 2): 26-32.

63. Henderson DA, Moss B. Smallpox and Vaccinia in Plotkin SA, Orenstein WA editors. Vaccines. Third Edition Philadelphia. W.B. Saunders Company 2000; pp 74-97.

64. Barquet N, Domingo P, Smallpox. The triumph over the most terrible of the ministers of death. Ann Intern Med 1997; 127: 635-642.

65. Piquillem F. La vacuna en España o cartas familiares sobre esta nueva inoculación escritas a la señora xx. Barcelona. Por Sierra y Oliver Martí 1801.

66. WHO. Declaration of global eradication of smallpox. Weekly Epidemiol Rec 1980; 55: 145-152.

67. Dumbell K. What should be done about smallpox virus? Lancet 1987; 2: 957-958.

68. Breman JG, Henderson DA. Poxvirus Dilemmas. Monkeypox, Small pox and Biologic Terrorism. NEJM 1998; 339: 556-559.

69. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. Science 1999; 283: 1279-1282.

70. Kortepeter MG and Parker GW. Potentital Biological Weapons Threats. Emerg Infect Dis 1999; 5: 523-527.

71. Rossell PK. Vaccines in Civilian Defense Against Bio-terrorism. Emerg Infect Dis 1999; 5: 531-533.

72. O' Toole T. Smallpox: An Attack Scenaris. Emerg Infect Dis 1999; 5: 540-546.

73. Bardi S. Aftermath of Hypothetical Smallpox Disaster. Emerg Infect Dis 1999; 5: 547-551.

74. Who sets date to destroy smallpox stocks? Public Health Rep 1996; 111: 388.

75. Smallpox eradication. Destruction of variola virus stock. Weekly Epidemiol Rev 1999; 24: 1888-191.

76. Jezek Z, Arita I, Mutombo M et al. Four generations of probably person to person transmission of human Chickenpox? Am J Epidemiol 1986; 123: 1004-1012.

77. Human Monkeypox- Kasai Oriental Democratic Republic Congo, February 1996-October 1997 MMWR 1997; 46: 1168-1171.

78. De Quadros CA. Global Eradication of Poliomyelitis and Measles: Another Quiet Revolution Ann Intern Med 1997; 127: 156-158.

79. Bart KJ, Foulds J, Patriarca P. Global eradication of poliomyelitis: benefit-cost analysis, Bull WHO 1996; 74: 35-45.

80. Ogra PL. Poliomyelitis as a pardigm for investiment in and success of vaccination programs. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18; 10-15.

81. World Health Assembly. Global Eradication of Poliomyelitis by the year 2000. Geneva, Weekly Epidemiol Rec 1988; 63:161-164.

82. Dowdle WR, Birminghan ME. The Biologic Principles of Poliovirus Eradication. J Infect Dis 1997; 175 (suppl 1): 286-292.

83. Howe HA, Bodian D. Poliomyelitis in the chimpanzee. Bull Hopkins Hosp 1941; 69: 149-81.

84. Allmond W Jr, Froeschle JE, Gilloud NB. Paralytic poliomyelitis in large laboratory primates. Am J Epidemiol 1967; 85: 229-239.

85. Sabin AB. Behavior of chimpanzee-avirulent poliomyelitis viruses in experimentally infected human volunteers. Am J Med Sci 1955; 230: 1-8.

86. Tutin Ceg, Fernández M. Nationwide census of gorilla (*Gorilla g. gorilla*) and chimpanzee (*Pant t. troglodytes*) populations in Gabon. Am J Primatol 1984; 6: 313-336.

87. Hull PP, Dowdle WR. Poliovirus surveillance: building the global laboratory network 1997; 175 (suppl 1): 113-116.

88. Global laboratory network for poliomyelitis eradication 1997-1999 Development and expanding contributions, Weekly Epidemiol Rec 2000; 9: 70-75.

89. Progress towards Global poliomyelitis eradication, 1999 Weekly epidemiol Rec 2000; 17: 134-143

90. Ren RB, Constantini E, Gorgacaz EJ, Lee JJ, Racaniello VR. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: A new model for poliomyelitis. Cell 1990; 63: 353-362.

91. Koike S, Taya C, Kurata T et al. Transgenic mice susceptible to poliovirus. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 951-955.

92. World Health Organization. Maintenance and distribution of transgenic mice susceptible to human viruses: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1993; 71: 497-502.

93. Melnick JL. Enteroviruses: polioviruses, coxsackie viruses, echoviruses, and newer enteroviruses. A:Fields BN. Knipe DM, Chanock RM et al, eds. Fields virology. 2nd ed Vol 1. New York: Raven Press, 1990: 549-605.

94. Lennette EH. Problems in the viral diagnostic laboratory with respect to poliomyelitis. In. Poliomyelitis: papers and discussions presented at the Fourth International Poliomyelitis Conference. Philadelphia: JB Lippincott, 1958: 377-386.

95. Alexander JP Jr, Gary HE Jr, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis: surveillance: a review of the literature. J. Infect Dis 1997; 175 (suppl I): 176-182.

96. Hara M, Saito Y, Komatsu T et al. Antigenic analysis of polioviruses isolated from a child with agammaglobulinemia and paralytic poliomyelitis after Sabin vaccine administration. Microbiol Immunol 1981; 25: 905-13.

97. Nkowane BM, Wassilak SGF, Orenstein WA et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis. United States: 1973 through 1984. Jama 1987; 257: 1335-1340.

98. Wyatt HW.- Poliomyelitis in hypogammaglobulinemies. J Infect Dis 1973; 128: 802-6.

99. Chang TW, Weinstein L, MAcmahon HE. Paralytic poliomyelitis in a child with hypogammaglobulinemia: probable implication of type 1 vaccine strain. Pediatrics 1996; 37: 630-636.

100. CDC. Prolonged Poliovirus Excretion in an Immunodeficien Person with Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis. Weekly Epidem Rec 1997; 46: 641-643

101. Casey AE. Observations on a epidemic of poliomyelitis. Science 1942; 95: 359-360.

102. Ghendon Y, Robertson SE. Interrupting the transmission of wild polioviruses with vaccines: immunologic considerations. Bull WHO 1994; 72: 973-983.

103. Sutter R, Cochi SL, Melnick JL. Live Attenuated Poliovirus Vaccines in Plotkin SA, Orenstein WA eds. Vaccines, Third Edition. Philadelphia WB Saunders Company 1999 364-368.

104. Plotkin SA, Murdin AD, Vidor E. Inactivated Polio Vaccine in Plotkin SA, Orenstein WA eds Vaccines, Third Edition, Philadelphia WB Saunders Company 1999 345-363.

105. Soto N, Lutwick LI. Poliovirus inmunizations. What Goes Around, Comes Around, Infectious Disease Clinics of North America 1999; 13: 265-278.

106. Murdin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. Vaccine 1996; 14: 735-746.

107. Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-Term. Immunity to Poliovirus in Children Immunized with live Attenuated and Enhanced-Potency Inactivated Trivalent Poliovirus Vaccines. J.Infect Dis. 1993; 168: 452-454.

108. Mc Bean AM, Thoms ML, Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines Am J Epidemiol 1998; 128: 615-628.

109. Simoes EAF, John H. The antibody response of seronegative infants to inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency J. Biol. Stand. 1986; 14: 127-131.

110. Nishio O, Sumi J, Sokae K, Ishihara Y, Isomura S and Inouye S Fecal Ig A Antibody Responses after Oral Poliovirus Vaccination in Infants and Elder Children. Microbiol. Immunol. 1990; 34: 683-689.

111. Onorato IM, Modlin JF, Mc Bean A, Thoms ML, Losonsky GA and Bernier RH Mucosal Immunity Induced by Enhanced-Potency Inactivated and Oral Polio Vaccines. J Infect Dis 1991; 163: 1-6.

112. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, Meskievitz CK and Patriarca PA. Humoral and Mucosal Immunity in Infants Induced by Three Secuencial Inactivated Poliovirus Vaccine-Live Attenuated Oral Poliovirus Vaccine Immunization Schedulles. J Infect Dis 1997; 175 (supp 1) 228-234.

113. Richardson G, Linkins RW, Eames MA, Wood DJ, Campbell PJ, Ankers E et al Immunogenicity of oral poliovirus vaccine administered in mass campaings versus routine immunization programmes. Bull WHO 1995; 73: 769-777.

114. Sabin AB. Strategies for Elimination of Poliomyelitis in Different Parts of the world with the use of Oral Poliovirus Vaccine. Rev Infect Dis 1984; 6 (suppl 2): 391-396.

115. Sabin AB. Oral Poliovirus Vaccine: History of Its development and Use and Current Challenge to Eliminate Poliomyelitis from the world. J Infect Dis. 1985; 151: 420-436.

116. Hinman AR, Foege WH, de Quadros CA, Patriarca PA, Orenstein WA, Brink EW. The case for global eradication of poliomyelitis Bull WHO 1987; 65: 835-840.

117. Wright PF, Kim-Farley RJ, de Quadros CA, Robertson JE, Scott RMC, Ward NA et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000 NEJM 1991; 325: 1774-1779.

118. Hull HF, de Quadros C, Bilous J, Oblapenko G, Andrus J, Astanian R et al. Perspectives from the global poliomyelitis eradication iniciative. Bull WHO 1996; 76 (suppl 2) 42-46.

119. Chander J, Subrahmanyan S. Mass Polio Vaccination Eradication by 2000 is a realistic goal. BMJ 1996; 312: 1178-1179.

120. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Imunization. Field guide for supplementary activities aimed at achieving eradication, 1996 Revision, World Health Organization, Geneva 1997.

121. Hull HF, Birminghan ME, Melgard B., LEF J.W. Progress Towards Global Polio Eradication. J Infect Dis 1997; 175 (suppl 1) 4-9.

122. De Quadros CA, Andrus JK, Olive JM, Guerra de Macedo C, Henderson BA. Polio eradication from the Western Hemisphere. Ann Rev Public Health 1982; 13: 239-252.

123. Robbins FC, de Quadros CA, Certification of the Eradication of Indigenenous Transmission of Wild Poliovirus in the Americas. J Infect Dis 1997; 175 (suppl 1): 281-285.

124. De Quadros CA, Olive JM, da Silveira CM, Andrus JK, Carrasco PA. Erradicación de la poliomielitis en las Americas en Salleras L editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona, Masson 1998; 677-681.

125. Kim-Farley RJ, Bart KJ, Schonberger LB et al. Poliomyelitis in the USA: virtual elimination of disease caused by wild virus. Lancet 1984; 2: 1315-1317.

126. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin Infect Dis 1992; 14: 568-579.

127. CDC. Paralitic Poliomyelitis United States 1980-1994. MMWR 1997; 46: 79-82.

128. CDC. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1997; 46 (No. RR-3)

129. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Poliomyelitis prevention: recommendations for use of inactivated and live oral poliovirus vaccines. Pediatrics 1997; 99: 300-305.

130. Prevots DR, Strebel PM. Poliomyelitis prevention in the United States: new recommendations for routine childhood vaccination place greater reliance on inactivated poliovirus vaccine. Pediatric Annals 1997; 26: 378-383.

131. Ramsay ME, Begg WT, Gandhi J, Brown D. Antibody response and viral excretion after live polio vaccine or a combined schedule of live and inactivated polio vaccines. Pediatr Infect Dis J. 1994; 13: 1117-1121.

132. CDC. Certification of poliomyelitis elimination – the Americas, 1994. MMWR 1994; 43: 720-722.

133. Paradiso PR. The future of polio immunization in the United States: Are we ready for change? Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 645-649.

134. Judelsohn R. Changing the U.S. Polio immunization schedule would be bad public health policy. Pediatrics 1996; 98: 115-116.

135. Katz SL. Polio vaccine policy-time for a change. Pediatrics 1996; 98: 116-117.

136. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Poliomyelitis prevention: revised recommendations for use of inactivated and live oral poliovirus vaccines. Pediatrics 1999; 103: 171-172.

137. CDC. Recommended childhood immunization schedule –United States, 1999. MMWR 1999; 48: 12-16.

138. CDC. Notice to readers. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. MMWR 1999; 48: 590.

139. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of poliomyelitis: recommendations for use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. Pediatrics 1999; 104: 1404-1406.

140. CDC. Poliomyelitis Prevention in the United States Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49 (RR-5): 1-22.

141. CDC. Impact of the sequential IPV/OPV schedule on vaccination coverage levels - United States, 1997. MMWR 1998; 47: 1017-1019.

142. CDC. National vaccination coverage levels among children aged 19-35 months. United States 1998. MMWR 1999; 48: 829-830.

143. CDC. Recommended childhood immunization schedule. United States 2000. MMWR 2000; 49: 35-38.

144. Ogra PL, Karzon DT.Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. Progress in Medical Virology 1971; 13: 156-193.

145. Ghendon YZ, Sanakoyeva II. Comparison of the resistance of the intestinal tract to poliomyelitis virus (Sabin's strains) in persons after naturally and experimentally acquired immunity. Acta Virologica, 1961, 5: 265-273.

146. Henry JL, A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine. Journal of Hygiene, 1996, 64: 105-120.

147. Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, Thoms ML, Losonsky GA, Bernier RM. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. Journal of Infectious Diseases, 1991, 163: 1-6.

148. Aylward RB, Porta D, Fiore L, Ridolfi B, Chierchini P, Forastiere FU In immunizad Gypsy Population and Implications for the Eradication of Poliomyelitis in Europe. J Infect Dis 1997; 175 (suppl 1): 86-88.

149. Schaap GJP, Bijkerk H, Coutinho RA, Kapsenberger JC, and Wezel AL. Thes pread of wild poliovirus in the well-vaccinated Netherlands in connection with the 1978 epidemic. Prog Med Virol 1984; 29: 134-140.

150. Hovi T, Cantell K, Huovilainen A, Kinnunen E, Kuponen T, Lapinleimu K et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland: widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. Lancet 1986; 1: 1427-1432.

151. Conyn Van Spaendonck MAE, Oostvogel PM, van Loon AM, van Wijugaarden JK and Kromhout D. Circulation of Poliovirus during the Poliomyelitis Outbreak in the Netherlands in 1992-1993. Am J Epidemiol 1996; 143: 929-935.

152. Patriarca PA, Sutter RW, Oostvogel PM. Outbreaks of paralytic poliomyelitis, 1976-1995. J Infect Dis 1997; 175 (suppl 1): S165-S172.

153. Oostvogel PM, van Wjingaarden JK, van der Avoort HGAM, Mulders MN, van Spaendonck MAEC, Rumke MC. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-1993. Lancet 1994; 344: 665-670.

154. Plotkin SA. Developed countries should use Inactivated Polio Vaccine for the Prevention of Poliomyelitis. Rev Med Virol 1997; 7: 75-81.

155. Salleras L, Dominguez A. Prospects for global poliomyelitis eradication. Vac Invest Pract 2000; 4: 178-187.

156. Dominguez A, Pumarola T. Vacuna antipoliomielítica. A: Salleras L editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona. Masson 1998 125-146.

157. Pachon I, Sanz MC. Certificación de la erradicación de la poliomielitis. Sistema de Vigilancia de Parálisis Fláccida Aguda. Bol Epidemiol Sem 1999; 7: 189-192.

158. Dove AW, Racaniello VR. The Polio Eradication Effort: Should Vaccine Eradication Be Next. Science 1997; 277: 779-780.

159. Hull HF, Aylward RB. Ending Polio immunization. Science 1997; 277: 780.

160. Ayward RB, Hull, HF, Cochi SL, Sutter RN, Oliver JM, Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: A case study of poliomyelitis eradication. Bull WHO 2000; 78: 347-357.

161. Wood DJ, Sutter RW, Dowole WR. Stopping poliovirusis vaccination after eradication: issues and challenges. Bull WHO 2000; 78: 347-357.

162. Fine PEM. Gaps in our knowledge about transmission of vaccine-derived polioviruses. Bull WHO 2000; 78: 358-359.

163. Racaniello VR. It is too early to stop polio vaccination. Bull WHO 2000; 78: 359-360.

164. Schoub BD. The risk of stopping vaccination: perspectives from the developing world. Bull WHO 2000; 78: 360-361.

165. Aristegui J de. Situación epidemiológica de la poliomielitis. ¿Hasta cuándo vacunar y qué vacuna utilizar? A: Campins M, Moraga FA. Vacunas 2000. Prous Science. Barcelona 2000, 177-188.

166. Jacob John T. The Final Stages of the Global Eradication of Polio. N Engl J Med 2000; 343: 806-807.

167. Sutter RW, Suleiman AJM, Malankar P, Al-Khusaiby S, Metha F, Clements GB et al. Trial of a Supplemental Dose of Four Polyovirus Vaccines. NEJ Med 2000; 343: 767-773.

168. CDC. Outbreak of Polyomielitis-Dominican Republic and Haiti 200. MMWR, 200; 49: 1094-1103.

169. Kew OM, Mulders MN, Lipskaya GY, Da Silva EE, Pallansch MA. Molecular epidemiology of polioviruses. Sem Virol 1995; 6: 401-414.

170. Naguib T, Yang SJ, Pallansch M, Kew O. Prolonged circulation of Sabin 2-derived polioviruses. A: Program and abstracts of progress in polio eradication: vaccination strategies for the end game. Geneva, Switzerland International Association for Biologicals, 2000.

171. Losos J. Report of the Workgroup on Viral Diseases in Goodman RH, Foster KL, Trowbridge FL, Tigueron JP eds. Global diseases elimination and eradication in public health strategies. Bull WHO 1998; suppl 2; 76: 94-102.

172. Hinman A. Eradication of vaccine-preventable diseases. Anu Rev Public Health 1999; 20: 211-229.

173. Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles Eadication: Is It in our Future?. Am J Public Health 2000; 90: 1521-1525.

174. Gay NJ. Eliminating measles. No quit fix. Bull WHO 2000; 78: 949.

175. Salleras L, Dominguez A, Sierra A, Cueto A. Vacuna antisarampión. A: Salleras ed. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona, Masson 1989; 147-174.

176. Hinman AR, Orenstein WA. Is measles eradicable? A: Kurstak E. Measles and Poliomyelitis. Vaccines, immunization and control. Wien, Springer-Verlag 1993; 53-61.

177. Clemens CJ, Strassburg M, Cuts FT, Milstein J, Torel C. Global control of measles. A: Kurstak E editor. Control of virus diseases. New York, Dekker 1992; 179-211.

178. Foege WH. The global elimination of measles. Public Health Report 1982; 97: 402-405.

179. Hopkins DR, Hinman AR, Koplan JP, Lane JM. The case for global measles eradication. Lancet 1982; I 1396-1398.

180. Cuts FT Steinglass R. Should mesasles be eradicated? BMJ 1988; 316: 765-767.

181. Aylward B, Hennessey KA, Zagaria N, Olive JM, Cochi S. When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned. Am J Public Health 2000; 90: 1515-1520.

182. Ratnam S. Tipples G, Head G, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology test and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. J Clin Microbiol 2000; 38: 99-104.

183. CDC. Measles. United States 1997. MMWR 1998; 47: 273-276.

184. Clemens CJ, Strassburg M, Cutts FT, Milstein J, Torel C. Challenges for the global control of measles in the 1990's. A: Kurstak E ed. Measles and Poliomyelitis: Vaccines, Immunization and Control. Wien, Springer-Verlag 1993, 13-24.

185. Gellin BG, Katz SL. Measles: State of the Art and Future Directions. J Infect Dis 1994; 170(suppl 1): S3-S14.

186. Cuts FT, Markowitz LE. Successes and failures in measles control. J Infect Dis 1994; 170(suppl 1): S32-S41.

187. Vaccines and Biological Dept. World Health Organization. Measles: Progress towards global control and Regional elimination, 1998-1999. Weekly Epidemiol Rev. 1999; 74: 429-440.

188. Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Branding-Bennett D, Alleyne GAO. Measles Elimination in the Americans Envolving Strategies. JAMA 1996; 275: 234-229.

189. World Health Organization. Regional Office for Europe. Health for all for the twenty-first century. The Health policy for Europe. EUR/ICP/EXCC 010101.

190. Vaccines and Biological Dept World Health Organization Program Towards measles elimination, WHO Eastern Mediterranean Region 1980-1998. Weekly Epidemiol Rev, 1999; 74: 434-438.

191. CDC. Measles Eradication. Recommendations from a meeting cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization and CDC. MMWR 1997; 46 (R11): 1-20.

192. CDC. Advances in global measles control and elimination. Summary of the 1997 International Meeting. MMWR 1998; 47 (RR1): 1-23.

193. CDC. Measles, mumps and rubella: Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998; 47 (RR8): 1-57.

194. Hinman AR, Brandling-Bennet AD, Nieburg PI. The opportunity and obligation to eliminate measles from the United States. JAMA 1979; 242: 1157-1163.

195. Hinman AR, Kirby CD, Eddins DL, Orentstein WA, Bernier RH, Turner PM et al. Elimination of indigenous measles from the United States. Rev Infect Dis 1983; 5: 538-545.

196. Tipphawong J, Wittes R, Van-Ham O. Measles vaccine, one versus two doses: why and when. A: Kurstak E ed. Measles and Poliomyelitis Vaccines, Immunization and control. Wien, Springer Verlag, 1993; 75-100.

197. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles. Quantitative investigations of different policies. J Hyg 1983; 90: 259-325.

198. Heathcote HW. Measles and rubella in the United States. Am J Epidemiol 1983; 117: 2-13.

199. Fine PEH, Clarkson JA. Measles in England and Wales - III: Assessing Published Predictions of the Impact of Vaccinaation on Incidence. Int J Epidemiol 1983; 12: 332-339.

200. Levy DL. The future of measles in highly immunized populations. Am J Epidemiol 1983; 12: 332-339.

201. Bart K, Orenstein WA, Hinman AR, Amler RW. Measles and models. Intern J Epidemio 1983; 12: 263-266.

202. Fahlgreen K. Two doses of MMR Vaccine. Sufficient to eradicate mesales, mumps and rubella?. Scand J Soc Med 1988; 16: 129-135.

203. Chen RT, Goldbaun GM, Vassilak SGF. An explosive point source. measles Outbreak in Highly Vaccinated Population. Am J Epidemiol 1989; 129: 173-181.

204. Nkowane BM, Bart SW, Orenstein WA, Baltier M. Measles Outbreak in a Vaccinated School Population: Epidemiology, Chains of Transmission and the Role of Vaccine Failures. Am J Publ Health, 1987; 77: 434-438.

205. Albrecht P, Ennis FA, Saltzman EJ, Krugman S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. J Pediatr 1997; 91: 715-718.

206. Atkinson WL, Markowitz LE. Measles and measles vaccine. Semin Pediatr Infect Dis 1991; 2: 100-107.

207. American Academy of Pediatrics. Measles. A: Peter G, ed. 1994 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1994; 308-323.

208. Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibodies to measles virus throughout infancy: a review. Clin Infect Dis 2000; 31: 110-119.

209. Paunid M, Hedman K, Davidkin I, Valle M, Heinonen OP, Leinikki P, Salmi A, Peltola H. Secondary measles vaccine failures identified by mesarurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age.Epidemiol Infect 2000; 124: 263-271.

210. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. Pediatrics 1996; 97: 613-618.

211. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine induced immunity. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 101-110.

212. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Age of Routine Administration of the Second Dose of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. Pediatrics 1998; 101: 129-133.

213. Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schechter MT. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. Am J Public Health; 1989; 79: 474-478.

214. Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR, Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinate population. JAMA 1990; 263: 2467-2471.

215. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. Pediatr Infect Dis J, 1995; 15: 62-66.

216. Erdman DD, Heath JL, Watson JC, Markowitz LE, Bellini WJ. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. J Med Virol 1993; 4: 44-48.

217. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, Colbourne SA, Wollan PC, Lipsky JJ, Jacobsen SJ. Measles Reimmunization in Children Seronegative After Initial Immunization. JAMA 1997; 277: 1156-1158.

218. Taranger J. Vaccination programme for eradication of measles, mumps and rubella. Lancet 1983; II: 915-916.

219. Rabo E, Taranger J. Scandinavian model for eliminating measles, mumps and rubella. Br Med J 1984; 289: 1402-1404.

220. Peltola H, Karanko V, Kurki T, Hukkanen V. Rapid effect on endemic measles, mumps and rubella of nationwide vaccination programme in Finland. Lancet 1986; I: 137-139.

221. Walker D, Carter H, Jones I. Measles, mumps and rubella: The need for a change in immunization policy. Br Med J 1986; 292: 1501-1502.

222. Editorial. Measles vaccine once or MMR twice. Lancet 1986; II: 671.

223. Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J et al. MMR 2 Immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 year of Age: A Comparison of Adverse Clinical Events After Immunization in the Vaccine Safety Data link Project. Pediatrics 1997; 100: 767-771.

224. Katz SL. Harmony on the second dose of measles vaccine. Pediatrics 1997; 100: 891-892.

225. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommended Childhood Immunization Schedule United States. January-December 1998. Pediatrics 1998; 101: 154-157.

226. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12 year two-dose vaccination program. N Engl J Med 1994; 331: 1398-1402.

227. Pelolta H, Davidkin I, Valle M, Panino M, Llovi T, Heimonen OP, Leinikki P. No measles in Finland. Lancet 1997; 350: 1364-1365.

228. Redd SL, Wharton M, Hadler SC, Orenstein WA. The measles-mumps-rubella vaccination program in Finland. N Engl J Med 1995; 332: 1102-1103.

229. Salisbury DM, Horsley SD. Measles compaing. BMJ 1995; 310: 1334.

230. Gay N, Ramsay M, Cohen B, Hesketh C, Morgan-Capner P, Brown D, Miller E. The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaing. Communicable Disease Report Review 1997; 7: R17-R20.

231. Watson JC, Redd SC, Rhodes PH, Hadler SC. The interruption of transmission of indigenous measles in the United States during 1993. Pediatr Infect Dis 1998; 17: 363-366.

232. Rota JS, Rota PA, Reed SB, Reed SC, Pattamadilok S, Bellini WJ. Genetic Analysis of Measles Viruses Isolated in the United States 1995-1996. J Infect Dis 1998; 177: 204.

233. The National Vaccine Advisory Committee. The measles epidemic. The problems, barriers and recommendations. JAMA 1991; 266: 1547-1552.

234. Robbins KB, Barndling-Bennet AD, Hinman AR. Low measles incidence: Association with enfornement of school immunization laws. Am J Epidemiol 1981; 71: 270-274.

235. Stroobant A, Lamotte JM, Casteren VV, Cornelis R, Walckiers D, Colin Y. Epidemiological surveillance of measles through a Network of Sentinel General Practitioners in Belgium. Int J Epidemiol 1986; 15: 386-391.

236. Dominguez A, Godoy P, Minguell S, Álvarez J, Vidal J, Carmona G, Martinez A, Salleras L. Surveillance of measles. A comparison of active and passive methods. Eur J Public Health 2000; 10: 174-177.

237. Perry KR, Brown DWG, Parry JV, Panday S, Pipkin C, Richards A. Detection of measles, mumps and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay, J Med Virol 1993; 40: 235-240.

238. Brown DW, Ramsay MEB, Richards AF, Miller E. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom 1991-1993. Br Med J 1994; 308: 1015-1017.

239. Thieme T, Pincentini S, Davidson S, Steingart K. Determination of measles, mumps and rubella immunization, status using oral fluid samples. JAMA 1994; 272: 219-221.

240. CDC. Measles Prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1989; 38: 1-18.

241. Salleras L, Vidal J, Bruguera M, Taberner JL, Batalla J, Plans P, Navas E, Via JM, Esteban R. Vacunacions sistemàtiques i no sistemàtiques. Salut Catalunya 1993; 7: 5-217.

242. Salleras L, Vidal J, Llorens J, Rodríguez-Hierro F, de la Puente ML, Canela J. Guia per a l'eliminació del xarampió a Catalunya. Barcelona, Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya. Barcelona 1991.

243. Pumarola A, Salleras L, Vidal J, Canela J, Jiménez de Anta MT, Pumarola T, Coll J, Peris M. Estado inmunitario de la población escolar de 1 de EGB de la provincia de Barcelona, resultados preliminares. Arch Pediat 1987; 38: 153-161.

244. Salleras L, Vidal J, Canela J, Jiménez de Anta MT, Pumarola T, Coll JJ, de la Puente ML, Serra L. Seroepidemiology of measles in Catalonia (Spain). Eur J Epidemiol 1990; 6: 207-211.

245. Domínguez A, Vidal J, Plans P, Carmona G, Godoy P, Batalla J, Salleras L. Measles immunity and vaccination policy in Catalonia. Vaccine 1999;19: 530-534.

246. Domínguez A, Carmona G, Martínez A. Estratègies per a l'eliminació del xarampió a Catalunya. Pediatr Catalana 1998. En premsa.

247. Godoy P et al. Estudi pilot de vigilància epidemiològica del xarampió a Catalunya. Pediatr Catalana 1998. En premsa.

248. Godoy García P, Domínguez García A, Salleras Sanmartí L. Brotes de sarampión: consideraciones a propósito de los brotes investigados en Cataluña; Gaceta Sanitaria 1998; 12: 133-137.

249. Godoy P, Domínguez A, Salleras L. Measles: Effect of two dose vaccination programme in Catalonia. Bull World Health Organ, 1998. En premsa.

250. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Guia per a l'eliminació del xarampió. Barcelona, 1998.

251. Salleras L. Estrategias para la eliminación del sarampión de Cataluña. A: Campins M, Moraga E. Vacunas 1998. Barcelona, Masson 1998; 1-17.

252. Salleras L, Domínguez A, Batalla J, Prats R. Estrategias para la eliminación del sarampión en la comunidad autónoma de Cataluña. Rev Esp Salut Pública 1999; 13: 619-627.

253. Salleras L, Domínguez A, Batalla J, Prats R. Programa de eliminación del sarampión de Cataluña para el año 2000. Vac Invest Pract 2000; 1: 87-90.

254. Nokes. Vaccination in pulses: A strategy for global eradication of measles and polio. Trends in microbiology 1977; 5: 14-19.

255. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Torner N. Confirmación de la interrupción de la transmisión del sarampión autóctono en Cataluña 1999-2000. Vac Invest Pract 2001; 1: 19-24.

256. Salleras L. Perspectivas para la erradicación del sarampión. Vac Invest Pract 2001; 1: 1-2.

DISCURS DE RESPOSTA

Llegit per l'Acadèmic Numerari

MOLT IL·LUSTRE DR. JORDI SANS-SABRAFEN

Excel·lentíssim Sr. President

Molt Il·lustres Senyores Acadèmiques i Senyors Acadèmics

Digníssimes Autoritats

Senyores i senyors

És per a mi una gran satisfacció que la Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya m'hagi distingit amb l'honor de donar la benvinguda, en nom de tots els components d'aquesta estimada institució, al Professor Lluís Salleras i Sanmartí, Catedràtic de Medicina Preventiva de la nostra Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i il·lustre personalitat en la responsabilitat de la Salut Pública de Catalunya.

El Doctor Lluís Salleras i Sanmartí no va ser metge per l'atzar. Descendeix d'una nissaga de propietaris rurals de l'Alt Empordà en la qual, per tradició, el fill segon estudiava medicina; aquest va ser el cas del seu pare. Alguns membres de la família emigraren a l'Argentina i als Estats Units, i així avui dia hi ha metges de cognom Salleras a Buenos Aires i a Miami. El Dr. Salleras pertany, doncs, a una família de metges. A més del pare i l'oncle matern, ja traspassats, i dos cosins germans, el cunyat i la filla del recipiendari exerceixen, així mateix, la nostra professió. D'una branca col·lateral és l'il·lustre cirurgià i Acadèmic corresponent d'aquesta Institució, el Dr. Víctor Salleras i Linares.

El Dr. Salleras cursà els estudis de Medicina a la vella Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i obtingué el títol de la Llicenciatura el 1963. Després d'un curs d'estada a la Clínica Médica A del Professor Pedro Pons, on,

per cert, vàrem coincidir, guanyà primer les oposicions d'alumne intern a la Càtedra de Pediatria i continuà, ja acabada la carrera, com a metge de guàrdia de pediatria fins l'any 1965. Va ésser durant aquests anys que entrà en contacte amb els problemes de la salut pública d'aquella època com varen ésser l'epidèmia de poliomielitis de l'any 1961 i la de meningitis meningocòccica B de l'any 1963. El servei d'urgències de pediatria de l'Hospital Clínic, que era aleshores únic a Barcelona, constituïa, en efecte, un excel·lent observatori epidemiològic dels temuts brots epidèmics d'aquells anys. Immergit en les inquietuds pediàtriques i com a membre d'un dels equips mòbils establerts per la *Jefatura de Sanidad* per vacunar els nens dels pobles de Catalunya, participà, així mateix, en la primera campanya de vacunació antipoliomielítica oral que tingué lloc l'any 1964. Així va néixer el seu interès per la medicina preventiva i per la salut pública.

L'any 1966 ingressà, per oposició, al cos de metges de la sanitat municipal i des del 1967 fins al 1974 va treballar en dispensaris municipals i centres perifèrics de Salut Pública de l'Ajuntament de Barcelona, on participà activament en les campanyes de vacunació anticolèriques de l'estiu de 1971. Durant tots aquests anys exercia també de pediatre i és precisament aquesta simultaneïtat de funcions que el convenç, cada vegada més, de la cabdal importància que la prevenció ha de tenir en el desenvolupament futur de la medicina. L'experiència que va anar adquirint va ésser prou important per arribar a decidir l'orientació del seu futur professional en l'àmbit de la salut pública i, més concretament, en el de la prevenció, mitjançant la correcta planificació de les vacunacions preventives.

Quan l'any 1975 és nomenat metge de l'Institut Municipal d'Higiene de Barcelona, sap molt bé, doncs, quina ha d'ésser la seva dedicació. Aquest nomenament marca efectivament una inflexió molt important en la seva carrera profes-

sional fins al punt que decideix abandonar definitivament la pràctica clínica i concentrar tots els esforços en l'àrea de la Salut Pública. No era pas corrent que un metge de la Barcelona de fa 25 anys prengués aquesta decisió.

Aquest mateix any 1975 inicia una estreta col·laboració amb el Professor Agustí Pumarola i Busquets, al qual considera el seu mestre. El Dr. Pumarola, que fou també Acadèmic Numerari d'aquesta Reial Acadèmia, era Catedràtic de l'especialitat a la Universitat de Barcelona i també director de l'Institut Municipal d'Higiene de Barcelona, des d'on impulsà decisivament la carrera professional i universitària del nostre recipiendari. Ja l'any 1976 ingressa, per oposició, al Cos de Metges de Sanitat Nacional i també és nomenat, com a fita important, professor associat de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona. Entre 1976 i 1979 es va consolidant la seva trajectòria ocupant diferents càrrecs a l'Institut Municipal d'Higiene i a la *Jefatura Provincial de Sanidad* de Barcelona. Se'l nomena responsable de l'assignatura de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Unitat Docent de l'Hospital del Mar, de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Entre els anys 1979 i 1988 aferma definitivament el seu prestigi professional i docent. L'any 1979 el Dr. Ramon Espasa, Conseller de Sanitat de la Generalitat de Catalunya recentment restablerta, el nomena responsable de la Promoció de la Salut de la Conselleria de Sanitat. L'any 1983 guanya, per oposició, la plaça de Professor Titular de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona i l'any 1986, també per oposició, assoleix la titularitat de la Càtedra. L'any 1987 i altra vegada per oposició, aconsegueix la Càtedra de la mateixa disciplina a la Universitat de Barcelona. No ha d'estranyar que, amb aquesta tan brillant trajectòria, el Conseller de Sanitat, Dr. Xavier Trias, el nomenés, un any després, l'any 1988, director general de Salut Pública del Departament de Sanitat i Seguretat Social, càrrec que continua exercint en l'actualitat.

Arran de la responsabilitat que assumeix amb la direcció general, demana l'excedència de la plaça de catedràtic, però continua desenvolupant una importantíssima tasca docent i científica, a través de nombroses publicacions, de la direcció d'onze Tesis Doctorals, de la participació activa en reunions i en congressos d'àmbit estatal i internacional, i de la direcció de cursos de postgrau. En total i durant el període 1988-2000 publica 177 treballs (dels 222 que té registrats en el seu currículum), 126 d'ells en revistes espanyoles i 51 en revistes estrangeres. Participa en 157 reunions i congressos (sumen 218 les ponències i les comunicacions presentades al llarg de la seva trajectòria), molts d'ells internacionals i sovint com a ponent. Presideix, així mateix, diversos simposis i conferències internacionals i és nomenat per l'OMS membre del *Southeuropean Committee on Health Promotion and Smoking Control* el 1983 i més recentment, l'any 1992, membre del *Stering Committe of The Regions for Health Network*. És també *temporary adviser* de l'OMS en l'eliminació del xarampió. Ha redactat capítols en 64 llibres i n'ha estat l'editor en d'altres dotze. Entre aquests últims cal destacar la vuitena i la novena edició de *Medicina Preventiva y Salud Pública*, editada per Salvat, i el llibre blanc editat pel Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya sobre "Bases per a la integració de la prevenció a la pràctica assistencial". És Director de la important obra apareguda el 1998 "*Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones*" que edita Masson i de la qual s'han fet ja dues reimpressions.

El Dr. Lluís Salleras ha col.laborat intensament en les activitats de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, de la qual és membre corresponent des de l'any 1988, quan va ser premiat el seu treball "Concepte vigent de la medicina social". L'any 1983 pronuncià la conferència titulada "Concepte actual de salut pública i comunitària" i l'any 1996 participà en la taula rodona sobre Medicina Preventiva, presidida pel Prof. Laporte, amb la ponència "Medicina

clínica preventiva", la qual va ser publicada a la Revista de l'Acadèmia. L'any 2000 participà en la taula rodona sobre "Malalties infeccioses a l'inici del nou mil·leni", amb la ponència "Present i futur de les vacunes".

Per a nosaltres, ciutadans d'aquest nostre petit país, el que més ens ha afectat de tota aquesta gran tasca del Dr. Salleras, ha estat la seva dedicació a la lluita constant per a la preservació de la nostra salut. La vàlua d'aquesta labor ha estat oficialment reconeguda pels successius Consellers de Sanitat que li han renovat la seva confiança. Des de la Direcció General de Salut Pública ha hagut així d'afrontar, amb provada eficàcia, temes sanitaris molt diversos i que sovint s'han desenvolupat amb un gran ressò social com, per exemple, el brot de clenbuterol, l'epidèmia de meningitis C i ara la crisi de les vaques boges. Ha estat, així mateix, el màxim responsable tècnic de diverses campanyes preventives de la promoció de la salut que ha dut a terme el Departament de Sanitat en relació amb el tabac, amb l'activitat física, amb diversos aspectes de l'alimentació i amb molts programes de vacunació. En relació amb aquests últims, ja hem esmentat, per exemple, que, tot just va assolir la responsabilitat de la Direcció General de Salut Pública, es proposà aconseguir, entre moltes altres fites, l'eliminació del xarampió a Catalunya. En el dia d'avui hom pot ja assegurar que ho ha aconseguit. Així mateix, ha intervingut també decisivament en el disseny d'altres diversos programes de vacunació que han condicionat un important descens de la morbiditat de distintes malalties víriques i bacterianes. Durant el seu lideratge, Catalunya, tant en relació amb Espanya com el Sud d'Europa, s'ha constituït capdavantera en el terreny de les vacunacions. Catalunya ha estat, també, la primera Regió d'Europa que, juntament amb Puglia (Itàlia), ha procedit a vacunar sistemàticament els preadolescents amb la vacuna combinada antihepatitis A + B i la primera comunitat autònoma de l'estat en vacunar a les persones grans contra la infecció pneumocòccica.

Aquest és l'extraordinari Currículum del Professor Salleras i aquest és el brillant full de serveis al país amb 35 anys de dedicació a l'administració sanitària, dels quals, ja ho hem remarcat, 13 els ha exercit com a Cap de Servei i 12 com a Director General de Salut Pública. En aquesta llarga trajectòria sempre ha comptat amb el decisiu suport de la seva esposa Montserrat, a la qual també cal felicitar de tot cor.

El tema que ha escollit el Dr. Salleras com a discurs d'ingrés no pot ser més adient als objectius que han guiat la seva principal preocupació professional, sobretot d'aquests últims 12 anys. Ja hem esmentat, en efecte, que tot just va assolir la responsabilitat de la Direcció General de Salut Pública es proposà aconseguir, entre moltes altres fites, l'eliminació del xarampió a Catalunya i ja hem dit també, i el mèrit mereix que ho remarquem, que el seu desig ha esdevingut feliçment una evident realitat. També ens ha explicat la interessant història de l'eradicació mundial de la verola i la de la poliomielitis amb l'agradable avinentesa que, a Catalunya, ja fa més de 15 anys que hom va observar el darrer cas d'aquesta temuda malaltia. El contingut del seu discurs ha estat molt instructiu i encoratjador.

Immergits en l'espectacular progrés que està vivint la medicina en aquest tombant de segle, aquests fets, que tenen tanta transcendència, ens poden semblar fins i tot naturals, sense aturar-nos a pensar en els esforços i les vicissituds de tota mena que s'han hagut d'afrontar per a l'assoliment de totes i cadascuna de les fites. Perquè, en conjunt i amb una visó àmplia i prou profunda, cal reconèixer que es tracta d'una llarguíssima història que, com moltes històries importants, reflecteix, abans que res, el triomf de la tenacitat i de la intel·ligència de l'home quan es proposa un objectiu i decideix portar-lo a terme. Precisament, fa molt poc, concretament el dia 1 de febrer d'aquest any 2001, el *New England Journal of Medicine* ha dedicat un article especial a glossar les cir-

cumstàncies concretes d'una d'aquestes històries d'obstacles i de dificultats de la vacuna contra la verola. Es refereix a les controvèrsies que aquesta pràctica va suscitar arran de la darrera epidèmia de verola patida a la ciutat de Boston entre 1901 i 1903. En una ciutat que aleshores tenia tan sols 560.000 habitants, s'hi registraren durant aquests dos anys 1596 casos amb 270 morts. La malaltia va afectar, per tant, a 3 persones de cada 1000 amb un 17% de letalitat. Les autoritats decidiren aleshores implantar la vacunació obligatòria, però es trobaren tot d'una amb un munt de detractors que organitzaren una gran campanya. Aquests detractors qüestionaven l'eficàcia i la innocuïtat de la vacuna i argumentaven, a més, que la seva obligatorietat representava una violació dels drets dels ciutadans, motiu pel qual la llei podia ser anticonstitucional. Finalment, l'any 1905, la Cort Suprema dels Estats Units va aprovar la llei amb el raonament que, en aquests cas concret d'una perillosa malaltia transmissible, els drets individuals s'havien de supeditar a la prioritat dels vinculats als interessos generals de la comunitat. És potser adient esmentar aquí una petita anècdota que sembla que va marcar bastant decisivament la resolució d'aquest complicat procés. El Dr. Samuel Holmes Durgin, màxima autoritat sanitària de Boston, va autoritzar que un dels principals opositors a l'obligatorietat de la vacunació, el Dr. Immanuel Pfeiffer, el qual defensava que les persones amb bona salut a penes tenien risc per contraure la malaltia, visités un hospital amb més de 100 verolosos ingressats. La visita tenia lloc el dia 23 de gener de 1902 i al cap de 15 dies, el 8 de febrer, el Dr. Pfeiffer va ésser trobat en estat greu a casa seva. El Dr. Pfeiffer es va salvar finalment, però el Dr. Durgin donà publicitat al fet que cap dels metges del mateix hospital que havien estat prèviament vacunats havia emmalaltit. Una editorial d'un diari local referia textualment: "És una saludable lliçó per a tots els antivacunistes i cal registrar aquest fet en els annals històrics de la medicina preventiva". Vet aquí, doncs, el grau de conflictivitat a què s'havia arribat en quelcom que ara ens sembla tan clar i fins i tot de qüestionament absurd.

Tots el qui tenim ja una certa edat recordem amb un cert pànic les epidèmies de poliomielitis, les aferrissades i sovint tràgiques lluites que determinava amb l'aparatós pulmó d'acer i les cruels discapacitats residuals. Quan els nostres fills eren petits, i parlo dels anys 60, no dubtàvem de l'eficàcia de la vacuna i corríem perquè se'ls apliqués al més aviat possible. I és per tot plegat que ens resulta ara impressionant comprovar que, des del 1984, no se n'ha observat ja cap cas a Catalunya, que des del 1994 tampoc se n'hagi observat cap en els països occidentals, i que en data ja tan pròxima com és l'any 2002 la poliomielitis pugui estar definitivament eradicada a tot el món. Realment es tracta d'una fita autènticament transcendent, que cal constatar, com ho ha estat també el triomf sobre la verola, entre les més importants en la història de la medicina.

Però també altres esdeveniments que poden semblar menys rellevants han tingut així mateix molta importància per a la salut de tots nosaltres. El Dr. Salleras no coneixia, entre altres raons per les d'una certa diferència d'edat, que el juliol de 1964, essent redactor de Medicina Clínica, vaig publicar un editorial amb el títol de "*Sarampión y vacuna antisarampionosa*". Poc imaginava, aleshores, quan tot just s'acabava d'aconseguir aquesta vacuna i que s'estava començant a planificar la seva aplicació, que el destí em reservava el goig i l'honor que, 37 anys després, pogués respondre en aquesta venerable institució el discurs d'ingrés d'una personalitat de la qual hom pot glossar, com un dels seus principals mèrits, l'haver aconseguit l'eliminació del xarampió a casa nostra. Deia el 1964, traduït textualment del castellà: "Es creu que el xarampió és una malaltia que tots hem passat sense exposar-nos aparentment a cap risc. La majoria de metges i pares creuen, en efecte, que quasi mai ocasiona la mort i que són, a més, bastant rares les seves complicacions. A primera vista és, doncs, difícil d'acceptar que entre 1959 i 1960 foren declarats a França 3136 morts per xarampió per solament 2157 a conseqüència de la poliomielitis i

que, considerat només l'any 1961, es registressin als Estats Units 400 morts per xarampió. I és que és tanta la freqüència d'aquesta malaltia i tan elevat el nombre de pacients que la pateixen cada any que, encara que siguin escasses la seva mortalitat i les seves complicacions, ambdues assoleixen unes xifres absolutes que fàcilment superen les d'altres malalties, més perilloses però menys freqüents". Recordava també una enquesta de Miller a Anglaterra, publicada el mateix any 1964, en la qual es destacava que, malgrat haver disminuït la seva mortalitat amb el tractament antibiòtic de les complicacions bacterianes, entre 53008 casos revisats es registraven 12 morts i de cada 1000 malalts 38 patien bronquitis o pneumònies severes, 25 otitis, 4 trastorns neurològics diversos i 1 encefalitis, que era la complicació més temuda. Aquesta era la gran magnitud del problema, per la qual cosa ens causa admiració que el 1997 solament es registressin 63 casos de xarampiò autòcton a tot Catalunya i que l'any 2000 solament se n'observés 1 de dubtós. Afortunadament, la gent de menys de 20 anys no sap ni tan sols quines són les caracteristiques clíniques del xarampió, malaltia de la qual en poden haver sentit simplement parlar, com succeeix amb tantes altres malalties i fets, que tant preocupaven i que són ara, afortunadament, una pura anècdota històrica. El que a casa nostra l'haguem aconseguit eradicar té, insistim una vegada més, molt de mèrit, ja que cal recordar, per exemple, que tant a Suècia com a Holanda entre els anys 1999 i 2000 hi ha hagut brots de xarampió amb uns 2500 casos i algunes morts. D'altra banda i en aquest mateix àmbit de les malalties infeccioses exantemàtiques de la infància, tal vegada és adient recordar aquí que la *Food and Drug Administration* d'Estats Units va aprovar, l'any 1995, una nova vacuna contra la varicel·la. El *New England Journal of Medicine* del 29 de març d'aquest any 2001 ha subratllat l'elevada efectivitat d'aquesta nova vacuna, la qual hom creu que anirà reduint, així mateix i lògicament, la incidència de l'herpes zòster.

La immunització contra les malalties infeccioses és, sens dubte, el procediment mèdic que aconsegueix la màxima eficàcia sobre la salut amb el mínim cost econòmic. En considerar aquest fet causa tristesa que en el món poc desenvolupat continuen encara morint cada any, per malalties que són prevenibles mitjançant la vacunació, uns dos milions de nens. I essent això d'aquesta manera causa sorpresa que, fins i tot en els països industrialitzats, l'ampliació dels programes de vacunació hagi de continuar superant força obstacles i dificultats. A casa nostra, el Col·legi Oficial de Metges de Barcelona s'ha hagut de posicionar recentment contra les teories de grups que s'oposen a les vacunacions, recordant a tots els metges l'obligació de cumplir amb el calendari de vacunacions actualmente vigent a Catalunya. Sovint hom critica, en efecte, que els nens reben massa vacunes, ja que el total de les dosis que perceben abans d'escolaritzar-se pot arribar a 12. De totes maneres es van confeccionant noves combinacions vacunals que estalvien un cert nombre d'injeccions, tal com ha succeït a Mèxic l'any 1999 en ser un dels primers països que ha introduït una vacuna pentavalent contra l'hepatitis B, la diftèria, la tos ferina, el tètan i contra l'*Haemophilus influenzae* tipus b (Hib). Aquesta vacuna ha arribat també recentment al nostre país. A Alemanya també s'ha assajat ja una vacuna hexavalent que inclou, a més, la vacunació antipoliomielítica. Com recorda Peltola en un recent treball aparegut a *The Lancet*, concretament el desembre de 2000, hi ha opinions que expressen temor per la introducció de tanta varietat d'antígens en un sistema immune tan immadur com és el dels nens, i que temen també que les vacunacions directament o indirectament puguin condicionar un increment de les atòpies i de les al·lèrgies. Diu Peltola que a tots els qui opinen així cal recordar-los les possibles conseqüències que el descuit d'alguna d'aquestes profilaxis pot comportar per a la salut de la població. Recorda així com al Regne Unit, durant la dècada dels 70, i arran dels descens del 79 % al 31 % que experimentà la pràctica de la vacunació contra la tos ferina, a conseqüència del temor que despertava el que pogués ocasionar una

encefalopatia postvacunal, es va constatar un important brot de casos de tos ferina amb 5000 ingressos hospitalaris i 28 morts a conseqüència de pneumònies i de trastorns convulsius. I tot això perquè no s'havia arribat encara a la conclusió que l'esmentada encefalitis era una pura entelèquia. Què passaria, es pregunta finalment Peltola, si als països industrialitzats s'aturés la vacunació contra el xarampió i la grip?. Doncs, prossegueix aquest especialista, tan sols als Estats Units hi hauria de 3 a 4 milions de persones malaltes de xarampió amb 450 morts i, quant a la infecció per l'*Haemophilus influenzae* es registrarien 20000 nous casos amb 600 morts. En aquest sentit, tampoc no s'ha d'oblidar la possibilitat que malalties quasi eliminades tornin a rebrotar o a emergir tenint en compte sobretot que el món s'ha tornat petit, que els corrents migratoris són molt importants i que els agents infecciosos que abans viatjaven amb la lentitud d'un vaixell, ara ho fan a les grans velocitats aèries; un virus o un bacteri poden passar d'un lloc a un altre molt distant viatjant simplement i còmodament en un avió. L'eradicació de les malalties infeccioses té també una important repercussió econòmica i així, per exemple, quan la poliomielitis sigui eradicada s'estalviaran 1500 milions de dòlars anuals pel sol fet de no haver de vacunar.

El 17 de juny de 1823 el Dr. Francesc Piguillem i Verdacer, nascut a Puigcerdà el 7 de gener de 1771, pronunciava el seu discurs d'ingrés a aquesta Reial Acadèmia. Catedràtic, aleshores, de Medicina Clínica a Barcelona, el dia 3 de desembre de 1800, coneixedor de la incidència i de la gravetat de la verola, havia practicat, en el seu Puigcerdà natal, la primera vacunació a Catalunya. El Dr. Piguillem va continuar vacunant altres nens de Puigcerdà i de Vic i, ja instal·lat a Barcelona, va prosseguir la seva tasca amb milers i milers de nens. Coincidint amb el bicentenari d'aquest fet tan important, durant el passat any 2000, Oriol Casassas, en el seu extraordinari llibre "Una faula i setze històries", i més específicament i extensament Josep Danon en un estudi so-

bre Francesc Piguillem i el seu paper pioner en la Medicina Catalana, ens han recordat circumstàncies i detalls d'aquest procés d'introducció de la vacuna a casa nostra. L'Ajuntament de Puigcerdà, amb la Fundació Uriach, han editat les "Sis cartes escrites a la senyora". En parlar de la senyora es referia a la mare dels tres primers germans vacunats, de la qual glossa el mèrit i la transcendència d'haver acceptat vacunar els seus tres fills. Com en tantes altres innovacions Catalunya s'havia avançat així, en força anys, en la introducció de la vacuna a les Espanyes. El nostre país va ésser, doncs, pioner en la pràctica de la vacunació contra la verola.

Des d'aquesta memorable fita i fins a l'important discurs del Professor Lluís Salleras i Sanmartí que acabem d'escoltar, han passat dos segles. El progrés de la vacunació contra les més diverses malalties infeccioses ha estat lent però no s'ha aturat mai. I avui celebrem, en aquest solemne acte, l'èxit assolit pel nostre recipiendari durant aquests últims decennis en la feliç continuïtat de la tasca que fa tant de temps va iniciar el Dr. Piguillem a la Cerdanya. I avui també li reconeixem, juntament amb aquesta important labor, la seva dedicació molt més àmplia i global en favor de la salut pública del nostre país, dedicació arrelada en una sòlida i brillant trajectòria científica de quasi 40 anys.

Per tots els seus mereixements, i en nom de totes les meves companyes acadèmiques i de tots els meus companys acadèmics, prego a l'Excel·lentíssim Senyor President que imposi la medalla al Dr. Lluís Salleras i Sanmartí que l'acredita des d'ara com Acadèmic Numerari d'aquesta docta Corporació.