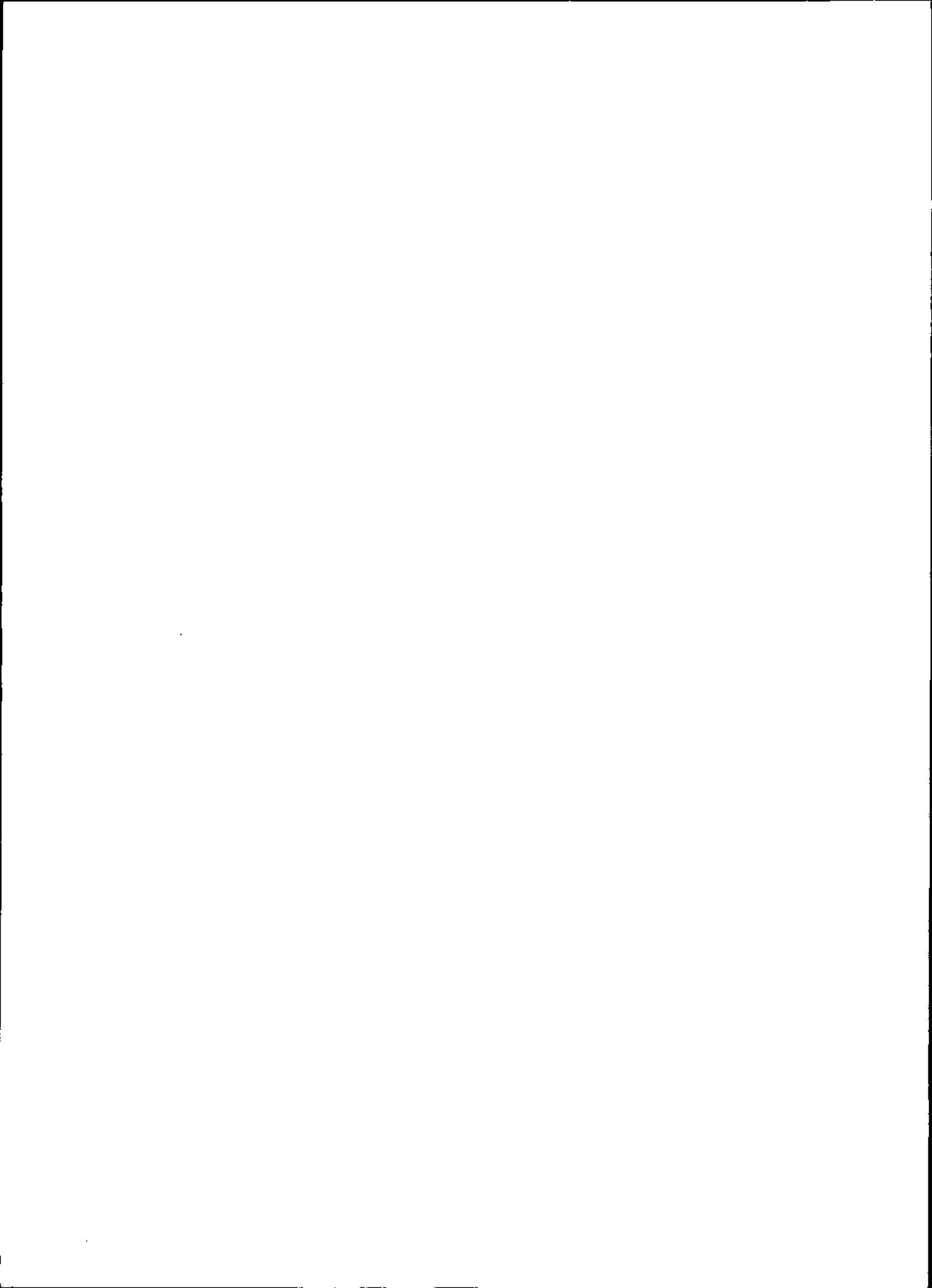


**REVISTA DE LA  
REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA  
DE CATALUNYA**



VOLUM 16 - NÚMERO 3 - 2001



# REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

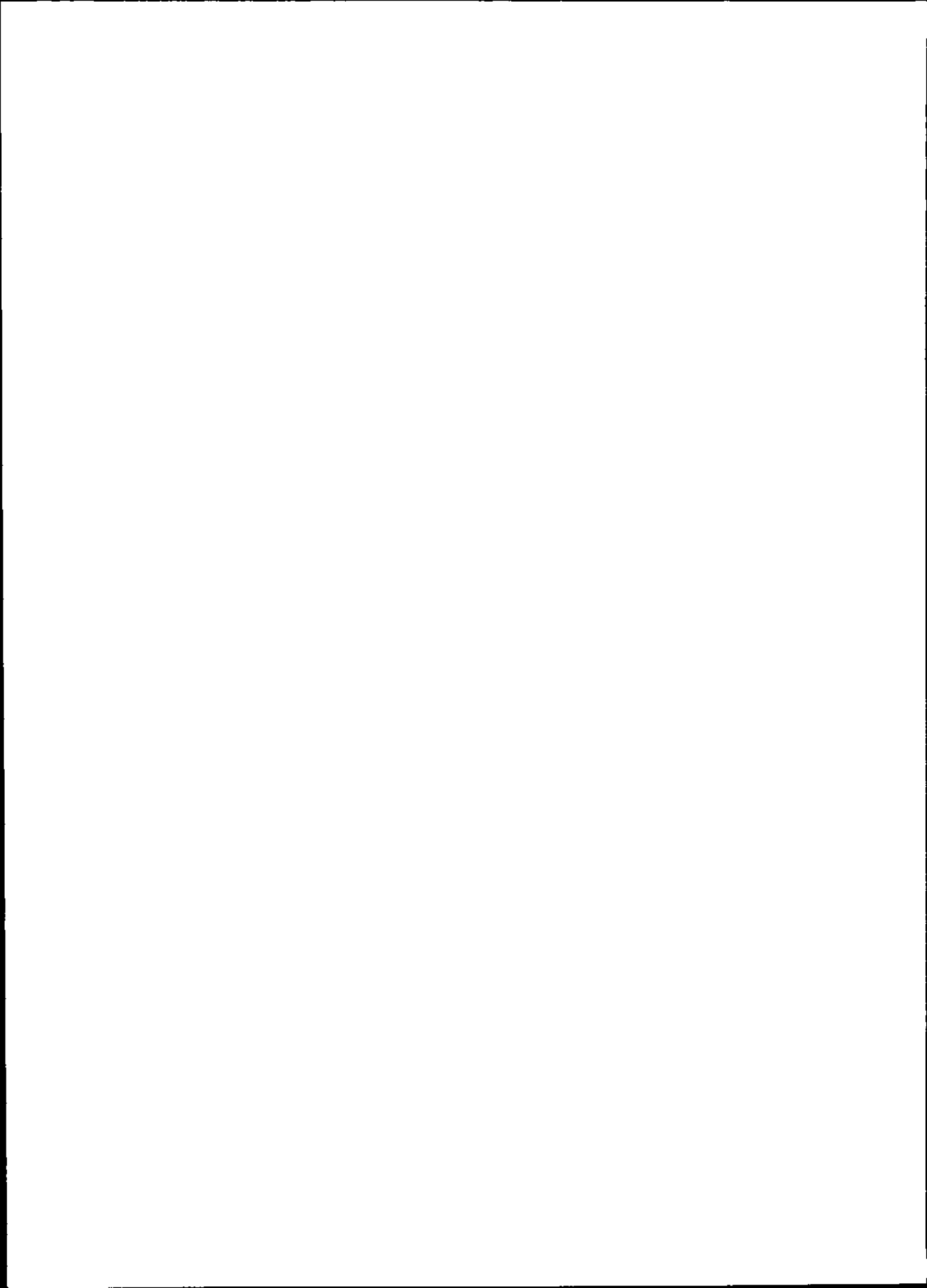
## **JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA**

**PRESIDENT:** Josep Laporte i Salas  
**VICEPRESIDENT:** Josep A. Salvà i Miquel  
**SECRETARI GENERAL:** Jacint Corbella i Corbella  
**VICE-SECRETARI:** Francesc Climent i Montoliu  
**SECRETARI D'ACTES:** Jordi Vives i Puiggros  
**TRESORER:** Joaquim Tornos i Solano  
**BIBLIOTECARI:** Josep M. Massons i Esplugas  
**VOCAL:** Jordi Sans i Sabrafèn  
**ARXIVER:** Josep Esteve i Soler  
**PRESIDENT D'HONOR:** Moisès Broggi i Vallès

## **CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA**

**DIRECTOR:** Màrius Foz i Sala  
**REDACTOR EN CAP:** Nicolau Barquet i Esteve  
**SECRETARI DE REDACCIÓ:** Ferran Nonell i Gregori  
**CONSELL EDITORIAL:** Jacint Corbella i Corbella  
Josep M. Dexeus i Trias de Bes  
Rafael Esteve de Miguel  
Joan Sabater i Tobella  
Jordi Sans i Sabrafèn  
Joaquim Tornos i Solano

REDACCIÓ: Ediciones Doyma, S.L. Travessera de Gràcia 17-21. 2on.  
08021 Barcelona



# REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 16

Núm. 3

SETEMBRE-DESEMBRE 2001

## COL·LOQUI: MALALTIES INFECCIOSES A L'INICI DEL NOU MIL·LENI

Introducció

M. Foz **83**

Resistència microbiana als antibiòtics

F. Gudiol **84**

Infeccions nosocomials en el nou mil·lenni

M. Sabrià Leal **88**

Reptes de la sida en el nou mil·lenni

B. Clotet **93**

Present i futur de les vacunes

L. Salleras **101**

## DISCURSOS D'INGRÈS

La medicina veterinària. Una activitat no ben coneguda

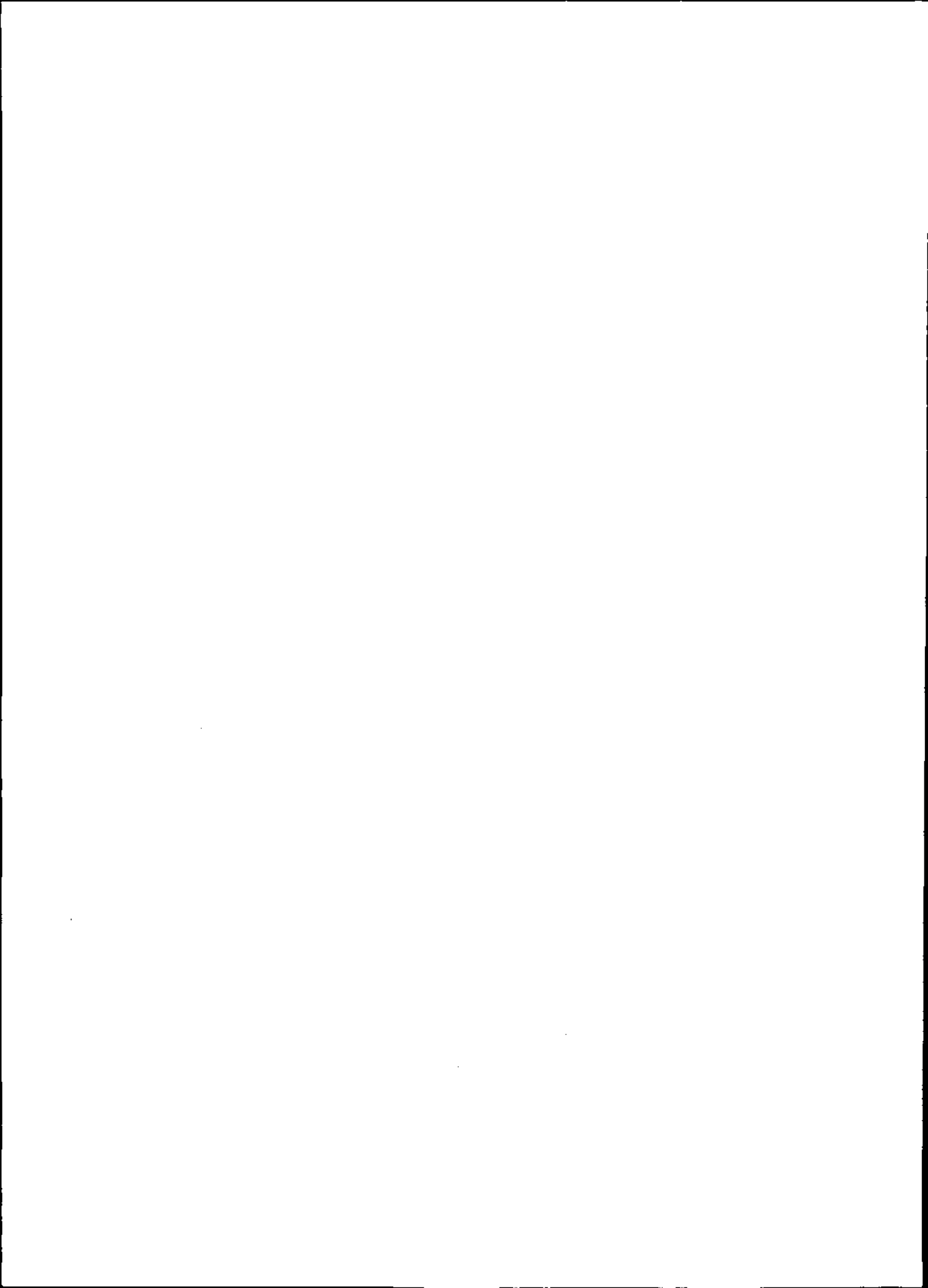
Ll. Viñas i Borrell **111**

Interès clínic de la hipoplàsia del nervi òptic

F. Palomar Petit **115**

## PROGRAMA D'ACTIVITATS

**118**



# Col·loqui: Malalties infeccioses a l'inici del nou mil·lenni

## INTRODUCCIÓ

M. Foz

Considero un gran encert de la Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya que hagi escollit el tema de les malalties infeccioses per a ser tractat en un dels col·loquis d'aquest mític any 2000.

Hi ha una certa tendència, quan es parla dels grans reptes sanitaris d'aquest tombant de segle i de mil·lenni, a referir-lo, sobretot, al món desenvolupat, de manera que es citen com a primera causa de mortalitat les malalties cardiovasculars, com a segona el càncer, i es destaca com a motiu de gran preocupació sanitària la creixent prevalença de l'obesitat, de la diabetis tipus 2 i de les demències. Malgrat que tot això és ben cert en el que fa referència a les societats desenvolupades, ben alimentades, amb gran tendència al sedentarisme i amb una llarga esperança de vida, no ho és en el conjunt de la població mundial, en la qual la primera causa de mortalitat continua sent les malalties infeccioses.

Segons dades de l'OMS referides als 52 milions de morts de tot el món durant l'any 1997, el 33 % va ser produït per les malalties infeccioses, el 30 % per les malalties cardiovasculars i el 10 % pel càncer. En el conjunt dels 17,3 milions de morts produïdes per les malalties infeccioses durant l'any 1997, 3,7 milions de persones van morir per infeccions agudes respiratòries, 3,9 per tuberculosi, 2,7 per malària, 2,5 per diarrees infeccioses i 2,3 per SIDA. Cal destacar entre aquestes grans causes de mortalitat infecciosa mundial el dramàtic cas de la malària, que encara és endèmica a 100 països, el preocupant increment de la incidència de la tuberculosi, en part vinculat a la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i que va provocar que l'OMS l'any 1993 la declarés com una emergència sanitària mundial, i la SIDA, aquesta dramàtica epidèmia de l'última part del segle XX, que està produïnt una altíssima mortalitat a l'Àfrica subsahariana i a altres zones del món en vies de desenvolupament, amb molt baixa disponibilitat de la terapèutica antiretroviral combinada.

En el curs del segle XX s'han produït extraordinaris avenços en la lluita contra les malalties infeccioses. La gran millora, especialment en els països desenvolupats, de la higiene, de l'alimentació, de les vacunes i d'altres mesures preventives i la introducció de la terapèutica antimicrobiana a partir del anys 40 han estat factors decisius pel gran decrement de la mortalitat per malalties infeccioses en el món desenvolupat. No obstant això, diversos esdeveniments i situacions enfosqueixen notablement una visió optimista de la lluita contra les malalties infeccioses en aquest tombant de segle. Mentre que, d'una banda, la introducció de noves vacunes i la vacunació sistemàtica de la població ha aconseguit èxits tan extraordinaris com l'eradicació mundial de la verola l'any 1979 o la pròxima eradicació definitiva de la poliomielitis, de l'altra, l'extraordinària eficàcia

dels antibiòtics ha quedat en part disminuïda o anul·lada pel desenvolupament de soques bacterianes resistents, fet que ja es va comprovar poc després del descobriment de la penicil·lina i que ha constituït una constant preocupació en la lluita antiinfecciosa en els últims cinquanta anys i, així mateix, un estímul per al descobriment de nous fàrmacs antiinfecciosos i per a establir la necessitat de seguiment d'una adequada política d'utilització racional dels antibiòtics.

Entre les preocupacions dominants en relació amb les malalties infeccioses en aquest tombant de segle, cal citar els problemes derivats de la progressiva globalització sanitària provocada pels fenòmens del gran creixement del turisme i de l'allau d'immigració als països desenvolupats. Aquesta globalització obliga aquests països a mantenir l'alerta sanitària sobre aquest tema i a crear unitats especialitzades per al diagnòstic i el tractament correctes de les malalties infeccioses "importades".

Un altre problema sorgit pel que fa a les malalties infeccioses és el relatiu a les noves infeccions. Un exemple dramàtic, ja citat, és el del VIH/SIDA, però altres exemples han estat també motiu d'alarma social i exigeixen una gran atenció sanitària: el virus d'Èbola, l'herpes virus tipus 6 i la infecció per prions causant de l'encefalopatia espongiforme bovina i d'una variant de la malaltia de Creutzfeld-Jacob que afecta els humans.

Però la importància dels gèrmens no s'esgota amb la producció de les clàssiques malalties infeccioses, ja que en els últims anys s'ha demostrat que alguns gèrmens estan directament o indirectament relacionats amb la patogènia d'algunes malalties que anys enrere no havien estat mai vinculades als agents infecciosos. El cas més paradigmàtic ha estat el de la infecció per *Helicobacter pylori* i l'úlcer a pèptica, però hi ha també proves demostratives de la relació entre agents infecciosos i algunes formes de càncer, d'algunes malalties autoimmunitàries i, fins i tot, en la gènesi de la formació de la placa d'arteroma.

És evident que en el temps limitat de què es disposa en aquest col·loqui no es poden tractar tots els temes importants en relació amb les malalties infeccioses, però hem escollit quatre aspectes que creiem que són representatius de les principals preocupacions i progressos relatius a les malalties infeccioses a l'inici del nou mil·lenni: "Evolució de la resistència als antibiòtics", "Hospitals moderns i infeccions hospitalàries", "La SIDA. El gran repte sanitari" i "Present i futur de les vacunes". Per a tractar aquests temes hem tingut la sort de comptar amb quatre experts de reconegut prestigi nacional i internacional, a qui desitjo agrair en nom de la Reial Acadèmia la seva valuosa col·laboració: el Dr. Francesc Gudiol, el Dr. Miquel Sabrià, el Dr. Bonaventura Clotet i el Dr. Lluís Salleras, membre numerari d'aquesta il·lustre corporació.

# RESISTÈNCIA MICROBIANA ALS ANTIBIÒTICS

Francesc Gudiol<sup>a</sup>

En el transcurs de només mig segle, els antibiòtics han aconseguit canviar les perspectives de la humanitat pel que fa a les malalties infeccioses. En el món industrialitzat, l'ús d'aquests fàrmacs, juntament amb els programes de vacunació i les millores en l'habitatge, la higiene i l'estat nutricional de les persones, ha originat una gran disminució de la incidència, la morbiditat i la mortalitat ocasionades per moltes infeccions.

En els països en vies de desenvolupament, els seus efectes s'han deixat notar molt menys, ateses les importants deficiències sanitàries existents i la gran importància dels factors socials i econòmics en la lluita contra les malalties.

Al nostre medi, en un període d'eufòria excessiva, entre els anys 70 i 80, es va arribar a suggerir que la lluita contra les malalties infeccioses estava pràcticament guanyada, ja que hom disposava d'antibiòtics capaços de "matar-ho tot". No cal dir que aquesta predicció va resultar ésser del tot falsa, ja que des d'aleshores han aparegut un gran nombre de malalties produïdes per agents infecciosos nous, ha augmentat la incidència de malalties infeccioses clàssiques que es consideraven quasi controlades i molts patògens causants d'infeccions freqüents s'han tornat resistents als antibiòtics.

Ara, al tombant del nou mil·lenni, es parla abastament de les malalties infeccioses emergents i reemergents, de les causes del seu augment (tabla I), dels seus agents etiològics (taula II) i del seu impacte futur. Una de les causes que expliquen el seu augment, a banda d'un seguit de factors econòmics, demogràfics i socials i d'altres relacionats amb l'estat immunitari de les persones, és justament la resistència antibiòtica. Tanmateix, dins dels agents causants de "noves" infeccions, hi trobem també organismes clàssics, però que presenten la peculiaritat d'haver-se fet resistents a diversos antimicrobians. Per tant, la resistència microbiana als antibiòtics es percep ara com un important problema de salut pública arreu del món, que és causa de preocupació i debat tant a nivell científic com a nivell polític i social.

## Naturalesa i causes de la resistència

Els bacteris han evolucionat durant molts milions d'anys en el nostre món i es troben abastament disseminats per tota la matèria biològica, de la qual són una part substancial, inclo-

**TAULA I**  
Causes de l'augment de les infeccions

Creixement de la població Canvis climàtics i ambientals Pobresa, malnutrició Migració forçada Conflictes armats Facilitat per viatjar Conductes socials de risc Medicina més agressiva Us excessiu d'antibiòtics
--

**TAULA II**  
Agents causals d'infeccions emergents i reemergents

Microorganismes nous Microorganismes "sapròfits" Microorganismes antics que han ressorgit de nou Microorganismes associats a malalties "no infeccioses" Microorganismes resistents als antibiòtics
--

**TAULA III**  
Mecanismes de resistència microbiana als antibiòtics

Producció d'enzims inactivants Disminució de la permeabilitat Sistemes d'expulsió activa Canvis en la proteïna diana
---

ent-hi el cos humà. Moltes espècies són sapròfites i viuen a la nostra pell i les mucoses; eventualment poden comportar-se com a oportunistes, envair els nostres teixits i causar-nos una infecció, igual que fan alguns bacteris patògens que ens arriben de l'exterior. Per a l'home, aquest fet és molt important perquè el pot fer emmalaltir i morir, però per als bacteris probablement sigui trivial o anecdòtic. Fins al descobriment dels antibiòtics, substàncies capaces de difondre's pels teixits i matar als bacteris invasors, no disposàvem de cap recurs extern eficaç per a combatre aquestes infeccions. La utilització de la penicil·lina, primer, i d'altres famílies d'antimicrobians posteriorment, va suposar un canvi radical en la lluita contra moltes infeccions. El problema és que els bacteris, en qüestió de pocs anys, han aconseguit posar en marxa mecanismes per a contrarestar l'efecte d'un bon nombre d'antibiòtics: és a dir, s'han fet resistents (taula III).

Els organismes resistents elaboren unes proteïnes que, per diferents mecanismes, anul·len l'acció d'un o diversos antibiòtics. Cada una d'aquestes proteïnes s'expressa en un gen, anomenat gen de resistència, que no era present (ó evident) en el seu ancestre. Segons l'experiència de Hugues i els seus col·laboradors, publicada a "Nature" l'any 1983, els bacteris aïllats de pacients en l'anomenada era preantibiòtica pràctica-

<sup>a</sup>Servei de Malalties Infeccioses. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

# RESISTÈNCIA MICROBIANA ALS ANTIBIÒTICS

Francesc Gudiol<sup>a</sup>

En el transcurs de només mig segle, els antibiòtics han aconseguit canviar les perspectives de la humanitat pel que fa a les malalties infeccioses. En el món industrialitzat, l'ús d'aquests fàrmacs, juntament amb els programes de vacunació i les millores en l'habitatge, la higiene i l'estat nutricional de les persones, ha originat una gran disminució de la incidència, la morbiditat i la mortalitat ocasionades per moltes infeccions.

En els països en vies de desenvolupament, els seus efectes s'han deixat notar molt menys, ateses les importants deficiències sanitàries existents i la gran importància dels factors socials i econòmics en la lluita contra les malalties.

Al nostre medi, en un període d'eufòria excessiva, entre els anys 70 i 80, es va arribar a suggerir que la lluita contra les malalties infeccioses estava pràcticament guanyada, ja que hom disposava d'antibiòtics capaços de "matar-ho tot". No cal dir que aquesta predicció va resultar ésser del tot falsa, ja que des d'aleshores han aparegut un gran nombre de malalties produïdes per agents infecciosos nous, ha augmentat la incidència de malalties infeccioses clàssiques que es consideraven quasi controlades i molts patògens causants d'infeccions freqüents s'han tornat resistents als antibiòtics.

Ara, al tombant del nou mil·lenni, es parla abastament de les malalties infeccioses emergents i reemergents, de les causes del seu augment (tabla I), dels seus agents etiològics (taula II) i del seu impacte futur. Una de les causes que expliquen el seu augment, a banda d'un seguit de factors econòmics, demogràfics i socials i d'altres relacionats amb l'estat immunitari de les persones, és justament la resistència antibiòtica. Tanmateix, dins dels agents causants de "noves" infeccions, hi trobem també organismes clàssics, però que presenten la peculiaritat d'haver-se fet resistents a diversos antimicrobians. Per tant, la resistència microbiana als antibiòtics es percep ara com un important problema de salut pública arreu del món, que és causa de preocupació i debat tant a nivell científic com a nivell polític i social.

## Naturalesa i causes de la resistència

Els bacteris han evolucionat durant molts milions d'anys en el nostre món i es troben abastament disseminats per tota la matèria biològica, de la qual són una part substancial, inclo-

**TAULA I**  
Causes de l'augment de les infeccions

Creixement de la població
Canvis climàtics i ambientals
Pobresa, malnutrició
Migració forçada
Conflictes armats
Facilitat per viatjar
Conductes socials de risc
Medicina més agressiva
Us excessiu d'antibiòtics

**TAULA II**  
Agents causals d'infeccions emergents i reemergents

Microorganismes nous
Microorganismes "saprófits"
Microorganismes antics que han ressorgit de nou
Microorganismes associats a malalties "no infeccioses"
Microorganismes resistents als antibiòtics

**TAULA III**  
Mecanismes de resistència microbiana als antibiòtics

Producció d'enzims inactivants
Disminució de la permeabilitat
Sistemes d'expulsió activa
Canvis en la proteïna diana

ent-hi el cos humà. Moltes espècies són saprófites i viuen a la nostra pell i les mucoses; eventualment poden comportar-se com a oportunistes, envair els nostres teixits i causar-nos una infecció, igual que fan alguns bacteris patògens que ens arriben de l'exterior. Per a l'home, aquest fet és molt important perquè el pot fer emmalaltir i mori, però per als bacteris probablement sigui trivial o anecdòtic. Fins al descobriment dels antibiòtics, substàncies capaces de difondre's pels teixits i matar als bacteris invasors, no disposàvem de cap recurs extern eficaç per a combatre aquestes infeccions. La utilització de la penicil·lina, primer, i d'altres famílies d'antimicrobians posteriorment, va suposar un canvi radical en la lluita contra moltes infeccions. El problema és que els bacteris, en qüestió de pocs anys, han aconseguit posar en marxa mecanismes per a contrarestar l'efecte d'un bon nombre d'antibiòtics: és a dir, s'han fet resistents (taula III).

Els organismes resistents elaboren unes proteïnes que, per diferents mecanismes, anul·len l'acció d'un o diversos antibiòtics. Cada una d'aquestes proteïnes s'expressa en un gen, anomenat gen de resistència, que no era present (ó evident) en el seu ancestre. Segons l'experiència de Hugues i els seus col·laboradors, publicada a "Nature" l'any 1983, els bacteris aïllats de pacients en l'anomenada era preantibiòtica pràctica-

<sup>a</sup>Servei de Malalties Infeccioses. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

ment no tenien cap gen de resistència. Aquests gens, dels quals s'hi han descrit ja més d'un centenar, han anat apareixent amb l'ús dels antibiòtics; alguns de forma ràpida (resistència dels estafil·lococs a la penicil·lina) i d'altres molt més lentament (resistència del pneumococ a la penicil·lina). No es coneix amb precisió per què o com sorgeixen aquests gens, però sí que l'ús dels antibiòtics es relaciona amb la seva aparició. Malgrat l'observació de Hugues, es pensa que la majoria estaven presents en la natura abans de l'ús clínic dels antibiòtics i que la pressió selectiva exercida per aquests ha determinat la seva selecció (emergència) i la posterior disseminació de la resistència. Respecte de l'emergència, pot ser que alguns gens hagin estat transferits d'espècies estranyes i que hagin aparegut en el cromosoma bacterià o en els plàsmids, o bé que determinats bacteris hagin hagut d'esperar mutacions necessàries per a produir alteracions de gens propis. Els bacteris porten el gen de resistència en els cromosomes, en els plàsmids (*loops* d'ADN que poden transferir la resistència d'una espècie a una altra), i en els transposons (segments d'ADN que poden transferir la resistència entre plàsmids). Determinats gens de resistència, un cop apareguts, es troben a diferents llocs geogràfics ben aviat. La biologia molecular ha permès evidenciar la disseminació intraspècies i interespècies, fins i tot a llocs ben distants, a través de clons i de plàsmids.

Atesa la relació entre organismes i antibiòtics, l'aparició de resistència és un fenomen biològic inevitable, conseqüència d'un procés de selecció natural. Sota els efectes de l'antibiòtic, les poblacions més sensibles moren, mentre que les mutants més resistents sobreviuen i poden multiplicar-se i transmetre la resistència als seus descendents o a altres espècies bacterianes. Aquest fenomen, però, es veu molt afavorit per l'ús abusiu i incorrecte dels antibiòtics en la profilaxi i tractament de les infeccions humanes, així com en l'agricultura i la ramaderia. L'ús inadequat es veu potenciat per la manca d'educació sanitària, la publicitat mal orientada i, en ocasions, el màrqueting fraudulent. L'administració de fàrmacs poc actius, de dosis subòptimes o de tractaments massa curts, freqüents sobre tot als països pobres, determina en gran mesura la selecció de mutants resistents. És obvi que les deficiències sanitàries, les guerres, les migracions massives i la degradació del medi ambient, entre d'altres desgràcies, han d'afavorir la quantitat de malalties infeccioses tractades precàriament i el desenvolupament de resistències.

### Rellevància de la resistència

L'aparició de la resistència antibiòtica com a fenomen global i progressiu, més enllà de l'existència de soques especials o casos esporàdics, té conseqüències importants. La més rellevant és que complica el tractament d'un bon nombre d'infeccions, contra les quals ja no es poden utilitzar els antibiòtics

**TAULA IV**  
Resistència microbiana als antibiòtics: problemes més rellevants

#### Àmbit comunitari

Pneumococs resistents a beta-lactàmics i macròlids  
Meningococs resistents a la penicil·lina  
Gonococs resistents a la penicil·lina  
Enterobactens resistents a les quinolones  
*Mycobacterium tuberculosis* multiresistent  
*Plasmodium falciparum* resistent a la cloroquina

#### Àmbit hospitalari

Estafil·lococs resistents a la meticil·lina  
Enterococs resistents als glicopeptíds  
Enterobactens productors de beta-lactamases d'espectre ampli  
*Pseudomonas aeruginosa* multiresistent  
*Acinetobacter baumannii* multiresistent

considerats d'elecció per la seva eficàcia i seguretat, fet que obliga el metge a provar noves combinacions o fàrmacs de segona línia. En alguns casos això pot comportar un augment de la morbiditat i la mortalitat de la malaltia (per exemple, infeccions nosocomials per bacils gram negatius), o afavorir-ne la progressió (per exemple, infecció epidèmica per estafil·lococs resistents a la meticil·lina) o contribuir a l'augment de la seva prevalença (per exemple, infecció tuberculosa); en moltes ocasions aquestes conseqüències es presenten de forma combinada. En d'altres casos, la resistència no sembla que tingui efectes aparents sobre el pronòstic, perquè hi ha la possibilitat d'emprar tractaments alternatius molt eficaços, sempre però a un cost superior. Una altra conseqüència és que, amb més o menys fonament, influeix i condiona els hàbits de prescripció dels metges, quasi sempre en la direcció d'escollir els antibiòtics més nous i d'espectre més ampli. En el moment actual, la resistència afecta un ventall ampli i divers d'organismes causants d'infeccions de gran rellevància, tant a la comunitat com als hospitals (taula IV).

Dins dels aspectes positius derivats d'aquest fenomen, s'ha de destacar la influència que ha tingut en els avenços aconseguits en el coneixement de l'epidemiologia i els mecanismes moleculars de la resistència i l'estímul que ha comportat per a la investigació de nous antibiòtics. En aquest sentit, cal dir que el descobriment i la comercialització d'un nou antibiòtic és un procés molt lent i car i que, de fet, no ha aparegut cap família nova d'antibacterians, amb un mecanisme d'acció diferent des de fa més de trenta anys. Pràcticament totes les novetats, fora del camp dels antivírics, han consistit en modificacions d'antibiòtics ja coneguts, per tal d'augmentar la seva potència, ampliar-ne l'espectre o millorar-ne les propietats farmacocinètiques. Ara mateix sembla que els bacteris han corregut més i millor que nosaltres: ja hi ha organismes patògens que són resistents a tots els antibiòtics coneguts, mentre que les perspectives de disposar-ne de nous no són gaire clares. Els més pessimistes s'atreveixen a dibuixar un futur sense antibiòtics, on les malalties infeccioses probablement tornarien a tenir un paper protagonista, decisiu en la qualitat i les expectatives de vida de la població, com potser alguns dels nostres avis o besavis encara recordin.

## Accions

Malgrat que ja fa anys que es parla del greu problema de salut que comporta l'augment progressiu de la resistència microbiana als antibiòtics i de la quantitat de literatura científica sobre el tema, no sembla que s'hagi arribat a un punt d'inflexió. Contràriament, el problema és cada cop més profund i complex: hi ha un ús excessiu d'antibiòtics en els països industrialitzats, mentre que en els països en vies de desenvolupament hi ha una subutilització d'antibiòtics eficients a les dosis adequades, a causa de la pobresa i a la falta de seguiment i control.

Recentment, l'Organització Mundial de la Salut, mitjançant el seu informe de l'any 2000, s'ha fet ressò del problema, després de recollir l'opinió dels seus experts i d'informes tècnics de comitès governamentals i de diverses societats científiques. El propòsit és el desenvolupar una estratègia a nivell mundial per a contenir la resistència, construint aliances entre els ens que més hi tenen a veure: governs, organitzacions internacionals, organitzacions no governamentals, indústria farmacèutica, sectors sanitaris públics i privats. Els components d'aquesta estratègia es podrien resumir en els punts següents:

1. Seguir les recomanacions publicades per la OMS en matèria de prevenció i control, sobre tot pel que fa a les vacunacions, a l'atenció integrada de les malalties prevalents a la infància (AIEPI) i les malalties de transmissió sexual.
2. Potenciar els sistemes integrats de vigilància de la resistència microbiana.
3. Posar en marxa programes d'educació del personal sanitari i dels consumidors sobre l'ús dels medicaments.
4. Impulsar una publicitat i uns sistemes de promoció adequats i responsables, actuant d'acord amb les companyies farmacèutiques.
5. Potenciar programes específics de contenció de la resistència a nivell hospitalari i ambulatori.
6. Elaborar polítiques integrades d'ús racional d'antibiòtics des de la comunitat a l'hospital.
7. Reduir l'administració d'antibiòtics al bestiar.
8. Impulsar la investigació de nous antibiòtics i vacunes.
9. Ampliar la disponibilitat de medicaments essencials.
10. Assegurar l'accés de les persones sense recursos econòmics als antimicrobians més eficaços.

De l'aplicació eficaç d'aquest "decalleg" depèn en gran mesura l'evolució futura de la resistència microbiana als antibiòtics. Probablement s'ha arribat ja a una situació suficientment complexa perquè sigui difícil recuperar l'activitat de molts antibiòtics clàssics enfront de diversos agents infecciosos; no obstant, això, des del gran nombre de coneixements adquirits recentment sobre la naturalesa, els mecanismes i les causes de la resistència i assumint l'enorme importància del problema, hem de pensar que encara és possible aturar-ne la progressió.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Alastair JJ Wood, Howard S Gold, Robert C. Moellering. Antimicrobial Drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-1451.
2. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 491-492.
3. Cohen MJ. Epidemiology of drug resistance: implications for a postantimicrobial era. *Science* 1992; 257: 1050-1055.
4. O'Brien AD. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Supl. 1): S2-S8.
5. Finch RG. Antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 125-128.
6. Gould JM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 459-465.
7. Gro Harlem Grundtland. Overcoming antimicrobial resistance. World health organization report on infectious diseases 2000. [www.who.int/infectious-disease-report/2000/intro.htm](http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/intro.htm).

## EVOLUCIÓ DE LA RESISTÈNCIA ALS ANTIPIÒTICS

Encara que a la dècada dels setanta es va suggerir que la lluita contra les malalties infeccioses estava pràcticament guanyada, el canvi de segle ens ha portat l'aparició de les malalties produïdes per agents nous, l'augment de la incidència de malalties infeccioses que es consideraven gairebé controlades (malalties emergents i reemergents) i l'aparició de patògens resistents als antibiòtics.

La resistència microbiana als antibiòtics es presenta com un important problema de salut pública a tot el món. Els bacteris, en qüestió de pocs anys, han posat en marxa mecanismes per a contrarestar l'efecte d'un gran nombre d'antibiòtics: la producció d'enzims inactivants, la disminució de la permeabilitat, els sistemes d'expulsió activa o els canvis en la proteïna diària. L'aparició de resistència és un fenomen biològic inevitable, conseqüència d'un procés de selecció natural i aquest fenomen es veu afavorit per l'ús incorrecte dels antibiòtics en la profilaxi i en el tractament de les infeccions humanes, en l'agricultura i en la ramaderia.

La conseqüència més important d'aquest problema és que dificulta el tractament d'un bon nombre d'infeccions; en alguns casos, això comporta un augment de la morbiilitat i la mortalitat de la malaltia (infeccions nosocomials per gramnegatius), n'afavoreix la progressió per estafilococs resistents a la meticil·lina o l'augment de la prevalença (infecció tuberculosa).

L'Organització Mundial de la Salut, en el seu informe de l'any 2000, proposa desenvolupar una estratègia a nivell mundial per a contenir el problema de la resistència als antimicrobians.

## EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIPIÒTICOS

Aunque en la dècada de los setenta se sugirió que la lucha contra las enfermedades infecciosas estaba pràcticamente

ganada, el cambio de siglo ha traído consigo la aparición de enfermedades producidas por agentes nuevos, el aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas que se consideraban casi controladas (enfermedades emergentes y reemergentes) y la aparición de patógenos resistentes a los antibiòticos.

La resistencia microbiana a los antibiòticos se presenta como un importante problema de salud pública en todo el mundo. Las bacterias, en cuestión de pocos años, han puesto en marcha mecanismos para contrarrestar el efecto de gran número de antibiòticos: producción de enzimas inactivantes, disminución de la permeabilidad, sistemas de expulsión activa o cambios en la proteína diana. La aparición de resistencias es un fenómeno biológico inevitable, consecuencia de un proceso de selección natural y este fenómeno se ve favorecido por el uso abusivo e incorrecto de los antibiòticos en la profilaxis y tratamiento de las infecciones humanas, en la agricultura y en la ganadería.

La consecuencia más importante de este problemas que dificulta el tratamiento de un buen número de infecciones; en algunos casos, ello comporta un aumento de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad (infecciones nosocomiales por gramnegativos), favorece su progresión por estafilococos resistentes a la meticilina) o el aumento de su prevalencia (infección tuberculosa).

La Organización Mundial de la Salud, en su informe del año 2000, propone desarrollar una estrategia a nivel mundial para contener el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

## DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

In the 1970s it was suggested that the fight against infectious diseases had practically been won. However, the change of century has brought with it the appearance of infectious disease produced by new agents, an increase in the incidence of infectious diseases believed to be almost under control (emerging and re-emerging diseases) and the appearance of antibiotic-pathogens.

Microbial antibiotic resistance is a significant public health problem throughout the world. In just a few years, bacteria have developed mechanisms to counteract the effects of many antibiotics, such as the production of deactivating enzymes, reduction in permeability, active expulsion systems or changes in the target protein. The appearance of resistance is an inevitable biological phenomenon resulting from a process of natural selection and is encouraged by the excessive and inappropriate use of antibiotic in the prophylaxis and treatment of human infections, as well as in agriculture and stockbreeding.

The most serious consequence of antibiotic resistance is that it hampers the treatment of a large number of infections; in some cases, this increases the morbidity and mortality of the disease (Gram-negative nosocomial infections), encourages their progression (methicillin-resistant staphylococci) or increases their prevalence (tuberculous infection).

The World Health Organization's Report 2000 proposes the development of a worldwide strategy to contain the problem of antimicrobial resistance.

# INFECCIONS NOSOCOMIALS EN EL NOU MIL·LENI

M. Sabrià Leal<sup>1</sup>

En els països desenvolupats el concepte de qualitat assistencial va adquirint cada vegada un protagonisme més gran. La societat exigeix una medicina moderna, d'acord amb el seu desenvolupament econòmic i, al mateix temps, exempta de complicacions. Aquest nivell d'exigència, absolutament lògic, ensopega, malgrat tot, amb una realitat també incontrovertible. L'evolució de la medicina, en tots els seus vessants, ha condicionat una longevitat superior i una exposició més important a tecnologies més agressives per a la població malalta. En els hospitals aquest fet és molt evident. L'edat mitjana de la població que hi atenen és cada vegada més gran, augmenta el nombre de malalts sotmesos a tractaments immunosupressors i tenir-ne cura requereix l'ús de tècniques agressives que comporten riscos importants per a la salut. Així doncs, el que d'una banda es bó -prolonguem la vida dels malalts- es converteix en un problema quan valorem aquests fets.

Les infeccions adquirides en l'hospital s'engloben dins d'aquest marc problemàtic conseqüent a la medicina d'aquests dies. Conegudes des de fa anys, adquireixen en l'última dècada un protagonisme més gran perquè, a més d'haver estat i continuar estant allí, es busquen ara amb un interès més gran, es quantifiquen i s'intenten prevenir. Estem tot i així encara a les antípodes del que el nou mil·lenni oferirà a aquest tipus de problema. Malgrat tot la lluita de tots els que ens dediquem a aquesta problemàtica consisteix a intentar convertir el que actualment constitueix un malson (*nightmare*) en una situació que fregui l'idil·lic (nirvana). Gens fàcil.

La infecció nosocomial sorgeix a conseqüència de la interacció del pacient amb el medi hospitalari. Els nous tractaments per al càncer, l'ampliació dels programes de transplantament, tant en quantitat com en inclusió de nous òrgans de transplantament, el desenvolupament de noves formes de teràpia, com ara la teràpia gènica, estan millorant la supervivència dels nostres malalts, però al mateix temps generen un tipus de població més immunodeprimida i molt especialment susceptible a les agressions externes de tipus infeccioses. Aquestes agressions poden classificar-se en directes i ambientals.

Dins de les agressions directes assenyalarem el sondatge urinari, els procediments quirúrgics, la ventilació mecànica, la inserció de catèters endovenosos i l'antibioticoteràpia. Existeix

**TAULA I**  
Infeccions nosocomials vehiculades per l'aire\*

Virus de la influença i la parainfluença
Virus respiratori sincicial
Virus varicella-zòster
Acinetobacter anitratus
Mycobacterium tuberculosis
Aspergillus sp.

\*En el segle II d.C. Galè va indicar que, quan molts individus contreïen una malaltia i es morien al mateix temps, era precís considerar l'aire que respiren.

actualment àmplia documentació sobre aquest tipus d'infeccions i s'estan assenyalant pautes tendents a disminuir-ne la incidència en la majoria de centres hospitalaris.

Dins de les agressions ambientals, menys estudiades, hi ha aquelles vehiculades per l'aire i l'aigua, en relació amb els sistemes de ventilació i de distribució de l'aigua sanitària, respectivament.

A la taula I s'assenyalen els principals microorganismes relacionats amb infeccions nosocomials de transmissió aèria. *Mycobacterium tuberculosis* és el màxim exponent d'aquest grup. La cadena epidemiològica i els mecanismes de prevenció de la tuberculosi nosocomial són ben coneguts i adaptats a tots els hospitals del nostre entorn. La irrupció de la SIDA ha incrementat la conscienciació per aquesta malaltia en l'àmbit intrahospitalari per la descripció de brots causats per microorganismes multiresistents. Tot i així, no deixa de ser un vell conegut amb el qual sabem enfrontar-nos malgrat que ens canviï la fesomia.

No passa el mateix amb l'*Aspergillus*. Conegut des del 1759 en el regne vegetal, apreciada la seva capacitat de multiplicar-se en els animals el 1842 i descrit com a responsable de quadres d'hipersensibilitat o micetomes pulmonars des de l'any 1897, no ha estat fins molt recentment que s'ha constatat la seva capacitat per a causar infeccions invasives i moltes vegades mortals. Aquesta major agressivitat de l'*Aspergillus* coincideix amb la introducció dels corticoides sistèmics, amb l'observació de neutropènies profundes i sostingudes en el marc de quimioteràpies agressives i amb el desenvolupament dels transplantaments. L'impacte mediàtic d'aquestes infeccions ha estat espectacular en els últims anys en el nostre país i això ha impulsat que l'administració i molts hospitals es plantegin actuacions preventives més eficaces en front d'aquestes infeccions. Tot i així, moltes són les preguntes que encara cal respondre per a enfrontar-nos amb eficàcia a aquest pro-

<sup>1</sup>Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona.

# INFECCIONS NOSOCOMIALS EN EL NOU MIL·LENI

M. Sabrià Leal\*

En els països desenvolupats el concepte de qualitat assistencial va adquirint cada vegada un protagonisme més gran. La societat exigeix una medicina moderna, d'acord amb el seu desenvolupament econòmic i, al mateix temps, exempta de complicacions. Aquest nivell d'exigència, absolutament lògic, ensopega, malgrat tot, amb una realitat també incontrovertible. L'evolució de la medicina, en tots els seus vessants, ha condicionat una longevitat superior i una exposició més important a tecnologies més agressives per a la població malalta. En els hospitals aquest fet és molt evident. L'edat mitjana de la població que hi atenen és cada vegada més gran, augmenta el nombre de malalts sotmesos a tractaments immunosupressors i tenir-ne cura requereix l'ús de tècniques agressives que comporten riscos importants per a la salut. Així doncs, el que d'una banda es bó -prolonguem la vida dels malalts- es converteix en un problema quan valorem aquests fets.

Les infeccions adquirides en l'hospital s'engloben dins d'aquest marc problemàtic conseqüent a la medicina d'aquests dies. Conegudes des de fa anys, adquireixen en l'última dècada un protagonisme més gran perquè, a més d'haver estat i continuar estant allí, es busquen ara amb un interès més gran, es quantifiquen i s'intenten prevenir. Estem tot i així encara a les antípodes del que el nou mil·lenni oferirà a aquest tipus de problema. Malgrat tot la lluita de tots els que ens dediquem a aquesta problemàtica consisteix a intentar convertir el que actualment constitueix un malson (*nightmare*) en una situació que fregui l'idíl·lic (nirvana). Gens fàcil.

La infecció nosocomial sorgeix a conseqüència de la interacció del pacient amb el medi hospitalari. Els nous tractaments per al càncer, l'ampliació dels programes de transplantament, tant en quantitat com en inclusió de nous òrgans de transplantament, el desenvolupament de noves formes de teràpia, com ara la teràpia gènica, estan millorant la supervivència dels nostres malalts, però al mateix temps generen un tipus de població més immunodeprimida i molt especialment susceptible a les agressions externes de tipus infeccioses. Aquestes agressions poden classificar-se en directes i ambientals.

Dins de les agressions directes assenyalarem el sondatge urinari, els procediments quirúrgics, la ventilació mecànica, la inserció de catèters endovenosos i l'antibioticoteràpia. Existeix

**TAULA I**  
Infeccions nosocomials vehiculades per l'aire\*

Virus de la influença i la parainfluença
Virus respiratori sincitial
Virus varicella-zòster
Acinetobacter anitratus
Mycobacterium tuberculosis
Aspergillus sp.

\*En el segle II d.C. Galè va indicar que, quan molts individus contraïen una malaltia i es morien al mateix temps, era precís considerar l'aire que respiren.

actualment àmplia documentació sobre aquest tipus d'infeccions i s'estan assenyalant pautes tendents a disminuir-ne la incidència en la majoria de centres hospitalaris.

Dins de les agressions ambientals, menys estudiades, hi ha aquelles vehiculades per l'aire i l'aigua, en relació amb els sistemes de ventilació i de distribució de l'aigua sanitària, respectivament.

A la taula I s'assenyalen els principals microorganismes relacionats amb infeccions nosocomials de transmissió aèria. *Mycobacterium tuberculosis* és el màxim exponent d'aquest grup. La cadena epidemiològica i els mecanismes de prevenció de la tuberculosi nosocomial són ben coneguts i adaptats a tots els hospitals del nostre entorn. La irrupció de la SIDA ha incrementat la conscienciació per aquesta malaltia en l'àmbit intrahospitalari per la descripció de brots causats per microorganismes multiresistents. Tot i així, no deixa de ser un vell conegut amb el qual sabem enfrontar-nos malgrat que ens canviï la fesomia.

No passa el mateix amb l'*Aspergillus*. Conegut des del 1759 en el regne vegetal, apreciada la seva capacitat de multiplicar-se en els animals el 1842 i descrit com a responsable de quadres d'hipersensibilitat o micetomes pulmonars des de l'any 1897, no ha estat fins molt recentment que s'ha constatat la seva capacitat per a causar infeccions invasives i moltes vegades mortals. Aquesta major agressivitat de l'*Aspergillus* coincideix amb la introducció dels corticoides sistèmics, amb l'observació de neutropènies profundes i sostingudes en el marc de quimioteràpies agressives i amb el desenvolupament dels transplantaments. L'impacte mediàtic d'aquestes infeccions ha estat espectacular en els últims anys en el nostre país i això ha impulsat que l'administració i molts hospitals es plantegin actuacions preventives més eficaces en front d'aquestes infeccions. Tot i així, moltes són les preguntes que encara cal respondre per a enfrontar-nos amb eficàcia a aquest pro-

\*Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona.

blema, reptes tots elles per al nou mil·lenni. Han d'aclarir-se els focus i el mode de propagació de l'*Aspergillus*: relacionats clàssicament amb la presència d'obres a l'hospital, no sempre hi ha una correlació amb aquest fet. Ha de millorar la sensibilitat i l'especificitat de les proves diagnòstiques: la detecció de galactomanano en sèrum a través d'un ELISA de recent comercialització i la tomografia computeritzada d'alta resolució permeten diagnòstics més precoços de la malaltia invasiva, però la mortalitat continua essent elevada. El disseny dels sistemes de ventilació dels nous hospitals hauran de ser més eficaços per a la protecció davant d'infeccions vehiculades per l'aire.

A la taula II s'assenyalen les infeccions relacionades amb l'aigua com els reservoris i microorganismes implicats. De totes elles, destaca per la seva freqüència, gravetat i connotacions mediàtiques, la *Legionella*. Des del brot de Pensilvània el 1976, que va afectar un grup d'excombatents americans, s'ha avançat molt en el coneixement d'aquesta malaltia. No ha estat, tot i així, fins molt recentment (anys 1976-1977) que la introducció d'un nou mètode de diagnòstic -la detecció de l'antigen soluble *L. Pneumophila* serogrup 1 en orina- ha revolucionat els conceptes que se'n tenia. Se sap actualment que és una causa freqüent de pneumònia de la comunitat, que no incideix necessàriament sobre individus amb greus malalties subjacents i que les formes esporàdiques són més freqüents que les associades a brots. En els hospitals, tot i així, la malaltia continua diagnosticant-se, principalment, en el context de brots. I això és així perquè en la majoria d'hospitals no arriben a filiar-se etiològicament els casos de legionel·losi esporàdica que en molts dells tenen lloc. La xarxa d'aigua sanitària de la majoria d'hospitals està contaminada per *Legionella* i els malalts s'exposen diàriament a aerosols aquosos amb inòculs variables d'aquests microorganismes. Això és especialment greu en aquelles unitats amb malalts molt immunodeprimits, com ara les unitats de transplantament. La majoria de legislacions no aconsellen l'estudi ambiental de *Legionella* si no existeixen casos de legionel·losi nosocomial documentats (prevenció secundària). Alguns autors, entre els quals ens trobem, aconsellem l'estudi sistemàtic de les aigües dels hospitals i, en cas de ser positius per a *Legionella*, la posada en marxa d'una sèrie d'actuacions destinades a prevenir la malaltia (prevenció primària). Creim que en el nou mil·lenni aquesta última proposta serà obligada en tots els hospitals (*La Guia per a la Prevenció de la Legionel·losi a Catalunya 2001* aconsella l'estudi sistemàtic de les aigües en els hospitals com a mètode de prevenció primària de la legionel·losi) i estem convençuts que en un futur no gaire llunyà els edificis que hagin d'hostatjar malalts estaran dissenyats amb un sistema de desinfecció de l'aigua que contempli aquesta problemàtica.

Aquests són alguns dels problemes, el que constitueix el *nightmare* d'aquesta xerrada. Però, com podem assolir la situació de nirvana a la qual abans ens referíem? Què és el que

**TAULA II**  
Infeccions relacionades amb l'aigua

<p>Fonts i microorganismes</p> <p>Aigua potable</p> <p>Aigüeres (bacils gramnegatius)</p> <p>Aixetes de dutxa i claus de pas d'aerjadors (<i>Legionella</i> sp.)</p> <p>Gel i màquines de fabricar gel (<i>Salmonella typhi</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Flavobacterium</i>, <i>Mycobacterium fortuitum</i>, <i>Legionella</i> sp.)</p> <p>Lloc on es deixen les locions per als ulls (<i>Pseudomonas</i> sp., <i>Legionella</i> sp., <i>Hartmannella</i>, fongs)</p> <p>Aigua de diàlisi (bacteris gramnegatius)</p> <p>Bany maria (bacteris gramnegatius)</p> <p>Inodors hospitalaris (<i>Salmonella typhi</i>, <i>Clostridium difficile</i>)</p> <p>Bateig per immersió (<i>P. aeruginosa</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>C. difficile</i>)</p> <p>Flors (<i>Acinetobacter</i> sp., <i>Pseudomonas</i> sp., <i>A. hydrophila</i>)</p>
---

**TAULA III**  
Vigilància de les infeccions nosocomials nacionals, NNIS\*

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tendències en les taxes d'infeccions vehiculades per la sang per tipus d'UC i any -NNIS 1990-1999 (per 1.000 dies de catèter central)</li> <li>2. Pediàtrica</li> <li>3. Mèdica</li> <li>4. Coronària</li> <li>5. Quirúrgica</li> </ol> |
|---|

\*Sistema d'avaluació voluntari, basat en l'hospital establert per a monitoritzar les infeccions adquirides a l'hospital i orientar els esforços de prevenció dels metges que controlen les infeccions (IC).

s'està fent o es pot fer per a evitar tots aquests problemes?

El 1970 els Center for Disease Control (CDC) van iniciar un programa de vigilància epidemiològica (The National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS), basat en un sistema de declaració voluntària de les infeccions hospitalàries i de guia de prevenció per als Infection Control Practitioners (ICP). Seixanta dos hospitals de 31 estats es van adherir al programa el 1970; el 1999, els hospitals adherits eren 245, pertanyents a 42 estats. El NNIS ha contribuït a un coneixement i una prevenció superiors de les infeccions nosocomials als EUA, però la contribució més important d'aquest programa ha estat conscienciar sobre aquesta problemàtica la resta del món i servir d'estímul perquè altres països iniciïn programes similars amb el mateix objectiu. A la taula III es poden observar alguns guanys del CDC respecte a la disminució de les bacterèmies relacionades amb el catèter en els últims 10 anys com a exemple que el programa, a la pràctica, funciona.

Els objectius primaris de la vigilància epidemiològica en un hospital han d'incidir sobre l'establiment de taxes basals d'endèmia, la identificació de brots d'infecció i la reducció de les taxes d'infecció nosocomial per mitjà d'intervencions ajustades a cada problemàtica. Com a objectius secundaris, es podrien assenyalar aquells que fan referència a l'educació i la conscienciació del personal sanitari i a l'avaluació de les mesures de control. El coneixement i la declaració de la infecció nosocomial permet d'establir, d'altra banda, una base per a la defensa davant de possibles reclamacions ("the presence of strong surveillance system in an infection control program demonstrate that a hospital is attempting to detect problems rather than conceal them").

**TAULA IV**  
**Mètodes tradicionals i moleculars per a la tipificació epidemiològica dels patògens nosocomials**

Mètodes de tipificació tradicionals Perfil de sensibilitat als antibiòtics Biotipificació Serotipificació Fagotipificació Mètodes de tipificació molecular Anàlisi del patró de plàsmids Anàlisi d'hibridació Southern amb la utilització de sondes específiques de DNA Perfil de DNA amb la utilització de PFGE Perfil de DNA amb la utilització de PCR Mètodes basats en proteïnes
--

Els mètodes de vigilància epidemiològica són variats i cada hospital ha d'estudiar quins són els més adequats per al seu entorn. Els mètodes de vigilància global es basen fonamentalment en estudis d'incidència, mentre que la vigilància hospitalària parcial es pot fer per àrees, per grups de pacients, per infeccions determinades o per objectius centrats en prioritats concretes. La vigilància epidemiològica, tanmateix, pot ser periòdica o limitada en el temps. La vigilància parcial entraña el risc que es produeixin brots en àrees sense vigilància i que no es puguin reconèixer o que es creï la tendència falsa a considerar una infecció exclusiva de l'aire o extensible a tot l'hospital.

Aquests mètodes de vigilància epidemiològica compten amb recursos informàtics i microbiològics molt importants. Així, el suport informàtic permet actualment organitzar de forma òptima les dades dels pacients i de les infeccions, fet que permet la revisió automàtica de registres i la presa de decisions associades. La comunicació *on-line* permet d'accedir a altres programes de vigilància epidemiològica, de política d'antibiòtics o d'efectes adversos. Així mateix, les noves tècniques de subtipatge molecular permeten d'establir amb precisió la identitat entre dos microorganismes, el que és especialment útil en situacions de brot nosocomial. A la taula 4 s'assenyalen les tècniques d'identificació microbiològica convencionals versus els nous mètodes de tipatge molecular.

La realitat dels nostres hospitals no és dolenta i la tendència de tots ells és cap a la millora en aquesta problemàtica. La creació dels Serveis de Medicina Preventiva a la dècada dels 70 i la implantació de les Comissions d'Infeccions (1985) en els hospitals són dues clares mostres d'aquesta tendència. D'altra banda, molts programes de Vigilància Epidemiològica estan arrelats a molts hospitals dels nostre entorn. Els programes EPINE, PREVINE o ENVIN-UCI en són una mostra. Recentment, l'Institut Català de la Salut ha posat en marxa el programa VINICS (Vigilància de la Infecció Nosocomial, Institut Català de la Salut) d'aplicació en tots els hospitals integrats en aquest organisme. L'esmentat programa, a més de protocolitzar, objectius i estàndards d'infecció nosocomial, potencia els grups hospitalaris de control de la Infecció Nosocomial dotantlos de recursos humans i administratius per a un desenvolupament del programa.

Tot i així, falta molt per a assolir el nirvana. Per a això, tots els hospitals haurien de desenvolupar programes de vigilància epidemiològica i de política d'antibiòtics. En tots ells s'haurien de potenciar els grups per al control de la infecció nosocomial i les figures de metges i malalts o infermeres especialitzades en aquesta temàtica. Tots els hospitals haurien de tenir accés a laboratoris d'epidemiologia molecular i disposar d'un suport informàtic de les dades així com de possibilitats d'interconnexió *on-line*.

D'altra banda, els hospitals del nou mil·lenni haurien de comptar amb el recolzament d'hospitals de dia, programes d'hospitalització a domicili i hospitals monogràfics. Tot això contribuirà a escurçar l'estança hospitalària, fet amb el qual millorarà la qualitat de vida del malalt i es reduirà el risc d'infecció nosocomial.

Com a conclusions cal assenyalar que les infeccions nosocomials continuaran existint i moltes continuaran essent inevitables. Les organitzacions mèdiques i les societats científiques hauran d'articular programes de vigilància epidemiològica i política d'antibiòtics, i les autoritats sanitàries hauran d'impulsar-los a través de dotacions econòmiques adequades. La política hospitalària haurà de dirigir-se a disminuir les estades hospitalàries amb el desenvolupament de programes d'atenció domiciliària adequada. Per últim, el disseny de nous hospitals haurà d'assolir nivells màxims d'exigència respecte dels sistemes de ventilació i distribució d'aigua sanitària.

#### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Micheli. Nova plantarum genera juxta Tournefortii methodum disposita Florence, Italy: Bernardo Paperini, 1729.
2. Bennet. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. Transactions of the Royal Society of Edinburgh 1842; 15: 277-279.
3. Popoff. Ein fall von mycosis aspergillina nebst einigen Bemerkungen über aenleche Erkrankungen der Respirationjswege. Varsovie 1887; 3: 316. Hinson, Moon, Plummer, 1952.
4. Rankin. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. Br Med J 1953; 183: 918-919.
5. CDC. Trends in bloodstream infection rates by ICU type and year. NMSIS 1990-199. MMWR 2000; 49: 149-152.
6. Frasser DW, Tsai Tr, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977, Dec 1; 297 (22): 1189-1197.
7. Modol JM, Pedro-Botet ML, Sabria M, Gimeno JM, Prats R, Nieto J, et al. Environmental and clinical legionellosis in hospitals in Catalonia, Spain. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy; September 1998; San Diego, CA.
8. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985; 121: 183-205.
9. Broderick A, Mori M, Nettleman MD, et al. Nosocomial infections: Validation of surveillance and computer modeling to identify patients at risk. Am J Epidemiol 1990; 131: 734-742.
10. Donabedian A. Contributions of epidemiology to quality assessment and monitoring. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11: 117-121.
11. Gross PA. The future of the hospital epidemiologist in the 1990s. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 179-182.
12. Scheckler WE, Brimhall D, Buck AS, et al. Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: A consensus panel report. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 114-124.

13. Wilblin RT, Wenzel RP. The infection control committee. In: Herwaldt LA. A Practical Handbook for Hospital Epidemiologists. Thorofare, NJ: The Society for Healthcare Epidemiology of America, 1998; 29-32.
14. Wenzel RP. Expanding role of hospital epidemiology: quality assurance. Infect Control Hosp Epidemiol 1989; 10: 255-256.
15. McGowan JE, Weinstein RA. The role of the laboratory in control nosocomial infection. En: Bennet JV, Brachman PS, ed. Hospital Infections, 3ª ed. Boston: Little, Brown, 1992; 187-200.
16. Tompkins LS. The use of molecular methods in infectious diseases. N Engl J Med 1992; 327: 1290-1297.
17. Wenzel RP, Pfaller MA. Infection control: the premiere quality assessment program in United States hospitals. Am J Med 1991; 91 (Supl. 3b): 275-315.
18. Uckhoff TC, Brachman PS, Bennett JV, Brown JF. Surveillance of nosocomial infections in community hospitals. I. Surveillance methods, effectiveness, and initial results. J Infect Dis 1969; 12: 305-317.
19. Freeman J. The use of computerized systems in hospital epidemiology. En: Bennet JV, Brachman PS, ed. Hospital infections, 4rd ed. Filadelfia: Lippincot-Raven, 1998.
20. Scheckler WE. Continuous quality improvement in a hospital system: implications for hospital epidemiology. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 288-292.
21. Sellman PJ, Frazier TM. Surveillance: The sentinel health event approach. En: Halperin W, Baker EL, ed. Public health surveillance. New York: Van Nostrand Reinhold, 1992; 16-25.
22. Haley RW. Surveillance by objective: a new priority-directed approach to the control of nosocomial infections. Am J Infect Control 1985; 13: 78-89.
23. Abrutyn E, Talbot GH. Surveillance strategies: a primer. Infect Control 1987; 8: 459-464.
24. Rhame FS, Sudderth WD. Incidence and prevalence as used in the analysis of the occurrence of nosocomial infections. Am J Epidemiol 1981; 113: 1-11.
25. Chelgren G, LaForce FM. Limited periodic surveillance proves practical and effective. Hospitals 1978; 52: 151-154.
26. Keita Perse O, Gaynes RP. Severity of illness scoring systems to adjust nosocomial infection rate: a review and commentary. Am J Infect Control 1996; 24: 429-434.

## INFECCIONS NOSOCOMIALS EN EL NOU MIL·LENI

Les infeccions adquirides a l'hospital, conegudes des de fa anys, han adquirit un major protagonisme en l'última dècada. El seu increment està en relació directa amb la supervivència i la longevitat superiors dels pacients, la utilització de tractaments immunosupressors (programes de transplantament) i oncològics, així com l'ús de tecnologies més agressives (ventilació mecànica, inserció de catèters intravenosos).

Les agressions que poden conduir a una infecció nosocomial es poden classificar en directes (sondatge urinari, intervencions quirúrgiques, ventilació mecànica, catèters intravenosos, antibiòticoteràpia) i en ambientals; entre aquestes últimes, hi ha les vehiculades per l'aire (infeccions per *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus*) o per l'aigua (per la seva freqüència, gravetat i connotacions mediàtiques, destaquen les infeccions per *Legionella*). Per a evitar aquest problema, el 1970 es va iniciar a Estats Units un programa de vigilància epidemiològica, basat en un sistema de declaració voluntària de les infeccions hospitalàries. Els mètodes de vigilància epidemiològica són variats i cada hospital ha d'estudiar quins són els més adequats per al seu entorn. Hi ha mètodes de vigilància

global (basats en estudis d'incidència) i mètodes de vigilància parcial (per àrees, grups de pacients, infeccions determinades, etc.). A Espanya hi ha arrelats diferents programes de vigilància epidemiològica (EPINE, PREVINE, ENVIN-UCI) i l'Institut Català de la Salut ha posat en marxa el programa VINICS, que protocol·litza objectius i estàndards d'infecció nosocomial.

En el futur, les infeccions nosocomials continuaran existint, però s'hauran d'implantar estratègies per a evitar-les com, per exemple, programes de vigilància epidemiològica, política d'antibiòtics, disminució de les estades hospitalàries amb el desenvolupament de programes d'atenció a domicili o el disseny correcte dels sistemes de ventilació i distribució d'aigua sanitària en els nous hospitals que s'hagin de construir.

## INFECCIONES NOSOCOMIALES EN EL NUEVO MILENIO

Las infecciones adquiridas en el hospital, conocidas desde hace años, han adquirido un mayor protagonismo en la última década. Su incremento está en relación directa con la mayor supervivencia y longevidad de los pacientes, la utilización de tratamientos inmunosupresores (programas de trasplante) y oncológicos, así como en el empleo de tecnologías más agresivas (ventilación mecánica, inserción de catéteres intravenosos).

Las agresiones que pueden conducir a una infección nosocomial pueden clasificarse en directas (sondaje urinario, intervenciones quirúrgicas, ventilación mecánica, catéteres intravenosos, antibioterapia) y ambientales; entre estas últimas, están las vehiculadas por el aire (infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus*) o por el agua (por su frecuencia, gravedad y connotaciones mediáticas destacan las infecciones por *Legionella*).

Para evitar este problema, en 1970 se inició en Estados Unidos un programa de vigilancia epidemiológica, basado en un sistema de declaración voluntaria de las infecciones hospitalarias. Los métodos de vigilancia epidemiológica son variados y cada hospital debe estudiar cuáles son los más adecuados para su entorno. Existen métodos de vigilancia global (basados en estudios de incidencia) y métodos de vigilancia parcial (por áreas, grupos de pacientes, infecciones determinadas,...). En España están arraigados diferentes programas de vigilancia epidemiológica (EPINE, PREVINE, ENVIN-UCI) y el Institut Català de la Salut ha puesto en marcha el programa VINICS, que protocoliza objetivos y estándares de infección nosocomial.

En el futuro, las infecciones nosocomiales seguirán existiendo, pero deberán implantarse estrategias para evitarlas como, por ejemplo, programas de vigilancia

epidemiológica, política de antibióticos, disminución de las estancias hospitalarias con el desarrollo de programas de atención a domicilio o el diseño correcto de los sistemas de ventilación y distribución de agua sanitaria en los nuevos hospitales que se construyan.

#### NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE NEW MILLENNIUM

Hospital-acquired infections, discovered many years ago, have gained greater prominence in the last decade. Their increase is directly proportional to patients' greater survival and longevity and the use of immunosuppressive (transplantation programs) and oncologic treatments, as well as to the use of more aggressive technologies (mechanical ventilation, intravenous catheterization). The insults that may lead to nosocomial infection can be classified into direct (urinary catheterization, surgery, mechanical ventilation, intravenous catheters, antibiotic therapy) and environmental; the latter include those that air-borne (*Mycobacterium tuberculosis* and *Aspergillus* infections) and those that are water-borne (of which

*Legionella* infections are among the most important for their frequency, seriousness and repercussions in the media).

To prevent this problem, an epidemiological surveillance program was initiated in the United States in 1970. This program is based on a system of voluntary reporting of hospital infections. Methods of epidemiological surveillance are varied and each hospital must determine the most appropriate one for its particular environment. Global surveillance methods (based on incidence studies) and partial surveillance methods (of areas, patient groups, particular infections) also exist. In Spain, several epidemiological surveillance programs are well-established (EPINE, PREVINE, ENVIN-UCI) and the Catalan Institute of Health has set up the VINICS program, which standardizes aims and procedures in nosocomial infection. In the future, nosocomial infections will continue to exist but strategies for their prevention should be introduced, such as epidemiological surveillance programs, antibiotic policies, reduction of hospital stay through the development of home-care programs and the appropriate design of ventilation and water distribution systems in hospitals built in the future.



# REPTES DE LA SIDA EN EL NOU MIL·LENI

B. Clotet\*

Fa gairebé 20 anys que es van descriure els primers casos de SIDA<sup>1,2</sup> i l'avenç aconseguit des d'aleshores en el coneixement i control d'aquesta epidèmia ha estat molt important.

La SIDA ha passat a ser una malaltia crònica, no progressiva en un percentatge força significatiu dels pacients infectats. Es disposa actualment de tractament antiretroviral potent capaç de bloquejar la replicació del VIH i de permetre, per tant, una recuperació del sistema immunitari. No obstant això, hi ha encara molts punts febles que cal controlar i que constitueixen els reptes de la SIDA en el nou mil·lenni.

1. Resistències als fàrmacs antiretrovirals.
2. Toxicitat dels fàrmacs (essencialment la lipodistrofia).
3. Necessitat de nous i potents fàrmacs anti-VIH per a poder plantejar l'eradicació del VIH.
4. Recuperació completa del sistema immune.
5. SIDA en països en vies de desenvolupament.
6. Recerca d'una vacuna eficaç.

## Resistències

La introducció de la determinació de la càrrega viral (número de còpies d'ARN del VIH-1 per mil·lilitre de plasma)<sup>3</sup> va permetre incorporar un valuós paràmetre per a definir el risc de progressió dels infectats pel VIH cap a la SIDA i per a avaluar correctament la resposta al tractament antiretroviral.

La no supressió de la replicació viral per part de la teràpia anti-VIH s'associa indefectiblement a l'aparició de resistències i, per tant, a un progressiu augment de la càrrega viral i, en general, a una devallada en la immunitat (disminució dels limfòcits CD4).

La incorporació recent dels mètodes de seqüenciació ha permès constatar que aquelles persones que tenen càrrega viral detectable i que, a la vegada, estan prenent algun tractament, presenten mutacions en el genoma viral que són les que confereixen resistència als tractaments administrats<sup>4</sup>. La determinació de l'ARN del VIH-1 en plasma (càrrega viral) va permetre estudiar la dinàmica de replicació viral (i conèixer que diàriament es produeixen milions i milions de nous virions) i avaluar més ràpidament i acuradament la resposta al tractament<sup>5</sup>.

El fet que la transcriptasa inversa presenti un error de còpia alt implica que cada nou virió que surt d'una cèl·lula infectada difereix en 1 nucleòtid del seu progenitor.

L'aplicació de la teoria darwiniana que l'espècie més capaç de resistir les adversitats és la que persisteix, aplicada al VIH, fa que, d'acord amb l'impacte de les mutacions sobre la capacitat replicativa del virus, pugui haver-hi una nul·la capacitat replicativa (mutacions letals pel VIH), cap diferència replicativa amb la forma originària o *wild type* (polimorfisme viral) o bé milloria de la capacitat replicativa en presència de fàrmacs antiretrovirals.

Aquesta darrera estimació es produeix quan els fàrmacs antiretrovirals no assoleixen la concentració plasmàtica suficient per a inhibir completament la replicació del VIH. Quan el VIH pot replicar en presència de nivells subòptims de fàrmacs és quan se seleccionen les variants virals que contenen les mutacions que confereixen resistència i esdevenen la població viral majoritària.

Una vegada ha aparegut la primera mutació que dona lloc a l'aparició de resistències al tractament i, per tant, capacitat de replicació, tot i la presència de fàrmacs, s'aniran acumulant cada vegada més mutacions per tal d'aconseguir que aquesta capacitat replicativa sigui igual a la del VIH *wild type* o VIH de tipus salvatge.

Per tant, mantenir la "pressió" subòptima de fàrmacs no és aconsellable. Tampoc sembla útil augmentar els nivells plasmàtics dels fàrmacs que fracassen, ja que una vegada ha aparegut una mutació en el genoma del VIH, tot i augmentar la concentració del fàrmac, el VIH continuarà replicant i acumulant més i més mutacions, si és que mantenim els mateixos antiretrovirals.

No obstant això, darrerament, s'especula que l'assoliment de nivells plasmàtics molt elevats de fàrmacs podria "ultrapassar" les concentracions inhibidores de les mutants resistents i, així, es podria arribar a controlar la replicació del VIH tot i les mutacions i la conseqüent resistència. Quelcom semblant succeeix en el camp de la microbiologia, amb el pneumococ parcialment resistent a la penicil·lina i la possibilitat de controlar aquesta infecció amb dosis elevades d'aquest fàrmac.

La importància de les resistències ha fet incorporar a la pràctica clínica la seqüenciació del VIH com a eina molt útil per a esbrinar si hi ha mutacions en el genoma del virió. Cada vegada que veiem un pacient que es troba en tractament i presenta CV detectable ( $> 1.000$  còpies/ml), hem d'intentar seqüenciar el seu VIH per a conèixer si hi ha mutacions. Estudis recents han demostrat que guiar els canvis terapèutics d'acord amb els resultats del genotip i d'una sèrie de recomanacions o consells d'experts resulta molt més eficaç que si els

\*Fundació Irsi Caixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

# REPTES DE LA SIDA EN EL NOU MIL·LENI

B. Clotet<sup>a</sup>

Fa gairebé 20 anys que es van descriure els primers casos de SIDA<sup>1,2</sup> i l'avenç aconseguit des d'aleshores en el coneixement i control d'aquesta epidèmia ha estat molt important.

La SIDA ha passat a ser una malaltia crònica, no progressiva en un percentatge força significatiu dels pacients infectats. Es disposa actualment de tractament antiretroviral potent capaç de bloquejar la replicació del VIH i de permetre, per tant, una recuperació del sistema immunitari. No obstant això, hi ha encara molts punts febles que cal controlar i que constitueixen els reptes de la SIDA en el nou mil·lenni.

1. Resistències als fàrmacs antiretrovirals.
2. Toxicitat dels fàrmacs (essencialment la lipodistrofia).
3. Necessitat de nous i potents fàrmacs anti-VIH per a poder plantejar l'eradicació del VIH.
4. Recuperació completa del sistema immune.
5. SIDA en països en vies de desenvolupament.
6. Recerca d'una vacuna eficaç.

## Resistències

La introducció de la determinació de la càrrega viral (número de còpies d'ARN del VIH-1 per mil·lilitre de plasma)<sup>3</sup> va permetre incorporar un valuós paràmetre per a definir el risc de progressió dels infectats pel VIH cap a la SIDA i per a avaluar correctament la resposta al tractament antiretroviral.

La no supressió de la replicació viral per part de la teràpia anti-VIH s'associa indefectiblement a l'aparició de resistències i, per tant, a un progressiu augment de la càrrega viral i, en general, a una devallada en la immunitat (disminució dels limfòcits CD4).

La incorporació recent dels mètodes de seqüenciació ha permès constatar que aquelles persones que tenen càrrega viral detectable i que, a la vegada, estan prenent algun tractament, presenten mutacions en el genoma viral que són les que confereixen resistència als tractaments administrats<sup>4</sup>. La determinació de l'ARN del VIH-1 en plasma (càrrega viral) va permetre estudiar la dinàmica de replicació viral (i conèixer que diàriament es produeixen milions i milions de nous virions) i avaluar més ràpidament i acuradament la resposta al tractament<sup>5</sup>.

El fet que la transcriptasa inversa presenti un error de còpia alt implica que cada nou virió que surt d'una cèl·lula infectada difereix en 1 nucleòtid del seu progenitor.

L'aplicació de la teoria darwiniana que l'espècie més capaç de resistir les adversitats és la que persisteix, aplicada al VIH, fa que, d'acord amb l'impacte de les mutacions sobre la capacitat replicativa del virus, pugui haver-hi una nul·la capacitat replicativa (mutacions letals pel VIH), cap diferència replicativa amb la forma originària o *wild type* (polimorfisme viral) o bé milloria de la capacitat replicativa en presència de fàrmacs antiretrovirals.

Aquesta darrera estimació es produeix quan els fàrmacs antiretrovirals no assoleixen la concentració plasmàtica suficient per a inhibir completament la replicació del VIH. Quan el VIH pot replicar en presència de nivells subòptims de fàrmacs és quan se seleccionen les variants virals que contenen les mutacions que confereixen resistència i esdevenen la població viral majoritària.

Una vegada ha aparegut la primera mutació que dona lloc a l'aparició de resistències al tractament i, per tant, capacitat de replicació, tot i la presència de fàrmacs, s'aniran acumulant cada vegada més mutacions per tal d'aconseguir que aquesta capacitat replicativa sigui igual a la del VIH *wild type* o VIH de tipus salvatge.

Per tant, mantenir la "pressió" subòptima de fàrmacs no és aconsellable. Tampoc sembla útil augmentar els nivells plasmàtics dels fàrmacs que fracassen, ja que una vegada ha aparegut una mutació en el genoma del VIH, tot i augmentar la concentració del fàrmac, el VIH continuarà replicant i acumulant més i més mutacions, si és que mantenim els mateixos antiretrovirals.

No obstant això, darrerament, s'especula que l'assoliment de nivells plasmàtics molt elevats de fàrmacs podria "ultrapassar" les concentracions inhibitories de les mutants resistents i, així, es podria arribar a controlar la replicació del VIH tot i les mutacions i la conseqüent resistència. Quelcom semblant succeeix en el camp de la microbiologia, amb el pneumococ parcialment resistent a la penicil·lina i la possibilitat de controlar aquesta infecció amb dosis elevades d'aquest fàrmac.

La importància de les resistències ha fet incorporar a la pràctica clínica la seqüenciació del VIH com a eina molt útil per a esbrinar si hi ha mutacions en el genoma del virió. Cada vegada que veiem un pacient que es troba en tractament i presenta CV detectable (> 1.000 còpies/ml), hem d'intentar seqüenciar el seu VIH per a conèixer si hi ha mutacions. Estudis recents han demostrat que guiar els canvis terapèutics d'acord amb els resultats del genotip i d'una sèrie de recomanacions o consells d'experts resulta molt més eficaç que si els

<sup>a</sup>Fundació Irsi Caixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

**TAULA I**  
**INHIBIDORS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (Anàlegs de nucleòsids) en desenvolupament**

Nom genèric	Comercial	Companyia	Dosi	Comentaris i potencials efectes secundaris
DAPD: (-)-β-D-2,6-diaminopurina dioxolà  In vitro es converteix en la forma activa (+)-β-D-2,6-diaminopurina dioxolà guanina (DXG)	Capravirine™	Triangle Pharm	Règim 100/300 mg bid Fase III	Reté la seva activitat contra virus resistents a l'AZT. In vitro selecciona les mutacions L74V o K65R amb una resistència fenotípic < 10 vegades el virus silvestre. Els virus amb K65R/F116Y/Q151M són aproximadament 50 vegades més resistents. Els virus que contenen la mutació K103N són hipersensibles al DXG. Té activitat sinèrgica amb AZT, 3TC i nevirapina. La IC <sub>50</sub> és de 30-300 nM. El principal efecte secundari és la diarrea. Té també activitat contra VHB.
D-D4FC: β-d-2'-fluoro-2',3'-dideoxi-2',3'-dihidro-5-fluorocitosina		Pharmasset	Fase II	Efectiu en virus resistents al 3TC que continguin la mutació M184V. Està mancat de resistències creuades amb altres antiretrovirals coneguts. In vitro selecciona les noves mutacions en la RT K70N/V90I/R172K o K65S/RV179D. També és actiu contra el VHB.
dOTC (o BCI-10652): 2' deoxi-3'-oxa-4'-tiacitidina		BioChem Pharm.	300 mg bid Fase III	És un derivat de la tiacitidina actiu contra virus resistents a l'AZT i al 3TC. Selecciona in vitro la mutació M184V, encara que no està associat a alts nivells de resistència fenotípica. Té bona penetració en el SNC. Els més freqüents efectes secundaris són cefalea, astènia i febre. Hi pot haver elevacions esporàdiques de creatina quinasa.
Emtricitabina (FTC)	Coviracil™	Triangle Pharm.	200 mg qd. Fase III	Anàleg fluorat de nucleòsids. Perfil de resistències similar al de 3TC. Mínims efectes secundaris. Té també efectivitat contra VHB.
Iodenosina (F-ddA)		US Bioscience	Règim bid	Purina fluorada. Té escassa resistència creuada amb els existents anàlegs. És activa in vitro contra virus que contenen el complex multiresistent 151. És estable en un ambient àcid amb una vida mitjana intracel·lular de 20 h. Els principals efectes secundaris són nàusees i vòmits.
Tenofovir (bis-POC PMPA)		Gilead Pharm.	300 mg wd	Nucleòtid actiu contra virus resistents a l'AZT i el ddI, però no al 3TC. La mutació K65R redueix la susceptibilitat a la droga. No hi ha evidències de nefrotoxicitat. Té també activitat contra VHB.
Zidovudina+lamivudina+abacavir	Trizivir™	Glaxo Wellcome	300+150+300 mg ZDV+3TC+ABC bid	Veure Combivir™, Retrovir™, Epivir™ i Ziagen™. S'està revisant per la FDA per a la seva comercialització.

**TAULA II**  
**INHIBIDORS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (no anàlegs de nucleòsids) en desenvolupament**

Nom genèric	Comercial	Companyia	Dosi	Comentaris i potencials efectes secundaris
(+)-Calanolida A		Sarawak MediChem	Fase I	Actiu contra virus que continguin les substitucions Y181C i K103N. Selecciona una mutació de resistència en el codó RT139.
AG1549 (S-1153)	Capravirine™	Agouron Pharm.	700 a 2100 mg bi amg aliments Fase II	En combinació amb el neviravir s'incrementen 5 vegades la C <sub>50</sub> . És actiu contra els mutants 1001, 103N, 106A i 188C. La substitució 181C confereix resistència. És metabolitzat pel citocrom P450. Els efectes secundaris més freqüents són les nàusees, els vòmits i les cefalees.
DMP 961		Du Pont Pharma		Actiu contra virus que continguin la substitució K103N. Té una llarga vida mitjana.
DMP 963		Du Pont Pharma		Actiu contra virus que continguin la substitució K103N. Té una llarga vida mitjana.
Emivirina (MKC-442)		Coaction™	500-750 mg bid. Fase II	Produïx nàusees, cefalees, diarrea, astènia, erupció cutània, marejos, dolor abdominal i vòmits. Existeix preocupació per la seva seguretat i tolerància. Té resistències creuades amb altres inhibidors de la RT no anàlegs (el 60% dels pacients fracassen la teràpia amb desenvolupament de la mutació K103N).
Sj-3366		Samjin Pharmaceutical	Fase I	Interacciona amb l'efavirenz, fet que requereix ajustar les dosis. Actua inhibint l'activitat enzimàtica de la RT i la unió del VIH als límf. cits. Té una baixa barrera genètica però un elevat índex terapèutic. També és actiu contra VIH 2. In vitro mostra sinèrgisme amb el ddI.
UC781		Uniroyal Chemical		IC50 8nM. Pot resensibilitzar virus resistents a l'AZT. Potencial formulació per a l'ús com a microbicida vaginal.

canvis de tractament es basen només en la història medicamentosa prèvia<sup>67</sup>.

Tanmateix, s'ha vist que afegir la detecció dels nivells plasmàtics als estudis genotípics encara millora més l'elecció correcta de l'alternativa terapèutica<sup>8</sup>. O sigui, si d'acord amb el genotip del VIH escollim el nou tractament i després, al cap de 4 setmanes, determinem els nivells plasmàtics, tots aquells que tinguin els esmentats nivells dintre dels valors adequats per a inhibir el VIH (superiors a la concentració inhibidora 50 del virus) són els que aconseguiran una supressió completa de la replicació viral i mantenir la quantitat d'ARN del VIH/ml de

plasma per sota dels nivells més baixos que es poden calcular actualment (< 50 còpies/ml).

En cas que la quantitat de fàrmac a la sang no sigui l'adequada caldrà assabentar-se si el pacient té una bona adherència al tractament o bé si per altres raons (interaccions amb d'altres fàrmacs, mala absorció, dosi incorrecta dels antiretrovirals, etc.) no assoleix els nivells desitjats. El coneixement d'aquests factors ens permetrà prendre mesures encaminades a normalitzarlos. Finalment, una dada més a favor d'emprar la determinació dels nivells plasmàtics dels antiretrovirals és el

**TAULA III**  
**INHIBIDORS DE LA PROTEASA en desenvolupament**

Nom genèric	Companyia	Dosi	Comentaris i potencials efectes secundaris <sup>1</sup>
AGH1776 (JE-2147)	Agouron Pharm.	Preclínica	IC <sub>50</sub> 48 nM. És actiu en front d'un ampli espectre de virus resistents a inhibidors de la proteasa. Selecciona les mutacions L10F, 147V i V82I o 184V. In vitro té sinergisme amb el ritonavir, l'indinavir i el nelfinavir.
BMS 232,632	Bristol-Myers Squibb	400 mg qd. Fase II	IC <sub>50</sub> 10 nM. La substitució N88S redueix la susceptibilitat a la droga. Possibles resistències creuades amb l'indinavir i el ritonavir, mentre que virus resistents a l'amprenavir, el nelfinavir i el saquinavir retenen la sensibilitat a aquest fàrmac. Inhibeix el citocrom P450. Els seus principals efectes secundaris són diarrea, nàusees i hipervil·lirrubinèmia
DMP 450	Triangle Pharm.	Fase III	Té resistències creuades amb l'indinavir i el ritonavir. Potència l'activitat d'alguns altres antiretrovirals. No és metabolitzat pel citocrom P450.
GW433908/VX-175 Lopinavir (ABT-378/r)	Glaxo Wellcome/Vertex Pharm. Abbott Labs.	Potencialment 3-4 caps bid 400 mg ABT378+100 mg RTV bid. Fase III	Derivat fosfatat de l'amprenavir. Disseny amb base estructural. És 10 vegades més potent que el ritonavir. Té un patró prometedor de resistències, malgrat que alguna mutació comuna (com la 84) pugui comprometre la seva activitat. Es tolera bé amb moderades molèsties gastrointestinals.
MK-944A (I-756,423/IDV)	Merck	Fase I <sup>1</sup> Probablement dosi qd.	IC <sub>50</sub> 50 nM. Estructura i patró de resistències similar a l'indinavir, encara que que amb una vida mitjana superior. S'ha proposat el seu ús en combinació amb l'indinavir.
RS-344	NCI-CCRDC	Preclínica	Disseny basat en un "entre actiu flexible repetent a resistències", fet que el fa resistent a alguns virus amb mutacions primàries en la proteasa.
Tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	1200 mg (8 cap) o 300 mg (càpsules toves) +200 mg RTV bid Fase II	IC <sub>50</sub> 100 nM. Compost de naturalesa no peptídica, que és altament actiu en front als virus resistents a altres inhibidors de la proteasa. S'han detectat resistències creuades en virus que contenen les substitucions B2T/B4V o B4V/90M. Les substitucions 48V/82A fan hipersensible el virus. És un inductor del citocrom P450. Els seus efectes secundaris més rellevants són diarrea, nàusees, vòmits i fatiga.

seu baix cost. Cadascuna de les determinacions ve a costar unes 4.000 pessetes i encara es podrà abaratir una mica més.

Fent una mica més d'incís sobre la necessitat de determinar els nivells plasmàtics dels medicaments emprats per a la SIDA, bàsicament els inhibidors de la proteasa i dels inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs als nucleòsids, val a dir que aquestes anàlisi es encara més important quand ambdós tipus es donen combinats. Aquests fàrmacs, atès que es metabolitzen pel citocrom P450 en el fetge, presenten entre ells moltes interaccions que poden ocasionar augments o disminucions importants dels seus nivells plasmàtics. Qualsevol variació dels nivells pot tenir repercussions serioses, perquè bé podem tenir nivells subòptims i precipitar un fracàs virològic, o bé massa elevats i ocasionar una toxicitat seriosa i també més dificultat per a mantenir una bona adherència.

Així doncs, tenim que tant l'estudi del genotip del VIH mitjançant la seqüenciació del genoma del virus com la determinació dels nivells plasmàtics dels antiretrovirals, bàsicament dels inhibidors de proteases i també dels inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs a nucleòsids, hauran d'ésser incorporats a la pràctica clínica per a millorar el maneig dels pacients VIH.

#### Toxicitat del fàrmacs ARV

Si bé el tractament ha aconseguit controlar la progressió de la malaltia, al cap de dos anys de medicació es produeixen en quasi un 50% dels casos canvis morfològics i metabòlics, coneguts com a lipodistròfia (LPD).

Aquesta entitat estigmatitza profundament als que la pateixen, ja que causa pèrdua del greix facial amb canvi substancial de l'aparença de l'individu.

A més, augmenta el perímetre abdominal i disminueix el dels braços i el de les cames; les natges adquireixen l'aspecte de les d'una persona de 80 anys, ja que perden volum i es tornen flàccides.

A la vegada, es presenten en més del 50% del pacients dislipèmies caracteritzades per l'augment del colesterol i/o triglicèrids. També en un 5% pot haver-hi diabetis *mellitus* o tests anormals de tolerància a la glucosa. La lipodistròfia es va atribuir inicialment a l'efecte dels inhibidors de la proteasa (Carr<sup>19</sup>), però posteriorment s'ha especulat que la toxicitat mitocondrial causada pels inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs als nucleòsids (NRTI), en podria ser l'origen i que els IP només accelerarien el procés.

Sembla que la durada de l'exposició als NRT podria ser la causa de la toxicitat, perquè aquests fàrmacs danyen irreversiblement la  $\delta$ -polimerasa mitocondrial, que és la que permet regenerar l'ADN mitocondrial. L'afecció d'aquest ADN mitocondrial acceleraria l'apòptosi (programació de la mort cel·lular) dels adipòcits i, per tant, ocasionaria una pèrdua de les cèl·lules en les quals s'emmagatzema el greix.

La lipodistròfia presenta una doble vessant: d'una banda, acumulació de greix a l'abdomen i de vegades a nivell interescaular (gepa de greix) i parotídi i, de l'altra, pèrdua del greix o lipotrofia que estaria més relacionat amb l'ús perllongat dels NRT; en canvi, l'acumulació de greix ho estaria amb l'ús dels inhibidors de la proteasa.

Els no anàlegs a nucleòsids (NNRT) es desconeix si estan involucrats ara per ara en l'etiologia de la LPD. No obstant això, s'han observat casos de lipodistròfia en pacients que només

**TAULA IV**  
**INHIBIDORS DE NOVES DIANES TERAPÈUTIQUES en fase de desenvolupament**

Nom	Companyia	Mode d'acció	Comentaris
ACO-HSA		Inhibidor d'unió/fusió	Albúmina carregada negativament que bloqueja l'entrada del VIH a través de la gp120. IC <sub>50</sub> 1,5 mg/ml.
AMD2763		Inhibidor d'unió/fusió	Biciclan antagonista de CXCR4. Només inhibeix VIH-1 amb tropisme pel coreceptor CXCR4.
AMD3100	Anor MED	Inhibidor d'unió/fusió	Biciclan anatanogista de CXCR4. Només inhibeix VIH 1 amb tropisme pel coreceptor CXCR4. Requereix infusió intravenosa continuada. Sinergisme <i>in vitro</i> amb T-20. Fase II.
AOP-RANTES		Inhibidor d'unió/fusió	Antagonista de CCR5. En combinació amb Met-SDF-1β bloqueja fins al 99% de la infecció dual amb virus amb tropisme R5 i X4. Fase preclínica.
BBN1 C-34		Inhibidor de la Rnasa H Inhibidor d'unió/fusió	IC <sub>50</sub> 0,8-3,4 μM Inhibeix l'intermediari <i>pre-hairpin</i> durant la fusió del VIH a les cèl·lules diana. Fase preclínica.
Etil-balil-PFA <sup>11</sup>		Inhibidor de la RT relacionat amb els profosfats	IC <sub>50</sub> 0,3 μM. Activitat sinèrgica amb AZT. Actua en front d'alguns virus resistents a l'AZT, ddI i 3TC, incloent el complex multiresistent 151. La substitució K65R redueix la susceptibilitat a la droga.
FP21399	Fujio Pharm.	Inhibidor d'unió/fusió	Fase I. Una hora d'infusió intravenosa cada 4 setmanes. Efectes secundaris menors: orina blavosa i taques dèrmiques blavoses temporals.
HGT143 IQN & D-pèptids	Enzo Therapeutics Howard Hughes Medical Institute	Droga antisentit Inhibidor d'unió/fusió	Fase I. Bloqueja l'entrada del VIH a través de la gp41. En fase preclínica.
L-708,906 L-731,988 Metil balil PFA	Merck Merck	Inhibidor de la integrasa Inhibidor de la integrasa Inhibidor de la RT relacionat amb els profosfats	IC <sub>50</sub> 2,5 μM; en fase preclínica IC <sub>50</sub> 1,0 μM; en fase preclínica. IC <sub>50</sub> 0,4 μM
Met-SDF-1β			Antagonista de CXCR4. En combinació amb AOP-Rantes bloqueja fins al 99% de la infecció dual amb virus amb tropismes R5 i X4. En fase preclínica.
MS8209 PRO 140	Progenics Pharm.	Inhibidor de fusió inhibidor d'unió/fusió	Derivat de l'antifotercina B. Anticòs monoclonal contra el coreceptor CCR5. Inhibeix només VIH-1 tròpic per a CCR5. La seva potència és independent del subtipus viral. No s'ha demostrat encara l'emergència de virus resistents.
SCI-C	Schering Plough	Inhibidor d'unió/fusió	Inhibeix només VIH-1 tròpic per a CCR5. Bloqueja VIH-1 en ratolins SCID-Hu. En estudis animals ha mostrat absorció oral. Fase preclínica. Risc de conversió de fenotip NSI a S <sup>+</sup> .
SDF-1α Siamycin I Suc-HSA		Inhibidor d'unió/fusió inhibidor d'unió/fusió inhibidor d'unió/fusió	Citocina lligand natural de CXCR4. IC <sub>50</sub> 0,5 mg/ml.
Sulfat de dextrà T-1249	Trimeris/Hoffman La Roche	Inhibidor d'unió/fusió inhibidor d'unió/fusió	Albúmina carregada negativament que bloqueja l'entrada del VIH a través del gp 120. IC <sub>50</sub> 4,7 mg/ml. Bloqueja l'entrada del VIH a través del gp 120. IC <sub>50</sub> 0,8 mg/ml. Pèptid de 39 aminoàcids que bloqueja l'entrada a través de la gp41.
T-20	Trimeris/Hoffman La Roche	Inhibidor d'unió/fusió	Es actua en front del virus resistents a T-20. Té també activitat contra VIH-2. Administració subcutània. Es troba en fase clínica III i inclou un dosi qd. Pèptid de 36 aminoàcids que bloqueja l'entrada del VIH a través de la gp41. 50-100 mg bid. Administració subcutània. Reduccions de càrrega viral de 1,5 logs després de 36 setmanes de tractament. No s'ha observat desenvolupament d'anticossos contra el pèptid. En fase clínica III. És ben tolerat amb només lleu reacció local en lloc de la injecció. Activitat sinèrgica amb AMD3100.
TAK-779	Takeda Chemical	Inhibidor d'unió/fusió	Antagonista de CCR5. Només inhibeix VIH-1 amb tropisme pel coreceptor CCR5. Bloqueja l'entrada del VIH a través de la gp 120. IC <sub>50</sub> 3,7 nM. No s'observa reversió <i>in vitro</i> del fenotip NSI a SI. En fase preclínica.
Triciribina Zintevir (oligonucleòtid AR177)	Aronex Pharm	Inhibeix proteïnes reguladores inhibidor d'unió/fusió	IC <sub>50</sub> 0,02 μM. La seva forma activa requereix fosforilació cel·lular. Bloqueja l'entrada del VIH a través de la gp 120. IC <sub>50</sub> 0,2 mg/ml. Fase III. Bona tolerabilitat.

han rebut efavirenz combinat amb indinavir (S. Stasewshi, comunicació personal).

Estudis que valoren l'impacte sobre la lipodistròfia de la substitució de l'IP per NVP han demostrat millora de les alteracions metabòliques i estabilització dels canvis morfològics però no reversió dels mateixos<sup>10</sup>.

Queda molt a fer en el camp de la lipodistròfia. Cal conèixer-ne l'etiologia exacta i com evitar-la. La lipodistròfia i altres efectes tòxics dels fàrmacs antiretrovirals seran un dels principals punts d'interès i d'estudi en els principis del nou mil·lenni. Actualment aquests efectes tòxics representen l'obstacle més important per a poder aconseguir un bon acompliment del tractament anti-VIH.

El trobar quina es l'etiopatogènia de la lipodistròfia pot ésser la clau per a poder desenvolupar un remei eficaç contra ella i,

en prevenir-la, assegurar una bona adherència, de per vida, al tractament.

**NECESSITAT DE NOUS I POTENTS FÀRMACS ANTI VIH PER PODER PLANTEJAR L'ERADICACIÓ DEL VIH**

Aquest és un altre gran repte per a tots aquells que estem implicats en la recerca de la SIDA. Hem pogut observar que tot i mantenir la càrrega viral per sota de 5 còpies/ml durant 2 anys i, tot i tenir un sistema immunitari aparentment recuperat (quotient CD4/CD8 > 1), la interrupció del tractament s'associa a una reaparició de la virèmia plasmàtica al cap de 2-3 setmanes<sup>11</sup>.

Aquest fet vol dir que, malgrat una absència de detecció del VIH en plasma, hi ha una activitat replicativa de baix grau en

els anomenats santuaris que permet que en poc temps es reiniciï el ritme replicatiu alt una vegada s'atura el tractament antiretroviral. Caldria dissenyar fàrmacs més potents que puguin arribar millor als santuaris del VIH i que, per tant, elimini tot residu de virus que impedeixi qualsevol ressorgiment del VIH un cop s'atura el tractament. La seva incorporació i l'ampliació de les dianes sobre el cicle cel·lular del VIH, que representen alguns d'ells, ens podrà permetre assajar noves estratègies encaminades a aconseguir l'eradicació del VIH.

En les taules I a IV s'especifiquen els fàrmacs que actualment estan en desenvolupament i les dianes sobre les quals actuen. Tenen interès perquè és el recull més actualitzat de què es disposa i permet fer-se una idea del ritme de recerca que es porta en el camp de nous fàrmacs antiretrovirals.

### RECUPERACIÓ DEL SISTEMA IMMUNE EN FRONT DEL VIH

És probable, tal com dèiem abans, que a mesura que estiguin disponibles nous compostos antiretrovirals que actuïn en diferents dianes del cicle cel·lular del VIH (respecte dels fàrmacs actualment disponibles), es puguin plantejar assajos clínics destinats a avaluar la possibilitat d'eradicació del VIH. És lògic fer la hipòtesi que la combinació de tractaments adreçats a inhibir la fusió de la gp41 o de la gp 120, amb el receptor CD4 (com el T-20, T-1249, el zintevir), associats a inhibidors de receptors de quimocines (com l'AMD 3100), inhibidors de la retrotranscriptasa (RT o TI), de la integrasa (com el zintevir, que sembla que pot actuar a dues dianes diferents) i de la proteasa (IP), podrien aconseguir l'eradicació del VIH.

De totes maneres, ara per ara, el tractament HAART, que combina IP i RT no ha aconseguit en cap cas poder eradicar el VIH. És possible que, ateses les característiques de la dinàmica replicativa del VIH, no es pugui mai eradicar-lo, però també podria ser possible que calgui fer-ho. El sistema immunitari, si és funcionalment competent, podria arribar a controlar la infecció per VIH sense necessitat de tractament antiretroviral (ARV).

Caldria, però, potenciar el sistema immunitari, potser a través de vacunes o d'exposicions limitades al propi virus (mitjançant interrupcions cíclics de tractament), per tal d'enfortir la immunitat i que aquesta sigui capaç de contenir el VIH. De fet, hi ha un 5% dels individus que s'infecten i que no progressen, i sembla que es deu a una potent capacitat proliferativa dels CD4 en front del VIH.

De fet, això succeeix amb altres virus, com els pertanyents a la família Herpesviridae (herpes virus), que tot i poder causar malalties acostumen a quedar acantonats en els ganglis nerviosos i només ocasionalment surten per ocasionar petites

erupcions herpètiques que s'autolimiten en pocs dies (7 dies) en la gran majoria dels pacients. Per tant, és possible especular que si aconseguïssim potenciar el sistema immune es podria produir una situació semblant.

Recentment, hem pogut observar una significativa millora de la resposta immunològica en front del VIH mitjançant repetits cicles d'interrupció del tractament ARV en pacients que mantenen la CV suprimida per sota de 20 còpies durant al menys dos anys<sup>11</sup>. És probable, per tant, que si la immunitat en front del VIH pot millorar amb exposicions controlades al propi virus, les vacunes terapèutiques poden tenir èxit i ésser vitals en pacients actualment en tractament i càrrega viral indetectable.

No obstant, això és molt important esbrinar si després d'una sèrie d'interrupcions cíclics o de rebre una vacuna, una vegada es reiniciï el tractament ARV, la millora immune assolida serà suficient per a contenir el VIH i durant quant de temps podrà fer-ho.

### SIDA EN PAÏSOS EN VIES DE DESENVOLUPAMENT

Si bé la SIDA està parcialment controlada en un significatiu percentatge de malalts i s'ha convertit en una malaltia crònica no progressiva, això només és cert per als països desenvolupats, però en canvi està a anys llum de la situació que es viu als continents en vies de desenvolupament.

A més a més de la problemàtica econòmica, s'ajunten raons polítiques i obscurs interessos que fan que fins i tot el President de Sud-Àfrica hagi comentat recentment que el VIH no és el causant de la SIDA i hagi celebrat una reunió internacional amb simpatitzants d'aquesta teoria.

No cal rebatre aquests comentaris sobre l'etiologia de la SIDA, ja que està ben demostrada, però és significatiu que el president d'un país subdesenvolupat, en el qual se celebrarà el proper juliol la Conferència Mundial de la SIDA i en el qual hi ha una de les majors prevalències de SIDA de tot el món, pugui estar tan confós i tan malament assessorat.

Probablement, darrere d'aquests fets hi ha un interès polític per a infravalorar la necessitat de tractament i, per tant, a no haver de fer una despesa econòmica considerable en haver de tractar tots els individus que ho puguin necessitar. Resulta difícil acceptar aquests plantejaments sobretot quan sabem que tant a l'Àfrica com a l'Àsia la població es pot reduir molt significativament (prop d'un 40%) i que, per contra, el tractament anti-VIH evita la progressió clínica cap a la SIDA, redueix quasi bé a zero el risc de transmissió materno-fetal i disminueix la transmissió sexual en reduir o tornar indetectable la concentració plasmàtica d'ARN del VIH.

Caldria exigir dels països rics una intervenció destinada a aconseguir que totes les persones infectades que ho necessitin facin tractament ARV i també a campanyes de prevenció i a la distribució gratuïta de preservatius. El cost del tractament anti-VIH hauria de repercutir sobre les economies dels països desenvolupats. Els famós 0,7% per al Tercer Món podria fer-se realitat i assumir el pressupost de la teràpia de la SIDA.

Gràcies al fet que els Estats Units han considerat recentment la SIDA com una "amença" per a la seguretat del país, és possible que influeixin o forcin els governs d'Àfrica i d'altres països del Tercer Món a lluitar contra la SIDA, acceptant l'ajut internacional per a aquesta finalitat. EUA té previst destinar uns 48.000 milions de pessetes per a combatre la SIDA en aquests països.

Sovint els ajuts que arriben a aquests països són destinats pels seus governants cap a finalitats bèl·liques o lucre personal. Cal l'establiment d'algun tipus d'organisme independent o "força de pau" que faci arribar al lloc adequat tots els recursos que es puguin generar amb aquesta finalitat. Penso que s'infravalora la gravetat de l'epidèmia de la SIDA a l'Àfrica i a l'Àsia i que, atesos els pocs recursos que tenen i la prevalença actual de la infecció, l'epidèmia representa ja una gran amenaça per al seu desenvolupament i pot fer endarrerir molt el seu progrés.

## RECERCA D'UNA VACUNA EFICAÇ

En l'actualitat hi ha 15 vacunes en vies de desenvolupament i/o assaigat clínic. Algunes d'elles han resultat eficaces en ximpanzés, però no es disposa encara de resultats en l'ésser humà. Recentment s'acaben d'endegar estudis, en humans, sobre la utilitat de la vacunació anti-VIH, basats en el mètode de Salk, però calen diversos anys per a conèixer-ne l'abast protector.

Per tal d'augmentar la resposta immunitària humoral i cel·lular s'han ideat diverses estratègies. Se sap que plàsmids que codifiquen proteïnes del VIH i del virus de la immunodeficiència dels simis (VIS) han estat capaços de despertar respostes humorals i cel·lulars específiques significatives en el ratolí i en els simis<sup>12</sup>.

Darrerament s'ha publicat un interessant treball segons el qual la resposta a una vacuna amb ADN del VIH s'augmentava mitjançant l'addició d'interleucina 2 (IL-2)/Ig<sup>13</sup>. IL-2/Ig és una proteïna de fusió que presenta l'activitat funcional d'IL-2 i els avantatges d'una avidesa divalent i d'una llarga vida mitjana *in vivo*<sup>14</sup>. La citoquina/Ig seleccionada en aquest estudi consisteix a IL-2 humana fusionada a la porció Fc de la immunoglobulina IgG2. Els resultats suggereixen que baixes dosis d'IL-2,

però administrades de forma contínua, poden ésser més eficaces que dosis més altes però administrades en forma discontinua.

Així doncs, veiem que hi ha estratègies que poden amplificar molt la resposta a las vacunes i que això podria permetre aconseguir una més ràpida immunització en l'ésser humà.

El punt més important és conèixer què passarà, un cop es disposi d'una vacuna aparentment eficaç, amb l'exposició repetida al VIH i a diferents subtipus seus. És probable que les primeres vacunes de les quals disposem només serveixin per a protegir parcialment i contra certs subtipus de VIH. Nogensmenys, la disponibilitat d'una vacuna en front del VIH, per modesta que sigui la seva eficàcia, serà un pas transcendental, sobretot per als països en vies de desenvolupament, en els quals disminuir la progressió creixent de nous casos d'infecció pel VIH seria un gran èxit.

Probablement, es precisen encara cinc anys per a arribar a conèixer la validesa de les vacunes actualment en fase d'assaig. Sembla, però, que tal i com hem esmentat en l'anterior apartat la vacuna terapèutica pot jugar un paper important a la SIDA i, també, que és factible que s'aconsegueixi una vacuna profilàctica capaç de prevenir la infecció en una proporció significativa de les persones que s'exposin al VIH.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. CDC. Pneumocystis pneumonia. Los Angeles MMWR. 1981;30:250-252.
2. UNAIDS, WHO working group on global HIV/AIDS and STD surveillance. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Genève. UNAIDS, WHO. Desembre 1997.
3. Mellors J, Rinaldo C, Gupta P, et al. Progression in HIV-1 infection predicted by the quanting of virus in plasma. Science 1996;272:1167-1170.
4. D'Aquila RT, Johnson VA, Winters SL, et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. Ann Intern Med 1995;122:401-408.
5. Perelson AS, Neumann AV, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. Science 1996;271:1582-1585.
6. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomized, controlled trial. Lancet 1999;353:2195-2199.
7. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. Pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. 6th CROI 1999, Chicago IL. Abstract LB-8.
8. Garraf R, Durant J, Clevenbergh P, et al. Relevance of protease inhibitor plasma levels in patients treated with genotypic adapted therapy: Pharmacological data from the Viradapt study. Antiviral Therapy 1999;4(suppl 1):75.
9. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy by perlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998;12:F51-F58.
10. Ruiz I, Negro E, Domingo P, et al. Clinical, virological, and immunological benefit of switching the PI by NVP in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy: 36 week follow-up. Abstract 206 of 7th. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.
11. Ruiz L, Martínez-Picado J, Romeu J et al. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. AIDS. 2000;14:397-403.
12. Yasutomi Y, Robinson HL, Lu S, et al. J Virology 1996;70:678-681.

13. Barouch DH, Craiu A, Kuroda MJ et al. Augmentation of immune responses to HIV-1 and SIV DNA vaccines by IL-2/IG plasmid administration in rhesus monkeys. PNAS 2000;97:4194-4197.
14. Nickerson P, Zheng X, Steiger J et al. Transplant Immunol 1996;4:81-85.

## REPTES DE LA SIDA EN EL NOU MIL·LENI

Fa vint anys que es van descriure els primers casos de sida. Els avenços aconseguits des d'aleshores han estat molt importants, fins al punt que, en molts dels pacients infectats, la sida ha passat a ser una malaltia crònica, no progressiva. Encara que en l'actualitat es disposa d'un tractament antiretroviral potent, capaç de bloquejar la replicació del virus de la immunodeficiència humana (VIH) i de permetre, per tant, una recuperació del sistema immunitari, queden encara diversos punts dèbils que constitueixen els reptes de la sida en el nou mil·lenni i que es desenvolupen en aquest article:

1. Resistència als fàrmacs antiretrovirals. La seva importància ha fet incorporar a la pràctica clínica la seqüenciació del VIH com a eina útil per a detectar mutacions en el genoma del virió. Els canvis terapèutics realitzats d'acord amb els resultats del genotip resulten més eficaços que els basats només en la història medicamentosa.
2. Toxicitat dels fàrmacs. Després de dos anys de tractament, en més de la meitat dels pacients pot aparèixer la lipodistrofia, consistent en canvis morfològics per redistribució del greix i alteracions metabòliques (dislipèmia, diabetis), que poden augmentar el risc de patir malalties cardiovasculars.
3. Necessitat de nous i potents fàrmacs anti-VIH que permetin plantejar la possibilitat de l'eradicació. En l'actualitat, en absència de detecció del VIH en el plasma, hi ha activitat replicativa en els denominats santuaris, que augmenta el seu ritme si es produeix un abandonament del tractament antiretroviral.
4. Recuperació completa del sistema immune en front del VIH. Això es podria portar a terme a través de vacunes o d'exposicions limitades al propi virus (interrupcions cícliques del tractament).
5. Prevenció, diagnòstic i tractament de la sida en els països en vies de desenvolupament. Problemes d'indole econòmica i, en no poques ocasions, política dificulten el control de la malaltia en el tercer món.
6. Investigació d'una vacuna eficaç. Les vacunes terapèutiques probablement jugaran un paper important en el control de la sida.

### Retos del sida en el nuevo milenio

Hace 20 años que se describieron los primeros casos de sida. Los avances conseguidos desde entonces han sido muy

importantes, hasta el punto que, en muchos de los pacientes infectados, el sida ha pasado a ser una enfermedad crónica, no progresiva. Aunque en la actualidad se dispone de un tratamiento antirretroviral potente, capaz de bloquear la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de permitir, por tanto, una recuperación del sistema inmunitario, quedan todavía varios puntos débiles que constituyen los retos del sida en el nuevo milenio y que se desarrollan en el presente artículo:

1. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. Su importancia ha hecho incorporar a la práctica clínica la secuenciación del VIH como herramienta útil para detectar mutaciones en el genoma del virión. Los cambios terapéuticos realizados de acuerdo con los resultados del genotipo resultan más eficaces que los basados sólo en la historia medicamentosa.
2. Toxicidad de los fármacos. A los dos años de tratamiento, en más de la mitad de los pacientes puede aparecer la lipodistrofia, consistente en cambios morfológicos por redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas (dislipemia, diabetes), que pueden aumentar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.
3. Necesidad de nuevos y potentes fármacos anti VIH que permitan plantear la posibilidad de la erradicación. En la actualidad, en ausencia de detección del VIH en plasma, existe actividad replicativa en los denominados santuarios, que aumenta su ritmo si se produce un abandono del tratamiento antirretroviral.
4. Recuperación completa del sistema immune frente al VIH. Ello podría llevarse a cabo a través de vacunas o de exposiciones limitadas al propio virus (interrupciones cíclicas del tratamiento).
5. Prevención, diagnóstico y tratamiento del sida en los países en vías de desarrollo. Problemas de índole económica y, en no pocas ocasiones, política dificultan el control de la enfermedad en el tercer mundo.
6. Investigación de una vacuna eficaz. Las vacunas terapéuticas probablemente jugarán un importante papel en el control del sida.

### THE CHALLENGE OF AIDS IN THE NEW MILLENNIUM

The first cases of AIDS were described 20 years ago. The progress achieved since then has been considerable, to the extent that in many infected patients AIDS has become a chronic, non-progressive disease. Although powerful antiretroviral treatment capable of blocking replication of the HIV virus and thus of allowing the immune system to recover is currently available, several weak points remain which constitute the challenge of

AIDS in the new millennium and which are discussed in the present article:

1. Resistance to antiretroviral drugs. The importance of antiretroviral drug resistance has led to the incorporation of HIV sequencing into clinical practice as a useful tool for detecting mutations in the virion's genome. The therapeutic changes introduced according to the results of the genotype are more effective than those based solely on drug history.

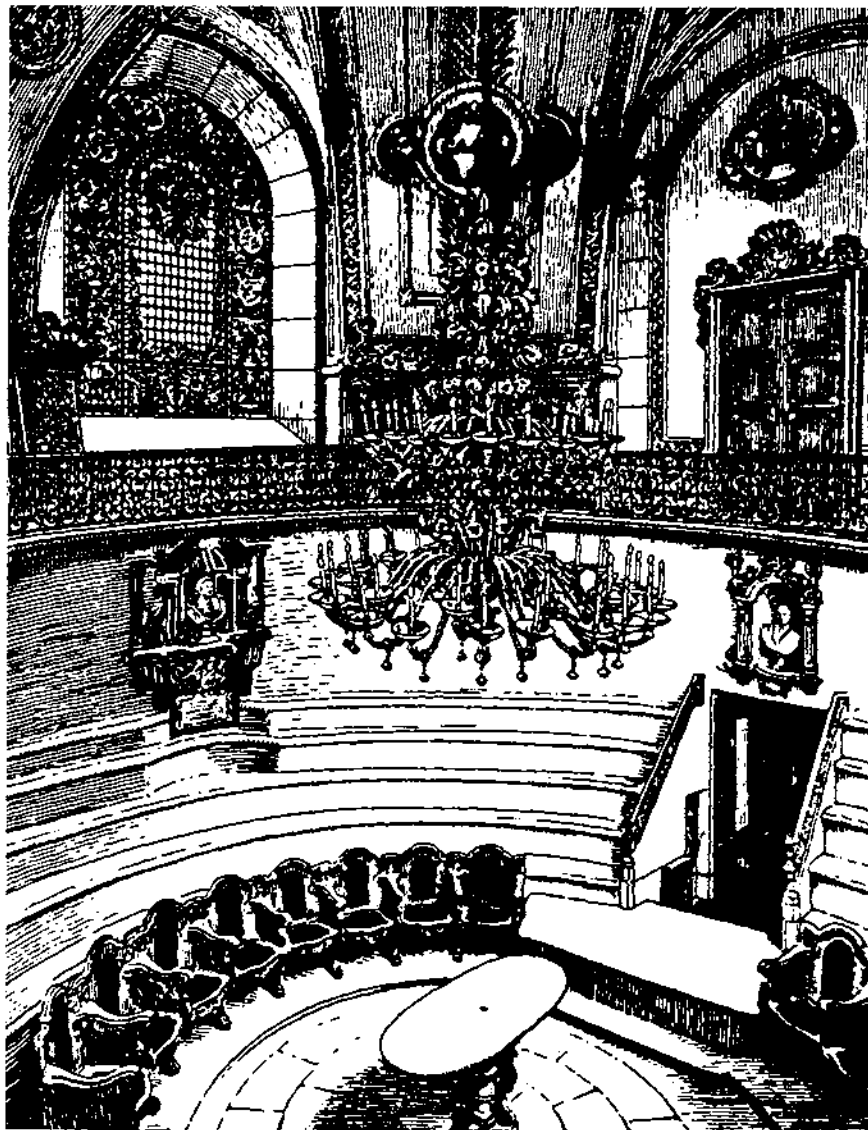
2. Drug toxicity. After 2 years of treatment, lipodystrophy can appear in more than half of patients. This consists of morphological changes due to fat redistribution and metabolic alterations (dyslipemia, diabetes), which may increase the risk of developing cardiovascular diseases.

3. The need for powerful new anti-HIV drugs that could lead to the possibility of eradication. Currently, in the absence of HIV detection in plasma, replicative activity exists in the so-called sanctuaries. This activity increases if antiretroviral treatment is discontinued.

4. Complete recovery of the immune system against HIV. This could be achieved through vaccines or through limited exposure to the virus itself (cyclic treatment interruptions).

5. Prevention, diagnosis and treatment of AIDS in developing countries. Economic and, not infrequently, political problems impede control of the disease in the third world.

6. Research into an effective vaccine. Therapeutic vaccines will probably play an important role in AIDS control.



# PRESENT I FUTUR DE LES VACUNES

L. Salleras

La immunització activa ha tingut en el passat, i tindrà encara més en el futur, un paper fonamental en la prevenció de les malalties infeccioses transmissibles. En l'actualitat hi ha disponibles més de 40 vacunes per a la prevenció de més de 25 malalties infeccioses en els humans<sup>1</sup>. La investigació en aquest camp avança amb gran rapidesa, per la qual cosa podem preveure que el nombre de vacunes disponibles i de malalties previngudes s'ampliarà substancialment en un futur pròxim.<sup>2,3</sup>

Les vacunes constitueixen un dels instruments més importants de la medicina preventiva i la salut pública<sup>1</sup>. Aplicades a la població en forma de programes de vacunacions sistemàtiques, han reduït de forma significativa la incidència de malalties que només fa uns decennis constituïen problemes de salut pública molt importants<sup>4</sup>. Algunes ja han estat eradicades (la verola, l'any 1977) o ho estaran aviat (s'espera declarar oficialment eradicada del món la poliomièlitis l'any 2005). D'altres ja han estat eliminades d'àmplies zones geogràfiques (xarampió, tètanus neonatal, etc.)<sup>4</sup>.

Per a la majoria de malalties, la forma més efectiva d'immunitat específica és la que es desenvolupa després de patir la infecció clínica o inaparent<sup>1</sup>. Per a moltes de les malalties pròpies de la infància (per exemple, xarampió, rubèola, parotiditis, varicel·la, etc.), aquesta immunitat desenvolupada de forma natural persisteix durant tota la vida<sup>1</sup>. Per a d'altres (per exemple, infeccions pneumocòcciques), la immunitat conferida només protegeix contra el serotip específic causant de la infecció i l'individu pot ser infectat posteriorment per qualsevol altre serotip del mateix germen<sup>1</sup>. Per últim, per a algunes (tètanus, gonocòccia) el patiment de la malaltia no implica l'adquisició d'immunitat, per la qual cosa es pot tornar a patir en el futur.

L'objectiu de la vacunació és precisament desenvolupar en l'hoste que la rep una immunitat adquirida activa similar a la conferida per la infecció natural clínica o inaparent, però sense presentar el quadre clínic i sense molèsties o reaccions o, com a màxim, amb unes molèsties o reaccions suficientment dèbils com perquè siguin acceptables per a l'individu vacunat.<sup>1</sup> Per a aconseguir-ho, s'administren a l'hoste susceptible productes immunitzants obtinguts mitjançant les diferents tecnologies de producció de vacunes, amb la fi-

nalitat d'estimular una resposta immunitària específica de tipus humoral, cel·lular o d'ambdós tipus, segons la infecció, que el protegeixi davant l'agent infeccios específic en el futur<sup>1,5</sup>.

## Tecnologies de producció de vacunes

Ellis classifica les tecnologies de producció de vacunes en clàssiques i modernes<sup>6</sup>:

Les tecnologies clàssiques utilitzen com a productes immunitzants agents infecciosos d'altres espècies no patògenes per a l'home, però amb immunitat creuada amb l'agent causant de la malaltia humana que es pretén prevenir, microorganismes sencers (o les seves fraccions immunògenes) inactivats o microorganismes vius atenuats per passis successius en medis de cultiu (bacteris) o cultius cel·lulars (virus)<sup>3,7</sup>.

Les tecnologies modernes produeixen proteïnes immunitzants obtingudes per recombinació genètica o síntesi química de pèptids o aconseguixen patògens atenuats per diferents procediments (atenuació molecular, selecció de mutants sensibles a la temperatura, reassortiment de virus, etc.)<sup>6,8</sup>. De gran interès són també les noves tècniques de conjugació covalent de proteïnes amb els polisacàrids capsulars dels bacteris encapsulats causants de malalties invasives amb la finalitat de convertir-los en T-dependents i despertar memòria immunològica<sup>9</sup>.

Els últims deu anys s'han disposat moltes esperances en les anomenades vacunes genètiques o, millor dit, gèniques (vacunes de vectors vius de gens, vacunes d'ADN i vacunes comestibles)<sup>10-16</sup>. Amb aquestes vacunes no s'administren a l'hoste els antigens immunitzants sinó els gens que els codifiquen. Els antigens immunitzants són sintetitzats per les cèl·lules de l'hoste sota la direcció dels gens introduïts en l'organisme humà, (fet que desencadena la resposta immunitària corresponent davant d'aquests antigens. En les vacunes d'ADN, els gens que codifiquen l'antigen de la vacunal s'administren per via intramuscular o transcutània (pistola gènica)<sup>10,11</sup>. En les vacunes de vectors vius de gens, el gen s'inserta en el genoma de virus o bacteris vius atenuats que s'administren per la via que habitualment utilitza el vector per infectar l'hoste (cutània o aèria, el virus de la vacuna de la verola, aèria, els adenovirus; digestiva, les salmonel·les, etc.). En les vacunes comestibles o edibles, el gen que codi-

# PRESENT I FUTUR DE LES VACUNES

L. Salleras

La immunització activa ha tingut en el passat, i tindrà encara més en el futur, un paper fonamental en la prevenció de les malalties infeccioses transmissibles. En l'actualitat hi ha disponibles més de 40 vacunes per a la prevenció de més de 25 malalties infeccioses en els humans<sup>1</sup>. La investigació en aquest camp avança amb gran rapidesa, per la qual cosa podem preveure que el nombre de vacunes disponibles i de malalties previngudes s'ampliarà substancialment en un futur pròxim.<sup>2,3</sup>

Les vacunes constitueixen un dels instruments més importants de la medicina preventiva i la salut pública<sup>1</sup>. Aplicades a la població en forma de programes de vacunacions sistemàtiques, han reduït de forma significativa la incidència de malalties que només fa uns decennis constituïen problemes de salut pública molt importants<sup>4</sup>. Algunes ja han estat eradicades (la verola, l'any 1977) o ho estaran aviat (s'espera declarar oficialment eradicada del món la poliomièlitis l'any 2005). D'altres ja han estat eliminades d'àmplies zones geogràfiques (xarampió, tètanus neonatal, etc.)<sup>4</sup>.

Per a la majoria de malalties, la forma més efectiva d'immunitat específica és la que es desenvolupa després de patir la infecció clínica o inaparent<sup>1</sup>. Per a moltes de les malalties pròpies de la infància (per exemple, xarampió, rubèola, parotiditis, varicel·la, etc.), aquesta immunitat desenvolupada de forma natural persisteix durant tota la vida<sup>1</sup>. Per a d'altres (per exemple, infeccions pneumocòcciques), la immunitat conferida només protegeix contra el serotip específic causant de la infecció i l'individu pot ser infectat posteriorment per qualsevol altre serotip del mateix germen<sup>1</sup>. Per últim, per a algunes (tètanus, gonocòccia) el patiment de la malaltia no implica l'adquisició d'immunitat, per la qual cosa es pot tornar a patir en el futur.

L'objectiu de la vacunació és precisament desenvolupar en l'hoste que la rep una immunitat adquirida activa similar a la conferida per la infecció natural clínica o inaparent, però sense presentar el quadre clínic i sense molèsties o reaccions o, com a màxim, amb unes molèsties o reaccions suficientment dèbils com perquè siguin acceptables per a l'individu vacunat.<sup>1</sup> Per a aconseguir-ho, s'administren a l'hoste susceptible productes immunitzants obtinguts mitjançant les diferents tecnologies de producció de vacunes, amb la fi-

nalitat d'estimular una resposta immunitària específica de tipus humoral, cel·lular o d'ambdós tipus, segons la infecció, que el protegeixi davant l'agent infeccios específic en el futur<sup>1,5</sup>.

## Tecnologies de producció de vacunes

Ellis classifica les tecnologies de producció de vacunes en clàssiques i modernes<sup>6</sup>:

Les tecnologies clàssiques utilitzen com a productes immunitzants agents infecciosos d'altres espècies no patògenes per a l'home, però amb immunitat creuada amb l'agent causant de la malaltia humana que es pretén prevenir, microorganismes sencers (o les seves fraccions immunògenes) inactivats o microorganismes vius atenuats per passis successius en medis de cultiu (bacteris) o cultius cel·lulars (virus)<sup>7,8</sup>.

Les tecnologies modernes produeixen proteïnes immunitzants obtingudes per recombinació genètica o síntesi química de pèptids o aconseguïen patògens atenuats per diferents procediments (atenuació molecular, selecció de mutants sensibles a la temperatura, reassortiment de virus, etc.)<sup>9,8</sup>. De gran interès són també les noves tècniques de conjugació covalent de proteïnes amb els polisacàrids capsulars dels bacteris encapsulats causants de malalties invasives amb la finalitat de convertir-los en T-dependents i despertar memòria immunològica<sup>9</sup>.

Els últims deu anys s'han disposat moltes esperances en les anomenades vacunes genètiques o, millor dit, gèniques (vacunes de vectors vius de gens, vacunes d'ADN i vacunes comestibles)<sup>10,16</sup>. Amb aquestes vacunes no s'administren a l'hoste els antigens immunitzants sinó els gens que els codifiquen. Els antigens immunitzants són sintetitzats per les cèl·lules de l'hoste sota la direcció dels gens introduïts en l'organisme humà, (fet que desencadena la resposta immunitària corresponent davant d'aquests antigens. En les vacunes d'ADN, els gens que codifiquen l'antigen de la vacuna s'administren per via intramuscular o transcutània (pistola gènica)<sup>10,11</sup>. En les vacunes de vectors vius de gens, el gen s'insereix en el genoma de virus o bacteris vius atenuats que s'administren per la via que habitualment utilitza el vector per infectar l'hoste (cutània o aèria, el virus de la vacuna de la verola, aèria, els adenovirus, digestiva, les salmonelles, etc.). En les vacunes comestibles o edibles, el gen que codi-

Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública.  
Director General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya.

**TAULA I**  
**Procediments clàssics i moderns de producció de vacunes**

Clàssiques	Modernes
<p>1. Vacunes inactivades</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inactivació per calor, formaldehid β propiolactona o timerosal de bacteris o virus sencers</li> <li>- Tifoidea, còlera, pólio Skal, grip inactivada</li> <li>- Inactivació per calor i formaldehid d'antigens secretats (toxines)</li> <li>- Diftèria</li> <li>- Tètanus</li> <li>- Obtenció de fraccions immunitzants viriques o bacterianes naturals</li> <li>- AghBs (hepatitis B plasmàtica)</li> <li>- Subunitats viriques (grip)</li> <li>- Polisacàrids capsulars (<i>Haemophilus influenzae</i> tipus b, meningococ A-C, pneumococ)</li> <li>- Fraccions antigèniques de bacteris (tos ferina)</li> </ul> <p>2. Vacunes vives atenuades</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus patògens en animals que no ho són per a l'home</li> <li>- Verola, rotavirus</li> <li>- Passes successives en medis de cultiu (bacteris) o cultius cel·lulars (virus), fins a l'obtenció de l'atenuació</li> <li>- BCG</li> <li>- Xarampió, rubèola, parotiditis, varicel·la</li> </ul>	<p>1. Vacunes inactivades</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conjugació de polisacàrids capsulars amb proteïnes</li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i> tipus b, pneumocòccica, meningocòccica</li> <li>- Obtenció d'antigens immunitzants per recombinació genètica</li> <li>- Hepatitis B recombinant</li> <li>- Obtenció d'antigens immunitzants per síntesi química (vacunes peptídiques)</li> <li>- Malària</li> </ul> <p>2. Vacunes vives atenuades</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obtenció de varietats <i>cold adapted</i></li> <li>- Grip</li> <li>- <i>Reassorted virus</i></li> <li>- Rotavirus, grip</li> <li>- Atenuació molecular dels patògens</li> <li>- Tuberculosi, salmonel·la, shigel·la</li> </ul> <p>3. Vacunes gèniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vectors virus atenuats de gens virics (poxvirus, adenovirus) o bacterians (BCG, Salmonella)</li> <li>- Hepatitis B, grip, herpes simple, pólio, tuberculosi, VIH, E. Coli enteropatogen</li> <li>- Vacunes d'ADN (plàsmids)</li> <li>- Malària, sida, grip, hepatitis B, herpes simple</li> <li>- E. coli enterotoxigenic, hepatitis B</li> </ul>

**TAULA II**  
**Comparació de les vacunes comercialitzades i en fase d'investigació**

	Vacunes produïdes amb les tecnologies clàssiques		Vacunes produïdes amb tecnologies modernes			
	Vacunes comercialitzades		Vacunes en fase d'investigació			
	Virus atenuats	Inactivades	Proteïnes recombinants	Peptíds sintètics	Vectors vius de gens	Vacunes d'ADN
Tecnologia de producció de la vacuna	L'agent patògen es cultiva en condicions anormals fins a obtenir soques no virulentes	L'agent patògen virulent és inactivat amb productes químics o radiacions	El gen que codifica la proteïna immunitzant és expressat en llevats, bacteris o cèl·lules de mamífers. Han d'administrar-se amb adjuvants	La seqüència de peptíds que representen els epitops B i T immunodominants són conjugats amb proteïnes transportades. Són cares de produir	Els gens que codifiquen els antigens immunitzants s'insereixen en el genoma de bacteris o virus atenuats	Els gens que codifiquen l'antigen immunitzant són inserits en un plàsmid que actua de vector
Necessitat de dosis de reforç	No	Si	Si	Si	Si	Possiblement
Estabilitat relativa	No gaire estable	Estable	Estable	Estable	No gaire estable	Molt estable (fins i tot a temperatura elevada)
Tipus de resposta immunitària	Humoral i cel·lular	Principalment respostes humorals	Principalment respostes humorals	Principalment respostes humorals	Humoral i cel·lular	Humoral i cel·lular
Reversió	Pot revertir a la forma virulenta	No reversió	No reversió	No reversió a la forma virulenta	El vector pot revertir	No reversió
Adjuvants	No	Si	Si	Si	Habitualment no	No
Vacunació neonatal	No	No	No	No	No	Si

fica la proteïna immunitzant s'inserta en el genoma de plantes comestibles i el producte immunitzant s'administra per via oral<sup>18</sup>.

En la taula I se sumarizen els principals procediments clàssics i moderns de producció de vacunes i s'enumeren exemples de vacunes ja comercialitzades obtingudes per un procediment o per l'altre, i de vacunes en fase d'investigació mitjançant les tecnologies modernes. Totes les vacunes clàssiques esmentades en la taula han estat comercialitzades. De les vacunes produïdes amb tecnologies modernes, no més n'han estat comercialitzades algunes de polisacàrids capsulars conjugats amb proteïnes (*Haemophilus influenzae* tipus b, meningococ C, pneumocòccica 7-valent),

de proteïnes immunitzants obtingudes per recombinació genètica (hepatitis B) i de virus atenuats obtinguts per reassortement (rotavirus).

A la taula II es comparen les principals característiques dels productes vacunals obtinguts amb les principals tecnologies clàssiques i modernes de producció de vacunes.

A la vista dels nous avenços en les tecnologies de producció de vacunes, Plotkin i Orenstein consideren que la definició clàssica de vacuna com "una preparació de microorganismes morts o vius atenuats administrada a un hoste susceptible per produir o incrementar artificialment la immunitat específica davant un microorganisme determinat" està ja àmpliament superada. Proposen com a actual la definició

següent: "Les vacunes són proteïnes, polisacàrids o àcids nucleics dels microorganismes patògens que són subministrades al sistema immunitari com a entitats simples, com a parts de partícules complexes o per agents infecciosos vius atenuats o vectors amb l'objecte d'induir respostes immunitàries específiques que inactivin, destrueixin o suprimeixin l'agent infeccios patògen<sup>19</sup>."

## EL PASSAT DE LES VACUNACIONS PREVENTIVES

Des de l'obtenció per Jenner, l'any 1796, de la primera vacuna d'aplicació en humans, la vacuna de la verola, fins que el 1885 es va obtenir la següent per Pasteur, la de la ràbia, van transcórrer gairebé 100 anys<sup>19-21</sup> (taula III). En van haver de transcórrer gairebé uns altres 100 fins que la verola va ser declarada oficialment eradicada del món per l'Organització Mundial de la Salut el 1979<sup>21,22</sup>.

El problema de salut pública ocasionat per la verola en l'època prevacunació era d'una extraordinària magnitud. S'estima que en acabar el 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<sup>22</sup>. Una de cada 10 persones mortes a les ciutats de Londres i Estocolm ho eren per la verola<sup>22</sup>.

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 tota Europa<sup>19-22</sup>. A Espanya hi va arribar l'any 1800, de la mà del metge de Puigcerdà Francesc Pigüillem<sup>23</sup>.

La vacunació va reduir la incidència de la malaltia però no la va eliminar, 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, molts forts per exemple a Anglaterra, van fer que l'impacte de la vacuna fos relativament limitat<sup>22</sup>.

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 als països del centre i del nord d'Europa cap al final del segle XIX<sup>22</sup>. De totes maneres, 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 prussià, que estava ben vacunat i revacunat cada 7 anys. L'exèrcit francès va patir 125.000 casos de verola amb la letalitat del 18,7%, mentre que en el prussià 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<sup>22</sup>.

Al començament 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. De fet, al nostre país l'obligatorietat de la vacuna no es va establir fins a l'any 1906<sup>23</sup>.

La Primera Guerra Mundial va comportar 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 manera que en acabar els anys 20 la verola havia desaparegut pràcticament d'Europa central i del nord. Els anys 30 s'aconsegueix la seva eliminació de Rússia, i la malaltia queda 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<sup>22</sup>.

Quan el 1967 l'OMS va decidir iniciar el programa d'eradicació de la verola, feia anys que havia desaparegut com a malaltia endèmica dels països desenvolupats d'Europa i Amèrica, però seguia sent un important problema de salut pública a la majoria dels països pobres de l'Àsia i l'Àfrica i en alguns d'Amèrica<sup>22</sup>. 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<sup>22</sup>. Gairebé tots es produïen a les zones endèmiques esmentades, on vivien uns 1.200 milions de persones. Els països occidentals només es veïen afectats de tant en tant per casos importats que originaven un petit brot que era fàcilment controlat. En aquests països, això no obstant, eren "relativament freqüents" les complicacions, fins i tot mortals, de la vacunació<sup>22</sup>.

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 Àsia, el darrer cas va tenir lloc a Bangladesh l'octubre de 1975. A l'Àfrica, els darrers anys la malaltia va quedar relegada a les zones més orientals (Etiòpia, Somàlia, Kènia). El 26 d'octubre de 1977 es declarà a Somàlia el darrer cas conegut, i no hi ha aparegut posteriorment cap altre<sup>22</sup>. L'eradicació definitiva no es va certificar fins l'octubre de 1979, ja que l'OMS exigeix que transcorregués un període mínim de dos anys des de la detecció de l'últim cas per donar com a eradicada de manera definitiva la malaltia<sup>22</sup>.

Val la pena recordar, i així ha quedat per a la història, que la primera malaltia infecciosa eradicada del món, la verola

**TAULA III**  
Cronologia del desenvolupament de les vacunes d'aplicació en humans

Període	Tipus de vacuna				
	Vives atenuades	Sinceres inactivades	Toxoides, proteïnes purificades, fraccions immunògenes proteïques	Polisacàrids capsulars	Obtingudes per recombinació genètica
Segle XVIII Segle XIX	Verola, 1796	Tifoidea, 1896 Còlera, 1896 Pesta, 1897			
Segle XX Abans de la Segona Guerra Mundial	BCG, 1927 Febre groga, 1935	Tos ferina, 1926 (cèl·lulars senceres) Grip, 1936 Pòlio inactivada (IPV) 1955	Diftèria, 1923 Tètanus, 1927		
Després de la Segona Guerra Mundial	Poliomielitis oral (OPV), 1961 Xarampió, 1963 Parotiditis, 1967 Rubèola, 1969 Adenovirus, 1980 Tifoidea (Ty 21a), 1989 Varicella, 1983 Rotavirus, 1999 Hepatitis A, 1994	Ràbia cèl·lules diploides humanes, 1980 Encefalitis japonesa, 1974 Hepatitis A, 1994 Còlera (CTB) Poliomielitis inactivada d'immunogenicitat incrementada, 1987	Hepatitis B (plasmàtica), 1979 Encefalitis centre-europea 1980 Pertussis acel·lular, 1993	Pneumocòccica 14-valent, 1977 Meningocòccica A+C, 1972 Meningocòccica 4-valent, 1981 Pneumocòccica 23-valent, 1983 Haemophilus influenzae tipus B, 1984 Haemophilus influenzae tipus b conjugada, 1987 Meningococ C conjugada, 2000 Pneumocòccica 7-valent, 2000 Tifoidea Vi, 1992 Tifoidea Vi conjugada, 2001	Hepatitis recombinant B, 1986 Còlera (toxina B) Toxina pertussica, 1996 Malaltia de Lyme, 1998

l'any 1979, ho va ser gràcies a la primera vacuna disponible. L'eradicació d'aquesta malaltia es considera el major èxit aconseguit per la salut pública i la medicina en tota la història de la humanitat<sup>22</sup>.

**EL PRESENT DE LES VACUNES**

A la taula III, que presenta la cronologia del descobriment de les vacunes més importants d'aplicació en humans, s'observa que totes les vacunes que s'utilitzen avui han estat descobertes durant el segle XX a partir dels anys 20, dècada en què es van obtenir els toxoides tetànic i diftèric, la vacuna de cèl·lules senceres de la tos ferina i la BCG<sup>19,24</sup>. Les vacunes senceres inactivades obtingudes a finals del segle XIX avui dia estan en desús, i han estat substituïdes per altres vacunes més modernes (còlera, febre tifoidea), o ja no es recomanen per a la prevenció de la malaltia (pesta).

Els toxoides diftèric i tetànic s'utilitzen des de fa més de 70 anys amb molt bons resultats<sup>25-28</sup>. La diftèria ha estat eliminada de la majoria de països desenvolupats. Els casos de tètanus han desaparegut en la població infantil dels països amb cobertures vacunals elevades en la infància i només es produeixen casos comptats (uns 8 a l'any) a Catalunya en persones grans no vacunades. Precisament la vacunació sistemàtica amb la vacuna Td és un dels reptes pendents de la salut pública al nostre país, al qual s'haurà de donar resposta mitjançant el compliment estricte dels protocols de vacunació de la població adulta per part dels equips d'atenció primària<sup>29</sup>.

La vacuna de la tos ferina de cèl·lules senceres també està comercialitzada des de fa més de 70 anys<sup>29</sup>. Aquesta vacu-

na ha proporcionat resultats excel·lents i ha fet disminuir de forma espectacular la incidència i la mortalitat per tos ferina als països que han assolit elevades cotes de cobertura vacunal i les han mantingudes de manera continuada<sup>30</sup>. En canvi, en aquells països en què les notícies sobre les complicacions vacunals han arribat a la premsa i han estat tractades de manera sensacionalista sense contrastar els possibles efectes negatius de la vacuna amb els beneficis epidemiològics de la vacunació, les cobertures vacunals han baixat espectacularment, la qual cosa ha estat seguida per un important increment en el nombre de casos de la malaltia i de complicacions, fins i tot mortals, que sens subte han superat àmpliament els efectes sanitaris i econòmics de les complicacions vacunals<sup>31</sup>. La disponibilitat des de mitjans dels anys 90 de les noves vacunes acel·lulars, d'eficàcia similar a les de cèl·lules senceres però menys reactògenes, ha posat final al debat<sup>32-34</sup>. Aquestes vacunes seran, amb tota seguretat, fonamentals per al control de la malaltia en el futur.

La posada a punt els anys 50 dels cultius cel·lulars de virus va marcar el començament de l'edat d'or de la vacunologia, ja que va permetre l'obtenció de vacunes vives atenuades contra la poliomièlitis, el xarampió, la rubèola i la parotiditis<sup>19</sup>. Incorporades al calendari de vacunacions sistemàtiques (les tres últimes combinades en la vacuna triple vírica) han aconseguit un èxit espectacular en la reducció de les malalties que prevenen<sup>19,23</sup>.

La primera vacuna antipoliomielítica disponible, la inactivada tipus Salk, es va posar al mercat l'any 1955, seguida l'any 1961 per la vacuna atenuada tipus Sabin. En l'actualitat, aquesta malaltia ja ha estat eliminada d'Amèrica, Europa i l'est d'Àsia, i només persisteixen alguns focus a l'Àfrica Cen-

tral i al sud d'Àsia. Si els esforços que està portant a terme l'OMS en aquestes àrees geogràfiques tenen èxit, és probable que els pròxims anys, cap al 2005, es certifiqui l'eradicació global de la malaltia. Només hauran transcorregut poc més de 40 anys des de la introducció de la vacuna i l'eradicació de la malaltia, tot un èxit si es compara amb la verola, que va tardar prop de 200 anys a ser eradicada des del descobriment de la vacuna.

També ha estat espectacular l'èxit aconseguit per la vacuna triple vírica. El xarampió autòcton ja ha estat eliminat d'Estats Units<sup>36</sup> i és molt probable que molt aviat ho sigui de tot el continent americà<sup>37</sup>. A Europa, els programes d'eliminació porten un cert retard, en comparació amb Amèrica, tot i que en algunes àrees geogràfiques (Finlàndia<sup>38</sup>, Catalunya<sup>39</sup>) l'eliminació ja ha estat aconseguida.

Però encara queda molt a fer als països subdesenvolupats en què les cobertures vacunals encara no han assolit els nivells òptims i en els quals l'OMS estima que encara moren cada any més d'1 milió de nens a causa de la malaltia.

La reducció de la rubèola i de la parotiditis ha estat també espectacular, fins al punt que alguns països es plantegen ja l'eliminació d'aquestes malalties, especialment de la rubèola<sup>41,42</sup>.

La primera vacuna de virus vius atenuats davant el virus de la varicel·la zòster va ser desenvolupada al Japó a començament dels anys 70 per Takahashi<sup>43</sup>. Al principi només va ser autoritzada en pacients immunodeprimits. Més endavant, a partir del 1988, es va autoritzar també per a la vacunació sistemàtica dels nens sans d'aquest país. A Europa va ser introduïda a mitjans dels anys 80 exclusivament en pacients immunodeprimits<sup>44,45</sup>. Als Estats Units va ser autoritzada el 1995 per a la vacunació sistemàtica dels nens sans i els adults susceptibles<sup>46,47</sup>. Els resultats preliminars de la vacunació universal en aquest país són prometedors i la vacuna està demostrant ser efectiva i segura<sup>48-58</sup>.

A Espanya aquesta vacuna encara no s'ha comercialitzat per al seu ús com a vacuna sistemàtica. Aquest és sens dubte un dels reptes pendents de la nostra sanitat.

L'any 1981 va veure néixer la primera vacuna contra la hepatitis B, la plasmàtica, a base de partícules d'antigen HBs obtingudes del plasma d'individus infectats de forma crònica pel virus<sup>59</sup>. Tot i que els rigorosos controls garanteixen la seguretat de la vacuna, l'eclosió de la sida i la limitada disponibilitat de plasma humà per a la producció de la vacuna van fer que la seva difusió fos molt limitada.

L'any 1985 es va obtenir la vacuna antihepatitis B recombinant completament segura, igual d'eficaç que la plasmàtica i de disponibilitat ilimitada<sup>60</sup>. Aquesta vacuna ja s'ha introduït als calendaris de vacunacions de 103 països (Amèrica del Nord, certes àrees de Brasil, sud i centre d'Europa, Orient Mitjà, sud-est d'Àsia i sud d'Àfrica). Queden encara moltes zones endèmiques d'Amèrica Llatina, Àfrica central i sud d'Àsia que encara no han incorporat aquesta vacuna en el

calendari vacunal. El potencial preventiu de la vacuna antihepatitis B és extraordinari. S'estima que si els 145 milions de nens nascuts al món l'any 1991 haguessin estat vacunats, s'haurien evitat 7,5 milions de portadors crònics i 1,8 milions de morts<sup>61</sup>.

Per donar resposta als brots de meningitis meningocòccica que afectaven els reclutes de nova incorporació als quarters d'Estats Units, els investigadors del Walter Reed Institute de l'Exèrcit d'Estats Units van posar a punt a mitjans dels anys 70 les primeres vacunes de polisacàrids capsulars contra els meningococs C i A. La vacuna del serogrup C va demostrar ser eficaç en assajos clínics controlats efectuats en reclutes d'Estats Units i Itàlia<sup>62,64</sup>. Des de llavors, aquesta vacuna s'administra automàticament a tots els joves que ingressen a l'exèrcit d'Estats Units. L'avaluació de l'eficàcia protectora de la vacuna del serogrup C en la població infantil de Sao Paulo durant un brot de la malaltia fou negativa en els menors de 36 mesos i d'eficàcia limitada en els nens més grans<sup>65</sup>. Estudis observacionals efectuats posteriorment al Quebec i a Texas van demostrar bons nivells de protecció en els nens de més de 2 anys i en els joves<sup>66,67</sup>. A Espanya, la vacuna antimeningocòccica C aplicada de forma massiva a la població entre 18 mesos i 19 anys ha proporcionat excel·lents resultats en el control de la hiperendèmia ocorreguda en els anys 1996 i 1997 al nostre país<sup>68,69</sup>. La del serogrup A es va avaluar mitjançant assajos clínics controlats efectuats en poblacions de risc elevat de Finlàndia<sup>70,71</sup> i Àfrica<sup>72,73</sup> amb molts bons resultats. Des d'aleshores s'aplica a tots els viatgers internacionals a països endèmics i per al control dels brots de meningitis meningocòccica produïts per aquest serogrup que ocorren periòdicament en aquests països.

La vacuna antipneumocòccica 14-valent va ser comercialitzada el 1977 i la 23-valent, el 1981. Els assajos clínics controlats efectuats en grups de risc i població anciana per a l'avaluació de l'eficàcia d'aquesta vacuna no van ser conclouents<sup>74</sup>. Estudis observacionals duts a terme posteriorment han demostrat que aquesta vacuna és efectiva en la prevenció de la malaltia invasiva en els ancians no immunodeprimits<sup>75,76</sup>. El 1985 es va comercialitzar la primera vacuna de polisacàrids capsulars per fer front a l'*Haemophilus influenzae* tipus b<sup>77</sup>. Assajos efectuats a Finlàndia i Estats Units van demostrar que la vacuna no era eficaç en els menors de 2 anys, els més exposats a la malaltia invasiva per aquest germen, i d'eficàcia limitada en els preescolars. A més, aquesta vacuna no confereix memòria immunològica per ser els polisacàrids capsulars antigens T independents<sup>77</sup>.

Per a solucionar aquests inconvenients es van iniciar investigacions per a aconseguir la conjugació dels polisacàrids capsulars amb proteïnes i convertir-los en T-dependents<sup>78</sup>. La primera vacuna conjugada obtinguda va ser la d'*Haemophilus influenzae* tipus b l'any 1987. L'antigen capsular (PRP) es va conjuguar amb toxoide diftèric, proteïnes de la membrana

**TAULA IV**  
**Vacunes incloses en el calendari de vacunacions sistemàtiques**  
**Barcelona, 1973 - Catalunya, 2001 - Estats Units, 2001**

Institut Municipal d'Higiene de Barcelona (1973)	Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya (2000)	CDC i AAP (USA) 2001
Diftèria	Diftèria	Diftèria
Tètanus	Tètanus	Tètanus
Tos ferina (cel·lules senceres)	Tos ferina (acel·lular)	Tos ferina (acel·lular)
Pòlio oral	Pòlio oral	Pòlio inactivada
Xarampió	Xarampió	Xarampió
Rubèola	Rubèola	Rubèola
Varola	Parotiditis	Parotiditis
	Hepatitis B	Hepatitis B
	Hepatitis A	<i>Haemophilus influenzae</i> tipus b
	<i>Haemophilus influenzae</i> tipus b conjugada	Varicella
		Pneumocòccica hexavalent conjugada

externa del meningococ o toxoide tetànic, segons els laboratoris fabricants, i el producte de vacunació obtingut va resultar ser immunogen en els nens menors de 18 mesos i conferir memòria immunològica de llarga durada. Aquestes vacunes s'han utilitzat àmpliament als països en què la malaltia invasiva per *Haemophilus influenzae* tipus b constituïa un problema de salut pública amb resultats molt bons. De fet, en algunes zones la malaltia no només ha estat controlada sinó que ha estat pràcticament eliminada<sup>79</sup>.

La vacuna conjugada contra el meningococ C es va comercialitzar a Anglaterra el 1999 per a donar resposta al brot de malaltia meningocòccica del serogrup tipus C que assolava aquell país, com havia succeït dos anys abans a Espanya<sup>80</sup>. Al nostre país va ser introduïda l'any 2000.

Per últim, la primera vacuna conjugada antipneumocòccica, la 7-valent, es va aprovar l'any 2000 als Estats Units després que els resultats dels assajos preventius efectuats a Califòrnia i a Finlàndia van demostrar de forma fefaent el seu paper protector davant la malaltia pneumocòccica invasiva i la otitis mitjana pneumocòccica en nens<sup>81,82</sup>.

Molt recentment s'ha aconseguit produir la quarta vacuna de polisacàrids capsulars conjugats amb proteïnes, la del polisacàrid Vi de la *Salmonella thypi* conjugat amb la exoto-

xina A no tòxica de *Pseudomonas aeruginosa* obtinguda mitjançant tecnologia recombinant (Vi-r-EPA). Aquesta vacuna ha estat assajada en un àrea d'endèmia elevada de febre tifoïda a Vietnam i ha demostrat una eficàcia protectora del 88% en la prevenció de la febre tifoïda diagnosticada mitjançant hemocultiu<sup>83,84</sup>.

També s'ha avançat molt els darrers anys en la investigació de noves vacunes de la grip. Una nova vacuna inactivada elaborada amb un nou adjuvant (Mf59) ha estat recentment comercialitzada en alguns països. Aquesta vacuna ha demostrat ser més immunògena i proporciona immunitat protectora de més llarga durada que les vacunes inactivades clàssiques<sup>85,86</sup>.

També estan molt avançades les investigacions per a la producció d'una vacuna viva atenuada de la grip administrada per via intranasal en aerosol<sup>87,88</sup>. Aquesta vacuna proporciona bons nivells d'immunitat local (a nivell de la mucosa respiratòria) i sistèmica, i ha demostrat ser eficaç en la prevenció de la infecció gripal en nens (93% de eficàcia protectora en front de les soques incloses a la vacuna<sup>87,88</sup>).

A la taula IV es pot observar que en el primer calendari oficial de vacunacions sistemàtiques establert al nostre país, el promogut pel professor Agustí Pumarola el 1973 des de l'Institut d'Higiene per a la ciutat de Barcelona amb el suport de la Societat Catalana de Pediatria, s'inclouen 7 vacunes (diftèria, tètanus, tos ferina, pòlio, xarampió, rubèola i verola)<sup>89,90</sup>. El calendari actualment vigent a Catalunya establert pel Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, conté 10 vacunes. Ha desaparegut la vacuna de la verola (l'any 1979) però s'hi han inclòs 4 vacunes més (parotiditis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipus b conjugada i hepatitis A)<sup>91</sup>. El calendari vigent als Estats Units<sup>92</sup> inclou 11 vacunes. L'hepatitis A no s'administra de forma sistemàtica a tota la població infantil com succeeix a Catalunya, però en canvi, els americans ja han introduït al seu calendari la vacuna de la varicella i la pneumocòccica conjugada hexavalent, vacunes excel·lents que caldria incorporar també als nostres calendaris vacunals.

**TAULA V**  
**Nivels de prioritat en el desenvolupament de vacunes preventives contra malalties infeccioses segons el cost-efectivitat (C-E)**  
**presumible del programa de vacunació als Estats Units, 1999**

Prioritat I C-E < 0	Prioritat II C-E < 10.000 dòlars per AVCG	Prioritat III C-E 10.000-100.000 dòlars per AVCG	Prioritat IV C-E > 100.000 €r AVCG
Citomegalovirus Virus de la grip (inhalada) Estreptococs del grup B	Clamidies <i>Helicobacter pylori</i> Hepatitis C Virus de l'herpes simple Papilomavirus humà <i>Mycobacterium</i> Tuberculosi <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Virus respiratori sincitial	Virus parainfluenza Estreptococs del grup A	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigènica Virus d'Epstein-Barr Meningococ del serogrup B Shigella

AVCG: anys de qualitat guanyats  
 Font: Stratton KR, Durrh JS, Lawrence RS. Vaccines for the 21st Century. A tool for decision making. Committee to Study Priorities for Vaccine Development. Institute of Medicine. National Academy Press, 1999

## EL FUTUR DE LES VACUNES

La majoria de les vacunes comercialitzades actualment exerceixen la seva acció preventiva a través dels anticossos<sup>93,94</sup>. En canvi, no s'han obtingut fins al moment vacunes eficaces contra els microorganismes intracel·lulars en els quals el paper de la immunitat cel·lular és fonamental<sup>93,94</sup>. La BCG, l'única vacuna comercialitzada per a la prevenció de la tuberculosi, només és parcialment eficaç en la prevenció de la tuberculosi primària i, en qualsevol cas, el seu valor en la lluita antituberculosa és discutit, si més no als països desenvolupats<sup>95</sup>.

En l'actualitat s'estan portant a terme ímprobos esforços per a aconseguir vacunes eficaces contra la tuberculosi, la sida i la malària, en què la resposta immunitària cel·lular és molt important<sup>96</sup>. Aquestes malalties constitueixen importants problemes de salut pública a nivell mundial i fins al moment no ha estat possible obtenir vacunes eficaces per prevenir-les amb els procediments clàssics de producció de vacunes<sup>96,99</sup>, i de forma molt especial en les vacunes genètiques (vacunes a base de vectors vius de gens, vacunes d'ADN i vacunes edibles)<sup>96-99</sup>.

És indubtable que en el camp de les noves vacunes, tant si són produïdes amb les tecnologies clàssiques com amb les noves tecnologies, cal establir prioritats en funció de l'epidemiologia de la malaltia (que marca la necessitat de la nova vacuna), la factibilitat d'obtenció de la vacuna i el cost de les investigacions necessàries per al seu desenvolupament. Com que els recursos necessaris per a la posada a punt i llançament d'una nova vacuna són considerables, l'administració sanitària responsable de l'assignació d'aquests recursos ha de disposar de criteris objectius a l'hora de avaluar els projectes d'investigació presentats per a l'obtenció de fons públics per al seu finançament. Com és lògic, el criteri principal no ha de ser l'interès dels investigadors, sinó els beneficis potencials dels possibles resultats futurs del projecte en termes de salut econòmics.

L'exemple de les investigacions per a l'obtenció de noves vacunes als Estats Units és molt demostratiu. El 1999, un comitè per a l'estudi de les prioritats en el desenvolupament de vacunes, nomenat per l'Institut of Medicine de Washington DC, va acordar excloure de la llista de prioritats les vacunes contra malalties que ja disposen de mesures preventives o curatives efectives per a prevenir o curar la malaltia, aquelles per a las quals la informació científica disponible en l'actualitat no permet predir el desenvolupament i registre d'una nova vacuna en els pròxims 20 anys i les que estan destinades a prevenir una malaltia que no constitueixi un problema de salut pública als Estats Units<sup>100</sup>.

Quant als criteris d'inclusió, l'únic recomanat va ser que la raó cost-efectivitat presumible de la futura vacunació fos de nivells acceptables (taula IV). En la taula s'estableixen, a més, quatre nivells de prioritats en funció de la raó cost-efectivitat.

S'observa que la vacuna antimeningocòcica del serogrup B, de gran prioritats al nostre país, figura en la prioritats número 4 en ser la raó cost-efectivitat estimada als Estats Units molt elevada (> 100.000 dòlars per any de vida de qualitat guanyat), ja que la incidència d'aquesta malaltia és bastant més baixa als Estats Units que a Espanya. Amb tota seguretat, les prioritats d'investigació de noves vacunes a Europa serien diferents de les d'Estats Units.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Salleras L. Concepto, clasificación y características generales de las vacunas en Salleras L. Editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona, Masson 1998; 3-14.
2. Ravinovich NR, McInnes P, Klein DL, Hall BF. Vaccine technologies: view to the future. *Science* 1994; 265: 1401-1404.
3. Liu MA. Vaccine developments. *Nature Medicine (vaccine supplement)* 1998; 4: 515-519.
4. Salleras L. Eliminación-erradicación de enfermedades infecciosas transmisibles prevenibles mediante vacunaciones. *Vac Invest Prac* 2000; 1: 151-152.
5. Orenstein WA, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR. Immunization. En Mandell GL, Bennett JE and Dolin R ed. Principles and practice of infectious diseases, fifth edition. Philadelphia Churchill-Livingstone, 2000; 3207-3224.
6. Ellis R. New technologies for making vaccines. En Plotkin AS, Orenstein WA ed. Vaccines Third edition. Philadelphia WB Saunders Company 1999; pp. 881-901.
7. Ada GI. The traditional vaccines: An overview. En Levine MM, Woodrow GL, Kaper JB, Cobon GS, ed. New generation vaccines, second edition. New York Marcel Dekker, Inc. 1997; 13-53.
8. Woodrow GC. An overview of biotechnology as applied to vaccine development. En Levine MM, Woodrow GL, Kaper JB, Cobon GS, ed. New generation vaccines, second edition. New York: Marcel Dekker, Inc. 1997; 25-34.
9. Buttery JP, Maxon ER. Designing meningitis vaccines. *JR College Physicians* 2000; 34: 163-167.
10. Donnelly JJ, Ulmer AB, Liu MA. DNA vaccines. *Life Sci* 1997; 60: 163-172.
11. Donnelly UJ, Ulmer AB, Shiver JW, Liu MA. DNA vaccines. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 617-648.
12. Paoletti E. Applications of Pox virus vectors to vaccination: an up date. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1996; 93: 11349-11353.
13. Imbler JH. Adenovirus vectors as recombinant viral vaccines. *Vaccine* 1995; 13: 1143-1151.
14. Tacket CO, Mason HS. A review of oral vaccination with transgenic vegetables. *Microbes and Infection* 1999; 777-783.
15. Gidins G, Allison G, Brooks D, Carter A. Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnol* 2000; 18: 1151-1145.
16. Richter LJ, Thanavala Y, Arntzen C, Masson HS. Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. *Nature Biotechnol* 2000; 18: 1167-1171.
17. Kprowski H, Yusibov V. The green revolution: plants as heterologous expression vectors. *Vaccine* 2001; 19: 2735-2741.
18. Streatfield SJ, Jilka JM, Hood EE, Turner DO, Bailey MR, Mayor JM. Plant-based vaccines: unique advantages. *Vaccine* 2001; 19: 2742-2748.
19. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin SA, Orenstein WA, ed. Vaccines, third edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999.
20. Radetsky M. Smallpox: a history of its rise and all fall. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 85-93.
21. Barquet N, Domingo P. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med* 1997; 127: 635-642.
22. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladni ID. Smallpox and its eradication. Geneva. World Health Organization, 1986.
23. Salleras L. Les vacunes en l'eliminació-erradicació de malalties transmissibles. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona, Doyma, 2001.

24. Ada GL, Ramsay A. Vaccines, vaccination and the immune response. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997.
25. Mortimer EA, Wharton M. Diphtheria Toxoid. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Philadelphia. W.B Saunders Company, 1999; 144-147.
26. Salleras L, Campins M, Martín O. Vacuna antídiferica. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona, Masson 1998; 79-94.
27. Wassilak SGF, Orenstein WA and Sutter RW. Tetanus toxoid in Plotkin SA, Orenstein WA editors. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999; 441-74.
28. Vical J, Salleras L. Vacuna antitetánica en Salleras L. Editor vacunaciones preventivas. Barcelona Masson 1998; 95-108.
29. Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA. Pertussis vaccine in Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1999; 293-344.
30. Salleras L, De la Torre JL, Gil E. Calendario de vacunaciones sistemáticas en Salleras L. Editor vacunaciones preventivas. Barcelona Masson 1998; 69-78.
31. Miller C, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. En: Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak S. Pertussis vaccine Trails. Dev Biol Stand. Basel, Karger 1997; 89: 14-23.
32. Poltera AA. Acellular pertussis vaccines. N Engl J Med 1996; 334: 1547.
33. American Academy of Pediatrics, Committee on infectious diseases. Acellular pertussis vaccine: recommendations for use as the initial serie in infants and children. Pediatrics 1997; 99: 282-288.
34. Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak J. Pertussis vaccine trials. Develop Biol Stand 1997; 89: 1-403.
35. Salleras L, Domínguez A. Prospects for Global poliomyelitis eradication. Vac Invest Pract 2000; 1: 178-187.
36. Watson JC, Reed SC, Rhodes PH, Hadler SC. The interruption of transmission of indigenous measles in the United States during 1993. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 363-366.
37. Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Branding-Bennett D, et al. Measles elimination in the Americas Evolving strategies. JAMA 1996; 275: 224-229.
38. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, et al. 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.
39. Salleras L, Domínguez A, Vial J, Torner N. Confirmación de la interrupción de la transmisión del sarampión autóctono en Cataluña. Vac Invest Prac 2001; 2: 5-10
40. Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: is it in our future? Am J Public Health 2000; 90: 1521-1525.
41. Orenstein WA, Bart KJ, Hinmann AR, Preblud SR, Greaves WL, Doster SW, Steiner HC, Sirotkin B. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. JAMA 1984; 251: 1988-1994.
42. Salleras L, Llorens M, Vidal J. Vacuna antirrubéola. En: Salleras L, ed. Vacunacions Preventivas. Barcelona: Masson, 175-194.
43. Gershon AA, Takahashi M, White CJ. Varicella vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, ed. Vaccines. 3th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1994; 405-407.
44. Salleras L, Pujals JM, Wennberg CA, Salleras M. Vacuna antivariçella-zòster. En: Salleras L, ed. Vacunaciones preventivas. Barcelona: Masson; 463-480.
45. Clements DA. Varicella vaccination in childhood. Bio Drugs 2000; 14:49-61.
46. Committee of Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. Pediatrics 1995; 95: 791-796.
47. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). MMRW 1996; 45: RR: 1-36.
48. Vázquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudingman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella in clinical practice. N Engl J Med 2001; 344: 955-960.
49. Arvin AM. Varicella vaccine. The first six years. N Engl J Med 2001; 344: 1007-1009.
50. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. JAMA 1997; 278: 1495-1499.
51. Shapiro ED, LaRussa PS. Vaccination for varicella. Just do it! JAMA 1997; 278: 1529-1530.
52. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Analysis of varicella breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunization programme. Vaccine 2000; 18: 2775-2778.
53. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day care setting. Pediatric Infect Dis J 1999; 18: 1017-1050.
54. Karniya H, Masahiro I. Update on varicella vaccine. Current Op Pediatrics 1999; 11: 3-8.
55. Ozaki T, Nishimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (OKA strain) in healthy Japanese subjects, 10-year survey at pediatric clinic. Vaccine 2000; 18: 2375-2380.
56. Sharrar RG, La Russa P, Galca SA, Steinberg SP, Sweet AR, Kealtley M et al. The postmarketing safety profile of varicella. Vaccine 2001; 19: 916-923.
57. Wise RP. Postlicensure Safety Surveillance for Varicella Vaccine. JAMA 2000; 284: 1271-1279.
58. Black S, Shinefield M, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwabe J. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1041-1046.
59. Szmunness W, Stevens CE, Hardley EJ, Zang B, Olesko WR, William DC et al. Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. N Engl J Med 1980; 303: 833-841.
60. André FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast derived hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 89 (Supl. 3): 145-205.
61. Kurstak E. Recent progress in vaccines development and new trends in immunization. Vaccine 2001; 19: 2198-2200.
62. Artenstein MS, Gold R, Zimmerley JG, Wyle FA, Schneider H, Harkins C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1970; 282: 417-420.
63. Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections, 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70. Bull. WHO 1971; 45: 279-282.
64. Biselli R, Fattorossi A, Matricardi PM, Nisini R, Stroffolini T, d'Amelio R. Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. Vaccine 1993; 11:578-581.
65. Taunay AE, Feldman RA, Bastos CO, Galvao PAA, Morais JS, Castro IO. Assessment of the protection conferred by anti-group C meningococcal polysaccharide vaccine to 6 to 36 month-old children. Rev Inst Adolfo Lutz 1978; 38: 77-82.
66. De Wails P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. JAMA 2001; 285: 177-181.
67. Rosenstein N, Levine D, Taylor JP, Evans D, Plikaytis BC, Wenger JD, Perkins BA. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. JAMA 1998; 279: 435-439.
68. Salleras L, Domínguez A, Prats G. Control of serogroup C meningococcal disease by mass vaccination in Catalonia (Spain). Vaccine 1999; 17: 556-560.
69. Salleras L, Domínguez A, Prats G, Parron I, Muñoz P. Dramatic decline of serogroup C meningococcal diseases incidence in Catalonia (Spain) 24 months after mass vaccination programme of children and young people. J Epidemiol Commun Health 2001; 55: 283-287.
70. Makela PH, Kaythy H, Weckstrom P, Sivonen A, Henkonen OV. Effect of group A meningococcal vaccines in army recruits in Finland. Lancet 1975; II: 883-886.
71. Peltola H, Makela PH, Kaythy H, et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. N Engl J Med 1977; 297: 686-691.
72. Wahdan MH, Rizk F, El-Akkad AM et al. A controlled field trial of serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. Bull WHO 1973; 48: 667-673.
73. Wahdan MH, Sallam SA, Hassan MN et al. A second controlled field trial of serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine in Alexandria. Bull WHO 1997; 55: 645-651.
74. Salleras L, Domínguez A, Navas E, Prats G. Eficacia, efectividad y eficiencia de la vacunación antineumocócica en las personas de 65 años o mayores. Vac Invest Pract 2000; 2: 25-31.
75. Salleras L. Vacunación antineumocócica en la tercera edad. Vac Invest Pract 2000; 1: 55-57.
76. Salleras L. Vacunación antineumocócica en las personas mayores. Med Clin (Barc.) 2001 (Supl 1): 116-18-23.
77. Ward JI, Zangwill KM. Haemophilus influenzae vaccines in Plotkin SA, Orenstein WA editors third edition. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1999; 182-221.
78. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 302-317.
79. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL et al. Decline of childhood haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993; 269: 221-226.

80. Ramsay MB, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, 2001; 357.
81. Black S, Shinefield M, Fireman B, Lewis B, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
82. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
83. Lin FYC, Ho VA, Khien HB et al. The efficacy of a Salmonella typhi VI conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001; 344: 1263-1269.
84. Guarrant RL, Kosek M. Polysaccharide conjugate typhoid vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 1322-1323.
85. Dooley M, Goa KL. Adjuvanted influenza vaccine. *Bio Drugs* 2000; 14: 61-69.
86. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF 59 adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673-2680.
87. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzae virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-1412.
88. Barnett ED. Influenzae immunization in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1459-1461.
89. Pumarola A. Presentación del plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona. *Bol Soc Cat Ped* 1974; 35: 97-99.
90. Prandi Farras F. Establecimiento del calendario de vacunaciones. *Bol Soc Cat Ped* 1974; 35: 97-164.
91. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Manual de vacunacions 3ª edició. Barcelona. Direcció General de Salut Pública, 2000.
92. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases Recommended Childhood Immunization Schedule-United States. January-December, 2001.
93. Plotkin SA. Vaccination against the major infectious diseases *CR Acad Sci III* 1999; 322: 943-951.
94. Plotkin SA. Immunological correlators of protections induced by vaccination. *Ped Infect Dis J* 2001; 20: 63-75.
95. Salleras L, Alcaide J, Aitet MN. Epidemiología y medicina preventiva de la tuberculosis. En: Gálve A, Sierra A, Sáenz MC, Gómez L, Fernández Circus J, Salleras L, Cueto A, Gestal JJ, editores. *Piedrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública 10ª edición*. Barcelona: Masson, 2001.
96. Seder RA, Guranathan S. DNA vaccines. Designer vaccines for the 21st Century. *N Engl J Med* 1999; 341: 211-218.
97. Raychaudhuri S, Rock KL. Fully mobilizing host defense: Building better vaccines. *nature Biotechnology* 1998; 16: 1025-1031.
98. Seder RA, Hill AVS. Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity. *Nature* 2000; 406: 793-798.
99. Letvin N, Bloom BR, Hoffman SL. Prospects for vaccines to protect against AIDS, tuberculosis, and malaria. *JAMA* 285: 606-611.
100. Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS. Vaccines of the 21th Century. A tool for decision making. Committee to study priorities for vaccine development. Institute of Medicine. National Academy Press, 1999.

## PRESENT I FUTUR DE LES VACUNES

Les vacunes constitueixen un dels instruments més importants de la medicina preventiva i de la salut pública. En l'actualitat, es disposa de més de 40 vacunes per a la prevenció de més de 25 malalties infeccioses en humans. L'objectiu de la vacunació és desenvolupar en l'hoste que la rep una immunitat adquirida similar a la que conferiria la infecció natural. Les tecnologies clàssiques de producció de vacunes utilitzen com a productes immunitzants agents infecciosos

inactivats o atenuats, mentre que les tecnologies modernes produeixen proteïnes immunitzants obtingudes per recombinació genètica o síntesi química de pèptids, o aconseguen patògens atenuats per diferents procediments. En els últims anys, han aparegut les vacunes gèniques, que consisteixen a administrar a l'hoste el gen que codifica els antigens immunitzants. En aquest article, després d'un repàs històric, iniciat a partir de l'obtenció de la primera vacuna, la de la verola, per Jenner el 1796, es revisa la importància que ha tingut l'ús de diferents vacunes durant el segle XX, amb especial menció de les vacunes que per fer front a la diftèria, el tètanos, la poliomièlitis, el xarampió, la rubéola, la parotiditis, la varicel·la-zòster, l'hepatitis B, la meningitis meningocòcica, el pneumococ, *Haemophilus influenzae*, la febre tifoidea i la grip. En fase d'investigació es troben vacunes eficaces en front de la tuberculosi, la sida i la malària.

## PRESENTE Y FUTURO DE LAS VACUNAS

Las vacunas constituyen uno de los instrumentos más importantes de la medicina preventiva y la salud pública. En la actualidad, se dispone de más de 40 vacunas para la prevención de más de 25 enfermedades infecciosas en humanos. El objetivo de la vacunación es desarrollar en el huésped que la recibe una inmunidad adquirida similar a la que conferiría la infección natural. Las tecnologías clásicas de producción de vacunas utilizan como productos inmunizantes agentes infecciosos inactivados o atenuados, mientras que las tecnologías modernas producen proteínas inmunizantes obtenidas por recombinación genética o síntesis química de péptidos, o consiguen patógenos atenuados por diferentes procedimientos. En los últimos años, han aparecido las vacunas génicas, que consisten en administrar al huésped el gen que codifica los antígenos inmunizantes. En el presente artículo, después de un repaso histórico, iniciado a partir de la obtención de la primera vacuna, la de la viruela, por Jenner en 1796, se revisa la importancia que ha tenido el uso de diferentes vacunas a lo largo del siglo XX, con especial mención a las vacunas frente a la difteria, tétanos, poliomièlitis, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela-zóster, hepatitis B, meningitis meningocócica, neumococo, *Haemophilus influenzae*, fiebre tifoidea y gripe. En fase de investigación se encuentran vacunas eficaces frente a la tuberculosis, sida y malaria, enfermedades que constituyen importantes problemas de salud pública a nivel mundial. Es probable que la solución esté en las nuevas tecnologías de producción de vacunas, especialmente las basadas en técnicas génicas.

### CURRENT SITUATION AND FUTURE OF VACCINES

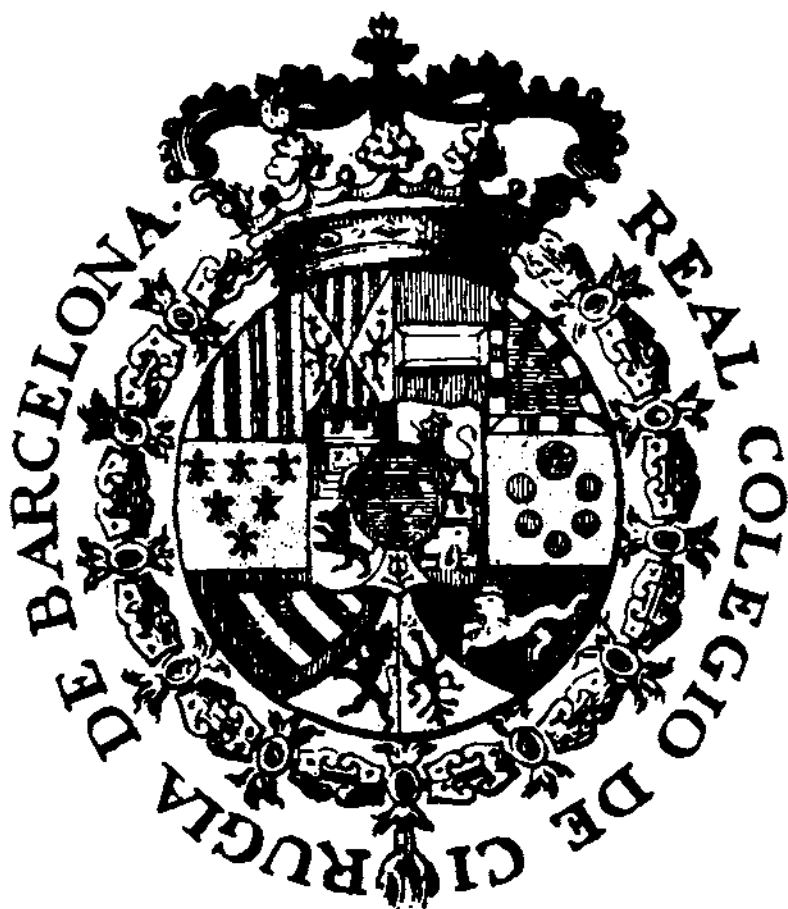
Vaccines constitute one of the most important tools in preventive medicine and public health. Currently, more than 40 vaccines are available for the prevention of more than 25 infectious diseases in humans. The aim of vaccination is to develop acquired immunity in the host similar to that conferred by natural infection.

Classical vaccine production technologies use inactivated or attenuated infectious agents as immunizing products while modern technologies produce immunizing proteins obtained by genetic recombination or chemical peptide synthesis, or obtain pathogens attenuated by various procedures. In the last few years genetic vaccines have

appeared, which consist of administering the gene encoding the immunizing antigens to the host.

The present article provides a historical overview beginning with the production of the first vaccine against chickenpox by Jenner in 1796 and reviews the importance of the use of various vaccines throughout the twentieth century, with emphasis on vaccines against diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, rubella, parotiditis, varicella-zoster, hepatitis B, meningococcal meningitis, pneumococcus, *Haemophilus influenzae*, typhoid and influenza.

Effective vaccines against tuberculosis, AIDS and malaria, diseases that pose considerable public health problems throughout the world, are currently being investigated.



# LA MEDICINA VETERINÀRIA. UNA ACTIVTAT NO BEN CONEGUDA

Lluís Viñas i Borrell

La Medicina és la ciència i l'art que té com a finalitat ajudar a guarir els malalts, evitar que s'instauri la malaltia i assegurar la màxima salut de la població. És a dir, tenir cura de la salut dels individus, ja siguin humans o animals. La medicina, altament humanística i operativa, es fonamenta en la Clínica i la Patologia. La clínica mèdica o clínica, eminentment aplicada, constitueix l'activitat que duu a terme el metge davant l'individu malalt, en tant que malalt, o potencialment malalt, i la seva finalitat consisteix a saber quina malaltia pateix, pronosticar sobre ella i sobre el malalt i com tractar-la; en definitiva: el diagnòstic, el pronòstic i el tractament o la indicació. La clínica estudia el malalt. La patologia estudia la malaltia i constitueix el fonament científic tant de la clínica com de la medicina.

La Medicina Veterinària, la medicina animal, és la faceta, àrea o sortida professional de la veterinària que té un pes històric més gran. La veterinària va néixer amb una finalitat mèdica animal. Durant segles, al llarg dels períodes precientífic i científic, el veterinari va ser el professional més proper als animals. En ell va recaure la responsabilitat de millorar el seu maneig i de potenciar la quantitat i la qualitat de les seves produccions, a més de tenir cura i protegir la seva salut. L'activitat mèdica és compartida pel veterinari amb altres sortides professionals: produccions animals, tecnologia dels aliments, i higiene i sanitat alimentàries, que no són especialitats acadèmiques ja que no estan regulades com a tals en les normes legals. Últimament, s'han implantat llicenciatures de segon cicle, com Tecnologia dels Aliments, que es podrien considerar una especialització multidisciplinària.

L'explosió ramadera iniciada en la dècada dels seixanta, deguda a les noves necessitats alimentàries de la població, va donar lloc a la intensificació de la cria d'animals de renda (avicultura, porcincultura i bovinocultura). El veterinari mèdic-clínic va passar d'exercir la seva activitat en una ramaderia familiar a una ramaderia "col·lectiva", com a gestor sanitari i tècnic d'explotació. Davant aquesta situació, el veterinari es diversifica i especialitza. Esdevé un impulsor dels coneixements i les tècniques, mèdiques i no mèdiques, en cada una de les espècies de renda. Aquesta especialització professional s'assoleix de forma autodidacta, mitjançant informació bibliogràfica, es-

tades a l'estranger, assistència a congressos, cursos de post-grau i formació continua.

L'activitat del veterinari en les explotacions no es limita a l'acció mèdica, sinó que exerceix una acció integral sobre les explotacions. La seva mentalitat passa a ser eminentment productiva. El seu objectiu és potenciar les produccions i vetllar per la sanitat dels animals, com a metge d'explotació; tenir cura de la qualitat i la higiene dels productes derivats dels animals i del benestar animal, que cal potenciar i al qual és cada cop més sensible la societat. Per això, va ser necessària una especialització subsidiària en les diferents espècies, també pel mètode de l'autoformació, i es va instaurar el treball en equip. A partir dels anys seixanta-setanta, un cop la societat va cobrir les seves necessitats bàsiques, coincidint amb la situació econòmica del país i el benestar social creixent, s'intensifica la tinença d'animals de companyia, d'esport, de lleure i exòtics, així com l'interès per la fauna salvatge. Sorgeix amb força una demanda mèdica de qualitat per a aquest tipus d'animals i, amb ella, apareix una gran especialització, també autodidacta, dedicada a l'atenció d'aquestes espècies. En els darrers trenta anys s'ha potenciat l'especialització en aquestes espècies. Han sorgit i s'han consolidat les especialitzacions no només entre espècies, sinó també intraspècies amb caràcter *organo-pràctic* (neurologia, dermatologia, cardiologia, oftalmologia, etc.), sobretot en les medicines canina, felina i equina.

Existeixen consultes, centres, clíniques i hospitals, generalistes i especialitzats, i centres de referència, vinculats majoritàriament a les facultats de veterinària. L'especialització, sense estar tampoc regulada, la obtenen els llicenciats, principalment, en els hospitals de referència del nostre país i en els col·legis veterinaris d'especialització europeus i americans. La formació continua i l'especialització són imprescindibles. Cada cop més, com en medicina humana, en veterinària la clínica s'ha de recolzar en bases científiques i en coneixements adquirits per mètodes objectius, ja sigui a través de l'intercanvi personal o per mitjà de la informació telemàtica.

Tot i l'aparent complexitat i disparitat de l'activitat veterinària, existeix un fil d'unió amb una finalitat comuna superior: la contribució de forma destacada a la salut, el benestar i la qualitat de la vida humana. Els veterinaris han impulsat de forma destacada, en les darreres dècades, les produccions animals i la tecnologia alimentària. Els avenços aconseguits asseguren l'aport d'aliments de forma efectiva i en condicions adients tant sanitàries com econòmiques a gran part de la població

humana del nostre entorn: fonamentalment, l'aport proteic de qualitat i elevat valor biològic a la població i amb uns costos accessibles per a la majoria dels ciutadans és una de les fites de la nostra història.

La medicina veterinària o animal, a més d'assegurar el benestar i la sanitat dels animals de renda, assegura el control de la transmissió de malalties, tant dels animals a l'home (zoonosi), com entre els animals. La medicina dels animals de companyia, d'esport, de lleure i salvatges duu a terme una tasca social per ella mateixa; a més del paper que exerceixen les teràpies amb gossos (caninoteràpia), gats (felinoteràpia) i cavalls (hipoteràpia o equinoteràpia) en nens i avis, cal remarcar la rehabilitació terapèutica i social de diverses afeccions físiques i mentals humanes. No hi ha dubte que la tinença d'un animal de companyia té un caràcter socialitzador. Se sap que, en la vesant humana, és més fàcil establir relacions entre persones que tenen animals de companyia, ja que s'ha demostrat una relació directa entre l'estimació als animals i a les persones.

La medicina veterinària estén la seva activitat sobre els diferents grups d'animals domèstics i no domèstics. Els animals domèstics se subdivideixen en: animals de renda, dels quals s'espera obtenir un benefici econòmic a través de les seves produccions (carn, peix, llet, ous, mel i pells); les espècies de companyia, amb una finalitat social innegable i els animals d'esport i lleure, alguns dels quals tenen una triple finalitat: esport, companyia i producció. Els animals no domèstics o salvatges comprenen: els animals autòctons, mamífers, aus i peixos, i els animals al·lòctons o exòtics, que constitueixen en conjunt un bé natural que cal protegir com a patrimoni i per a l'equilibri natural. A més, determinades espècies, considerades en principi com a salvatges, s'introdueixen a poc a poc com a animals de companyia i, en alguns casos, com a animals de producció.

Els diferents grups d'animals tenen una forma de medicina diferenciada entre ells i, per descomptat, de la medicina humana, deguda a la seva finalitat, a les particularitats de la seva cria i a les possibilitats de maneig. En els animals de renda, la medicina preventiva de gestió i col·lectiva és la dominant, atès que els costos mèdics repercuteixen en els resultats econòmics finals. En els animals d'esport, a part de la prevenció, pel seu valor i finalitat es practica la medicina individual total, tret de les limitacions de costos i del grau de curació autèntica que es pot assolir després del tractament. Aquests animals interessen mentre poden desenvolupar les funcions i obtenir els rendiments esportius que s'esperen d'ells. Els animals salvatges, en el seu mitjà, només permeten una medicina preventiva i una gestió sanitària molt restringida que incideix sobre les poblacions i la seva mobilitat, el seu hàbitat i les espècies del seu entorn. On és rellevant l'acció mèdica individual, tant preventiva com curativa, és en les espècies de companyia.

D'acord amb el que hem expressat fins ara, cal formular una afirmació: la medicina veterinària té una estreta relació amb la medicina humana, però és diferent. Són dues medicines incomparables. Se les ha d'observar i conèixer i situar cadascu-

na en el seu lloc, d'acord amb les seves finalitats, atès que tracten amb valors ètics, morals, afectius, socials i econòmics diferents i distants. Són dues realitats no comparables, però sí cooperants. Es tracta de dues medicines que avancen en paral·lel, però a diferent nivell. És el que les fa diferents i, no obstant això, properes. La medicina veterinària segueix, en els aspectes aplicables, les troballes i els avenços de la medicina humana; i, en alguns casos, sobretot en el camp de l'experimentació, la medicina humana es recolza en la medicina animal, com es pot argumentar amb diferents exemples que es documenten a la història.

Molts alumnes, quan inicien els estudis de veterinària i durant els primers anys de la llicenciatura, a causa d'una mal anomenada vocació, s'imaginen la medicina veterinària com la medicina humana dirigida als animals. El seu desig és esdevenir metges d'animals, i no són conscients de les diferències, perquè els guia la il·lusió, i les il·lusions acostumen a enganyar. Els docents hem de mentalitzar-los immediatament, en ingressar a la facultat i amb els raonaments adients, que es tracta de dues medicines diferents i que no han de caure en la comparació, si més no sistemàtica. Si no són conscients de les diferències i mantenen el pensament comparatiu, quan cursen les assignatures aplicatives, o immediatament en acabar els estudis, es poden sentir frustrats. La medicina veterinària té, des del punt de vista científic i tècnic, amb la medicina humana, les diferències imposades per l'adaptació als animals dels mètodes d'exploració, així com, pels mitjans, el maneig i els costos terapèutics. La orientació decididament econòmica que condiciona l'atenció veterinària en determinades espècies i la multiplicitat d'espècies sobre les quals actua fan que la seva concepció de patologia comparada sigui més àmplia que la del metge humà; però, majoritàriament, menys profunda. La medicina veterinària guanya en extensió el que no pot adquirir en profunditat, tret de qüestions molt especialitzades.

En medicina veterinària, la relació metge-malalt, com a base de l'activitat mèdica, és eminentment indirecta, a diferència del que succeeix en la medicina humana. S'estableix una relació entre els propietaris o els cuidadors dels animals malalts o d'aquells que tenen el risc de perdre la salut i el metge veterinari. Tot i aquesta relació indirecta, l'acte mèdic veterinari també estableix una relació interhumana, entre el veterinari i el propietari, basada en valors ètics, com en qualsevol activitat professional. La participació del propietari o dels cuidadors dels animals en la medicina veterinària és indispensable, transcendental i definitiva en la presa de decisions en el decurs de l'acte mèdic, com tindrem ocasió de comentar.

El primer acte clínic és el diagnòstic: mitjançant aquest judici clínic afirmem la malaltia que pateix el pacient o els pacients. El diagnòstic és la clau de l'acció mèdica i la base de l'atenció dels pacients. És el primer objectiu, ja que sense ell no pot seguir la nostra actuació. Qualsevol dels altres dos actes, el pronòstic i el tractament, com se sap, no es poden emetre si no van precedits d'un diagnòstic. Com a dogma mèdic, que de ve-

gades, malauradament, s'oblida, cal emfatitzar que: qualsevol pronòstic o tractament establerts sense diagnòstic previ no és més que un acte de curanderisme, ja sigui humà o animal.

Igual que en la medicina humana, en la medicina veterinària les fonts o punts de partida per a arribar a diagnosticar són: la història clínica, els símptomes i signes, el medi que constitueix l'hàbitat dels animals i el seu maneig i els malalts com a tals, com els éssers vius que són, amb les seves característiques passades i presents. La història clínica és, en uns casos, individual i, en d'altres, a diferència de la medicina humana, és plural o col·lectiva. En el primer cas es recullen la identificació, els antecedents i la situació actual del pacient quan s'estudia com individu sotmès a consulta. Es tracta de la clínica dels animals atesos com a individus, ja sigui perquè es mantenen unitàriament aïllats o per tractar-se d'un grup però que s'individualitza per les seves particularitats. En el segon cas, la història se centra en la col·lectivitat o grup d'explotació, quasi sempre en animals de renda i, en determinats casos, en els salvatges.

Cada cop amb major freqüència s'elaboren històries clíniques d'explotació, que resulten més valuoses que les de grups d'animals. Aquests cada cop romanen menys temps en les explotacions i és de gran interès la recopilació de dades epidemiològiques de l'explotació per a preservar la sanitat dels futurs ocupants. Dins la història clínica, l'anamnesi, l'interrogatori o qüestionari al qual se sotmet el cuidador dels animals, és transcendental. Constitueix el punt clau de la relació indirecta metge-pacient. Alguns autors estimen que en certs animals, sobretot en els de renda i els de cicle vital curt, amb una anamnesi adient s'aconsegueix el cinquanta per cent dels diagnòstics provisionals. Les tres preguntes bàsiques de l'anamnesi són: què li passa a l'animal?, des de quan? i a què ho atribueix? i, en ocasions, són claus les preguntes subsidiàries que s'indueixen per les respostes.

En medicina veterinària no podem utilitzar els autèntic símptomes, les manifestacions subjectives, els que el metge humà obté dialogant amb el malalt. No sabem quin grau de sentiments suporten els nostres pacients, el que sí que sabem és que no els poden expressar mitjançant la parla. Gran part dels símptomes són indirectes. D'una banda, els fets que ens explica el cuidador sobre el que ha observat en els animals; de l'altra, tot el que observa el clínic, a través de la modificació de la conducta, innata o adquirida que presenta, així com mitjançant les expressions de mimica que s'han de conèixer dels animals, a través de les quals transmeten sensacions que poden traduir-se quasi en símptomes.

La semiòtica veterinària es basa en els signes, les manifestacions objectivables obtingudes per les exploracions directa i complementària. Les limitacions exploratòries depenen dels propis animals, de la seva possibilitat de maneig i del cost de les proves diagnòstiques, ja siguin analítiques o mitjançant aparells. El maneig particular de les diferents espècies d'animals, el seu grau de domesticitat o la seva carència i les seves característiques estructurals -per exemple de la seva

pell- permeten certes tècniques exploratòries, en limiten d'altres i fan improcedents algunes.

En les espècies de companyia (gos, gat, altres mamífers i aus), en els equins i en els animals exòtics s'apliquen, amb finalitats clíniques i experimentals, tant les tècniques clàssiques com les més punteres de la medicina humana. La limitació, en molts casos, ve establerta per la major o menor facilitat d'accés a les tècniques i els costos, que en aquest tipus d'animals no sempre és la més important. Entre aquests animals i el propietari s'estableix una relació afectiva que, guardant les diferències i les distàncies, en alguns casos s'apropa a un grau d'estimació similar al que s'aprecia entre pacients i familiars humans.

A partir de la història clínica, amb l'anamnesi, després de la valoració i la interpretació dels símptomes, el metge elabora en la seva ment la primera hipòtesi diagnòstica (diagnòstic de sospita). Completa el contacte amb el pacient mitjançant l'exploració física i els signes, amb la qual cosa la sospita pot esdevenir quelcom més justificat (diagnòstic presumptiu o provisional). A continuació, mitjançant les exploracions complementàries, incloent-hi les biopatològiques, obté el diagnòstic definitiu. Però la seguretat diagnòstica mai no és total i en alguns casos només es pot obtenir a través dels estudis histològics en vida (biòpsies) o *postmortem* (necròpsia).

Una limitació real, de la qual cal ser molt conscient, que trobem en els animals de renda i d'esports de competició és el cost tant diagnòstic com terapèutic, que sempre s'han de valorar. No es pot indicar tot el que els nostres coneixements voldrien utilitzar, ja que el valor dels animals s'ha de contrastar sempre amb el cost de les tècniques. En els animals de renda, s'actua amb una mentalitat mixta: mèdica i econòmica; és a dir, com a gestors econòmico-sanitaris. Cal valorar quina inversió es farà i quins resultats s'obtidran. Com repercutiran les indicacions mèdiques sobre el cost final del producte animal. S'han de tenir en compte sempre els costos i triar, moltes vegades, la fi econòmica abans que la sanitària, i ser molt conscients d'aquesta realitat mèdica-veterinària.

La necròpsia com a garantia del diagnòstic definitiu es practica amb facilitat en medicina veterinària, ja que no existeixen connotacions morals; tot i que sempre és necessària l'autorització del propietari de l'animal. Les necròpsies s'han de potenciar i estimular. A part de servir per a concloure el diagnòstic, constitueixen una de les fonts de coneixements i estudi quasi inesgotables per a la patologia i el professional mèdic. Essent maximalista, recomanaria que a qualsevol animal mort se li fes una necròpsia. Aquesta recomanació es dirigeix fonamentalment als professionals joves, però no només a ells, ja que tots hem de tenir el desig de voler aprendre constantment. Les dades obtingudes amb la necròpsia, tant directes com complementàries (anatòmiques, histològiques, ultraestructurals, bioquímiques, toxicològiques i microbiològiques), condueixen a un diagnòstic conclouent.

Una exclusivitat de la medicina veterinària és el fet de poder accedir a la necròpsia després d'una "eutanàsia de benefici". Em refereixo a la possibilitat de l'eutanàsia d'un o alguns ani-

mals malalts i representatius del grup i de l'explotació, tant per al present com per al futur. Eutanàsia-necròpsia que queda restringida als animals de renda explotats en grup i a alguns de salvatges, en els quals el valor unitari de l'animal ho permet. Aquest plantejament com en la majoria d'actuacions en els animals de renda, la presa de decisió de l'eutanàsia-necròpsia, s'ha de fonamentar en el resultat de la relació cost-benefici. Serà rendible tècnicament, sanitàriament i econòmicament per al present i el futur de l'explotació?

El pronòstic és la idea anticipada dels esdeveniments. Mitjançant aquest acte clínic s'afirma l'evolució del malalt o malalts en la seva malaltia. Cal pronosticar sobre la vida, la funció o la capacitat productiva, en els animals de renda o producció, i sobre la durada de la malaltia. Les seves fonts són: el diagnòstic, el medi i maneig, el malalt més compromès i arriscat. És el judici de major implicació ètica i a través del qual es valora el saber clínic. Sempre es pregunta, atés que la curiositat pel que passarà és innata a la condició humana: què passarà amb el malalt, quan temps durarà el procés, com quedarà el malalt després de la seva curació? A més, és l'únic judici clínic que, pel seu lèxic, l'entén qualsevol persona que l'escolti: banal, lleu, greu, molt greu, mortal de probabilitat o de necessitat, el procés durarà tants dies i el malalt quedarà amb seqüeles o sense. El procedir en el pronòstic, tant en la forma com en le fons, és idèntic en veterinària al que se segueix en medicina humana. Però en veterinària, davant el risc de mort o d'invalidesa del pacient o dels costos terapèutics, el propietari planteja com a solució el sacrifici o l'eutanàsia, depenent del tipus d'animal, com a indicació exclusiva de la medicina veterinària.

El tercer i últim acte mèdic és la indicació o el tractament. Dins d'aquest acte cal destacar el sacrifici o l'eutanàsia com a indicacions exclusives de veterinària. En general, pel costum i perquè així ho recull la nomenclatura legal, s'utilitza el termini sacrifici quan s'indica la mort, sense patiment, dels animals de renda, sobretot quan existeix la possibilitat d'aprofitament industrial dels animals afectats i els seus productes, sempre que el sacrifici es realitzi amb les degudes garanties sanitàries i sense cap risc per a les poblacions humana i animal. El sacrifici pot ser d'urgència quan el risc de mort és imminent. També pot ser un sacrifici obligatori, quan la presència d'animals malalts o que han conviscut amb ells, posa en risc sanitària la població humana o animal. La decisió d'aquesta indicació correspon al propietari i deriva de la relació metge-propietari, o bé pot venir imposada per les autoritats, en els casos en què existeix un risc sanitari. En qualsevol cas és necessari un diagnòstic definitiu, que valori la situació i arribi a la indicació d'acord amb la premissa econòmico-sanitària que regeix l'activitat clínic en aquestes espècies.

L'eutanàsia, terme que acostuma a reservar-se per a les espècies de companyia i lleure, té unes connotacions afectives que s'han de valorar. La decisió correspon exclusivament al propietari de l'animal, tret dels casos imposats per la justícia o les normes sanitàries que regeixen per a certes zoonosis i

epizooties. El clínic ha de justificar plenament i ser exhaustiu en les seves explicacions al propietari sobre el pronòstic, el risc de mort, seqüeles i minusvalideses i sobre les possibilitats d'un tractament efectiu i fiable.

Els mitjans emprats en terapèutica veterinària (dietètics i de maneig, farmacològics, quirúrgics, físics i biològics), així com la seva finalitat, quant a la malaltia (etiològica, nosològica, simptomàtica, paliativa i vital), són similars als de la medicina humana. Els mitjans més punters que s'utilitzen en humana s'utilitzen en veterinària, amb les degudes limitacions segons els animals. En els animals de renda les limitacions les estableixen, com a elements econòmics que són i, com ja s'ha comentat, pels costos i la viabilitat dels medis. En els animals d'esport, els imperatius són les raons econòmiques, la viabilitat d'aplicació dels mitjans i els resultats funcionals finals. Quant a les espècies de companyia, pel seu valor afectiu, el component econòmic no sempre és determinant. En canvi, és molt important la viabilitat del tractament, el grau precís d'implicació que hauria de tenir el pacient en el tractament, el seu maneig, la seva qualitat de vida futura i la funcionalitat que conservarà al final del tractament: complirà o no la seva funció afectiva i de companyia, a la qual estava destinat.

Per finalitzar, assenyalaré alguns comentaris que es fan i s'han esgrimit, als quals diversos professionals veterinaris han replicat repetitivament, quan es comenta l'activitat mèdica-veterinària en les espècies de companyia, esport i lleure. Amb les necessitats que existeixen en el món, resulta poc ètic i moral dedicar recursos a l'alimentació, la sanitat i el benestar dels animals. Aquestes afirmacions sovint són tendencioses i interessades. Aquest plantejament és defensat per persones que no aprecien els animals. La resposta es pot argumentar amb un altre comentari: resulta ètic i moral gastar diners en restaurants de luxe, cirurgia estètica, cotxes, perfums, etc. en fi, coses superflues? El que no és ètic i moral són els desequilibris econòmics socials que existeixen en el món i que no se solucionarien amb els recursos dedicats a la salut i el benestar dels animals de companyia.

És adient i ètic dedicar recursos i esforços a la sanitat de les espècies animals de companyia i que ni hi hagi d'altres d'abandonats i sense aliment? No està tampoc en mans d'un, mateix, dintre de les nostres possibilitats, solucionar la problemàtica de l'abandonament d'animals? És un problema d'educació, de cultura i econòmic, que depèn del conjunt de la societat i no de l'esforç que podrien fer uns pocs, per molt que ho pretenguin.

Amb aquesta exposició he pretès apropar-vos a la realitat de la medicina veterinària, la qual té diferències substancials amb la medicina humana. Es tracta, com he dit, de dues medicines incomparables però cooperants. Les dues medicines, no obstant això per camins diferents però paral·leles, persegueixen les mateixes finalitats: el benestar i el progrés humà a través de potenciar al màxim la salut de tots els individus, ja siguin humans o animals; la salut que, després de la pròpia vida, és el bé més preuat.

# INTERÈS CLÍNIC DE LA HIPOPLÀSIA DEL NERVI ÒPTIC

F. Palomar Petit<sup>a</sup>

## Exploració oftalmoscòpica

En l'exploració oftalmoscòpica, la hipoplàsia del nervi òptic es detecta amb una freqüència notable en comparació amb d'altres malformacions derivades de la papil·la. Pot ser unilateral o bilateral, accentuada o mínima (traducció clínica del nombre reduït d'axons), aïllada o associada a anomalies cerebrals i generals. Sol anar acompanyada d'una funció visual bona o escassa. La malformació apareix ja en el moment de néixer, i ha ha formes familiars i hereditàries.

## Forma aïllada de la hipoplàsia del disc òptic

MAGNUS (1884) va descriure la forma aïllada de la hipoplàsia del disc òptic. S'ha acceptat que hi ha una forma difusa i una de segmentària (sectorial), que es manifesta només en un dels ulls.

## Aspecte típic del disc òptic hipoplàstic

L'aspecte típic de la hipoplàsia del nervi òptic es caracteritza per un disc òptic de superfície més petita, d'una coloració de color blanc grisós i envoltat d'una zona pigmentària irregular o bé d'un halo peripapil·lar grogós: "signe de doble anell" (per anormalitat concèntrica de la coroides i de l'epiteli pigmentari retinià sobre la part externa de la làmina cribrosa), depenent del fet que destaquï o estigui absent, de la intensitat de la hipoplàsia. Els vasos retinians emergeixen normalment, però la distribució pot ser tortuosa. El "doble anell" pot estar constituït per una hiperpigmentació i una hipopigmentació disposades concèntricament.

La reducció del diàmetre papil·lar pot ser difícil de detectar, però cal valorar altres signes descrits, com l'absència o debilitat del reflex central (per probable aprímadament de la retina pericentral) en l'àrea macular pobrament diferenciada per absència de reflex "en tanca".

Cal tenir en compte que la hipoplàsia del nervi òptic va ser interpretada com una forma d'atròfia papil·lar congènita i va tri-

gar molts anys a ser descrita com una anomalia del desenvolupament.

## Formes associades de la hipoplàsia del disc òptic

L'associació de la hipoplàsia del nervi òptic i l'absència del septe pellúcid la va referir primer Reeves (1941), però en la literatura mèdica se cita De Morsier (1956) com el que relaciona l'absència del septe pellúcid amb la displàsia òptica, i proposa anomenar-la síndrome de la displàsia septoòptica.

## Desenvolupament embrionològic

El desenvolupament embrionològic (taula I) explica que puguin estar afectats els nervis òptics (hipoplàsia), l'absència del septe pellúcid, agènesi del cos callós, la hipòfisi (nanisme hipofisari) i l'hipotàlem (diabetis insípida).

L'associació del nanisme hipofisari amb la displàsia septoòptica va ser descrita per Hoyt, Kaplan, Grumbach i Glaser (1970). El 1981, Acers va denominar aquest quadre displàsia septoòptica pituitària.

En la hipoplàsia del nervi òptic pot haver-hi nistagme de fixació. Hi ha casos lleus d'hipoplàsies mínimes que no poden diagnosticar-se i atribuir la disminució de l'agudes visual a una ambliopia i ser tractats amb oclusió.

Des del punt de vista anatomopatològic, en els talls del nervi òptic es comprova una disminució dels eixos cilíndrics ganglionars i mielina escassíssima. En el disc òptic es detecta la hipoplàsia i porció retrolaminar, la disminució de la capa de cèl·lules ganglionars i desenvolupament incomplet de l'epiteli pigmentari i coroides (taula II).

TAULA I

Prosencéfal (cervell anterior)	Vesícules òptiques
Diencefal	Telencéfal
Làmina	Hemisferis
Septe pellúcid	Cerebrals
Cos callós	Ventricles
Hipòfisi	Lateral
Tàlem-hipotàlem	

<sup>a</sup>Acadèmic corresponent

Llegit el 30 de gener de 2001

**TAULA II**  
Estudi anatomopatològic

Talls del nervi òptic
Franca disminució dels eixos cilíndrics ganglionaris
Escassa mielina
Disc òptic
Hipoplàsia del disc i porció retrolaminar
Disminució de la capa de cèl·lules ganglionaris
Desenvolupament defectuós de l'epiteli pigmentari i corioide
Derivats mesodèrmics i glnals normals

**TAULA III**  
Síndrome d'hiperplàsia del nervi òptic (Acers, 1981)

Tipus I	Hipoplàsia papil·lar aïllada (Magnus, 1884) a) Difusa b) Segmentària
Tipus II	Displàsia septoòptica (Reeves, 1941; De Morsier 1956)
Tipus III	Displàsia septoòpticopituitària (Hoyt, Kaplan, Grumbach i Glaser, 1970)

### Estudi neuroradiològic

L'absència del septe pellúcid s'aprecia, per pneumoencefalografia per contrast, per l'existència d'un ventricle anterior únic, sense partició en la línia mitjana. Actualment la resonància magnètica nuclear permet veure el quadre neuroradiològic amb tota claredat: absència del septe pellúcid amb la imatge de ventricle únic (ventricle telecefàlic); displàsia del cos callós; ectòpia pituitària posterior; anomalies hemisfèriques (p. e. presència ectòpica de masses neuronals a causa d'una detenció de la migració: heteròpies) i leucomalàcies periventriculars.

### Afectació de l'agudesia visual

La hipoplàsia del nervi òptic va acompanyada d'una disminució de l'agudesia visual per afectació del fascicle papil·lomacular, que pot ser acusada i associada a un defecte de conducció aferent pupil·lar. En general, la visió és pitjor com més petita és la superfície del disc òptic.

### Estudi del camp visual

En l'exploració del camp visual poden apreciar-se diversos defectes: reduccions concèntriques, escotoma centrocecal, hemianòpsies bitemporals o binasals incompletes, defectes arciformes intensitat diversa i alteracions de l'altura.

### Afectació hormonal

Els pacients amb hipoplàsia del nervi òptic poden tenir estatura curta i tenen nivells baixos d'hormones del creixement. Si es descobreix l'afecció en una fase primerenca es pot corregir el dèficit hormonal i el creixement es reanuda. Aquestes alteracions del creixement poden no manifestar-se fins als 4-5 anys d'edat a causa d'una hiperprolactinèmia que pot suplir el paper de l'hormona de creixement. Es poden detectar altres alteracions endocrines: un hipotiroidisme i, fins i tot, una diabetis insípida; un panhipopituitarisme i, de vegades, hiperprolactinèmia.

Una hipopituitarisme infraclínic es pot descobrir per una insuficiència suprarenal aguda després d'una anestèsia general. Per tant, els nens amb hipoplàsia papil·lar han de ser intervinguts amb la màxima prudència.

### Taula d'acers

Acers (1981) inclou tot el que es refereix a quadres de la hipoplàsia del nervi òptic en el que denomina síndrome d'hipoplàsia del nervi òptic (vegeu la taula III, que hem modificat afegint-hi els autors amb les dates).

La displàsia septoòptica (Reeves, 1941; De Morsier, 1956), proposem denominar-la disontogènia neuroòptica i la displàsia septoòpticopituitària (Hoyt, Kaplan, Grumbach i Glaser, 1970), proposem denominar-la disontogènia neuroopticoendocrina, en l'ampli grup de les disontogènies prosencefàliques.

Creiem que és trascendental identificar de forma precoç aquestes anomalies del prosencefal, ja que la deficiència hormonal es pot corregir amb un creixement normal de l'esquelet i evitar el nanisme hipofisari i altres deficiències endocrines.

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Magnus H. Zur Casuistik der angeborenen Schnerven Missbildungen. *Klin Monatsbl. Augenheilkd.* 1884; 2: 85-87.
- Reeves DI. Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1941; 69: 61-71.
- De Morsier G. Etudes sur les Dysraphies crâno-encéphaliques. III. Agénésie du septum lucidum avec malformation du tractus optique. La displàsia Septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1956; 77: 267-292.
- Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic-dysplasia and pituitary Dwarfism. *Lancet* 1970; 1: 893-894.
- Acers TE. Optic nerve hypoplasia: Septo-Optic-Pituitary Dysplasia Syndrome. *Tr. Am. Ophthal. Soc.* 1981; 79: 425-457.

### INTERÉS CLÍNIC DE LA HIPOPLÀSIA DEL NERVI ÒPTIC

En la hipoplàsia del nervi òptic per oftalmoscòpia apareix el disc òptic més petit, a vegades amb el signe del "doble anell". Pot ser unilateral o bilateral. Sol associar-se a nistagme, disminució de l'agudesia visual, alteracions del camp visual i a altres alteracions del sistema nerviós

central: absència del septe pel·lúdic, afectació del cos callós, hipòfisis o tàlem-hipotàlem, anomalies hemisfèriques i leucomalàcies periventriculars. S'ha de descobrir en fase primerenca, per tal de poder corregir el defecte hormonal i evitar el nanisme hipofisari o altres alteracions endocrines.

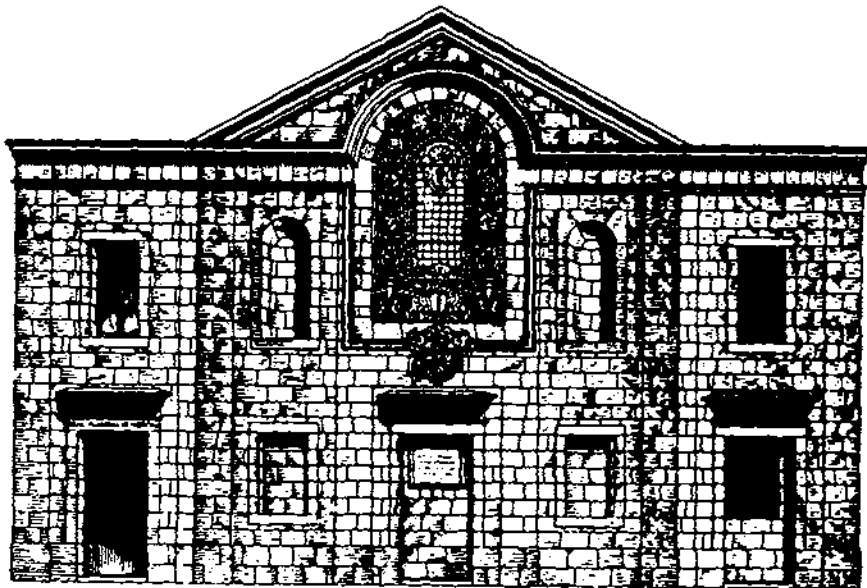
#### INTERÉS CLÍNICO DE LA HIPOPLASIA DEL NERVI ÓPTICO

En la hipoplàsia del nervi òptic per oftalmoscopia apareix el disc òptic més petit, a vegades amb el signe del "doble anillo". Pot ser unilateral o bilateral. Sol associar-se a nistagme, disminució de la agudeza visual, alteracions del camp visual i a altres alteracions del sistema nerviós central: absència del *septum pellucidum*, afecció del cos callós, hipòfisis o tàlem-hipotàlem, anomalies hemisfèriques i leucomalàcies periventriculars.

Debe descubrirse en una fase temprana, para corregir el defecto hormonal y evitar el enanismo hipofisario u otras alteraciones endocrinas.

#### CLINICAL INTEREST IN OPTIC NERVE HYPOPLASIA

In optic nerve hypoplasia by ophthalmoscopy the optic nerve looks smaller, and sometimes with the "double ring" sign. It can be unil or bilateral. It is normally associated to nystagmus, visual acuity diminution, disorders in the visual field and other central system alterations (lack of septum pellucidum, alteration of corpus callosum, hypophysis or thalamo-hypothalamus, hemispheric disorders and periventricular leukomalacias). The diagnosis must be performed in an early phase in order to correct the hormonal defect and avoid pituitary dwarfism or other endocrine alterations.



## PROGRAMA D'ACTIVITATS

*21 d'octubre de 2001.* Ingrés Dr. Jesús González Merlo Resposta: Dr. Manuel Cruz

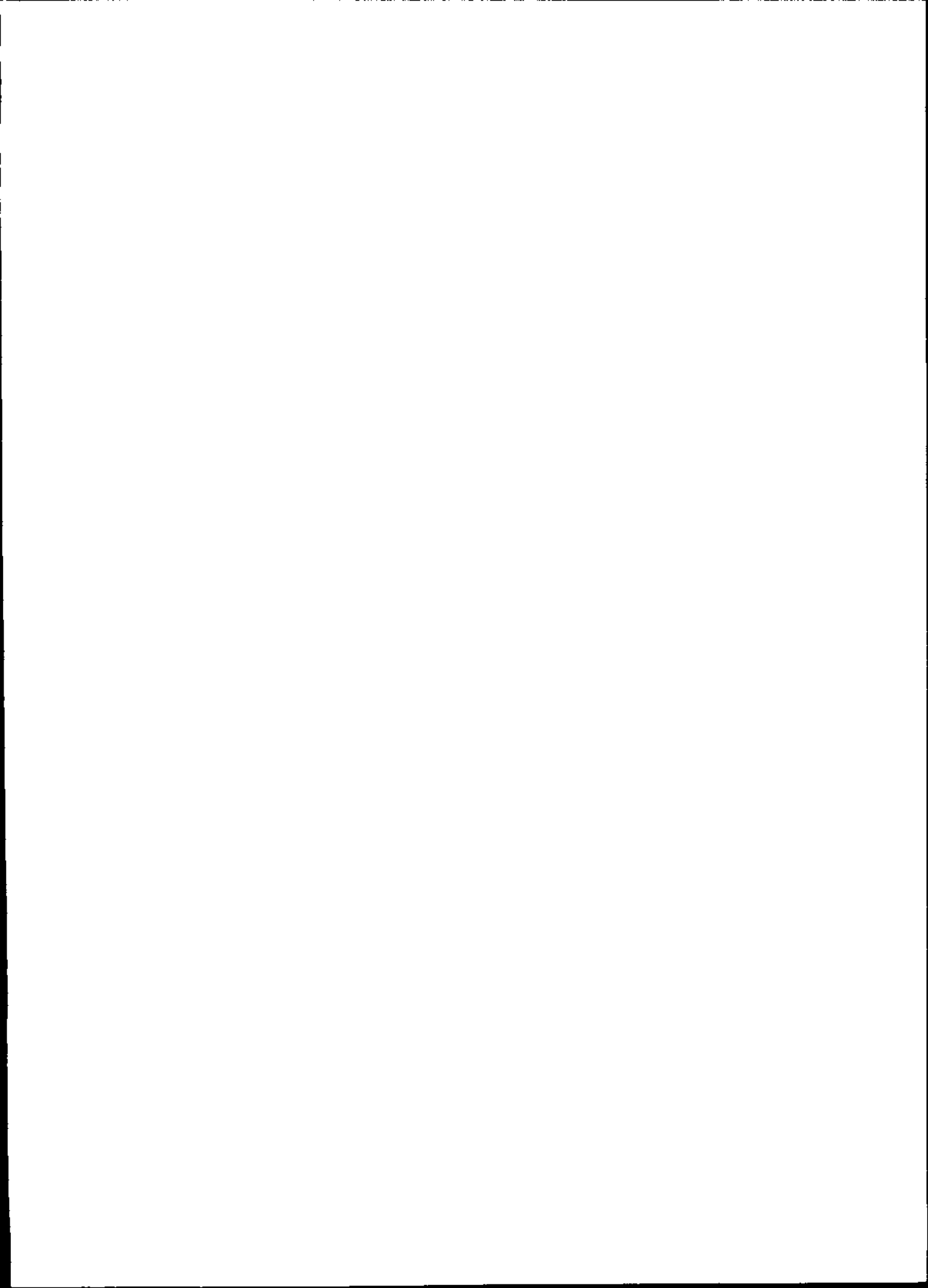
*24 d'octubre de 2001.* Sessió conjunta de les Acadèmies de Catalunya "L'àrea sanitària de la Santa Creu. El sisè centenari de l'Hospital de la Santa Creu de Barcelona".

*27 de novembre de 2001.* Col·loqui sobre: "Reconstrucció de la mama després d'amputació per càncer". Moderador: Dr. Jaume Planas i Guasch. Ponents: Dr. Xavier Bisbal, Dr. Carles del Cacho, Dr. Artur Carbonell i Dr. Miquel Prats Esteve.

*2 de desembre de 2001.* Ingrés Dr. Albert Agustí i Vidal Resposta: Dr. Ciril Rozman.

*27 de gener de 2002.* Sessió inaugural del curs 2002. Lliçó a càrrec del Dr. Joaquim Tornos Solano.

Data no determinada: IV Reunó Anual sobre el tema: "Mitjans de comunicació, ciència i salut". Coordinat pel Dr. Jordi Vives i Puiggròs.



La Fundació Pere Virgili dóna suport a la publicació de la Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

### **Membres Honorífics de la Fundació**

Almirall Prodesfarma S.A.  
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona  
Fundació Uriach 1838  
Grup Ferrer Internacional S.A.  
Grup Novartis a Espanya  
Laboratorios Menarini S.A.  
Laboratoris del Dr. Esteve S.A.  
Química Farmacèutica Bayer S.A.

### **Protectors de la Fundació**

Grup Bristol Myers Squibb  
Laboratoris Astra  
Laboratoris Fardi S.A.  
Sanofi Winthrop S.A.