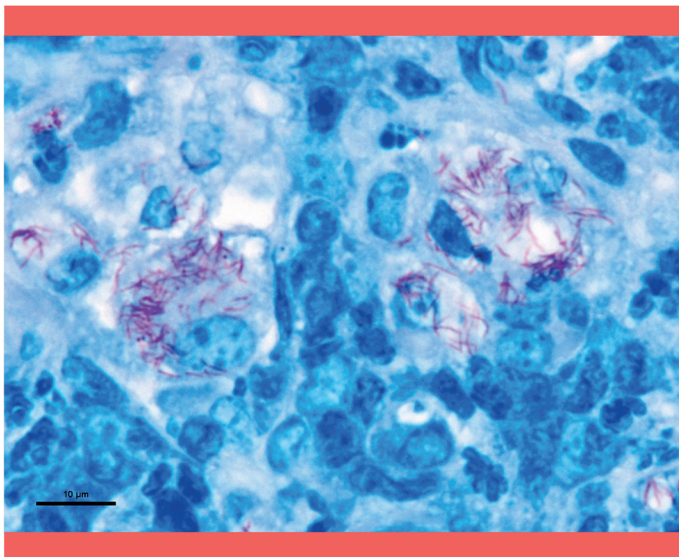


M A N U A L S

Microbiologia



Pere-Joan Cardona i Iglesias

Una parasitologia microbiològica

UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

Servei de
Publicacions

UNA PARASITOLOGIA MICROBIOLÒGICA

Pere-Joan Cardona i Iglesias

UNA PARASITOLOGIA MICROBIOLÒGICA

Universitat Autònoma de Barcelona
Servei de Publicacions
Bellaterra, 2026

DADES CATALOGRÀFIQUES RECOMANADES PEL SERVEI DE BIBLIOTEQUES DE LA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Cardona i Iglesias, Pere Joan

Una parasitologia microbiològica / Pere Joan Cardona i Iglesias. — Bellaterra : Universitat Autònoma de
Barcelona, Servei de Publicacions, 2026. — (Manuals de la Universitat Autònoma de Barcelona ; 62)

ISBN 979-13-88031-21-2

I. Parasitologia

616.9

Codi IBIC: MKFM

Aquest llibre ha estat publicat amb el suport del
Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya

© del text:

Pere-Joan Cardona i Iglesias

© d'aquesta edició:

Servei de Publicacions de la UAB, 2026

© Imatge de la coberta:

Pere Joan Cardona i Iglesias

Edició i impressió:

Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Publicacions

Plaça de l'Acadèmia. Edifici A

08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès)

T. 93 581 10 22

sp@uab.cat

www.uab.cat/publicacions

Dipòsit legal: B 10687-2026

ISBN (paper): 979-13-88031-21-2

ISBN (digital): 979-13-88031-22-9

Imprès a Espanya. Printed in Spain

«Perché fare le cose da soli quando puoi trarre vantaggio da ciò che
fanno gli altri?»

«Il Pianeta è nostro, siete dei poveri passanti»

L'insopportabile leggerezza umana. Alessandro Chiese

Índex

Justificació	11
------------------------	----

GENERALITATS I BACTERIOLOGIA

1. Introducció	15
2. De la colonització a la patogènia	23
3. Mecanismes de defensa contra les malalties infeccioses	29
4. Diagnosi microbiològica	37
5. Característiques generals dels bacteris	53
6. Antibiótics	69
7. La carrera contra les resistències	89
8. Els espiroquetals	105
9. Bacteris anaerobis no espiroquetals	109
10. Firmicuts anaerobis. <i>Clostridium-Clostridioides</i>	115
11. Proteobacteris	121
12. Firmicuts aerotolerants (1)	163
13. Firmicuts aerotolerants (i 2)	167
14. Firmicuts lactobacil·lals	171
15. Bacteris sense capa de peptidoglican	181
16. Actinomicetals aerotolerants	187
17. Actinomicetals. Micobacteris	193
18. Actinomicetals. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	203

PROTOZOUS I HELMINTS

19. Protozous i helmints. Generalitats	215
20. Protozous no apicomplexos de cavitats obertes	229
21. Protozous no apicomplexos: els tripanosòmids (<i>Trypanosoma</i> i <i>Leishmania</i>).	237
22. Apicomplexos	249

HELMINTS

23. Plathelminths	263
24. Nematohelminths: nematodes	279
25. Epíleg: els àcars	295

MICOLOGIA

26. Característiques generals del fongs	299
27. Els antifúngics	305
28. Fongs unicel·lulars	311
29. Fongs filamentosos sistèmics	317
30. Fongs filamentosos. Dermatòfits	323
31. Fongs dimorfs.	329

ELS VIRUS

32. Característiques generals dels virus	337
33. Antivírics	349

ELS VIRUS DNA

34. Virus DNA nus. PaPo.	359
35. Virus DNA nus i poxvirus. PAP.	365
36. Virus DNA embolcallats. Hepadnavirus	371
37. Virus DNA embolcallats. Herpesvirus.	375

ELS VIRUS RNA

38. Virus RNA nus.	383
39. Virus RNA embolcallats. Els retrovirus. Virus de la immunodeficiència humana (VIH)	397
40. Virus RNA embolcallats. Flavi i togavirus	403
41. Virus RNA embolcallats. Els coronavirus	409
42. Virus RNA embolcallats helicoidals. Els orto i paramixovirus	415
43. Virus RNA embolcallats helicoidals. Els bunya, arena i deltavirus	423
44. Virus RNA embolcallats helicoidals. Els filo i rabdovirus.	431
Epíleg. Prevenció d'infecció vertical en embarassades	439
Referències.	443

Justificació

Benvingudes i benvinguts! Moltes gràcies per iniciar la lectura d'aquest manual!

La microbiologia clínica ha experimentat en els últims anys una gran revolució tecnològica. Des del punt de vista pràctic ha estat, per un cantó, l'aparició del MALDI-TOF, que permet una identificació de les colònies aïllades de mostres molt ràpida i molt acurada. D'un altre, l'enorme oferta en biologia molecular, que ha permès tenir a l'abast una gran oferta de proves validades per la pràctica clínica; i la utilització de la seqüenciació massiva, que ens permet detectar microorganismes paràsits de manera «cega», és a dir, sense haver-ne d'orientar la cerca. Això provoca que es detectin una multitud d'espècies que abans no podíem aïllar i que tenen una significació incerta o per determinar.

Precisament la seqüenciació i l'anàlisi filogenètica han provocat una revolució taxonòmica. Ara ja no classifiquem els paràsits per les seves característiques fenotípiques. L'anàlisi genotípica és molt més robusta i fiable, i alhora ens dona un sentit evolutiu en el camí envers la parasitosi. Aquest fet, si voleu acadèmic, ens dona una gran oportunitat per empeltar la força evolutiva per entendre l'enorme diversitat de microorganismes paràsits i intentar fer una història molt més entenedora i agradable d'aquesta assignatura amb una nomenclatura tan complexa.

Aquest, doncs, ha estat el motiu central d'aquest manual, el de donar un «contínuum» evolutiu, d'intentar explicar el llarg viatge de virus, bacteris, protozous, helmints, fongs i aràcnids en el planeta, i com han anat transformant la seva forma de vida «lliure» per treure profit d'organismes pluricel·lulars tan sofisticats com els humans, que no deixem de ser un enorme magatzem de nutrients, i fer el salt cap a la vida parasitària, bo i adaptant-se als mecanismes de resistència i tolerància de l'hoste.

Entenc que avui dia, que «tot és a Internet», es podria titllar d'estèril la tasca ingent que suposa confeccionar un llibre com aquest, amb l'argument que de seguida estarà desfasat. Precisament el risc de la informació lliure i sense filtres farà cada cop més necessaris projectes com aquest, que intenta traslladar informació contrastada per poder navegar en aquesta mar immensa que és la microbiologia clínica.

El manual no pretén ser exhaustiu. La intenció és la de fer una introducció general de cada grup de paràsits per entrar a estructurar-los individualment perquè l'alumnat sigui capaç de fer-se'l seu, complementar-lo amb dades actuals i presentar-ho als seus companys. Aquesta pràctica ja l'hem posada en marxa en cinc promocions d'estudiants de medicina i una de biomedicina i crec que ha tingut molt bona acollida. Vol-dria traslladar la meua sincera gratitud a totes, per la seva bona disposició i empena a fer-ho i per tots els suggeriments que han fet seu aquest manual.

Un altre objectiu és el de donar a conèixer professionals pràcticament desconeguts en el camp i que han fet una gran tasca que cal reconèixer, sobretot el de les microbiòlogues. Espero que aquestes referents siguin un estímul per a futures especialistes!

Reconec que, malgrat les hores que hi he esmerçat, és impossible que no hi hagi errors de tot tipus, malgrat l'ajut que m'han brindat sempre les companyes i companys del meu servei. Qualsevol suggeriment o puntualització seran molt benvinguts, i us deixo la meua adreça electrònica perquè me'ls feu saber: *perejoan.cardona@uab.cat*.

Ja només us queda començar a fullejar-lo i a fer-lo servir! Espero que gaudiu de la lectura, que us sigui de molta utilitat i que potser us desvetlli una passió latent que encara no havíeu copsat per la parasitologia microbiològica!

Moltes gràcies!

Salut!

pJ

Voldria agrair especialment al Joan Carles Maset-Caus i la Joana Macià Domingo, del Servei de Publicacions de la UAB, per la feïnada que han fet i l'enorme paciència que han tingut en editar aquest manual. Igualment a l'AGAUR per subvencionar-lo. Moltes gràcies!

GENERALITATS I BACTERIOLOGIA

1

Introducció

1.1. TOTS ELS ÉSSERS VIUS TENDIM AL PARASITISME

O sigui, que tots els éssers vius tendim al mínim esforç i a viure aprofitant els nutrients (almenys) generats per un altre ésser viu. El que passa és que l'ésser parasitat també s'hi torna, fet que obliga el paràsit a ser més agressiu, i es genera el que s'anomena una «**cursa armamentística**». És el que recull la hipòtesi de la Reina Vermella (figura 1), que ve a dir que tots els éssers vius acaben desapareixent de la Terra i que cal readaptar-se constantment, cal evolucionar per sobreviure. Aquest procés és el que finalment és el motor de la generació de noves espècies. Val a dir que és un concepte una mica difícil d'extrapol·lar amb els humans. Per exemple, el temps de generació d'un bacteri com *Escherichia coli* és d'uns 20 min, mentre que en els humans és d'uns vint-i-cinc anys. Per tant, aquesta cursa sempre la perdem els humans, si no fos perquè tampoc és tan bèl·lica! Més enllà de matar el paràsit, el mecanisme més estès és el de tolerar-lo. I, per un altre cantó, els humans fa desenes de milers d'anys que no evolucionem biològicament: ens adaptem culturalment a les dificultats que se'ns presenten constantment. Un exemple és el desenvolupament de la microbiologia clínica, que ens permet fer front als micro i macroparàsits!

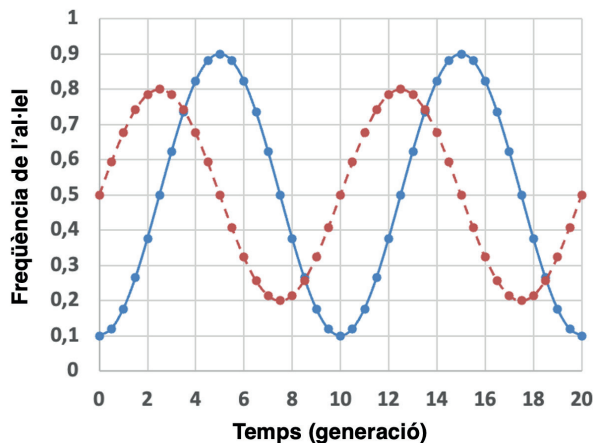


Figura 1. La hipòtesi de la Reina Vermella centrada en l'adaptació hoste-patogen. En vermell i línia discontinua la freqüència del l'al·lel de l'hoste i en blau la del paràsit. (Extret de Clay, 1996).

De tota manera, aquest concepte tan bèl·lic, que llegireu en molts tractats, representa una visió molt esbiaixada. L'origen de tots els éssers vius «superiors» no es pot entendre sense una relació simbiòtica que s'ha anat repetint en el curs de l'evolució. L'exemple més rellevant és la **generació de la cèl·lula eucariota**, gràcies a la simbiosi entre un bacteri i un arqueu, i posteriorment el sacrifici de diferents cèl·lules eucariotes per generar un organisme pluricel·lular... La simbiosi també es fa notar amb l'enorme quantitat i diversitat de bacteris que embolcallen els nostres epitelis, i que ens són beneficiosos, tant per evitar l'entrada de paràsits com des del punt de vista de la regulació immunitària i metabòlica. Hi ha nombrosos exemples, com la fabricació de vitamina K o d'àcids grassos de cadena curta a l'intestí. Però anem a pams.

Si ens transportem als orígens de la vida al nostre planeta, veurem que es basa essencialment en la tendència de les **molècules d'RNA a perpetuar-se**. Parlem aproximadament de fa 4.500 Ga (4,5 Ga). És així de simple. L'RNA té la capacitat de transmetre informació i alhora de tenir una funció enzimàtica per poder catalitzar reaccions químiques al seu entorn que el beneficiïn. Es tracta de l'anomenat *món RNA* (figura 2). Posteriorment aquest RNA va ser capaç d'organitzar aminoàcids i generar **proteïnes**, estructures amb una capacitat enzimàtica millor. També va transformar els seus nucleòtids canviant l'estructura dels monosacàrids que en formen part (de **ribosa a desoxiribosa**) i **incorporant la timina** com a base nitrogenada per construir el DNA. Aquesta molècula permetia generar cadenes dobles, i això afegia més estabilitat a la informació transmissible.

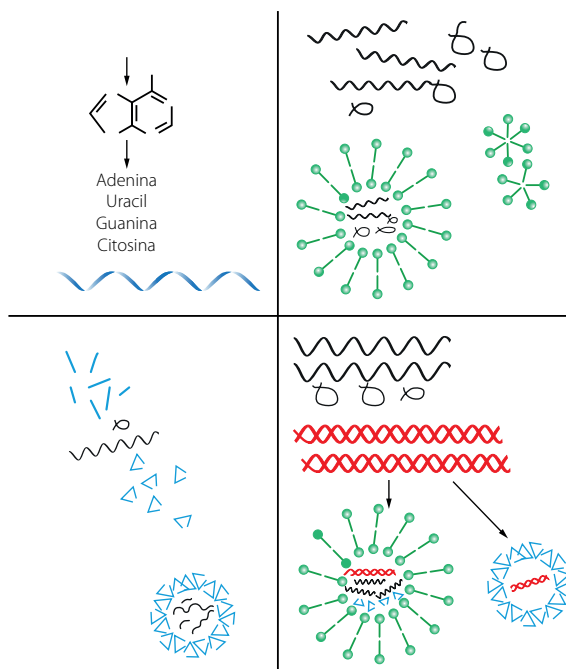


Figura 2. Esquema de l'origen de la vida, des de la formació de l'RNA (el món RNA) (Pere Lluís León Celma, 2026).

Tant l'RNA com el DNA es van anar sofisticant progressivament en formes més protegides, com els virus, i es van anar combinant i recombinant, i associant-se per generar els ancestres de les cèl·lules procariotes. De fet, es té almenys un registre fòssil de fa 3,5 Ga de formacions bacterianes agregades, els **estromatòlits**, quan la Terra era una mena de roca, amb una superfície plena de ferro oxidat. Després s'imposaren els bacteris sulfurosos i van generar un planeta vermell fa 2,5 Ga. És llavors que apareixen els primers bacteris, caracteritzats per tenir una capa externa, amb **lipopolisacàrid**, una d'interior, de **peptidoglican**, essencial per mantenir la rigidesa de la cèl·lula i poder fer front a canvis osmòtics, i la membrana interna mateixa. És l'estructura de la paret cel·lular del que anomenem els bacteris **gramnegatius**. Els anomenats **hidrobacteris**, pel medi on van sorgir, o Gracilicuts, a causa de la seva paret cel·lular fina).

Doncs bé, els primers bacteris es van desenvolupar en una **atmosfera pràcticament anòxica**, fins que arribà la gran proliferació dels **cianobacteris**, amb una gran producció de O₂ que provocà una gran catàstrofe, anomenada **la gran oxidació**, fa 2,1-2,4 Ga. Aquest succés va eliminar gran part dels bacteris anaerobis i va generar noves espècies que podien tolerar la presència de l'oxigen.

Amb la introducció de les noves condicions atmosfèriques algunes d'aquestes cèl·lules intenten desenvolupar formes de resistència a condicions extremes, per aturar el creixement i poder continuar-lo un cop les condicions ambientals millorin. Aquestes estructures s'anomenen **endòspores**, tenen un metabolisme mínim, i es van construir a força d'engruixir la capa de **peptidoglican**, de manera que algunes van acabar perdent la membrana externa, i es van generar el que anomenem bacteris **grampositius**, o **terrabacteris**, en colonitzar la terra ferma del planeta.

I aquest *gram* d'on prové? Del microbiòleg **Hans Christian Gram**, que provant de distingir bacteris causants de la pneumònia va dissenyar un mètode de tinció en què s'observaven bacteris que mantenien la **tinció del violeta cristall** fixat amb iode (Lugol) malgrat que la intentés destenyir amb alcohol-acetona. Aquests bacteris els va anomenar *grampositius*, propietat que posteriorment es va lligar al fet que la **gruixuda capa de peptidoglican** és capaç de retenir el colorant.

I entre aquests els productors d'**antibiòtics**, com *Bacillus* o, sobretot, els **actinobacteris**, amb una millor capacitat de transformar restes biològiques del sòl. Aquesta capacitat els va permetre colonitzar tot l'espai terrestre, i davant aquesta pressió es van generar noves famílies de bacteris que van incorporar una nova capa greixosa al damunt de la de peptidoglican, els àcids corinomicòlics, i finalment els **àcids micòlics**, àcids grassos amb un gran nombre d'àtoms de carboni (fins a seixanta), origen dels **micobacteris**. Aquesta família bacteriana va sacrificar la velocitat de multiplicació (un cop cada 24 h) per la formació d'aquesta paret tan extraordinària i complexa que els permet reduir moltíssim la permeabilitat als antibiòtics (normalment lipofílics), millorar molt una funció similar dels lipopolisacàrids de la membrana externa dels bacteris gramnegatius, i incrementar alhora la resistència a un ambient extrem, en particular a rangs de pH molt amplis (figura 3). Aquesta **adaptació tan aparentment poc intuïtiva** ha donat lloc al patògen més reeixit de la història de les malalties infeccioses: *Mycobacterium tuberculosis*, causant de la **tuberculosi**.

Precisament, abans que Hans Christian Gram, dos altres microbiòlegs, Franz **Ziehl** i Friedrich **Neelsen**, van elaborar una altra tinció basada en la retenció de la fucsina resistent a la decoloració amb alcohol-àcid. Aquesta retenció la fa precisament aques-

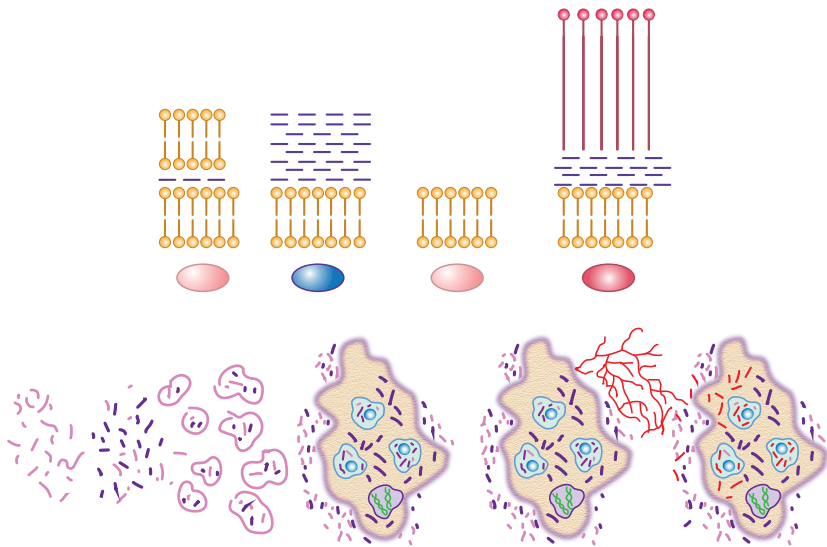


Figura 3. Evolució de les diferents paret cel·lulars dels bacteris, començant pels gramnegatius, el grampositius que perden la capa de peptidoglican i la rigidesa de la seva paret, l'aparició dels eucariotes, i finalment els grampositius, que recuperen la membrana externa, basada en àcids micòlics (Pere Lluís León Celma, 2026).

ta capa formidable d'àcids micòlics, qualitat que l'ha feta molt útil per a la **diagnosi de la tuberculosi**.

Seguint amb l'evolució, els bacteris fan la primera gran simbiosi: es deixen fagocitar per un arqueu, un microorganisme que té la singularitat de no tenir la rigidesa de la capa de peptidoglican, de manera que perd protecció contra agents externs i guanya la capacitat de fagocitar partícules grans (figura 3). Aquesta nova adaptació és crucial per generar noves espècies. Es creu, doncs, que la fagocitosi d'un alfa-proteobacteri (un **rickettsial**) feta per un **arqueu del grup Asgard** va donar origen a les **cèl·lules eucariotes**, un cop aquest rickettsial es va convertir en un «paràsit permanent», anomenat **mitocondri**. Aquesta teoria, anomenada *endosimbiosi seriada*, fou defensada durant molts anys per la nostra estimada Lynn Margulis (figura 4). La presència dels mitocondris va provocar una sèrie de canvis molt rellevants en aquesta nova cèl·lula. El més important és que es van convertir en una gran font d'energia interna, fet que va permetre generar nous processos més sofisticats a aquesta nova cèl·lula.

La proximitat d'aquesta nova energia tan important podia destruir el material genètic, fet que va portar a la generació de l'**embolcall nuclear**, per protegir-ne la integritat. També dona lloc a la **reproducció sexual**, fins ara inèdita. Per què transmetre un 50 % del material genètic si se'n pot transmetre el 100 %? Sembla un canvi que va contra les lleis de l'evolució. Si bé amb l'embolcall nuclear se solucionava el problema del veïnatge amb els mitocondris i la producció d'espècies radicals d'oxigen (ROS) i el DNA a curt termini, el sistema va evolucionar inicialment envers la cerca d'una nova cadena homòloga en un company d'espècie per evitar la inducció de muta-



Figura 4. Lynn Margulis (1938-2011), creadora de la teoria de l'endosimbiosi seriada, que explica la formació de la cèl·lula eucariota. Reproduïda amb el permís de Boston University Photography.

cions d'origen endogen (a causa dels ROS) però també per fer front a les fonts de mutabilitat exògenes, ja siguin fisicoquímiques com també infeccioses, de cara a mantenir la integritat del material genètic. Aquest procés d'alternança que podem observar en protozous com *Leishmania* també es veu en animals més grans, com les dàfnies. Aquest procés porta a la generació d'una nova forma de resistència, els **cists**, fruit de la unió entre gàmetes, i també porta a un creixement ràpid un cop l'amenaça de l'agent estressant extern s'esvaeix, ja que cada cist pot generar quatre cèl·lules filles.

En tot cas, l'aparició de la cèl·lula eucariota, fa 0,85 Ga, concretament amb els **protists** (protozous i altres), una cèl·lula amb una capacitat energètica molt superior a la procariota, i amb una gran capacitat de fagocitar (parasitar o depredar), va generar un nou perill dins del món procariota. Davant d'aquest nou repte es van generar noves espècies bacterianes capaces de sobreviure a l'interior dels protists, un mecanisme que després els va servir per parasitar cèl·lules molt similars, incorporades en éssers vius pluricel·lulars més complexos, presents des de les espècies generades en l'ediacarià (fa 0,6 Ga), els **platihelminths** i posteriorment els **nematodes**, fins als humans (**neutròfils**, **macròfags**). Aquestes noves espècies es van anar especialitzant, fins a esdevenir patògens intracel·lulars obligats.

És curiós, però, que hi ha alguns d'aquests protists que són menys evolucionats i mantenen un sistema metabòlic molt similar al bacterià, com és el cas del protozou flagel·lat *Giardia lamblia*. Aquest fet és molt interessant, perquè pot ser vulnerable a productes bactericides com el metronidazole.

Altres cèl·lules eucariotes van optar per reforçar la seva paret cel·lular, i van esdevenir un regne nou: els fongs. Es tracta d'una nova paret cel·lular, rígida, però sense

peptidoglican. En aquest cas, la rigidesa i protecció de l'exterior la proporcionen les cadenes de **quitina** i de **betaglucan**, i aquests eucariotes sacrifiquen la mobilitat per la resistència. S'especialitzen en la persistència al món exterior, generant espores, fruit d'una multiplicació asexual i sexual, i creixen en forma de filaments pluricel·lulars, anomenats **hifes**, que formen un **miceli**. El seu creixement també és lent, i per tant poc competitiu per lluitar contra altres organismes, però la seva **pluricel·lularitat** els permet fer front a la fagocitosi dels protists, i la capacitat de produir **antibiòtics** els permet mantenir a ratlla els bacteris. També hi ha fongs unicel·lulars, els **llevats**, que es reproduïen per gemmació i habitualment de manera asexual, i són capaços de generar **pseudohifes** per fer front als protists.

La cooperació entre dos procariotes per generar la cèl·lula eucariota no és l'únic gran exemple de simbiosi. Els protists, en fagocitar els **cianobacteris**, van generar un altre regne: les **plantes**. Efectivament, el que era una acció purament depredadora es va anar reconduint. Segurament, com en el cas de les rickettsies, per la progressiva incapacitat de destruir el cianobacteri, que va anar creixent intracel·lularment i finalment es va especialitzar i transformar en **cloroplast**, i va poder proveir de la capacitat de fer fotosíntesi a les cèl·lules eucariotes. Alguns d'aquests protists-plantes van acabar perdent el cloroplast, i van donar lloc, per exemple, als **apicomplexos**.

Aquesta nova aliança, sorgida al medi marítim, va donar lloc a les algues marrons, les vermelles i finalment les verdes. Aquestes algues, en intentar colonitzar la terra en el període cambrià, van trobar de seguida un gran aliat, els fongs, per formar els **líquens**, que de seguida van colonitzar tota la Terra. Aquesta relació s'ha anat perpetuant amb l'aparició de les plantes superiors, que finalment conformen la major part de la biomassa terràquia, també en forma de parasitisme.

1.2. EL PENÓS ORIGEN DE LA MICROBIOLOGIA

Malgrat l'aparició de grans epidèmies, i de la intuïció que hi havia malalties transmissibles, es creia fermament que l'origen en general era a causa dels vapors que sorgien de les aigües estancades. Fins i tot en forçar l'aïllament de les persones, ja des de la plaga de Justinià, i que, per tant, es tingués la percepció de la transmissió interpersonal. Però el concepte de *generació espontània* estava ben arrelat des de la Grècia clàssica: els cocodrils podien sorgir dels troncs d'arbre que havien caigut. El naturalista van Helmont (1577-1644) publicava una fórmula ancestral de com generar ratolins dins d'un flascó introduint roba interior usada de dona amb blat i esperant 21 dies... El treball de Francesco Redi (1626-1697) el 1684 va ser un punt d'inflexió, en demostrar que a partir d'un bistec de vedella no es generaven espontàniament mosques si es protegia dins d'un pot tancat amb una malla que n'evités el contacte. Però ni tan sols l'observació de bacteris —«animàculs» els va anomenar Antoine van Leeuwenhoek el 1673— va poder ser suficient per generar la relació entre aquests éssers microscòpics i les epidèmies.

El punt d'inflexió cal trobar-lo amb el treball sobre la relació entre l'origen de l'aigua i els casos de còlera al barri del Soho a Londres fet el 1845 per John Snow (1813-1858), amb el qual funda l'epidemiologia mèdica, o la publicació de la relació entre la higiene de mans i les febres puerperals feta per Ignaz Semmelweis (1818-

1865) el 1846. Aquests treballs no van ser aprofitats per l'insigne Rudolf Virchow, pare de la patologia moderna, que no va saber associar l'etiologia bacteriana amb un brot de tifus a l'Alta Silèsia el 1848, malgrat que va acabar establint la relació entre la carn de porc infectada per *Trichinella spiralis* i la triquinosi el 1864. Fins i tot el gran Louis Pasteur no va fer aquesta relació quan el 1865 es va encarregar d'estudiar un brot de còlera a França. Posteriorment però, el mateix Pasteur refuta la teoria de la generació espontània per donar lloc a la «teoria dels gèrmens» el 1876, malgrat ser contrari a la teoria de l'evolució de Darwin, traduïda al francès el 1862. Per tant, fou ell qui va demostrar el 1876 que els gèrmens no sorgien espontàniament d'un brou de cultiu: calia la inoculació prèvia del brou amb altres gèrmens, contra la teoria de Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) que des del 1809 propugnava la contínua generació espontània d'éssers vius que s'anaven adaptant al medi. Tot plegat a causa de qüestions politicoreligioses.

Més enllà de conflictes de base cultural, el mateix 1876, Robert Koch, un metge de família, aconsegueix descriure el cicle infecció de *Bacillus anthracis*, causant del carboncle, i enuncia els postulats de Koch el 1884, base de la microbiologia i del coneixement de les malalties infeccioses.

2

De la colonització a la patogènia

El planeta Terra, doncs, és ple de microorganismes. Fa 4.500 Ga en forma de molècules d'**RNA**, que evolucionen envers la formació de proteïnes, i de **DNA**, per esdevenir **virus**. Els procariotes apareixen fa 3.500 Ga, sorgeixen en un medi aquós (hidrobacteris) i són majoritàriament **gramnegatius**, amb una capa mínima de **peptidoglican** (gracilicuts) que assegura la seva integritat davant forces mecàniques o osmòtiques; i una membrana externa, que acaba incorporant un component important, el **lipopolisacàrid**, que li confereix estabilitat, la compacta i li dona una consistència de gel que és crucial per a la seva funció de barrera. Aquests bacteris són inicialment **anaerobis** fins que apareix la «gran oxidació», fa uns 2.100 Ga. D'aquesta manera sorgeixen bacteris adaptats a l'**oxigen** i als efectes tòxics de radicals d'oxigen. En aquest context sorgeixen els **grampositius**, fa 1.500 Ga, quan en la cerca de poder generar formes de resistència (endòspores) en adaptar-se al sòl (terrabacteris) es genera una hipertròfia de la capa de peptidoglican que elimina la membrana exterior. Finalment, l'**endosimbiosi** entre un arqueu i un rickettsial, que es transforma en **mitocondri**, fa possible l'aparició de les cèl·lules **eucariotes** fa 900 Ga, els **protists**, o protozous, que evolucionen envers **animals** i **fongs** o **plantes**, després d'un nou episodi endosimbiòtic amb els **cianobacteris**, transformats en **cloroplasts**. L'aparició dels eucariotes complica l'existència dels bacteris, que són fagocitats pels protists. De nou, els bacteris es tornen a adaptar, evolucionant envers formes intracel·lulars, que els permeten sobreviure i fins i tot multiplicar-se dins dels protozous. Posteriorment, fa 600 Ga, apareixen els **platihelminths** i posteriorment els **nematodes**, que acabaran parasitant animals superiors, però que alhora són parasitats per bacteris i virus, i generen el primer **sistema d'immunitat innata** per defensar-se'n. Un sistema immunitari que es mantindrà amb els artròpodes i que serà la base de la **immunitat adaptativa** present a partir de l'«explosió cambriana», fa uns 540 Ga, amb l'aparició dels crustacis i els peixos, i es mantindrà amb els amfibis, els rèptils i els primers mamífers, fa 200 Ga. Tot plegat per fer front als microorganismes que abandonen la vida lliure per esdevenir paràsits.

Arribats a aquest punt, fa uns 80 Ga es desenvolupen els primers primats, que entren en contacte amb tots aquests éssers microscòpics, i posteriorment, fa uns 2 Ga apareix l'*Homo erectus*, el nostre antecessor directe. Quina és la relació amb tot aquest submon? Per què uns microorganismes esdevenen paràsits i altres no? Quins microorganismes podem considerar paràsits?

Una primera aproximació és valorar la microbiota, la micobiota i el viroma que conviuen habitualment amb nosaltres.

2.1. LA MICROBIOTA

És important remarcar que el fetus viu en un ambient estèril, dins l'úter de la mare, i és quan surt pel canal vaginal (o per cesària) que el comencen a colonitzar. D'aquesta manera sabem que si mirem les nostres superfícies, com pell, fosses nasals, vagina, boca, estómac i còlon, veurem que sempre tenim un domini important dels **firmicuts**, essencialment bacteris grampositius, acompanyats per **actinobacteris** en nas, pell i estómac; i són extraordinàriament dominants a la vagina, a l'esòfag i al còlon. És important, però, remarcar la importància dels **bacteroidots** en còlon i esòfag, i dels **proteobacteris** a la cavitat oral, en el cas de l'estómac amb infecció per *Helicobacter pylori*.

Però anem a pams. Segons els resultats del projecte Human Microbiome (taula 1), això vol dir el següent.

El predomini de **firmicuts** a la **vagina** es deu al domini de *Lactobacillus*, que gràcies a la seva capacitat per fer davallar el pH eliminen altres competidors.

Un altre aspecte molt rellevant és el de la varietat que trobem a les **fosses nasals**, probablement la més àmplia: per un cantó els **actinobacteris**, *Cutibacterium* (*Propionobacterium*) i *Corynebacterium*; per un altre els **firmicuts**, *Staphylococcus*, i finalment **proteobacteris**, com *Moraxella*. Veureu com aquest bacteris que ens colonitzen poden ser responsables de malalties, en cas que hi hagi un desequilibri en la resposta defensiva humana, i s'impliquen en la inducció de l'**acne**, infeccions de la pell i bacterièmies nosocomials associades a catèters, o en la reagudització de bronquitis en broncopaties, respectivament.

Taula 1. Abundància de gèneres bacterians en la microbiota intestinal humana (modificat de Human Microbiome, 2012).

Bacteris	Nas	Pell*	Boca**	Gola	Dents***	Femta	Vagina
<i>Streptococcus</i>	1	1	1	1	1	0	0
<i>Prevotella</i>	0	1	1	1	1	0	0
<i>Veillonella</i>	0	0	1	1	1	0	0
<i>Corynebacterium</i>	1	1	0	0	1	0	0
<i>Haemophilus</i>	0	0	1	1	1	0	0
<i>Moraxella</i>	1	0	0	1	0	0	0
<i>Staphylococcus</i>	1	1	0	0	0	0	0
<i>Cutibacterium</i>	1	1	0	0	0	0	0
<i>Bacteroides</i>	0	0	0	0	0	1	0
<i>Lactobacillus</i>	0	0	0	0	0	0	1

* Fossa antecubital; ** Mucosa bucal; *** Placa dentària

Paradoxalment però, on ens trobem una microbiota més variada és a la **fossa antecubital**, a la cara interior del colze, precisament una localització molt pròxima a on habitualment fem extraccions sanguínies!

A la **cavitat oral** també ens trobem amb un perfil marcat pel predomini dels **firmicuts**, concretament els *Streptococcus*, amb centenars d'espècies. Sembla clarament que és el seu nínxol més important. I també *Veillonella*, coc anaerobi gramnegatiu. També hi ha un predomini de **proteobacteris**, concretament *Haemophilus*, coccobacil aerobi, causant de recrudescències de broncopaties en pacients amb broncopatia crònica i **bacteroidots**, concretament *Prevotella*, gènere anaerobi, que pot formar part de diferents infeccions d'anaerobis a escala otorrinolaringia.

Aquí es troba una mica la paradoxa: com pot ser que hi hagi bacteris anaerobis residents? L'oxigen no és necessari per mantenir la vida de les cèl·lules eucariotes, les dels nostres teixits? Doncs bé, cal tenir molt en compte que hi ha dues localitzacions al nostre cos on hi pot haver un ambient anòxic: a la **boca** i al **còlon**, precisament on la població bacteriana és més alta (fins a 10^{11}), i on per tant hi ha un **consum d'oxigen molt important**.

Finalment, a la **femta** ens trobem un predomini molt important d'uns altres **bacteroidots**, els *Bacteroides*. Aprofundint una mica més en la microbiota intestinal, la que s'ha estudiat millor, sembla que hi ha un equilibri entre tres poblacions. L'abundància de *Prevotella* es relaciona amb una dieta rica en fibra (poblacions rurals), que es va perdent en favor de *Bacteroides* a mesura que s'ingereix una dieta més occidental, fet que també afavoreix la presència de *Ruminococcus* (**firmicut** clostridial) (figura 5). A l'intestí també tenim els metanobacteris, que són els únics representats dels arqueus, responsables de produir metà.

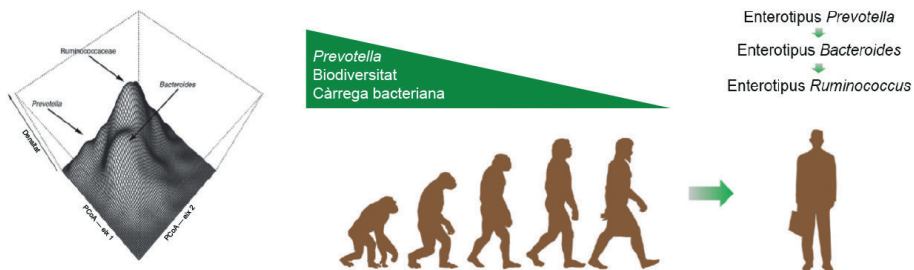


Figura 5. Evolució del predomini dels gèneres bacterians al còlon (DiPierro, 2021).

2.2. LA MICOBIOTA

És una disciplina encara molt poc estudiada... El que és remarcable és el domini dels llevats. En primer lloc a la **pell**. Domini absolut de *Malassezia*, un llevat lipofílic, que, com *Cutibacterium*, s'aprofita del contingut lipídic generat per les glàndules seboreiques per anar subsintint. Igualment destaca *Candida*, un altre llevat, que és habitualment a la vagina i al còlon, on també destaca la presència de *Saccharomyces*, marcat per la ingesta de productes fermentats, com pa, cervesa o vi. Per un altre cantó cal tenir en compte la presència d'*Aspergillus*, sobretot als peus, però també a la cavitat oral, fet molt rellevant i que pot portar a moltes confusions en la diagnosi.

2.3. EL VIROMA

El viroma té una enorme complexitat. Per un cantó hi ha la gran abundància de **bacteriòfags**, lligats a la microbiota. Per exemple, al tracte gastrointestinal representen el 98 % dels virus. Aquests virus són responsables de l'activació de la immunitat via TLR, i de modular la microbiota, bo i transferint DNA i modificant l'adaptabilitat dels bacteris.

Per un altre cantó hi ha els **virus eucariotes**, en un panorama dominat pels **virus de DNA**, a causa de la seva capacitat de mantenir-se en latència dins de les cèl·lules humanes. Aquí hem de tenir sempre en compte els virus **herpes** (herpesvirus humà 8), els **poliomavirus**, els **papil·lomavirus** i els **parvovirus**. De fet, amb la generació de la cèl·lula eucariota ja van entrar els primers virus DNA. Eren bacteriòfags de les rickètties, de la família Tectiviridae, que va evolucionar cap als Polintovirus, que posteriorment evolucionen a Adenovirus i el gran grup de Megavirus, entre els quals hi ha els Poxvirus. També es poden trobar virus d'**RNA** «passavolants» a causa de la seva gran resistència a condicions ambientals, del tipus no embolcallat, com els picornavirus. Finalment, hi ha uns virus de DNA (de cadena simple) el significat dels quals és encara desconegut: els **anellovirus** i els **redondovirus**.

2.4. EL PARASITOMA

Poc a dir sobre el parasitoma. Probablement el pitjor estudiat, perquè afecta països amb baixa renda. Tal com hem vist, són uns colonitzadors relativament «joves», d'uns 500 Ga: els platihelminths i posteriorment els nematodes. Actualment, però, hi ha un enorme percentatge de població que conté helminths intestinals, sobretot nematodes, en particular *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* o *Enterobius vermicularis*, que han tingut un gran impacte quant a la modificació de la microbiota intestinal, i sobretot, quant a la modulació de la resposta immunitària en general, que força envers un **biaix antiinflamatori**.

2.5. QUÈ ÉS UN PATOGEN/PARÀSIT? LA TEORIA DEL DANY

Ateses les circumstàncies, com queden els postulats de Koch? Què fa que una *Escherichia coli*, un *Staphylococcus aureus* o una *Candida albicans* puguin colonitzar-nos tota la vida, però de sobte ens puguin generar un xoc sèptic i matar-nos?

Per un altre cantó, què fa que hi hagi microorganismes que han pogut generar tal mortalitat a la humanitat, tal com podem veure en el quadre dels pitjors «killers» de la història, com *Mycobacterium tuberculosis*, el virus de la verola, *Plasmodium*, *Yersinia pestis*, el virus de la grip, *Vibrio cholerae* o el VIH?

Fou amb la irrupció de la pandèmia de sida i la consegüent immunodepressió forçada, que va sorgir aquesta pregunta. La visió patogenocèntrica de la patogènesi microbiana que venia de la «teoria dels gèrmens», i que postulava que la virulència/patogenicitat del microorganisme era el que determinava la malaltia infecciosa, trontollava. Sorgien malalties com la candidosi esofàgica, la toxoplasmosi, la diarrea per *Cystoisospora belli*...

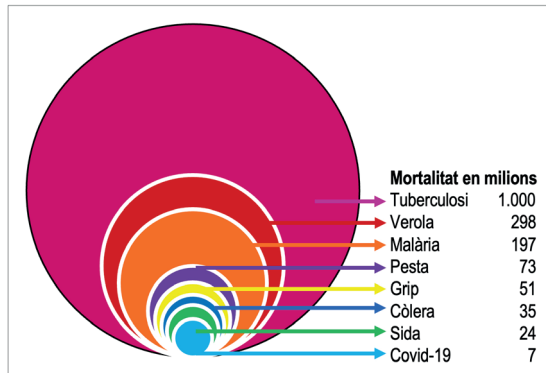


Figura 6. Els grans assassins de la humanitat en els últims 200 anys (Cardona, 2024).

D'aquí va sorgir el concepte ampli del patògen com aquell microorganisme capaç de fer dany al nostre organisme. Aquesta patogenèia o dany era el fruit de la interacció entre l'acció del microorganisme i la de l'hoste (figura 7). En definitiva, el dany podia ser produït pel microorganisme o per la resposta de l'hoste contra ell!

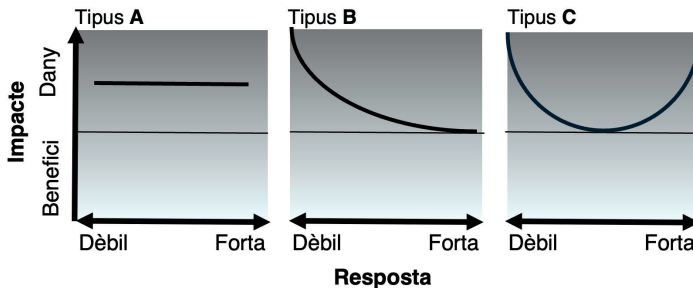


Figura 7. Tipus de paràsits segons la «teoria del dany» (adaptació a partir de Casadevall i Pirofski, 1999).

Aquesta teoria, enunciada per Casadevall i Pirofski (1999), divideix els microorganismes patògens (o paràsits) en tres tipus:

a) Aquells en què la seva acció és indiferent als sistemes de defensa de l'hoste. Bàsicament els que generen toxines/citotoxicitat, que fan dany independentment de la resposta de l'hoste. Per exemple, *Bordetella pertussis*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli* EH, *Vibrio cholerae*, arbovirus o rotavirus.

b) Els que només generen dany quan els sistemes de defensa de l'hoste estan debilitats: *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Mycobacterium avium*, herpesvirus.

c) Els que generen dany quan la defensa de l'hoste és dèbil o exagerada: *M. tuberculosis*, *Aspergillus fumigatus*.

Aquesta teoria es pot lligar amb el concepte de resistència o tolerància a la malaltia.

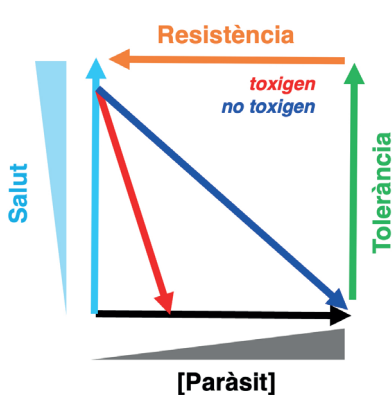


Figura 8. Tipus de paràsits tenint en compte els mecanismes de resistència i tolerància. Relació amb la salut i la concentració del paràsit.

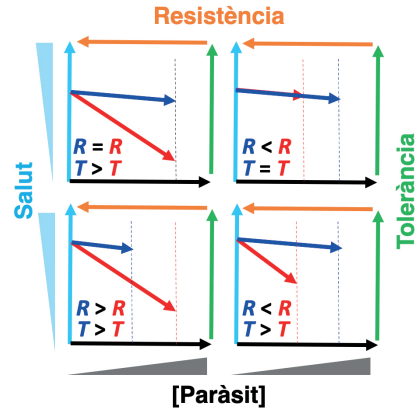


Figura 9. Resposta de l'hoste davant la infecció. En la figura es caracteritzen les dinàmiques de dos hosts (el blau i el vermell) amb diferents reaccions davant un mateix paràsit.

Resistència: capacitat de l'hoste d'**eliminar** el patògen i, per tant, evitar el seu potencial de fer dany.

Tolerància: capacitat de l'hoste de **convivre** amb el patògen. És a dir, essencialment, l'hoste no es «deixa provocar» pel patògen, i en no posar en marxa mecanismes de defensa massa agressius, evita el dany.

A partir d'aquí podem dividir els patògens entre tòxics (essencialment els tipus a) i els no tòxics (figura 8).

Seguint aquest esquema els hosts també poden reaccionar de manera diferent davant una infecció i generar més o menys resistència o tolerància, amb l'impacte consegüent en la seva salut (figura 9).

Un exemple que ha patit la humanitat recentment, el de la COVID-19, ho il·lustra: davant una concentració similar de SARS-CoV-2 als teixits, un 50 % dels infectats no ha tingut cap simptomatologia.

És interessant tenir en compte que **el grau de tolerància depèn del teixit** infectat. És a dir, que hi ha teixits que accepten més dany sense que afecti la salut o el benestar de l'hoste, en general els epitelis i mucoses, com ara la pell o l'intestí, mentre que n'hi ha d'altres en què aquesta tolerància és mínima, com ara les neurones o el teixit miocàrdic. Aquest fet es relaciona clarament amb la capacitat de renovació i reparació.

Així doncs, aquests tipus de resposta cal lligar-les amb el tractament de les malalties infeccioses: la base és administrar un producte que elimini el patògen, però de vegades **cal administrar depressors de la resposta de l'hoste**, com ara antiinflamatoris, esteroidals o no esteroidals per evitar precisament la inducció de dany, i augmentar la tolerància davant la infecció.

Nota: Potser el tema de «dany» és una mica massa virtual, i podríem traduir-lo per la capacitat de generar símptomes i signes d'infecció (és a dir, malestar, febre, diarrea, vòmits, impotència funcional, dolor...).

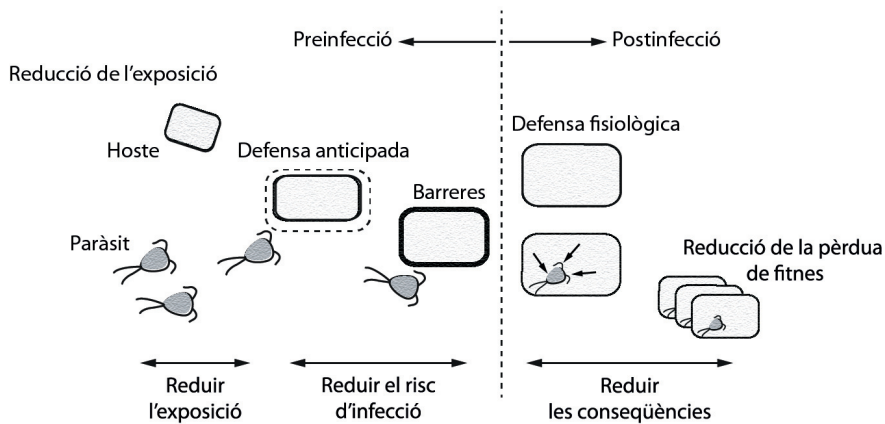


Figura 10. Mecanismes de defensa contra les infeccions dels paràsits (Schmid-Hempel, 2014).

3.1. REDUCCIÓ DE L'EXPOSICIÓ

Bàsicament cal evitar el contacte amb els patògens; per tant, **cal conèixer sempre la font del paràsit**, que pot ser humana (antroponosi), animal (zoonosi) o del medi ambient (saprosonosi) (taula 2).

Taula 2. Font de les malalties infeccioses i grups de paràsits (generat a partir de les dades de Hubálek, 2003).

	zoonosi	antroponosi	saprosonosi	
bacteris	40	16	24	44,4%
virus	39	10	0	27,2%
fongs	1	3	15	10,6%
protozous	9	10	0	10,6%
helminths	5	6	2	7,2%
	52,2%	25,0%	22,8%	

Per això la importància del concepte «una sola salut», que té una visió integral de la salut animal i humana, i del manteniment del medi ambient. Aquesta precaució ens permet assolir un grau important de reducció de fonts de paràsits i malalties infeccioses (figura 11).

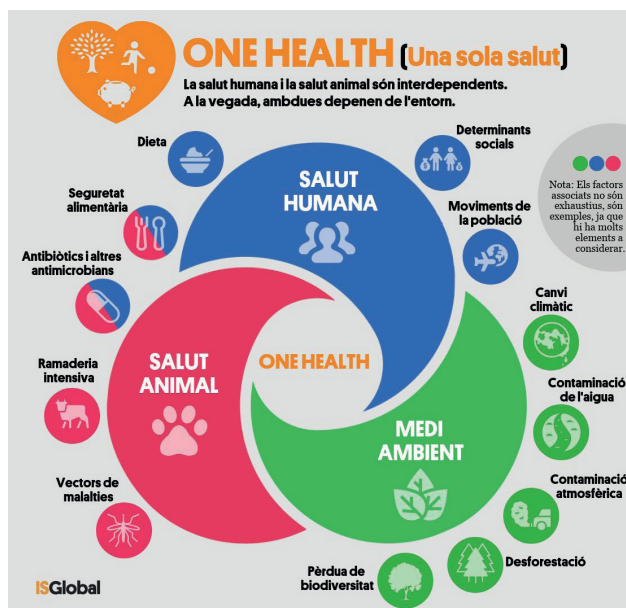


Figura 11. Esquema sobre el concepte d'«una sola salut» i els factors implicats (ISGlobal).

Es considera en general que hi ha una sèrie de factors que es vinculen a aquests factors.

1. Vinculats al medi ambient:
 - 1a. El canvi climàtic
 - 1b. La contaminació de l'aigua
 - 1c. La contaminació atmosfèrica
 - 1d. La desforestació
 - 1e. La pèrdua de biodiversitat
2. Vinculats a la salut animal:
 - 2a. Els vectors de malalties
 - 2b. La ramaderia intensiva
 - 2c. L'ús d'antibiòtics i altres antimicrobians
 - 2d. La seguretat alimentària
3. Vinculats a la salut humana:
 - 3a. L'ús d'antibiòtics i altres antimicrobians
 - 3b. La seguretat alimentària
 - 3c. La dieta
 - 3d. Els determinants socials
 - 3e. Els moviments de la població

3.2. DEFENSA ANTICIPADA

Cal, doncs, vacunar-nos per generar una resposta immunitària específica de manera artificial de cara a evitar la infecció (figura 12).

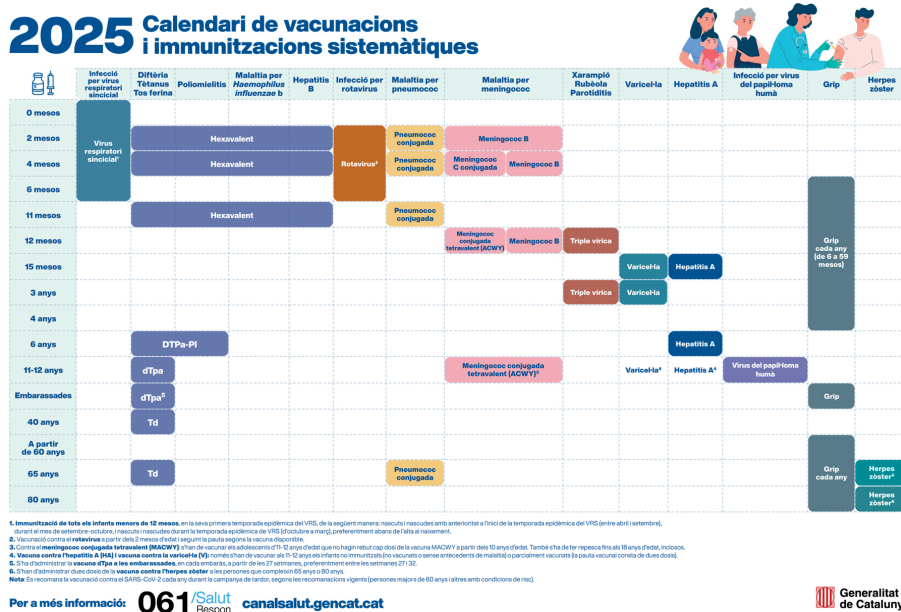


Figura 12. Vacunacions sistemàtiques a Catalunya durant el 2025 (*gencat.cat*).

En aquest sentit, si tenim en compte l'esquema de resistència, podem distingir entre les vacunes antitoxines, és a dir, les que neutralitzen les toxines (com ara les de la diftèria o el tètanos) i que, per tant, generen tolerància, i les antiparasitàries, destinades a eliminar el paràsit, que generen tant tolerància com resistència (figura 13).

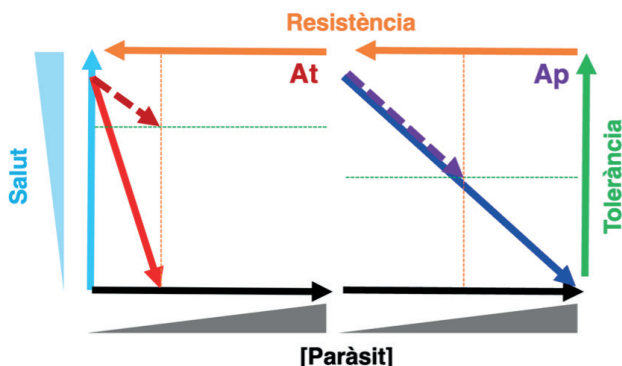


Figura 13. Tipus de vacunes: antitoxines (At) o antiparasitàries (Ap).

També cal tenir molt en compte la naturalesa de les vacunes. Les que es confeccionen a partir de microorganismes atenuats (és a dir, vius) no es poden donar en embarassades ni en pacients immunodeprimits, com la triple vírica (xarampió, rubèola i parotiditis), la del rotavirus i la de la varicel·la (cal distingir-la de la de l'herpes zòster, que és recombinant).

3.3. CONSERVAR LES BARRERES NATURALS

Cal evitar la disrupció, el moviment i el drenatge fisiològic als epitelis, per no trencar les barreres físiques a la infecció:

1. Disrupció: ferides a la pell (inclosa la introducció de catèters venosos).
2. Moviment i drenatge: van plegats normalment. Implica totes les mucoses: drenatge salival, de líquid alveolar, de suc gàstric, de vies biliars i de vies urinàries, i finalment dels vasos limfàtics. Qualsevol interrupció del moviment i el drenatge afavoreix la infecció. Per exemple, les litiasis als conductes salivar, biliar i urinari, la intubació d'un malalt o les oclusions intestinals.

3.4. RESPOSTA FISIOLÒGICA DAVANT DE LA INFECCIÓ

1. **Resposta innata:** no és específica, i és de tipus humoral o cel·lular, i desencadena el procés d'inflamació.

1a. **Humoral:** via de l'àcid araquidònic, via del complement, secreció de pèptids antimicrobians feta per les cèl·lules epitelials.

1b. **Cel·lular:** vigilància de cèl·lules circulants, com les cèl·lules polimorfonuclears (PMN), els monòcits, i els limfòcits NK o γ/δ . També hi ha cèl·lules residents, els macròfags, que coordinen la resposta inflamatòria. Solen decidir quin tipus de cèl·lula circulant ha d'arribar al punt d'infecció, gràcies a les quimiocines, reactants de fase aguda (IL-1, tumor necrosis α , α -TNF, IL-6), que també condiciona quina mena de resposta immunitària adaptativa cal.

Les cèl·lules epitelials, en ser infectades pels virus, secreten **interferons de tipus I i III (IFN α/β)**, que permeten generar molècules antivíriques a les cèl·lules veïnes, que poden evitar l'expansió de la infecció.

2. **Resposta adaptativa:** és específica, té memòria i és de tipus humoral o cel·lular (figura 14).

Es genera quan **el patògen és processat als teixits limfàtics**. Ja sigui a través de la **via limfàtica** cap als ganglis limfàtics, a través de la **sang** a la melsa, o **localment** al teixit limfàtic lligat a l'intestí (GALT), al teixit bronquial (BALT) o al faringi (amígdals). En aquests teixits el patògen és processat per les cèl·lules dendrítiques (**CD**), que presenten a la seva superfície petits fragments del patògen (epítops) que poden reconèixer els limfòcits T CD4, en cas que es processin dins del fagosoma i es presentin lligats a les molècules del complex d'histocompatibilitat principal (MHC) de tipus II, o els limfòcits T CD8, en cas que es processin al citoplasma i, per tant, es lliguin a molècules del CMH de tipus I. Els limfòcits B els poden estimular directament els epítops, en cas que estiguin solubilitzats en el medi.

2a. **Anticossos:** generats per les cèl·lules plasmàtiques, originades per la diferenciació terminal dels limfòcits B, ja sigui perquè s'han estimulat directament o perquè els han presentat un limfòcit T CD4 col·laborador. A l'inici de la infecció produeixen anticossos de tipus IgM, poc específics, amb gran capacitat de reconeixement d'epítops, atesa la seva estructura pentàmera. Posteriorment es generen els IgG, monòmers, que van perfeccionant la seva especificitat i potència de neutralització de l'epítop i les IgA, dímers, capaces de travessar les cèl·lules epitelials i distribuir-se pel líquid lubricant de les mucoses.

2b. **Cel·lular:** els limfòcits T CD4 col·laboradors, que en general generen una resposta de tipus **Th1**, que es dirigeixen al punt infectiu i en reconèixer els macròfags infectats secreten interferó γ (**IFN- γ**), que permet activar-los i destruir els paràsits que es desenvolupen al seu interior i el **TNF- α** ; els de tipus **Th2**, que se centren majoritàriament a activar limfòcits B, i els de tipus **Th17**, que en arribar al punt infectat secreten **IL-17** per atraure més PMN al punt infecció. Com es polaritza aquesta resposta? Doncs gràcies als macròfags infectats o als basòfils que són a l'epiteli. Els primers poden sintetitzar **IL-12** o **IL-17**, que en drenar-se als teixits limfàtics estimulen la proliferació de limfòcits Th1 o Th17, respectivament; o els mastòcits-basòfils, que secreten **IL-4** i estimulen la Th2.

Finalment, si les CD presenten els epítops amb receptors del CMH de tipus I, promouen la proliferació de limfòcits **T CD8**, que són **citotòxics**, és a dir, que en arribar al punt d'infecció i identificar les cèl·lules infectades, les destrueixen.

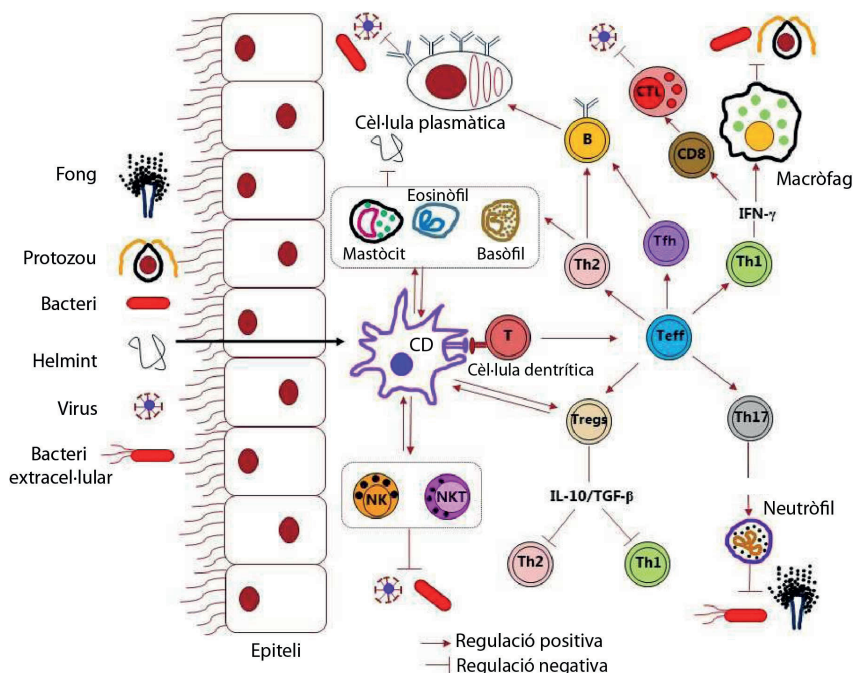


Figura 14. Esquema de la resposta immunitària adaptativa. Els limfòcits T col·laboradors i reguladors (Thakur, 2019).

3.5. REGULACIÓ DE LA RESPOSTA INFLAMATÒRIA

1. **Natural:** els mateixos macròfags, quan secreten reactants de fase aguda, també secreten IL-10 per aturar la resposta proinflamatòria de TNF- α . Igualment, als teixits limfàtics hi ha cèl·lules dendrítiques anomenades *immatures* que, en processar els epítops, promouen la proliferació de limfòcits T-reguladors (Treg), que inhibeixen la proliferació dels altres limfòcits.

També hi ha un fenomen de «retroalimentació». Un cop s'ha generat la proliferació de limfòcits, aquests es converteixen en **limfòcits col·laboradors**, de curta durada, destinats a bolcar-se al sistema sanguini a través de la vena cava i focalitzar-se al focus infecció, i **limfòcits de memòria**, que van recirculant pels teixits limfàtics cercant constantment el reconeixement d'epítops presentats per les CD. En cas que així sigui, tornaran a proliferar i seguir en el seu vagareig. Al punt infecció es generen també CD, que fagociten els patògens que hi resten i els porten als teixits limfàtics. Per tant, si el focus infecció està net de patògens, no arribaran CD als teixits limfàtics i no s'estimularan els limfòcits de memòria perquè proliferin.

2. **Artificial:** a través de tractaments amb fàrmacs antiinflamatoris, AINE, cortisona; o biològics, tant citocines com blocadors de citocines.

3.6. EL PERÍODE D'INCUBACIÓ

Es tracta del període que transcorre entre l'entrada del paràsit i l'aparició dels símptomes en el curs d'una malaltia infecciosa. Hi ha molts factors que en poden variar la durada, que depenen no tan sols del grau de tolerància de l'hoste, sinó també de la dosi del paràsit. Moltes vegades ens orienta en el context epidemiològic sobre el tipus d'infecció que hem d'anar a cercar, i té una gran importància en salut pública. La simptomatologia normalment apareix amb l'estímul de la resposta innata.

Taula 3. Període de incubació en diferents infeccions bacterianes.

Gram	Bacteri	Malaltia	Incubació (dies)		
			mínim	màxim	interval
NEGATIU	<i>Campylobacter</i>	Gastroenteritis	0,5	7,0	6,5
	<i>Escherichia coli</i> (toxina Shiga)	Gastroenteritis	1,5	6,0	4,5
	<i>Shigella</i>	Gastroenteritis	0,5	3,0	2,5
	<i>Salmonella</i> no Typhi	Salmonel·losi	0,3	5,5	5,2
	<i>Salmonella</i> Typhi	Febre tifoidea	7,0	21,0	14,0
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Gastroenteritis	0,3	3,0	2,7
	<i>Vibrio cholerae</i>	Còlera	0,5	4,5	4,0
	<i>Pasteurella multocida</i>	Cel·lulitis	0,13	2,0	1,9
	<i>Bordetella pertussis</i>	Tos ferina	7,0	14,0	7,0
	<i>Rickettsia conorii</i>	Febre botonosa	2,0	14,0	12,0
POSITIU	<i>Clostridium perfringens</i>	Gastroenteritis	0,2	0,7	0,5
	<i>Clostridium tetanii</i>	Tètanus	7,0	21,0	14,0
	<i>Bacillus cereus</i>	Gastroenteritis	0,04	1,2	1,1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Gastroenteritis	0,1	0,3	0,3
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Escarlatina	1,0	4,0	3,0
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosi	14,0	48,0	34,0
	<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepra	365	7300	6935

Taula 4. Període d'incubació en diferents infeccions víriques.

			<i>Incubació (dies)</i>		
<i>Virus</i>		<i>Malaltia</i>	<i>mínim</i>	<i>màxim</i>	<i>interval</i>
DNA	Parvovirus B19	Eritema infeccios	13,0	18,0	5,0
	Adenovirus	Constipat	1,0	3,0	2,0
	VVZ	Varicel·la	9,0	21,0	12,0
	VEB	Mononucleosi	28,0	42,0	14,0
	Herpesvirus 6	Rosèola	5,0	15,0	10,0
	Herpesvirus 7		5,0	15,0	10,0
	Monkeypox	Verola del mico	3,0	21,0	18,0
	Smallpox	Verola	7,0	17,0	10,0
RNA	VIH	Sida	14,0	24,0	10,0
	Poliovirus	Polio	7,0	14,0	7,0
	Enterovirus-rinovirus	Constipat	1,0	3,0	2,0
	Norovirus	Diarrea	0,5	2,0	1,5
	Virus dengue	Dengue	3,0	14,0	11,0
	Virus rubèola	Rubèola	13,0	21,0	8,0
	SARS-CoV-1	SARS	1,0	10,0	9,0
	SARS-CoV-2	COVID-19	2,0	14,0	12,0
	MERS	MERS	2,0	14,0	12,0
	Virus influença	Grip	1,0	3,0	2,0
	Virus xarampió	Xarampió	9,0	12,0	3,0
	Virus galteres	Galteres	14,0	18,0	4,0
	Virus Ebola	Ebola	1,0	21,0	20,0
	Virus Margburg	Margburg	2,0	21,0	19,0
	Virus de la ràbia	Ràbia	30,0	90,0	60,0

4

Diagnosi microbiològica

Cal distingir els mètodes directes, basats en la detecció del patògen viu o productes del patògen; i indirectes, basats en la detecció de la resposta immunitària contra un patògen en particular.

4.1. MÈTODES DIRECTES

4.1.1. Observació microscòpica

Normalment la primer tasca que ha de fer el microbiòleg, en rebre una mostra, és fer una observació microscòpica per veure el context fisiològic del producte, sobretot si hi ha cèl·lules inflammatòries, i per poder observar els microorganismes.

4.1.1.1. Amb tincions

1. **La tinció de Gram** és la més utilitzada. Cada mostra que es rep d'un teixit o d'una ferida es tenyeix amb cristall violeta, es decolora amb alcohol i es fa una tinció de fons amb safranina. D'aquesta manera podem saber si els bacteris que hi han són grampositius o gramnegatius, propietat lligada al gruix de la capa de **peptidoglican** de la paret cel·lular del bacteri. També ens dona informació sobre la forma dels microorganismes (llevat dels virus) i el context (inflamatori o no inflamatori), si es tracta d'una població mixta o si hi ha el predomini d'un bacteri. Hi ha mostres complexes, com el **flux vaginal**, en què podem observar des de la presència de *Lactobacillus* o *Gardnerella* fins a *Candida* o *Trichomonas*, i també si hi ha cèl·lules clau, és a dir, cèl·lules epitelials colonitzades per *Gardnerella*.

En les mostres dels esputs en valorem la idoneïtat segons la proporció de PMN i de **cèl·lules epitelials**, és a dir, els **criteris de Murray**, que ens permeten conèixer la «profunditat» de la mostra. Com més PMN tinguin voldrà dir que la mostra prové dels bronquis, mentre que com més cèl·lules epitelials hi hagi voldrà dir que aquella mostra s'ha originat a la cavitat oral. Per tant, només farem cultiu a partir d'un grau 3.

Taula 5. Criteris de Murray-Washington per avaluar la qualitat d'un esput.

<i>Grau</i>	<i>Cèl·lules vies altes ($\times 10$)</i>	<i>Cèl·lules vies baixes o PMN ($\times 10$)</i>
1	>25	<10
2	>25	10-25
3	>25	>25
4	10-25	>25
5	<10	>25
6	<10	<10

2. **La tinció de Ziehl-Neelsen**, que valora la presència d'àcids micòlics a la paret bacteriana, que es troba en els micobacteris, però també en *Nocardia*. També permet tenyir els oòcits de protozous apicomplexos com *Cryptosporidium* o *Isospora*. La tinció es basa en la persistència de la fucsina malgrat la decoloració amb una solució alcohòlica àcida. Per això també es coneixen aquests bacteris com **resistents a àcid-alcohol**.

3. **La tinció de Giemsa** es fa servir sobretot per a la cerca de protozous. Concretament, es fa servir molt per evidenciar la presència de trofozoïts de *Plasmodium* a la sang o *Trypanosoma* en sang perifèrica o al líquid cefalorraquidi (LCR), o en moll d'os, en cas de cercar una *Leishmania*.

4.1.1.2. En fresc

1. **Observació d'orina**, que serveix per identificar el nombre de leucòcits que conté l'orina (a partir de vint leucòcits per microlitre es considera que hi pot haver una uretritis), i la presència de formes bacterianes o llevats.

2. **Tinta xinesa**, que es fa servir per avaluar la presència de *Cryptococcus* en l'LCR. Simplement s'afegeix tinta xinesa a una gota.

3. **KOH**, que es fa servir per diagnosticar les onicomicosis. S'agafen escates subunguials de la part afectada i es digereixen amb sosa potàssica (KOH) al 20-30 %, per desfer la queratina i poder visualitzar elements fúngics (filaments).

4. **Estudis d'helmintiasi**, que normalment es fan servir per detectar ous d'helmints intestinals a partir de la femta, que es pot tenyir amb iode, per aconseguir una visualització millor.

5. **Cinta de Graham**. S'aplica un tros de cel·lofana a la zona perianal per capturar ous d'*Enterobius vermicularis* o oxiür humà.

6. **Estudi de microfilàries**, en què es fa una petita biòpsia a la pell o *skin snip* a nivell de la cintura pelviana i es disposa en una gota de sèrum fisiològic. Es pot observar la sortida de microfilàries. S'utilitza per diagnosticar l'oncocercosi.

4.1.2. Cultius

En segon lloc, el que fa el microbiòleg és intentar aïllar els microorganismes que es puguin multiplicar en un medi de cultiu. Per això cal tenir sempre en compte quin tipus de microorganisme cerquem, si és aerobi, anaerobi o microaeròfil (per exemple, *Campylobacter* o *Neisseria*). Igualment també en podem seleccionar el creixement mitjançant la temperatura. Habitualment els cultius es fan a 37 °C, però hi ha bacteris, com *Campylobacter*, que tenen un creixement òptim a 42-43 °C.

4.1.2.1. D'enriquiment

Normalment són medis líquids destinats a descobrir bacteris en mostres habitualment estèrils. Bàsicament sang, líquid pleural, ascític o cefalorraquidi, o en general mostres que suposem que en principi han de ser estèrils i tenen una càrrega bacteriana molt baixa.

Els **medis per als hemocultius** es poden considerar d'enriquiment. Estan dissenyats perquè hi creixin tots els bacteris, i inclouen **resines** per absorbir fàrmacs que estiguin dissolts a la sang, incloent-hi els mateixos antibiòtics, anticancerígens i immunosupressors que poden tenir activitat bactericida. N'hi ha dues modalitats: per a bacteris aerobis i anaerobis (en què s'exclou l'oxigen). Solen ser medis rics que inclouen extractes de soja i llevat, aminoàcids, sacarosa, vitamines i antioxidants. Normalment tenen un indicador de producció de CO₂, a partir del qual es pot esbrinar que hi ha creixement bacterià.

El **medi de tioglicolat** és un medi líquid que té tioglicolat sòdic i L-cisteïna com a elements reductors, i que per tant permeten el creixement de bacteris anaerobis. Tenen un indicador, la **resazurina**, que es torna de color rosa quan s'oxida. Si és el cas, cal escalfar el tubs per eliminar l'oxigen. Es tracta d'un medi de cultiu d'enriquiment universal, ja que permet el creixement de bacteris anaerobis, normalment a la base del tub, microaeròfils, a la zona intermèdia, o aerobis, a la zona superior.

El **medi NNN** (Novy, McNeal i Nicolle) és un medi bifàsic per al creixement de protozous flagel·lats com *Leishmania* i *Trypanosoma*. El medi consta d'una fase sòlida feta amb un brou de carn, peptona, a la qual s'afegeix sang de conill. Un cop esterilitzat es deixa solidificar i s'hi afegeix una fase aquosa amb dextrosa.

Per aïllar micobacteris el millor medi és líquid, l'anomenat *Mycobacteria growth indicator tube* o **MGIT**, que és un brou de cultiu altament enriquit, amb peptones, albúmina bovina, dextrosa, catalasa i àcid oleic. Aquest és un medi tan ric que cal descontaminar les mostres abans d'inocular-les, posant la mostra en contacte amb NaOH per augmentar dràsticament el pH, i N-acetilcisteïna per liquar el moc, i posteriorment neutralitzar-lo amb també fosfat. A més, se suplementa amb el PANTA, una mescla d'antimicrobians que intenta eliminar tots els bacteris de la microbiota faríngia: polimixina B, amfotericina B, àcid nalidíxic, trimetoprim i azlocil·lina (molt similar a la piperacil·lina). Aquest tub porta un indicador que genera una fluorescència que és inhibida per l'oxigen. A mesura que els micobacteris creixen i el consumeixen, es va alliberant la fluorescència. El tub s'introdueix dins d'un aparell que mesura contínuament aquesta fluorescència a través d'un sensor, en un mecanisme molt similar al de les lectures dels hemocultius.

També hi ha medis **sòlids d'enriquiment** basats en la visualització de formació de colònies generades amb el creixement bacterià (figura 15).

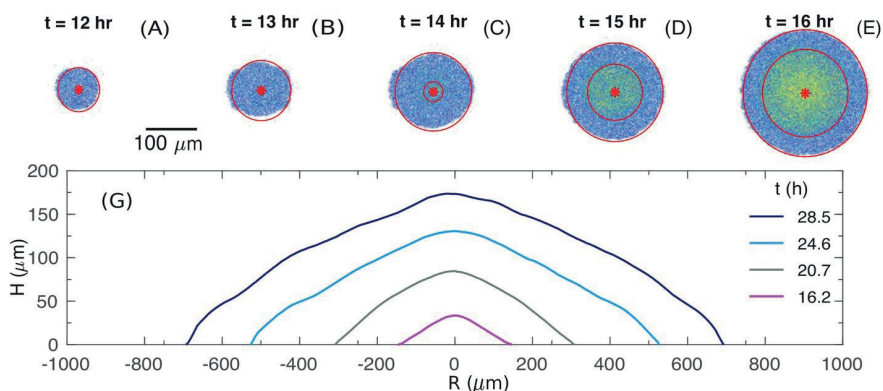


Figura 15. Creixement d'*Escherichia coli* en una placa d'agar nutritiu, formant una colònia (Warren, 2019).

Els universals són l'**agar sang**, en què es dissol sang de vedella amb l'agar, o sang escalfada a 56 °C, i l'anomenat **agar xocolata**, per fer créixer bacteris de difícil creixement, del grup HACEC (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* i *Kingella*). També es pot considerar un medi d'enriquiment el **medi de Löwenstein-Jensen**, fet amb una emulsió d'ous batuts que se solidifiquen al forn a 70 °C (com si fos una truita), per a bacteris amb una alta exigència de greixos, com són els micobacteris. Aquest és un medi tan ric però, que cal descontaminar les mostres abans d'inocular-les, com en el cas del MGIT.

L'agar **BCYE** (*buffered charcoal yeast extract*) és un medi molt complex, amb carbó activat (per això el seu color negre) per absorbir productes tòxics generats pels bacteris, absorbir CO₂ i modificar la tensió superficial de la superfície, i productes nutritius necessaris per al creixement de *Legionella*: extracte de llevat, L-cisteïna, pirofosfat fèrric i alfacetoglutarat. A més, porta una barreja important d'antibiòtics per evitar el creixement de bacteris de les vies respiratòries superiors, sobretot la **boca**: vancomicina, colistina, polimixina B, cefalotina, cefamandole (C2G), anisomicina i cicloheximida.

4.1.2.2. Selectius-diferencials

Es fan servir per a mostres que provenen de zones colonitzades per bacteris. Per tant, cal eliminar la microbiota local per cercar un bacteri patògen.

Agar **sang CNA** (amb àcid nalidíxic i colistina) per eliminar bacteris gramnegatius. Permet avaluar l'hemòlisi, i distingir els tipus α (parcial), β (total) i γ (nulla).

Agar **MacConkey**, per aïllar enterobacteris, amb sals biliars per destruir els bacteris grampositius i violeta cristall per destruir *Enterococcus*, amb lactosa i un indicador de pH (vermell neutre) per avaluar la capacitat dels bacteris que hi creixen de fermentar la

lactosa i fer virar el color a un to rosa. Ens serveix per identificar proteobacteris fermentadors (com ara *Escherichia coli*) dels no fermentadors (com *Pseudomonas aeruginosa*).

Agar **Chapman**, o agar mannitol salat (amb un 5 % de NaCl), que permet només el creixement de *Micrococcus* (actinomicetals) i *Staphylococcus*. Hi ha un indicador de pH (el vermell de fenol) per poder avaluar si el bacteri pot fermentar el mannitol (i el medi adquireix un to groc); en aquest cas normalment es tracta d'un *Staphylococcus aureus*.

Agar **Granada**, que conté metotrexat per estimular la formació del pigment granadina, i que té colistina i metronidazole per eliminar la biota vaginal. D'aquesta manera podem aïllar *Streptococcus agalactiae*. Normalment, abans d'inocular-lo en aquest agar, les mostres es cultiven en el brou Todd-Hewitt durant 24 h, que conté dextrosa (per estimular la formació de la granadina, i per tant de l'hemòlisi) i peptones, amb àcid nalidíxic i gentamicina per eliminar gramnegatius.

Agar **Campylobacter**, que és molt ric, porta un 10 % de sang de cavall. També inclou diferents antibiòtics per eliminar la micro/micobiota local: vancomicina, per als grampositius, colistina (també anomenada *polimixina E*) per eliminar els gramnegatius, trimetoprim per eliminar el *swarming* de *Proteus*, i amfotericina B per als fongs. Cal incubar-lo a 42 °C i en microaerofília (figura 15).

Agar **Thayer-Martin**, que és un agar xocolata al qual s'afegeix vancomicina, colistina, trimetoprim i nistatina (per als fongs). S'utilitza per aïllar *Neisseria*, tant *N. gonorrhoeae* com *N. meningitidis*.

Agar **SS**, que és un agar destinat a la cerca de *Salmonella* a la femta. Es tracta d'un medi amb sals biliars, i lactosa, però que conté **tiosulfat sòdic i citrat fèrric** per poder detectar la producció d'**àcid sulfhídric** de *Salmonella*. Normalment abans d'inocular-lo es cultiva la mostra en el **brou de selenit**, que és un brou nutritiu a base de caseïna i lactosa, que permet el creixement dels bacteris intestinals, però que en contacte amb el selenit augmenta el pH i n'inactiva la majoria menys *Salmonella*.

Agar **Sabouraud**, un agar amb peptona i dextrosa, que porta gentamicina, cloramfenicol i cicloheximida per inhibir fongs de l'ambient. Serveix per aïllar llevats i fongs dermatòfits.

4.1.2.3. Diferencials

Medi cromogen orientador. Normalment es fa servir per quantificar el nombre de bacteris/llevats que hi ha en una mostra d'orina. En general, segons els criteris de KAAS, si hi ha més de 100.000 bacteris/mL es pot considerar que hi ha una infecció urinària. El medi **cromogen orientador** té una sèrie de substrats artificials (cromògens) que alliberen compostos de colors diferents en ser degradats pels enzims bacterians. Per exemple, *Escherichia coli* produeix enzims del metabolisme de la lactosa, en concret la β -glucuronidasa, i les seves colònies generen un pigment **rosa** al seu voltant, com també ho pot fer *Staphylococcus saprophyticus*; altres, com el grup *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (KES) produeixen β -glucosidasa, i es tenyeixen d'un color **blau**, com també ho fa *Enterococcus*; el grup PPM (*Proteus-Providencia-Morganella*) produeix triptòfan-desaminasa, i generen un pigment **marró** (figura 16).

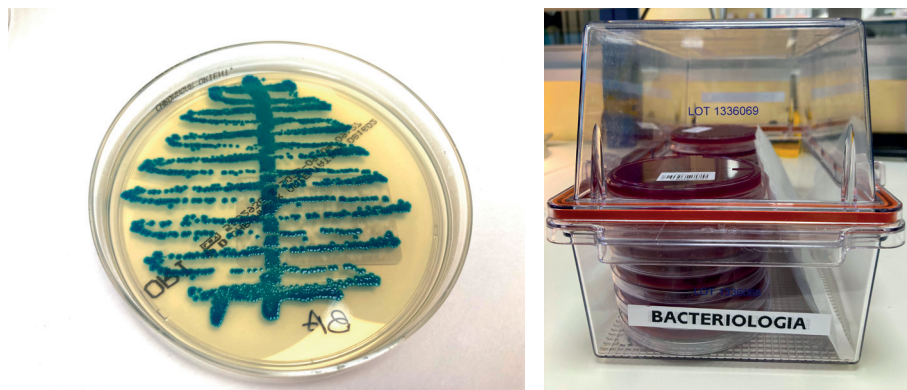


Figura 16. Medi cromogènic orientador després d'haver sembrat una mostra d'orina, i recipient per al creixement en microaerofília.

4.1.2.4. Identificació de les colònies bacterianes

L'objectiu dels cultius bacterians és aconseguir colònies pures dels bacteris per poder-los identificar. Tradicionalment aquesta identificació es feia a partir d'assajos metabòlics, essencialment per avaluar la capacitat dels bacteris de degradar diversos substrats, siguin carbohidrats o aminoàcids, i d'aquesta manera poder demostrar la producció de cert tipus d'enzims. La identificació es portava a terme a través d'algoritmes d'identificació d'enzims, que es posaven de manifest amb proves metabòliques.

Aquesta pràctica ha estat pràcticament relegada amb l'aparició del MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight*) o espectròmetre de masses de temps de vol. Amb aquesta tecnologia es pot obtenir en minuts un espectre del component proteic de cada colònia, que és específic per a cada espècie bacteriana. Aquest espectre es compara amb una biblioteca i s'obté la identificació.

Això no vol dir que ja no s'utilitzin assajos metabòlics ràpids, com ara la coagulasa (per identificar *Staphylococcus aureus*), la catalasa (per distingir estreptococs d'estafilococs) o l'oxidasa (que ens permet identificar espècies de no fermentadors). També es poden fer servir tècniques de detecció antigènica ràpida per ICT (figura 17), com la detecció de la PBP2a, present als MRSA (*meticillin resistant Staphylococcus aureus*), o de seroaglutinació, per identificar les salmonel·les. Igualment, de vegades cal fer una PCR directament de la colònia. Això sí, en tot cas, sempre cal fer una tinció de Gram, per esbrinar-ne la forma, saber si ha crescut en condicions òxiques o andòxiques, i a partir de quin cultiu s'ha obtingut la colònia per orientar-ne la identificació, ja sigui per MALDI-TOF o a través de proves metabòliques, antigèniques o moleculars ràpides.

4.1.2.5. Cultius vírics *shell vial*

Es tracta d'inocular la mostra en un cultiu cel·lular en monocapa d'una línia cel·lular humana de fibroblastos (MRC-5) muntat en un cobreobjectes, que s'incuba durant 24-

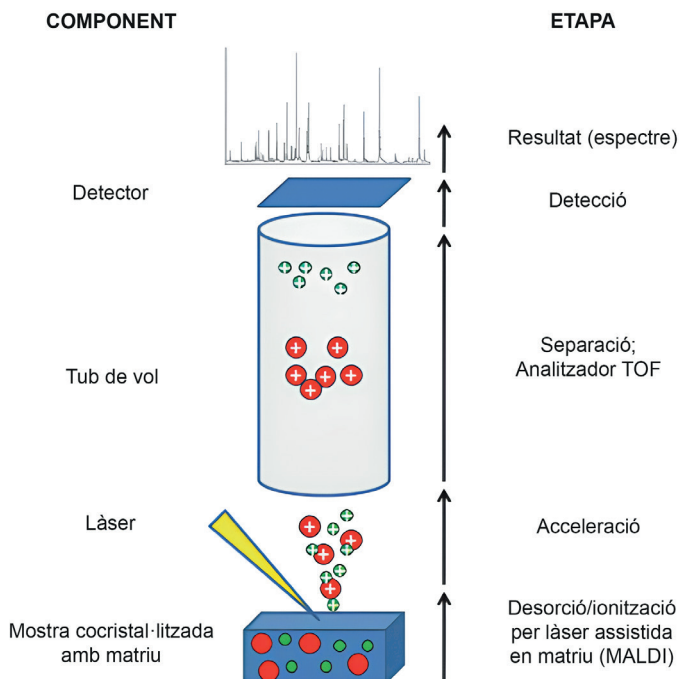


Figura 17. Espectrometria de masses MALDI-TOF. Després que l'anàlit i la matriu cocrystal·litzen, s'ingressa la placa metàl·lica a l'espectròmetre de masses, on és bombardejada per polsos de llum làser per produir la desorció i ionització de les molècules que són accelerades per mitjà d'un camp electroestàtic. A l'analitzador TOF els ions més petits viatgen més ràpidament que els ions més grans. El detector recapta els ions i com a resultat es produeix un espectre, específic per a cada anàlit, que es compara amb una base de dades per a la identificació de gènere, espècie o soca.

48 h. Un cop transcorregut aquest període es tenyeix el cultiu amb anticossos específics marcats amb un senyal fluorescent, de manera que es pot detectar l'efecte citopàtic del virus. Normalment es fa servir per detectar virus herpes, adenovirus, influença, parainfluença i virus respiratori sincicial, tot i que actualment les tècniques de detecció de material genètic fan que aquesta tècnica tingui un ús limitat.

4.1.2. Detecció d'antígens

4.1.2.1. Test immunocromatogràfic de membrana (ICT)

Es tracta d'una metodologia ràpida que habitualment s'utilitza per a determinacions a prop del pacient, és a dir, a la mateixa consulta. Es va popularitzar molt amb els tests per a la COVID19. Es basa en la migració d'una mostra a través d'una membrana de nitrocel·lulosa. La mostra s'afegeix i entra en contacte amb **un anticòs específic con-**

jugat (marcat amb un fluoròfor com ara les sals d'or) contra un dels epítops de l'antigen a detectar. Si la mostra conté l'antigen problema, s'unirà a l'anticòs conjugat, formant un complex immunitari que migrarà a través de la membrana. Si no, migraran el conjugat i la mostra, sense unir-se.

La zona de captura està formada per un **segon anticòs** específic contra l'**epítip** de l'antigen. En arribar a aquesta zona el complex immunitari quedarà retintut i la línia s'acolorirà. A la zona de control hi ha un **tercer anticòs**, que reconeix l'anticòs conjugat lliure, que no ha quedat retintut a la zona de captura i acolorirà la línia (figura 18).

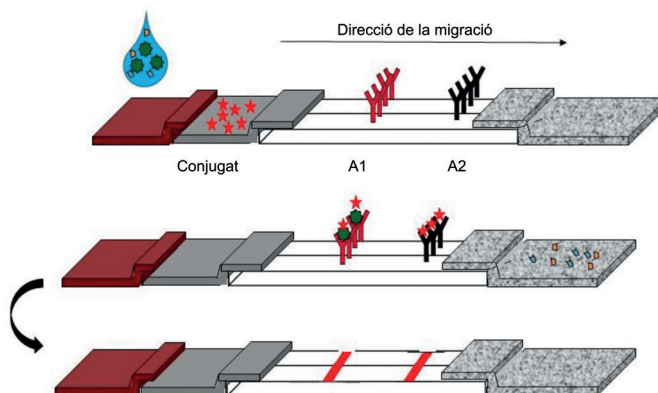


Figura 18. Fonament de la detecció d'Ag en mostra biològica per immunocromatografia (ICT). La mostra entra en contacte amb el conjugat i migra. Si l'antigen es detecta amb l'anticòs antiantigen (A1) s'acolorix la primera línia. L'anticòs anticonjugat (A2) és de control de la tècnica, per confirmar que la mostra ha migrat correctament (basat en Boutal, 2022).

Aquesta tècnica es pot fer servir en diferents mostres. Per exemple, amb l'orina, per detectar **antígens de *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila***, per diagnosticar pneumònies de la comunitat en adults, a urgències. També es fa servir per detectar **virus respiratori sincicial i virus influença** en aspirats nasofaringis de pediatria. Finalment, tots heu experimentat fer un test per COVID-19 en mostra nasofaríngia, és clar...

4.1.2.2. Mètode d'ELISA

En aquest cas s'immobilitza en una superfície (d'un tub o un pouet) un **anticòs específic** contra un epítip de l'antigen que vulguem investigar, de manera que, quan s'afegeix una mostra en què hi ha l'antigen, aquest s'uneix a l'anticòs. Després s'afegeix un **segon anticòs conjugat** amb un enzim. Més tard afegim un substrat que, en ser metabolitzat per l'enzim, s'acolorix, de manera que es pot fer una correlació entre la intensitat del color i la quantitat de l'antigen (figura 19). Aquesta prova es fa servir molt, per exemple, per detectar l'**antigen de superfície del virus de l'hepatitis B**, l'antigen Austràlia, o actualment també es fa servir per detectar antígens del VIH (l'Ag-p24, concretament), juntament amb els anticossos (serologia de quarta generació).

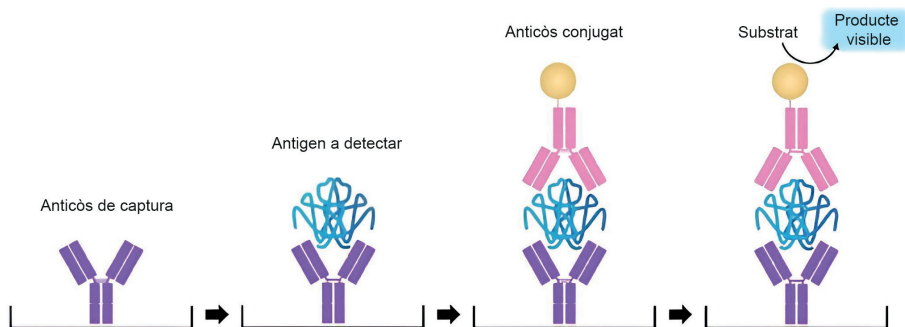


Figura 19. Detecció d'Ag en mostra biològica amb ELISA (BioNinja).

4.1.4. Detecció de material genètic

4.1.4.1. PCR en temps real

Es tracta d'una variant de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) utilitzada per amplificar i quantificar simultàniament de forma absoluta el producte de l'amplificació del DNA.

Es pot fer servir tant per detectar DNA com RNA, si prèviament es fa una RT-PCR, és a dir, una retrotranscripció per generar artificialment un DNA complementari (cDNA)

Com en la PCR, cal afegir un parell d'**encebadors** (*primers*), nucleòtids, tampó, i una DNA-polimerasa. A aquesta barreja s'afegeix una sonda, un fragment de DNA complementari amb part del fragment de DNA que ampliem. Aquesta sonda es marca amb un **fluoròfor**, que permet mesurar la taxa de generació dels fragments. A la mateixa reacció podem afegir diferents encebadors per amplificar diferents fragments, i diferents **sondes**, marcades amb fluoròfors diferents, de manera que podem detectar l'amplificació de diferents gens, d'un mateix patògen, o de diferents patògens (figura 20). El que cal és fer un bon disseny quant a les temperatures i temps utilitzats, perquè es puguin amplificar tots els fragments que ens interessin.

4.1.4.2. Càrrega vírica

Aquesta tecnologia no és més que una PCR a temps real, en què prèviament haurem ajustat una recta fent l'equivalència entre la concentració del virus (del seu DNA, amb retrotranscripció prèvia en el cas dels virus RNA) i el Ct o Cp. El Ct (*cycle threshold*) o Cp (*crossing point*) per al cicle llindar és el cicle en què el nou DNA (marcat amb la sonda fluorescent) es comença a detectar. Per tant, com més baix és el Ct o Cp, més alta serà la concentració del DNA que busquem en aquella mostra (figura 21). Aquest valor és molt important en mostres estandarditzables, com el plasma, i es fa servir molt en la detecció de la reactivació de virus DNA en pacients immunodeprimits (poliomavirus o virus d'herpes) o per monitorar el tractament del VIH i l'hepatitis B, i té un valor relatiu en mostres poc estandarditzades, com els frotis nasofarings, i el cas del COVID-19.

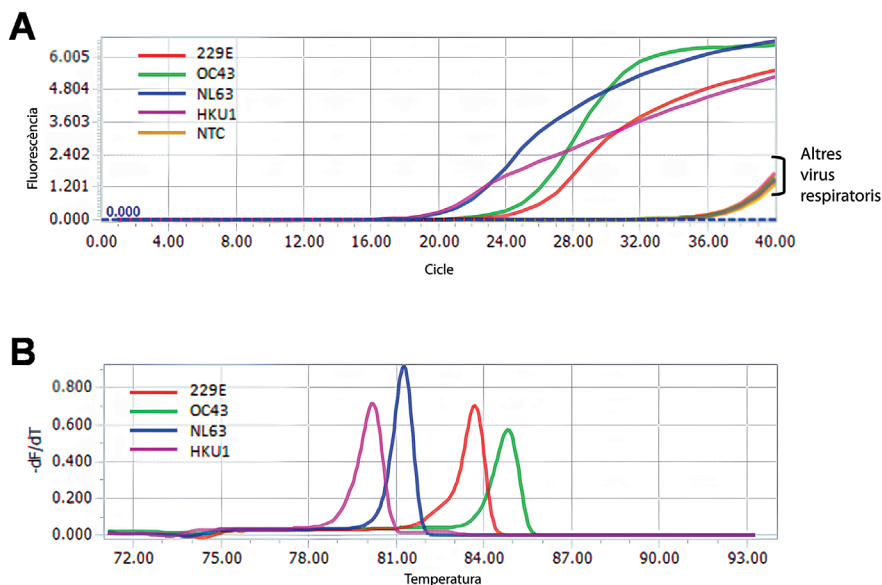


Figura 20. Especificitat de l'assaig RT-qPCR *multiplex*. (A) Corbes d'amplificació de catorze coronavirus respiratoris comuns. (B) Corbes de fusió (*melting*) de tretze virus respiratoris comuns. NTC, control. (Wan, 2016).

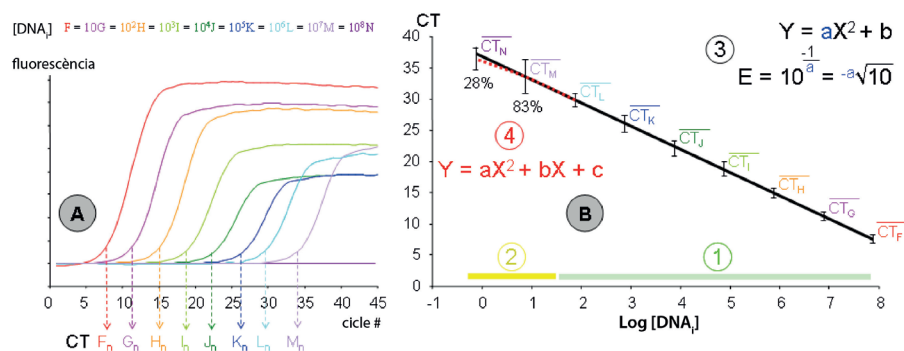


Figura 21. Exemple de PCR a temps real amb diferents concentracions per fer l'estudi de càrrega vírica (Dos Santos, 2021).

4.2. INDIRECTES

Aquest mètode sempre ens dona un diagnòstic retrospectiu, ja que hem d'esperar que el sistema immunitari adaptatiu generi una resposta específica contra el patògen.

4.2.1. Serologia

4.2.1.1. Mètode d'ELISA

En aquest cas s'immobilitza en una superfície (d'un tub o un pouet) un **antigen/epítop específic** contra l'anticòs que vulguem investigar, de manera que quan s'afegeix una mostra en què hi és, aquest s'uneix a l'anticòs. Posteriorment s'afegeix un **segon anticòs conjugat** d'una espècie no humana que ha estat immunitzat per reaccionar contra anticòssos humans (habitualment de cabra) amb un enzim que reconeix anticòssos humans. Després afegim un substrat que, en ser metabolitzat per l'enzim, s'acoloreix, de manera que es pot fer una correlació entre la intensitat del color i la quantitat de l'antigen (figura 22). Aquesta prova es fa servir moltíssim per avaluar, per exemple, la presència d'anticòssos contra vacunes que ens hem inoculat, com ara anticòssos contra l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B, o per diagnosticar la infecció per VIH (que es fa en combinació amb la detecció d'antigen). En aquest cas caldrà corroborar-ho fent servir una tècnica de transferència Western (figura 23). Cal tenir en compte que la prova del VIH té una alta sensibilitat però una baixa especificitat. **Aproximadament el 50 % dels tests de VIH positius, en fer la transferència Western, són negatius!**

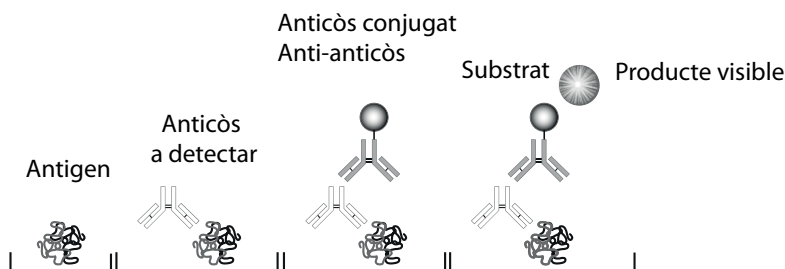


Figura 22. Detecció d'Ac en mostra biològica amb ELISA (Pere Lluís León Celma, 2026).

4.2.1.2. Mètode de la transferència Western

Aquesta tecnologia es fa servir habitualment per **confirmar la diagnosi del VIH un cop s'han detectat anticòssos/antígens**, de cara a evitar falsos positius, que **són molt habituals**. Es tracta de tires de nitrocel·lulosa en què hi ha fixats diferents antígens del virus. El nom prové de la tècnica per elaborar les tires: es dipositen lisats del virus en un gel d'electroforesi, que els va traslladant segons el seu pes molecular. Posteriorment aquests fragments es transfereixen a una membrana de nitrocel·lulosa i se'n fan

tires. Cada tira serveix per a una prova, i es posa en contacte amb el sèrum del pacient. La unió Ag/Ac es detecta mitjançant un segon anticòs conjugat antisèrum humà (com amb l'ELISA). L'OMS recomana que es consideri positiu quan es detecten almenys dues bandes dels antígens p24, gp41, gp120 o gp160 (figura 23).

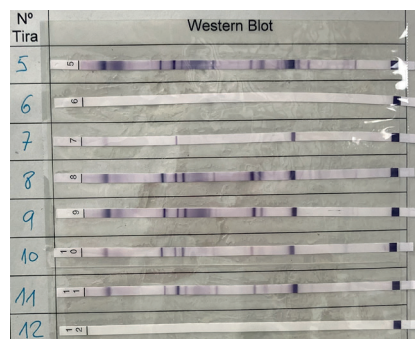


Figura 23. Exemple de la tècnica de transferència Western. Control positiu (11) i negatiu (10). Mostres positives (5, 8, 9, 10 i 11), indeterminada (7) i negativa (6).

Aquesta prova també té un valor per a la salut pública. En cas que l'antigen p31 sigui negatiu es tracta d'una infecció recent (menys de tres mesos), i per tant cal notificar-ho de cara a cercar possibles contactes.

4.2.1.3. Mètodes de microaglutinació

Aquesta és una **metodologia pionera** en la serologia, i que cada vegada està més desfasada, però que encara es fa servir. Sempre cal tenir en compte els problemes de falsos negatius, perquè per funcionar cal que hi hagi una certa proporció Ag/Ac. Ja que ens interessa detectar anticossos, tindrem la concentració d'Ag fixa. El problema més important és el de l'efecte **prozona**, quan tenim una concentració massa alta d'anticossos, de manera que, en ser positiu, no es detecta. Es tracta d'un **fals negatiu**, que podem solucionar simplement **diluint la mostra** (figura 24).

1. El **test de Paul Bunnell** fou el primer test serològic desenvolupat per diagnosticar la mononucleosi infecciosa. Es basa en la capacitat dels anticossos IgM generats amb la infecció del virus d'Epstein-Barr (herpesvirus 4 o VEB) per reaccionar contra els **hematies de vedell o cavall**, atès que els antígens del VEB tenen epítops similars als epítops d'aquestes cèl·lules.

Es fan servir diferents dilucions del sèrum, de manera que només es considera positiu amb una dilució $> 1:56$, és a dir, que el sèrum s'ha diluït 56 vegades. Hi ha falsos negatius en un 10 % dels adults i un 50 % dels nens. En cas de sospita de fals negatiu es fa un ELISA per detectar anticossos contra les proteïnes de la nucleocàpsida del virus (EBNA).

A causa d'aquesta problemàtica, el test de Paul Bunnell tendeix a desaparèixer. **Utilitzem la detecció d'IgM contra antígens de la càpsida vírica (VCA) per diagnosticar una primoinfecció.**

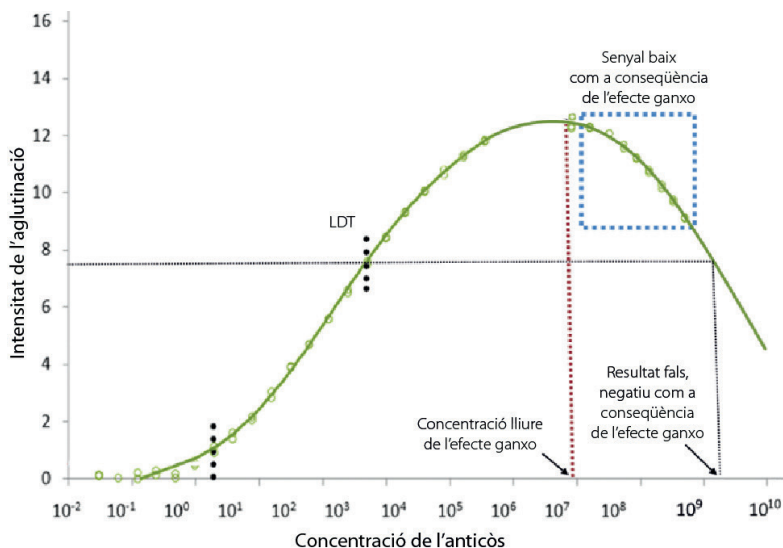


Figura 24. Efecte «ganxo» o «prozona». Un excés d'anticossos por portar a falsos negatius (Viquipèdia. Ian K L Poon, 2020).

2. El **test RPR** és una prova no treponèmica per diagnosticar la sífilis i les infeccions per treponemes no sifilítiques. Es basa en la detecció d'anticossos que reaccionen contra productes de cèl·lules danyades per la infecció treponèmica (cardiolipina); per tant, és una prova basada en anticossos inespecífics, però que té un valor molt interessant perquè permet valorar l'«activitat de la infecció», ja que després del tractament antibiòtic els nivells davallen, mentre que amb la reinfecció, tornen a pujar. Contràriament, en les proves basades en anticossos específics (proves treponèmiques), els nivells sempre són positius, independentment de si hi ha una reinfecció o no (figures 25 i 26).

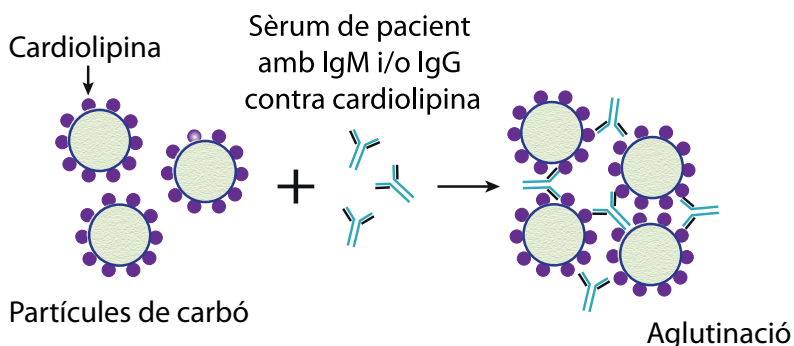


Figura 25. Principi del test ràpid (modificat d'Alhabbab, 2018).

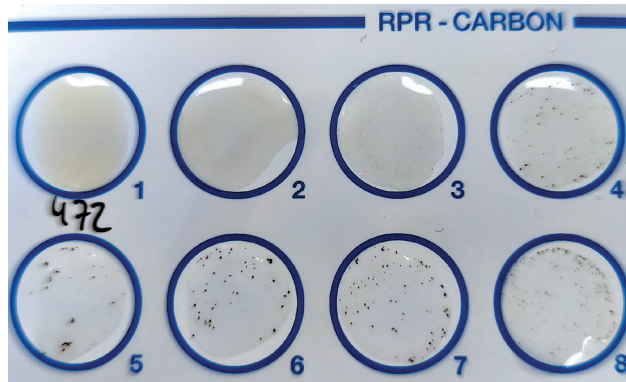


Figura 26. Prova d'aglutinació RPR. Exemple de fenomen prozona en un banc de dilucions 1:1 (1), 1:2 (2), 1:4 (3), en què no hi ha aglutinació, mentre que en dilucions més altes, entre (4-8), tenim dilucions 1:8-1:128, que són positives.

3. El test de **rosa de Bengala**. En aquest cas, s'utilitzen bacteris del gènere *Brucella*, inactivats i tenyits amb el colorant rosa de Bengala com a partícules. El principi és el mateix: es barreja amb sèrum del pacient i s'observa l'aglutinació (figura 26).

4. **Seroaglutinació contra *Mycoplasma pneumoniae***. Aquesta és una prova d'aglutinació en què es fan servir partícules de làtex amb antígens de *M. pneumoniae*, que es posen en contacte amb sèrum del pacient diluït. En aquest cas, es detecten IgM, i cal utilitzar dues mostres obtingudes en un interval de dues setmanes. És positiva quan el valor d'entrada és molt alt, o quan el títol entre la segona i primera determinació és més alt $\times 4$.

4.2.2. Resposta immunitària cel·lular

En aquest cas valorem la resposta immunitària cel·lular, és a dir, la presència de limfòcits T específics contra un patògen. On s'utilitza més és en la diagnòstic de la infecció per *Mycobacterium tuberculosis*.

1. **Test cutani de la tuberculina** (*tuberculin skin test* o TST), també conegut com a test de Mantoux (que és el metge que el va dissenyar) o de PPD (*protein purified derivative*). Es tracta de provocar una reacció d'hipersensibilitat retardada en el pacient infectat per *M. tuberculosis*. Per això s'injecta intradèrmicament un concentrat proteic de *M. tuberculosis*, concretament el PPD, que és un tipus de tuberculina, i s'espera una reacció inflamatòria local al cap de 48-72 h caracteritzada per la induració al punt d'inoculació. Ha de ser induració, no envermelliment, perquè es basa en el fet que les cèl·lules de Langerhans (un tipus de CD de la pell) fagociten el PPD, el transporten al gangli limfàtic local i el presenten a diferents limfòcits T de memòria central. En cas de ser reconegut, hi ha una proliferació de limfòcits T específics al gangli limfàtic i posteriorment una atracció al punt d'inoculació, i es genera un granuloma local que s'evidencia amb una induració. Per fer aquesta reacció calen tres dies (figura 27).

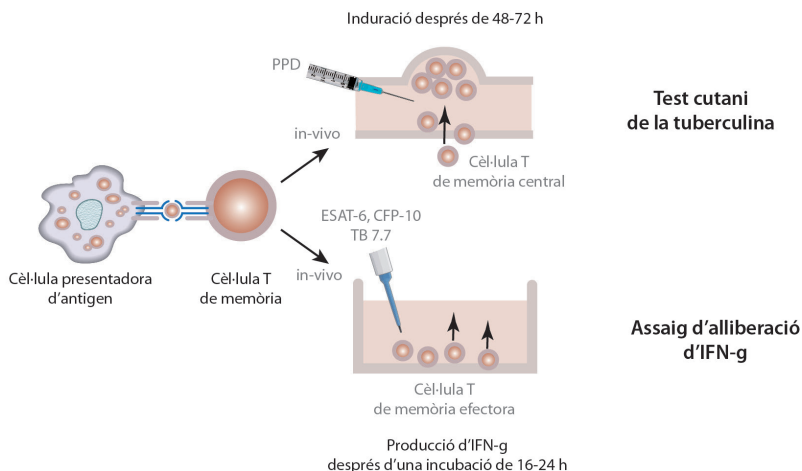


Figura 27. Diagnòstic per resposta cel·lular: comparativa entre el test cutani de Mantoux i els mètodes de detecció d'IFN- γ específics en sang sencera estimulada (Pere Lluís León Celma, 2026).

2. Tests IGRA (*interferon gamma release assay*, o test d'alliberació d'IFN- γ). En aquest cas el que es fa és intentar capturar limfòcits T que estiguin a la sang. Majoritàriament seran col·laboradors, i indicaran que hi ha una infecció activa per *M. tuberculosis*. Es pot detectar de dues maneres, ja sigui estimulant i extraient cèl·lules monocítiques de la sang (PBMC, per *peripheral blood mononuclear cells*) i estimular-les en una placa d'ELISPOT, o estimulant la sang sencera amb antígens específics de *M. tuberculosis*. En tots dos casos s'utilitzen els mateixos antígens, del grup ESAT (*early secreted antigen target*). El que se cerca és la producció d'IFN- γ estimulat pels antígens específics. En el primer cas es detecta cercant la formació de petites taques al fons de les plaques d'ELISPOT, on hi ha una membrana on s'enganxa l'IFN- γ generat per les cèl·lules, i es compten les taques (o *spots*); en el segon, el que es fa és centrifugar la sang i extreure el sobrenedant i fer un ELISA per quantificar-lo (figura 27).

5

Característiques generals dels bacteris

Tal com s'ha proposat en el primer capítol, l'origen i la diversitat dels bacteris l'hem d'entendre com un procés d'adaptació de milers de milions d'anys de cara a poder aconseguir els nutrients necessaris per sobreviure i multiplicar-se, és a dir, a tenir «poder d'adaptació». Primer a les **condicions fisicoquímiques** del planeta; segon, als altres bacteris amb què competeixen pels recursos, i, tercer, a evitar la parasitació feta pels virus (**bacteriòfags**). Cal entendre, doncs, que inicialment eren organismes de **vida lliure**, és a dir, que podien viure amb els nutrients que els envoltaven, però no cal descartar processos de depredació entre els diferents tipus de bacteris, i òbviament, de competició/simbiosi pels nutrients.

En tot cas, cal tenir en compte que inicialment tots els bacteris eren **anaerobis** (figura 28) i **gramnegatius**.

5.1. L'EMBOLCALL BACTERIÀ

L'embolcall bacterià es basa en una membrana citoplasmàtica, o **membrana interna**, feta de fosfolípids. Aquesta membrana s'embolcalla amb una **capa de peptidoglican**, que és una estructura rígida, una mena d'exoesquelet que permet mantenir la forma, i alhora permet mantenir la pressió osmòtica que exerceix el citoplasma.

D'aquesta manera, quan submergim un bacteri en aigua destil·lada no es lisa. Si aquesta capa es destrueix (per exemple, per l'acció d'un antibiòtic) el bacteri es lisa, tret que estigui en un medi amb osmolaritat alta (com ara dins d'un macròfag o dins d'un teixit humà), en què fins i tot pot perdre aquesta capa i sobreviure transformant-se en una **forma L**. De fet, hi ha bacteris que troben el seu nínxol vital sense haver de protegir-se amb la capa de peptidoglican, com ara les clamídies i els micoplasmes. Finalment, hi ha una **membrana externa** que de seguida va incorporar un element molt important, el lipopolisacàrid (**LPS**), una estructura que permet «espesir» aquesta membrana i fer-la menys permeable (figura 29).

La **forma** de la cèl·lula també és important. En patologia humana solem trobar bacteris en forma de **bacil** o **coc**. Habitualment tots els bacteris tenien una forma bacil·lar, amb flagels per moure's (la pèrdua de motilitat s'associa al canvi a la vida parasitària). Sembla que les espècies en forma de coc van derivar com una altra forma per afavorir la **mobilitat** i per poder introduir-se en **espais més petits** (figura 30). En contraposició, la forma bacil·lar és molt més estable per adherir-se a superfícies, sobretot les que tenen un corrent líquid, com les mucoses, ja que ofereixen la mateixa resistència al corrent, però estan millor ancorades. Hi ha també la forma espiril·lar o

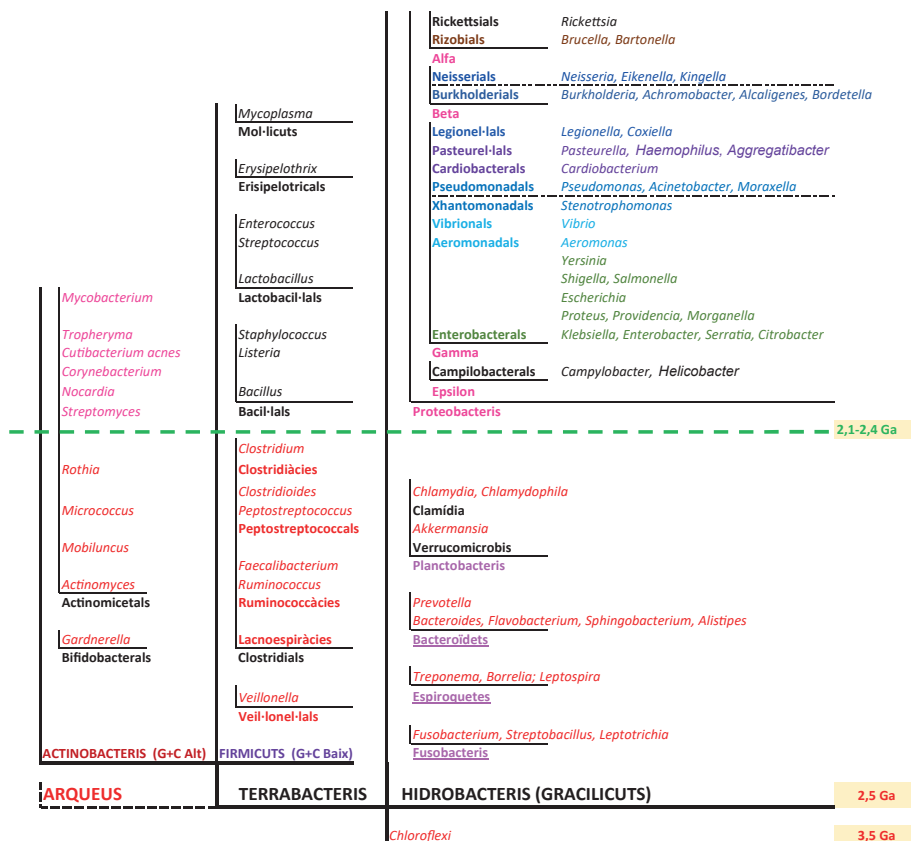


Figura 28. Evolució general dels bacteris d'interès en patologia humana. Els bacteris sorgeixen fa uns 4.500 Ga, 750 Ga després de l'aparició de la Terra. Originàriament tots eren anaerobis, adaptats a medi aquós (hidrobacteris) i a la superfície terrestre (terrabacteris). No hi havia oxigen al planeta. Amb la gran oxidació (línia verda) comença l'adaptació a la presència d'oxigen. L'altra gran adaptació fou a les cèl·lules eucariotes, fa uns 850 Ga, una gran font d'energia, perillosa, perquè s'alimentava essencialment de bacteris, però que podria ser beneficiosa per a ells. És el naixement del parasitisme bacterià. El grup més complex, el dels proteobacteris, il·lustra el pas de bacteris de vida lliure, que són mòbils i en tenen prou vivint a l'aigua, que causen ocasionalment saponosi (com els xantomonadals), envers els que progressivament colonitzen l'orofaringe, com ara els pseudomonadals, que van de *Pseudomonas* a *Moraxella*, o els burkholderials, de *Burkholderia* a *Bordetella*, que es converteixen en paràsits especialitzats. La línia discontinua marca el pas a la no motilitat.

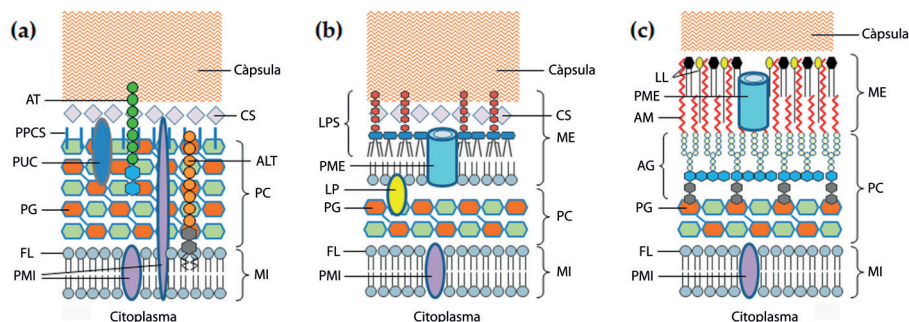


Figura 29. Estructura de l'embolcall bacterià (modificat de Fernandes, 2018). Representació esquemàtica de l'estructura i composició de l'embolcall de la cèl·lula bacteriana en bacteris gramnegatius (a), grampositius (b) i micobacteris (c). **MI**: membrana interna; **PC**: paret cel·lular; **ME**: membrana externa; **PMI**: proteïnes de la membrana interna; **FL**: fosfolípids; **PG**: peptidoglican; **AG**: arabinogalactà; **LP**: lipoproteïna; **PUC**: proteïna unida covalentment; **ALT**: àcids lipoteicoics; **PPC**: polímers de paret cel·lular secundària; **AT**: àcids teicoics de paret; **PME**: proteïna de la membrana externa; **LPS**: lipopolisacàrid; **AM**: àcids micòlics; **GL**: glicolípids; **LLL**: lípids lliures. La capa S (**CS**) i la càpsula són estructures extracel·lulars. El lipoarabinomannà ramificat no està representat a l'embolcall de les cèl·lules micobacterianes (probablement ancorat tant a **MI** com a **ME**).

helicoidal, que permet fer un moviment de tirabuixó i penetrar superfícies viscoses. I finalment hi ha els bacteris **sense paret cel·lular**, cosa que els permet generar extensions del citoplasma i adherir-se fàcilment a qualsevol tipus de superfície, si bé només poden sobreviure en ambients molt limitats, on no es vegin afectats per diferències osmòtiques; almenys, però, els va permetre **fagocitar altres bacteris**.

De cara a adaptar-se a la manca de nutrients i a un medi extrem, els bacteris van començar a generar **endòspores**, i amb l'engruiximent de la paret es va anar hipertro-

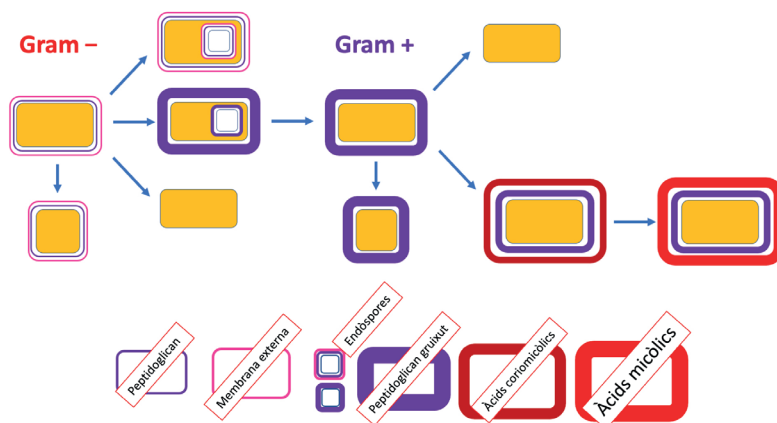


Figura 30. Evolució de la paret cel·lular i la forma bacteriana.

fiant la capa de peptidoglican, de manera que en alguns casos va destruir la membrana externa. És l'origen dels bacteris grampositius, agrupats en l'ordre dels terrabacteris (figura 28). Aquests bacteris es diferencien entre els **firmicuts** i els actinobacteris en relació amb el seu contingut de bases nicotíniques. En el cas dels **actinobacteris**, tenen un **alt contingut de guanina i citosina (G+C)**, i aquest fet és molt important perquè **augmenta l'estabilitat del DNA** i els permet suportar entorns ambientals secs o freds. És precisament en aquest grup on apareix un tipus de bacteris que tornen a generar una altra membrana externa, molt gruixuda, basada en l'acumulació d'àcids grassos de cadena molt llarga (**àcids micòlics**), que els permet tenir una gran impermeabilitat contra productes tòxics externs. Es tracta dels micobacteris (figures 29 i 30).

Posteriorment, la **gran explosió oxidativa**, provocada fa uns 2.100-2.400 Ga pel creixement dels cianobacteris, causa una gran mortalitat d'aquests bacteris i dona pas a bacteris amb un metabolisme **anaeròbic facultatiu** (que poden sobreviure amb o sense oxigen), amb petites concentracions d'oxigen (**microaeròfils**) o amb concentracions normals d'oxigen (20 %) en el cas dels **aerobis**.

5.2. LA TRANSFERÈNCIA GENÈTICA HORITZONTAL, MOTOR DE GRANS VARIACIONS

Tots aquests canvis impliquen un redisseny constant del contingut genètic. Això és possible gràcies a la presència de **mutacions espontànies**, que aporten al mutant algun tipus d'avantatge competitiu, i també gràcies a l'intercanvi d'**elements genètics mòbils**, bàsicament a través de **plasmidis**, DNA circular que es pot intercanviar entre cèl·lules (que constitueix elements independents dins la cèl·lula procariota), **transposons**, fragments de DNA que es poden incorporar al DNA cromosòmic, descoberts per Barbara McClintock (figura 31) o bacteriòfags. Aquests elements genètics mòbils es



Figura 31. Barbara McClintock (1902-1992), botànica, genetista, descobridora dels transposons en estudis amb blat de moro. Va guanyar el Premi Nobel el 1983.

transmeten ja sigui mitjançant inoculació a través de bacteriòfags (**transducció**), per **pilus sexuals** en gramnegatius, o a través de la síntesi de feromones i *quorum sensing* o **percepció de quòrum** en grampositius (**conjugació**) o simplement travessant l'embolcall cel·lular, provinents d'altres bacteris vius o morts (**transformació**). Aquests fragments de DNA que s'incorporen al cromosoma bacterià com a conseqüència de la **transferència genètica horitzontal** els anomenem **il·les genòmiques** (figura 32).

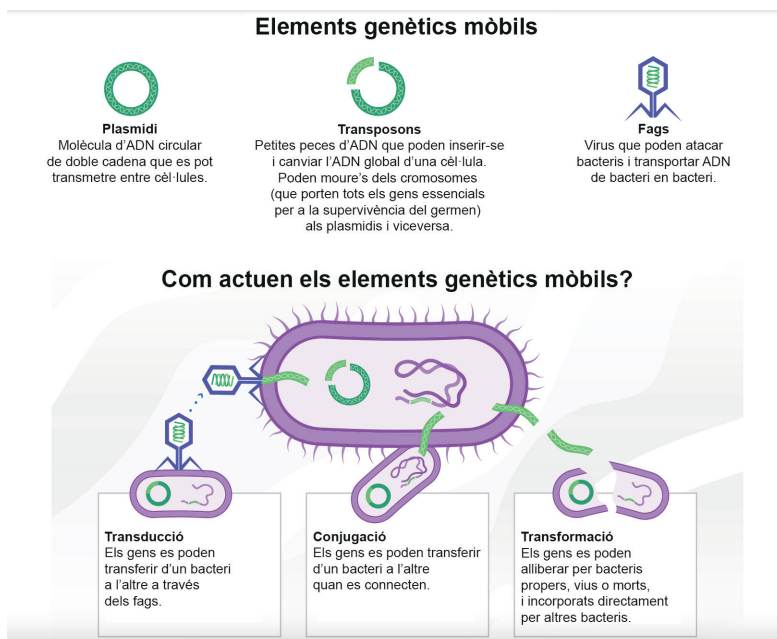


Figura 32. Mecanismes de transferència genètica horitzontal (CDC, 2022).

Aquesta transferència horitzontal de material genètic és un motor extraordinari d'adaptació a l'ambient. De manera molt rellevant, cal emfatitzar la transferència de gens que permeten generar **resistència a antibiòtics** o de gens que codifiquen **toxines**.

5.3. L'APARICIÓ D'UN NOU DEPRADOR: ELS PROTOZOUS I L'ORIGEN DELS FUTURS PATÒGENS

Com ja s'ha esmentat prèviament, hi ha una sèrie de bacteris que van prescindir de la paret cel·lular per poder flexibilitzar el seu embolcall i d'aquesta manera facilitar la capacitat d'alimentar-se d'altres bacteris, fagocitant-los. Fruit d'aquesta primera acció depredadora va sorgir la cèl·lula eucariota, quan un **arqueu** va fagocitar un **rickettsial**, i posteriorment va adquirir un **treponema** per incorporar el flagel.

El cert és que l'aparició d'aquestes noves cèl·lules fa 900 Ga es va convertir en una nova amenaça per als bacteris, que s'afegia als **bacteriòfags** i a altres **bacteris depredadors**, ja que eren cèl·lules **heteròtrofes** i necessitaven fonts de carboni orgànic. En

aquell moment l'única font de carboni orgànic eren els bacteris! Aquests éssers unicel·lulars, anomenats *protozous*, es classifiquen en quatre grans grups: **flagel·lats**, **amebes**, **esporozous** i **ciliats**, i van constituir els grans depredadors de bacteris durant 300 Ga, fins a l'aparició dels platihelminths i els nematodes, ara fa uns 600 Ga.

Es creu que la interacció dels bacteris amb els protozous, sobretot les **amebes**, és l'origen dels bacteris patògens humans, ja que durant **300 Ga** els bacteris van muntar estratègies per poder conviure amb els protozous, sobretot amb les amebes (figura 33).

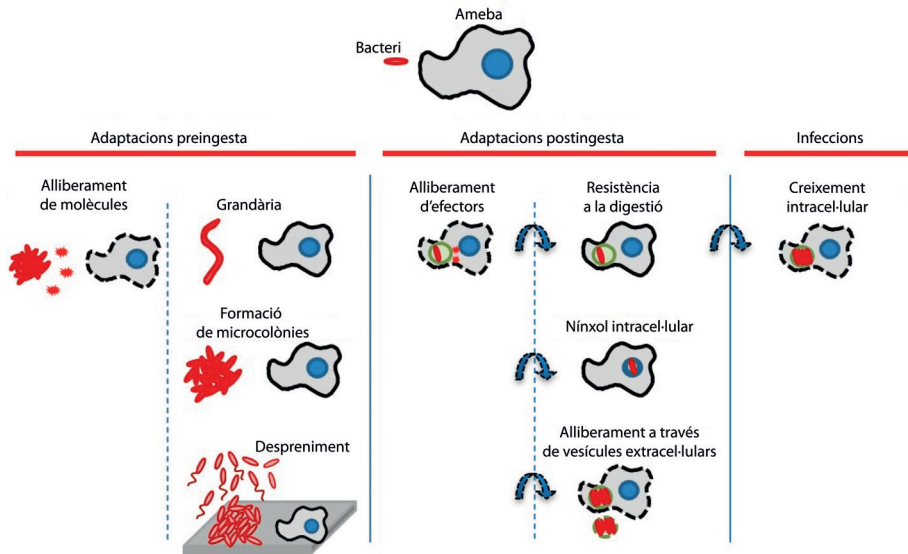


Figura 33. Diagrama d'interacció entre amebes i bacteris (Guillonnet, 2020).

El que ens interessa d'aquesta relació en particular són els mecanismes «antidepredadors» que van anar desenvolupant, i que finalment s'han convertit en els mecanismes patògens.

Bàsicament són, doncs, factors «físics», com la **mobilitat** del bacteri, és a dir, el mecanisme d'escapament; la **grandària** del bacteri o conjunt de bacteris, que en dificulta la fagocitosi, ja sigui formant filaments, cadenes, o biofilms, un factor que requereix mecanismes de comunicació entre les diferents cèl·lules (la percepció de quòrum); la **composició de l'embolcall cel·lular**, que en dificulta la identificació o destrucció (diferència entre gramnegatius i positius, en relació amb la concentració de peptidoglican), i la síntesi de **toxines**, que directament causen la mort del protozou i finalment el **creixement intracel·lular** (figura 33).

5.4. ELS FACTORS DE VIRULÈNCIA

Distingim dos tipus de mecanismes de virulència: els que permeten evitar les defenses de l'hoste i els que els permeten multiplicar-se dins de l'hoste (figura 34).

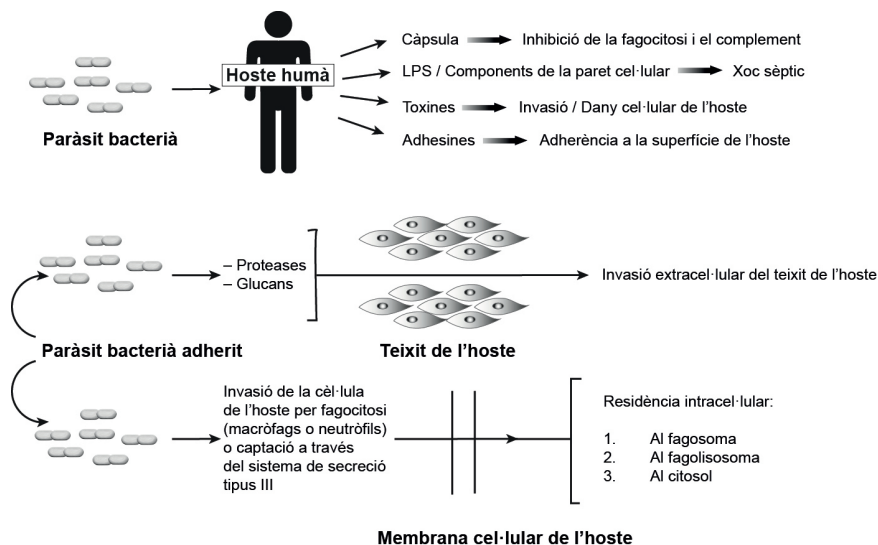


Figura 34. Esquema dels mecanismes de virulència dels bacteris. Mecanismes que ajuden a evadir les respostes de defensa de l'hoste (A) i mecanismes que els permeten multiplicar-se dins de l'hoste (B) bàsicament de manera extracel·lular o intracel·lular (Wilson, 2002).

5.4.1. Mecanismes per evitar les defenses de l'hoste

5.4.1.1. Càpsula

Alguns bacteris produeixen i excreten polisacàrids d'alt pes molecular, anomenats *xopolisacàrids*, que generen la càpsula.

La composició d'aquesta càpsula no és única. Hi ha diferents espècies bacterianes que utilitzen diferents carbohidrats per produir-la.

La càpsula permet protecció del bacteri contra la fagocitosi, i **evita que els anticossos i els factors del complement reconguin els epítops dels bacteris** i d'aquesta manera no facilitin la tasca ni a neutròfils ni a macròfags. Eviten el fenomen de l'opsonització.

Això fa que aquestes cèl·lules generin una **resposta inflamatòria exagerada**, sobretot generant **NET** (per *neutrophilic extracellular traps*) o **MET** (*macrophage extracellular traps*). El mecanisme és a través de la lisi d'aquestes cèl·lules, generant una xarxa per atrapar els bacteris i alhora alliberant els enzims i els productes antibacterians continguts en els **lisosomes**, fins a seixanta tipus d'enzims. Els majoritaris (fins a quaranta) són els hidrolítics, que inclouen proteases, nucleases, glicosidases, lipases, fosfolipases, fosfatases i sulfatases. Aquesta alliberació «desesperada» genera una **gran destrucció dels teixits**, que alhora estimula encara més l'arribada de més neutròfils (sobretot) i monòcits (menys), que generen encara més NET i MET. Tot plegat fa que en resulti un focus infectiu «piogènic», com a conseqüència de la gran acumulació de neutròfils.

Les espècies més notòries quant a la producció de càpsules són *Streptococcus pneumoniae* (generen fins a 104 tipus diferents de càpsules), *Neisseria meningitidis*

(càpsules d'àcid polisiàlic lligat a glucosa o galactosa) o *Pseudomonas aeruginosa* (composta per àcid mannurònic o gulturònic acetilats).

5.4.1.2. Endotoxines

Són toxines que no se secreten, sinó que formen part de la paret cel·lular dels bacteris.

Lipopolisacàrid (LPS), exclusiu dels bacteris gramnegatius. Tal com hem vist, l'LPS és un compost molt important a la membrana externa dels bacteris gramnegatius, una **barrera lipofílica** a productes de l'entorn, però alhora és conegut com l'**endotoxina**, i és el principal component responsable de la inducció del **xoc sèptic** que sol acompanyar les infeccions sistèmiques de bacteris gramnegatius. Concretament, el **lípid A** de l'LPS és la porció tòxica, ja que estimula la producció de citocines proinflamàtòries, activa la cascada del complement i de la coagulació, i provoca la **coagulació intravascular disseminada**, la temuda **CID**.

Peptidoglican i àcid teicoic (majoritari en els bacteris grampositius). Aquests dos components majoritaris de la paret cel·lular en els bacteris grampositius també potencien el xoc sèptic i la CID, el que passa és que no d'una manera tan directa com l'LPS. Sembla que per potenciar el xoc sèptic cal prèviament la **formació d'anticossos** contra el peptidoglican.

5.4.1.3. Exotoxines

Són proteïnes enzimàtiques secretades pels bacteris que interaccionen amb les cèl·lules eucariotes en ser alliberades al medi extracel·lular o s'injecten directament al citoplasma eucariota a través dels sistemes de secreció per translocació de tipus 3 (SST3 o complex d'agulla), en el cas dels bacteris gramnegatius, que és una evolució de l'estructura d'un flagel (figura 35).

És el grup més ampli d'exotoxines, i s'anomena AB perquè tenen dos components: l'A, que té la capacitat enzimàtica, i el B, que és el que té capacitat per lligar-se i penetrar dins de la cèl·lula eucariota.

Toxines amb activitat difosfat d'adenosina (ADP)-ribosiltransferasa. Els enzims amb activitat ADP-ribosiltransferasa són capaços d'inactivar diferents proteïnes implicades en el metabolisme cel·lular (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae* i *Bordetella pertussis*).

Toxines proteolítiques. Són enzims que trenquen proteïnes essencials de l'hoste, i que generen directament una sèrie de manifestacions clíniques. És l'exemple de la inducció de la paràlisi espàstica (tètanus) o flàccida (botulisme): elastasa o proteasa IV de *P. aeruginosa*, que permet el trencament de la matriu extracel·lular i li permet causar pneumònies o úlceres corneals, respectivament.

Toxines formadores de porus. Aquestes toxines generen porus a les membranes eucariotes i provoquen la lisi cel·lular. Es troben en molts bacteris gramnegatius. També es troben en els grampositius, com ara la listeriolisina O (LLO), que permet a *Listeria monocytogenes* d'escapar del fagosoma i entrar al citoplasma de les cèl·lules.

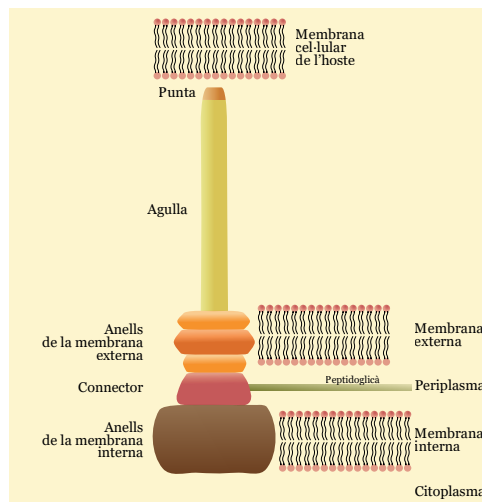
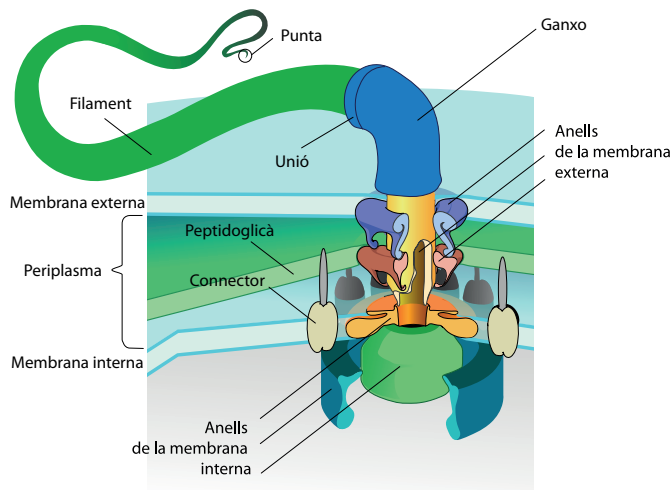


Figura 35. Estructura dels sistemes de secreció per translocació T3 (SST3). Estructura d'un flagel (A) i del complex d'agulla (B).

Altres toxines. Inclouen des de proteases de la immunoglobulina A (IgA) fins a toxines que modifiquen el citoesquelet de la cèl·lula hoste.

5.4.1.4. Adhesines

Aquests mecanismes permeten al patògen d'adherir-se a les superfícies de l'hoste, és a dir, la pell, les membranes mucoses, i els teixits «profunds» (limfàtic, gàstric, intesti-

nal, alveolar o endotelial) evitant les forces mecàniques de l'hoste per netejar els microorganismes de la seva superfície (secreció de saliva, tos, esternut, flux mucós, peristalsis i flux sanguini).

Fimbriades (pilus). Els pilus són uns apèndixs compostos d'una proteïna que genera una estructura helicoidal en forma de conus buit que serveixen per lligar-se als receptors de l'hoste. Són molt importants en bacteris gramnegatius.

Afimbriades. Es tracta de proteïnes o carbohidrats que permeten una adhesió més íntima amb la superfície. Els polisacàrids de les càpsules fan aquesta funció, i també l'àcid teicoic dels grampositius. Són molt importants en els bacteris grampositius. Hi ha fins i tot el cas d'*Escherichia coli* enteropatògena, que injecta el seu propi receptor a l'hoste a través d'una SST3 per poder-s'hi adherir posteriorment. Normalment cada bacteri utilitza més d'un sistema d'adherència.

5.4.2. Mecanismes per multiplicar-se dins de l'hoste: la invasió

5.4.2.1. De manera extracel·lular

Hi ha bacteris que s'estableixen al teixit extracel·lular per poder multiplicar-s'hi extracel·lularment. És l'estratègia típica dels bacteris anomenats *piogènics*, perquè generen pus, típic de *Streptococcus pyogenes* o *S. aureus*. D'aquesta manera degraden el teixit connectiu, amb **hialuronidases**, **estreptocinasa** i **estafilocinasa** (els coàguls de sang), **lipases** (trencant acúmul·ls de lípids dels adipòcits), **nucleases** (per destruir xarxes de NET o MET en què els àcids nucleics són un component molt important), **hemolisines** (per produir porus i la lisi d'eritròcits i altres cèl·lules) o **elastases** (per destruir les fibres d'elastina, per exemple en el teixit pulmonar).

Menció a part mereix l'enzim **catalasa**, capaç d'inhibir les espècies reactives d'oxigen (ROS) produïdes massivament pels mitocondris, en generar energia a partir de l'oxigen. En morir les cèl·lules les ROS s'alliberen massivament, i poden destruir els bacteris. Per tant, la catalasa és essencial en el procés de la parasitosi, i la majoria de bacteris en sintetitzen. Caldria preguntar-se com s'ho fan els que no en fan, com ara els lactobacil·ls.

Un altre dels factors és «col·lectiu», és a dir, la formació de **biofilms** als teixits de l'hoste. Un exemple són els biofilms que forma *Vibrio cholerae* a l'intestí prim, i que li permet adquirir nutrients i alhora protegir el conjunt de bacteris, de manera que llavors poden sintetitzar la toxina colèrica.

5.4.2.2. De manera intracel·lular

En aquest cas l'estratègia dels bacteris es basa en el creixement intracel·lular, sobretot dins dels macròfags.

Les estratègies són bàsicament tres (figura 33):

1. Sobreviure dins del **fagosoma**, evitant la unió fagosoma-lisosoma (*Mycobacterium*, *Salmonella*, *Legionella* i *Chlamydia*).

2. Sobreviure dins del **fagosoma-lisosoma** (*Coxiella burnetti*).
3. Escapar del fagosoma (*Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, *Rickettsia rickettsii*), i passar al **citosol**.

5.4.3. Regulació dels sistemes de virulència

Els bacteris tenen sistemes per captar signes ambientals que els indiquen en quin moment han d'expressar els factors de virulència.

5.4.3.1. Els factors σ

Són subunitats de les RNA-polimerases, que controlen l'inici de la transcripció. Per exemple, el factor σ **rpoS** regula l'expressió dels gens quan els bacteris estan en un ambient desfavorable, ja sigui perquè hi ha una manca de nutrients o hi ha un excés de components oxidatius o d'estrès osmòtic i és molt important en *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Legionella pneumophila*.

5.4.3.2. Sistema de dos components

Es tracta d'un sistema en què hi ha una proteïna capaç de captar diferències en l'ambient (el sensor) i una altra que es lliga a la regió promotora d'una sèrie de gens per activar o reprimir-ne l'expressió. S'impliquen en la regulació de ferro, fosfat, nitrogen, carboni, la producció de la càpsula o de l'activitat flagel·lar, per anomenar-ne unes quantes.

Normalment funciona quan el sensor transfereix un grup fosfat a la segona proteïna, fet que li permet lligar-se a la regió promotora del DNA. N'hi ha diversos: el BvgA/BvgS (*Bordetella pertussis*) per iniciar la síntesi de toxina; PhoP/PhoR per permetre la supervivència intracel·lular en *Mycobacterium tuberculosis*, el sistema Yop o Fur per a la regulació del ferro en *Yersinia pestis* i *Salmonella*, respectivament.

5.4.3.3. La percepció de quòrum

Els bacteris es comuniquen entre ells mitjançant unes molècules anomenades *autoinductors*, que regulen l'expressió genètica en un procés anomenat *percepció de quòrum*. Aquest mecanisme permet als bacteris individuals dins de colònies coordinar-se i portar a terme funcions col·lectives com la inducció de l'**esporulació**, **bioluminescència**, **virulència**, **conjugació**, **competència** o **formació de biofilms**. La figura 36 resumeix el mecanisme d'acció d'acord amb la captació del diferencial d'autoinductors entre l'interior i l'exterior de la cèl·lula.

En el cas de *Vibrio cholerae*, amb concentracions cel·lulars baixes, s'estimula la formació de biofilms a través de la fosforilació de LuxO i la repressió d'*hapR*. Quan és alta, es deixa de fosforilar LuxO i es permet la repressió dels biofilms a través d'*hapR*.

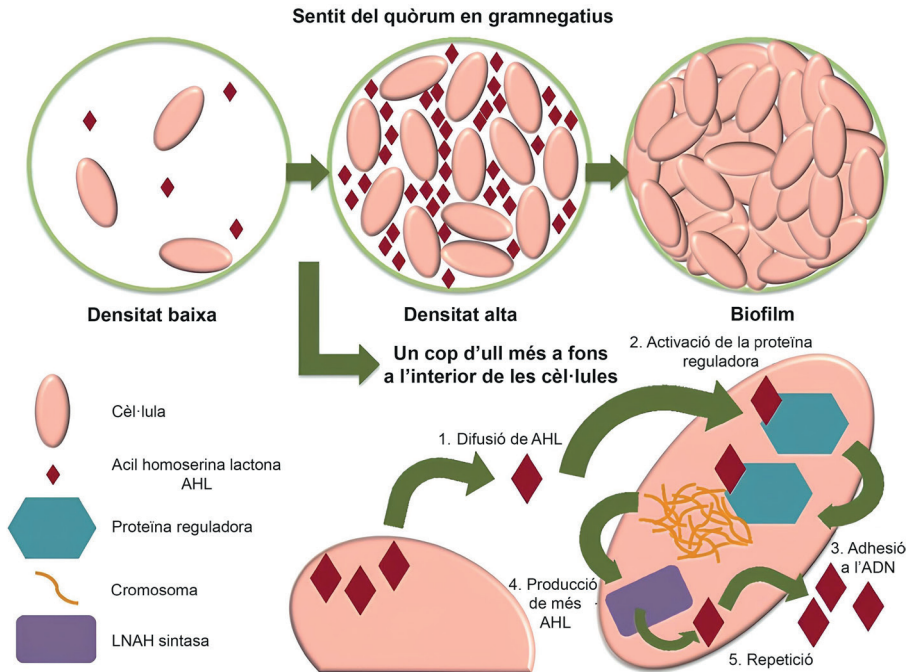


Figura 36. Mecanisme bàsic del funcionament de la percepció de quòrum en la inducció de biofilms en bacteris gramnegatius (Viquipèdia. Gluckma2, 2016).

5.5. LA FONT DELS BACTERIS. L'HABITAT NATURAL DELS BACTERIS AMB CAPACITAT PATOGENICA

Tal com hem vist prèviament, és molt important conèixer la font dels paràsits, per evitar-ne l'exposició, i per ajudar a establir l'origen de la infecció: es divideix en **antropososi**, **zoonosi** o **sapronosi**. Sense ànim de ser exhaustius, passarem a comentar per sobre la font de tots els paràsits bacterians.

5.5.1. Els anaerobis

Cal entendre que els nínxols en què es desenvoluparan seran els punts anòxics en la interfase entre dent i genives, i a l'intestí gros, sobretot al còlon, i a voltes a la vagina (quan es perd la predominança de *Lactobacillus*). És a dir, en zones on **s'exhaureix l'oxigen** a causa de la **presència d'altres bacteris aerobis o anaerobis facultatius**, o en zones amb teixits sense oxigen, és a dir, **teixits necròtics**.

5.5.1.1. Gracilicuts (gramnegatius)

Els fusobacteris troben el seu refugi contra l'oxigen al tracte intestinal, des de la boca fins al còlon, i també a l'aparell genitourinari humà; en el cas de *Streptobacillus*, ho fan en rosegadors, gats i gossos. Com també ho fan els bacteroidots, presents a la boca, còlon i vagina de tots els mamífers.

Les espiroquetes s'adapten generant lesions granulomatoses a qualsevol teixit. És el cas del gènere *Treponema*.

Els planctobacteris són un grup complex, que alterna la colonització intestinal (*Akkermansia*) amb la generació de lesions en mucoses (clamídia), que han perdut la capa de peptidoglican i causen lesions com el tracoma, a escala uretral o respiratòria, segons l'espècie.

5.5.1.2. Firmicuts (grampositius)

S'inclouen dins la classe dels clostridials. *Veillonella* (únic gramnegatiu) és present a la boca, còlon i vagina de tots els mamífers. Les famílies de rumminococcàcies o lachnospiràcies, al còlon.

Dins la família de les peptoestreptococcàcies trobem el gènere *Peptostreptococcus*, que forma part de la microbiota respiratòria, i també *Clostridioides*, en què s'inclou el temible *C. difficile*, causant de la colitis pseudomembranosa, que abans pertanyia al gènere *Clostridium*.

Els *Clostridium* es caracteritzen per formar espores, i per tant, se'n poden trobar a tot arreu, i es reproduïen quan les condicions els són propícies, en lesions profundes amb cos estrany (*C. perfringens*, *C. tetani*), o en aliments contaminats tancats al buit (*C. botulinum*).

5.5.1.3. Actinobacteris (grampositius)

Aquests bacteris desenvolupen una estratègia totalment diferent. Immòbils, tenen un alt contingut en C+D per resistir millor les condicions del sòl. Però els bifidobacterials com *Gardnerella* es troben al còlon i es poden desenvolupar a la vagina, i causar una vaginosi, com *Mobiluncus*, que són actinomicetals, i a més forma pseudomicelis (*micetal* fa referència als fongs). Dins d'aquest ordre trobem *Actinomyces* i *Rothia*, que solen residir a la boca, i *Micrococcus*, a la pell.

5.5.2. Els aerotolerants

5.5.2.1. Gracilicuts (gramnegatius)

Troben dos gèneres d'espiroquetes que s'han anat adaptant a les condicions riques en oxigen de la Terra. *Borrelia* (anaerobis facultatius) forma part de cicles que impliquen mamífers, paparres o polls; i *Leptospira* (aerobis obligats) circula lliurement en sòls

humits, i aigua tèbia, i seva la font principal són mamífers infectats crònicament, que l'excreten per l'orina tota la vida.

La majoria d'hidrobacteris (gracilicuts) adaptats a l'oxigen formen part dels proteobacteris.

Epsilonproteobacteris

Els campilobacterals destaquen per haver-se establert per la microbiota intestinal de mamífers i ocells (*Campilobacter*) i especialment *Helicobacter pylori* colonitza la mucosa gàstrica humana des de fa més de 100.000 anys.

Gammaproteobacteris

Aquest és el grup més ampli i segurament més complex! Quan en parlem en el seu moment veureu que cal tenir en compte la pèrdua de la mobilitat, per un cantó, el gran nombre de sapronosis, i la importància de la fermentació de la lactosa (que determinarem a través del creixement en l'agar MacConkey). Es podria interpretar evolutivament que els primers gèneres serien aquells de vida lliure (sapronosi), atès que no requereixen la presència d'hostes ni de carbohidrats com a font d'energia.

Parlem dels xantomonadals, que poden viure a l'**aigua dolça**, on persisteixen en forma de biofilms i colonitzen les plantes, sobretot a les arrels. I també dels pseudomonadals, que veiem com evolucionen amb el gènere *Moraxella*, que ja es vincula com a element molt important de la **microbiota de nas i gola**, i perden la mobilitat, que ja no els cal per descobrir noves fonts d'energia.

La colonització-parasitació de l'**orofaringe** s'aferma en cardiobacterals i pasteurel·lals, fins que trobem els legionel·lals, que viuen en aigües dolces, són mòbils, però tenen la capacitat de créixer a l'interior de les amebes. També poden generar biofilms i persistir en canonades. Es caracteritzen per tenir la capacitat de créixer **intracel·lularment** dins dels macròfags (que han evolucionat a partir de les amebes), sobretot en el **tracte respiratori** de tots els mamífers. En aquest sentit *Legionella* és un bacteri que «fa de tot». Afortunadament aquesta dispersió no el fa ser un paràsit de «primera categoria».

En tot cas, per raons d'importància mèdica comencem a explicar els enterobacterials, que formen part de la microbiota entèrica de mamífers i ocells. El més permanent en humans és *Escherichia coli*, que comença l'especialització en els humans generant la forma **intracel·lular** de *Shigella* i *Salmonella*; i *Yersinia*, que fa una evolució transcendent a escala d'espècie per a la història de la humanitat, de manera que perd de nou la mobilitat i es transformen en la temible *Y. pestis*. Per un altre cantó, l'evolució parasitària, en aquest cas **extracel·lular**, també porta l'ordre vibrionals, amb el no menys temible *Vibrio cholerae*, aquest cop ajudat per un bacteriòfag, que li transmet la codificació per a la toxina, i els aeromonadals, un grup grup parasitari emergent.

Tant els aeromonadals com els vibrionals formen part de la microbiota d'**aigües dolces i salades** en parasitar peixos i crustacis.

Betaproteobacteris

En aquest grup, menys complex, també podem veure una evolució paral·lela amb els gammaproteobacteris. Per un cantó els burkholderials, inicialment bacteris de vida

lliure amb pocs requisits energètics, mòbils, acaben fent el salt perdent la mobilitat i establint-se a com a paràsit de l'orofaringe en forma de *Bordetella pertussis*. D'aquí passem als neisserials, ja plenament establerts com a microbiota del **tracte orofaringi** de tots els mamífers. D'aquí el paral·lelisme amb l'evolució dels pneumonadals als cardiobacterials i pasteurel·lals que havíem vist. En ambdós casos, veiem com l'especialització a l'orofaringe els converteix en microorganismes molt exigents en el seu cultiu, i que van perdent la seva capacitat de créixer en el MacConkey.

Igualment tenim un segon paral·lelisme entre aquests dos grans grups, en forma del grup de **sapronosis causades per bacteris que no fermenten la lactosa** (clínicament, els no fermentadors), i que s'estan convertint en un malson del sistema sanitari, ja que es tracta de bacteris que poden créixer fins i tot en solucions antisèptiques, que poden sobreviure en totes les superfícies de les instal·lacions sanitàries, i que habitualment tenen resistència intrínseca a molts antibiòtics.

Alfaproteobacteris

Els rizobials provenen també de la colonització de les arrels de les plantes, i generen els rizomes, per fer el salt com a paràsits **intracel·lulars** dels mamífers; en destaquen *Bartonella*, encara mòbil, que parasita eritròcits de mamífer i es transmet a través de paparres, i *Brucella*, que és un patògen intracel·lular que afecta tots els mamífers. També ho fan els rickettsials, que són patògens **intracel·lulars**, i tal com fa *Bartonella*, també utilitzen un **vector artròpode** per transmetre's, de manera que representen la culminació de la sofisticació de la parasitosi en els proteobacteris.

5.5.2.2. Firmicuts (grampositius)

L'ordre bacil·lals inclou el gènere *Bacillus*, que evolucionen de *Clostridium*, és a dir, són esporulats, però capaços de resistir l'oxigen. Habiten habitualment el sòl i són a la pols, però afecten tots els mamífers. Destaquen *Bacillus cereus*, i la variant *anthracis*, causant del carboncle. En perdre la capacitat de fer espores esdevenen el gènere *Listeria*, també present en diferents mamífers i *Staphylococcus*, en forma de coc, que colonitzen la pell i la mucosa nasal humanes.

Dins l'ordre dels lactobacil·lals, els bacteris làctics, destaquen *Lactobacillus* per la seva especialització en la biota vaginal, on treuen profit de l'altra concentració de glucogen de l'epiteli vaginal. *Streptococcus*, evolucionats dels lactobacils, especialitzats a mantenir-se a la microbiota bucal, com *S. pneumoniae*, amb alguns capaços de sobreviure a l'intestí, els gammahemolítics, i *S. agalactiae*, beta-hemolític, com *S. pyogenes*, que sol colonitzar la pell.

Dels erisipelotricals destaca *Erysipelothrix rhusiopathiae*, que causa erisipela en moltes espècies animals, tant mamífers com peixos, rèptils o ocells. En humans causa l'erisipeloide, una afectació igualment cutània. Com també s'especialitzen els mol·licuts perdent la grampositivitat, ja que ja no tenen la capa de peptidoglican, com els clamidials. Curiosament, però, són extracel·lulars, i poden afectar la mucosa uretral o respiratòria. En destaquen els gèneres *Mycoplasma* i *Ureaplasma*.

5.5.2.3. Actinobacteris (grampositius)

Són terrabacteris que encara s'han adaptat millor a les condicions del sòl, són **immòbils**, i fan **pseudomicelis**, han incrementat la proporció de bases G+C en el seu genoma, i creixen lentament. S'especialitzen en la descomposició de vegetals, com ara *Streptomyces* i *Nocardia*, i han arribat a colonitzar l'orofaringe i la pell, segons el cas, en forma de *Corynebacterium*, que colonitza la pell i l'orofaringe de forma extracel·lular fins convertir-se en el temible *C. diphtheriae*, amb l'ajut d'un bacteriòfag, o *Cutibacterium acnes*, que viu a prop dels pilus sebacis; i a paràsit **intracel·lular** en forma de *Tropheryma*.

Finalment els micobacteris, com a forma paràsit intracel·lular especialitzada en reproduir-se a l'interior d'amebes; s'acaben especialitzant en els humans, i configuren els micobacteris del complex de tuberculosi o de lepra, essencialment en macròfags alveolars o a les cèl·lules de Schwann, respectivament. Penseu que el complex de *Mycobacterium tuberculosis* **es va generar fa 3 Ga**, o sigui que els *Australopithecus* ja n'estaven infectats. Segurament la Lucy (que era un *A. afarensis*) estava infectada per *M. tuberculosis* Canetti.

6

Antibiòtics

La publicació dels postulats de Koch, el 1884, va excitar la imaginació de **Paul Ehrlich**, expert hematòleg, sobretot en l'ús de colorants per fer tincions diferencials. Aquesta idea, i la disponibilitat de diferents tints gràcies a la potent indústria alemanya, li va fer pensar que si el tint era capaç de penetrar les cèl·lules *in vitro*, potser ho podria fer *in vivo* i destruir microorganismes de manera específica. En la recerca de la «bala màgica» va començar a assajar amb el blau de metilè per al tractament de la malària (1891) i posteriorment amb el vermell de tripà per al tractament de la malaltia de la son (1906). En tot cas, pel que es coneix en el món de la microbiologia és pel Salvarsan o arsfenamina, un compost a base d'arsènic (el núm. 606) per al tractament de la sífilis (1910).

El mateix any, un refugiat jueu ucraïnès que fugí dels pogroms antisemites russos, **Selman Waksman**, es matriculava d'Agricultura a la Universitat de Rutgers (EUA). Fascinat per la poca viabilitat del *M. tuberculosis* al sòl, comença tota una línia de treball centrada en la capacitat competitiva dels actinomicetals, un cop és anomenat cap del Departament de Microbiologia a la mateixa Universitat (1916). Fruit d'aquesta línia publica *Principles of soil microbiology* (1927). Tan sols un any després, **Alexander Fleming** observa la capacitat bactericida de *Penicillium notatum* en colònies de *Staphylococcus aureus*. Fleming era microbiòleg del departament d'inoculació, del St. Mary's, on bàsicament tractava pacients de sífilis amb Salvarsan, i feia vacunes terapèutiques a partir de cultius de bacteris, per inactivar-los i tractar diferents infeccions. Ell ja havia descobert les propietats bactericides del lisozim, i en observar l'efecte de *P. notatum* va pensar que podria aïllar un compost per evitar contaminacions als seus cultius, però va fracassar i ho va deixar estar.

Posteriorment, un patòleg, **Gerhard Domagk**, alemany, seguia la vena de Paul Ehrlich als laboratoris IG Farben amb l'estudi de les capacitats bactericides dels tints, i va poder demostrar la capacitat bactericida d'un tint vermell, una sulfanilàmida, contra les infeccions de *Streptococcus pyogenes*. Era l'origen del Protosil.

Mentrestant, un jove agrònom francès, **René Dubos**, fascinat pel treball de Waksman, se li acosta en un congrés de microbiologia a Roma (on feia de cambrer), i li demana treballar amb ell. Un cop defensada la tesi a Rutgers el 1927 sobre la descomposició de la cel·lulosa dels bacteris del sòl, es trasllada al laboratori d'Avery, a la Universitat Rockefeller. Llavors Avery estava treballant amb els experiments de **transformació** de les soques rugoses a llises (virulentes) en *Streptococcus pneumoniae*, descobert per Frederick Griffith a Londres (1927), que finalment van portar al descobriment del DNA (1943). Influenciat pels treballs de Waksman, Dubos tira pel dret i aïlla la gramicidina (1939), no a partir d'un actinomicetal, sinó de *Bacillus bre-*

vis. Realment és el primer antibiòtic. Llàstima que la seva toxicitat el relega a l'ús tòpic.

Amb tot això, són un farmacòleg australià, **Howard Florey**, i un bioquímic anglès, **Norman Heatley**, que treballaven a la Universitat d'Oxford, els que llegeixen el 1938 l'article de Fleming sobre l'activitat de *P. notatum*, i decideixen treballar-hi juntament amb el químic **Ernst Chain**, nascut a Berlín. En ser jueu sefardita (descendent d'un afamat filòsof barceloní del 1270), fuig dels nazis i troba feina al University College Hospital a Londres (1933) abans de ser professor de patologia a Oxford (1935), on comença a treballar amb Florey i Heatley el 1939. El 1941 aconsegueixen prou penicil·lina per tractar el primer pacient, el *bobby* Albert Alexander, que tenia una septicèmia per *Staphylococcus aureus*. A partir d'aquí comença una història novel·lesca per aconseguir-ne la producció massiva, que s'acabarà fent als EUA en el context de la Segona Guerra Mundial.

La penicil·lina, com a betalactàmic, inaugura la família més important d'anti-biòtics.

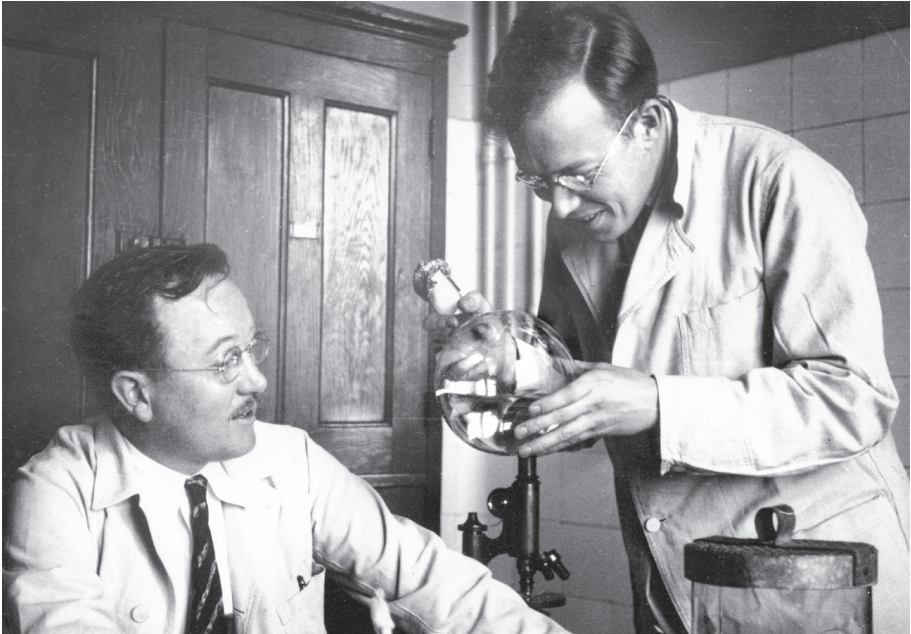


Figura 37. René Dubos (1901-1982) microbiòleg francoamericà, a la dreta en una foto del 1930. Descobridor del primer antibiòtic, la gramicidina, és un dels microbiòlegs més influents que mai hagi existit. Gran lluitador contra la tuberculosi i gran humanista, té una mentalitat ecologista que es resumeix en la seva famosa frase: «Pensa globalment, actua localment». Reproduït amb permís de la Universitat Rockefeller i la Rita and Frits Markus Library.

6.1. ESTRATÈGIA PER A LA DESTRUCCIÓ DELS BACTERIS. LES TRES PREGUNTES!

El punt dèbil més important dels bacteris és la **capa de peptidoglican** (figura 38), la xarxa que permet l'estabilitat de la cèl·lula procariota davant els canvis osmòtics de l'ambient. Es tracta d'una estructura que no està present en les cèl·lules eucariotes, i per tant una diana excel·lent per atacar, amb poquíssima toxicitat per als eucariotes.

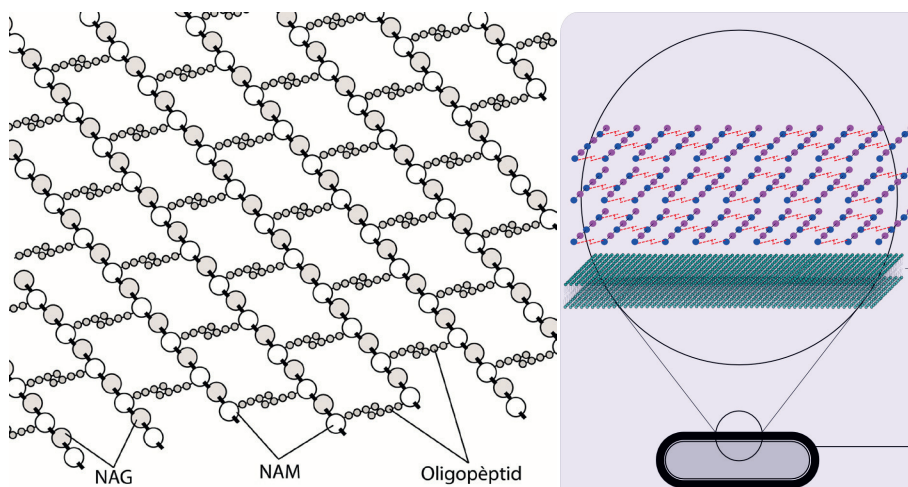


Figura 38. Estructura del peptidoglican. Esquerra: estructura d'una làmina de peptidoglican feta d'unitats de *N*-acetilglucosamina (NAG) i àcid *N*-acetilmuràmic (NAM). Dreta: disposició espacial en làmines en un bacteri grampositiu (Viquipèdia. Twooars, 2007).

Per tant, davant d'una infecció sempre ens hem de fer aquestes tres preguntes:

1. Podem utilitzar un betalactàmic?

Els betalactàmics interaccionen amb les proteïnes d'unió a la penicil·lina (PBP, per *penicillin binding proteins*) que és l'enzim encarregat de lligar els aminosucres de l'àcid *N*-acetilmuràmic (NAM), que juntament amb els de *N*-acetilglucosamina (NAG) conformen el peptidoglican (figura 38). Amb aquesta interacció s'evita que s'uneixin i trenquin la capa de peptidoglican. Aquest tipus d'antibiòtic s'utilitza molt perquè és molt poc tòxic i és bactericida, i per tant és molt eficient.

Cal interrogar sempre si hi ha algun tipus d'al·lèrgia a un betalactàmic/penicil·lina. En general es considera que **un 10 % de la població està catalogada com que té al·lèrgia a la penicil·lina**, però **en realitat només un 1 % de la població en té realment**. Davant aquesta possibilitat haurem de buscar altres alternatives, probablement pitjors.

Tal com s'il·lustra en la taula 6, l'al·lèrgia no es genera contra l'anell betalactàmic sinó contra els radicals que l'acompanyen (figura 39).

Taula 6. Quadre de reactivitats creuades entre betalactàmics (extret de Collins, 2022).

		Al·lèrgia antibiòtica prèvia																	
		"Penicil·lina"	"Cefalosporina"	Penicil·lina G	Amoxicil·lina - amoxi/cla.	Ampicil·lina - ampi/sulbact.	Piperacil·lina / tazobactam	Cefazolina	Cefalexina	Cefoxitina	Cefuroxima	Cefaclor	Ceftriaxona	Cefotaxima	Ceftazidima i Cefta/avibac.	Cefepima	Ceftarolina	Ceftolozà/tazobactam	Aztreonam
Proposta de tractament	Penicil·lina G							C1G		C2G			C3G		G4G	C5G			
	Amoxicil·lina i amoxi/cla.																		
	Ampicil·lina i ampi/sulbact.																		
	Piperacil·lina / tazobactam																		
	Cefazolina																		
	Cefalexina																		
	Cefoxitina																		
	Cefuroxima																		
	Cefaclor																		
	Ceftriaxona																		
	Cefotaxima																		
	Ceftazidima i Cefta/avibact.																		
	Cefepima																		
	Ceftarolina																		
	Ceftolozà/tazobac																		
	Aztreonam																		
	Ertapenem																		
	Meropenem																		

□ Cadena lateral R1 **diferent**, sense al·lèrgia creuada

■ Cadena lateral R1 **similar**, al·lèrgia creuada rara; **No prescriure si anafilàxia prèvia**

■ Cadena lateral R1 **similar**, al·lèrgia creuada rara; VALORAR

■ Cadena lateral R1 **idèntica**, **NO PRESCRIURE**

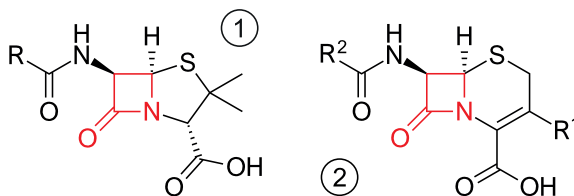


Figura 39. Estructura dels antibiòtics betalactàmics. Estructura de les penicil·lines (1) i de les cefalosporines (2), amb els diferents radicals (R).

Coneixent els diferents gèneres de bacteris sabem que **els betalactàmics tampoc no funcionaran en els bacteris que no tenen capa de peptidoglican**, com els clamidials i els mol·licuts.

2. Es tracta d'un gramnegatiu o un grampositiu?

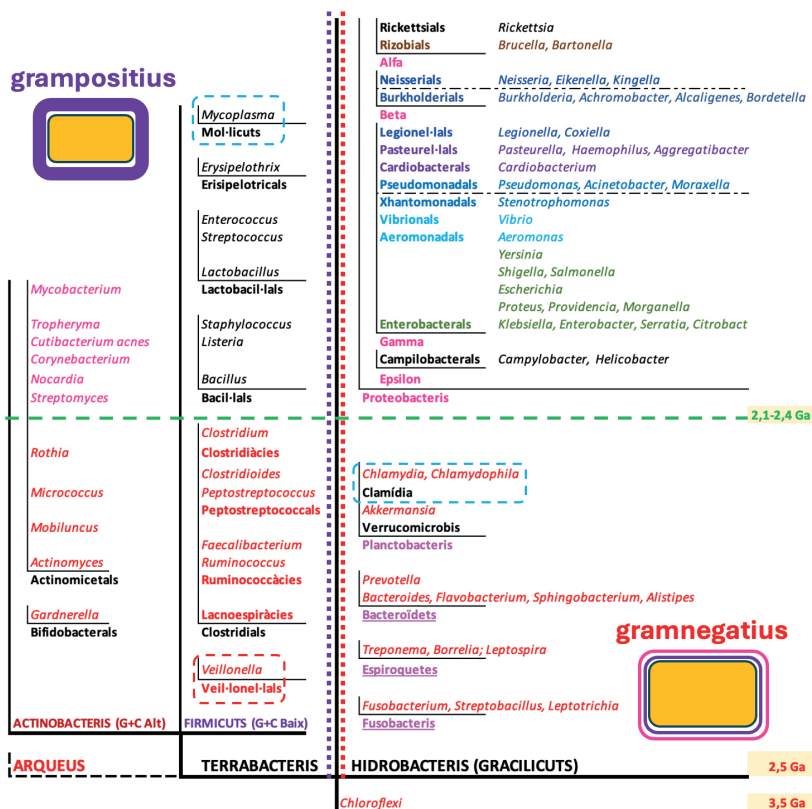


Figura 40. Tractament de les infeccions bacterianes. Les línies discontinües vermella i lila marquen la divisió entre gramnegatius i grampositius. La verda la tolerància a l'oxigen. Són paràmetres que sempre s'han de tenir en compte en el tractament de les infeccions bacterianes. Recordeu les excepcions (*Veillonella* és gramnegatiu) i els clamidials i mol·licuts no tenen capa de peptidoglican.

L'estratègia dels **bacteris gramnegatius** és la de tenir una capa de peptidoglican molt fina, però molt ben protegida per un espai periplasmàtic on circulen **betalactamases**, que són uns enzims que destrueixen els antibiòtics betalactàmics (figura 41).

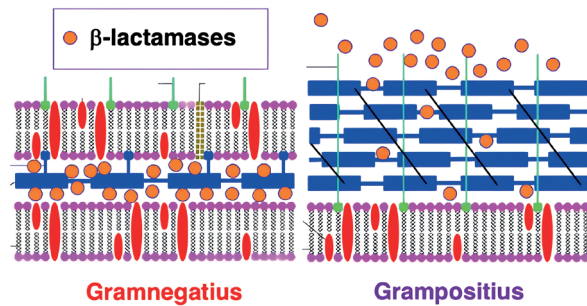


Figura 41. Diferències entre l'embolcall bacterià de gramnegatiu i grampositiu, i distribució de les betalactamases (modificat de la Viquipèdia).

Contràriament, els **bacteris grampositius** no tenen una membrana externa que els protegeixi. La seva estratègia és diferent. Tenen una capa de peptidoglican molt més gruixuda que està molt exposada al medi ambient extern, de manera que les **betalactamases** tenen un paper molt menys important en la seva protecció. L'estratègia d'aquests bacteris per evitar l'acció dels antibiòtics és canviar el **tipus de PBP**, per poder evitar la unió amb els betalactàmics (figura 42).

3. Quin és l'antibiòtic amb l'espectre més reduït que puc utilitzar?

De cara a poder fer un bona praxi, sempre cal administrar l'antibiòtic que només afecti l'agent causal de la infecció que volem eliminar, amb vista a evitar desequilibris en la microbiota i la selecció de bacteris resistents. És un tema prou difícil. Cal tenir sempre al cap quins són els antibiòtics amb l'**espectre més reduït**, és a dir, els:

eSPeCCCtreVAD.

Sulfonamides, Penicil·lina, Cloxacil·lina, Cefalosporines de 1a i 2a generació, Clindamicina, Vancomicina, Aztreonam i Daptomicina.

6.2. TIPUS D'ANTIBIÒTICS

En general distingim quatre tipus de grups d'antibiòtics segons les dianes on actuen (figura 43).

Així doncs, en general les **dianes** contra les quals actuen els antibiòtics són:

1. La paret cel·lular o membrana basal
2. Els ribosomes i la síntesi de proteïnes
3. El funcionament del DNA
4. El metabolisme de l'àcid fòlic

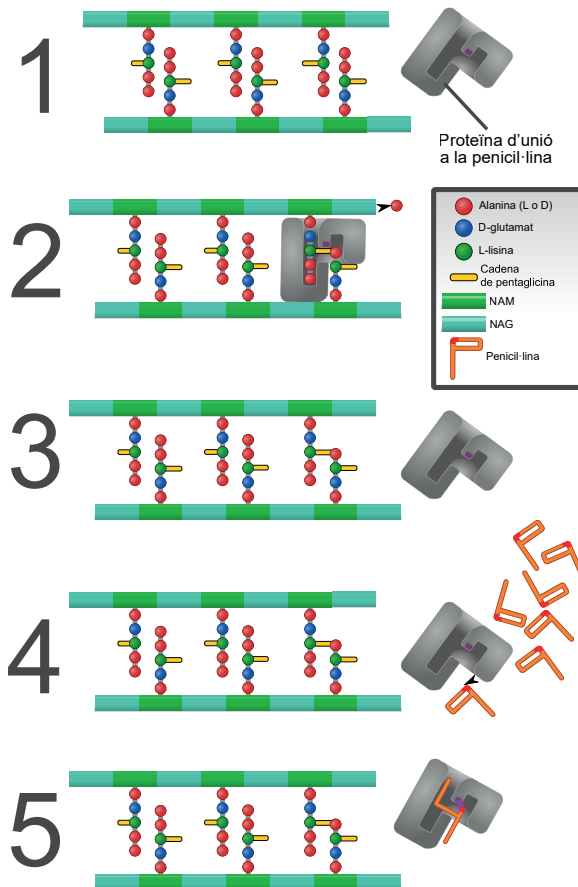


Figura 42. Diana dels betalactàmics, les PBP, responsables de la unió de les diferents unitats d'àcid *N*-acetilmuràmic (NAM) (Viquipèdia. Mcstrother, 2011).

6.2.1. Antibiotics que actuen contra la formació del peptidoglican i la membrana plasmàtica

6.2.1.1. Els betalactàmics

La capa de peptidoglican de la paret cel·lular bacteriana és una estructura de xarxa cristal·lina formada per cadenes lineals de dos aminosucre alterns, és a dir, ***N*-acetilglucosamina** (NAG) i **àcid *N*-acetilmuràmic** (NAM). Cada NAM està unit a una **cadena d'aminoàcids curta** (de quatre a cinc residus). Els sucres alterns estan connectats per un enllaç β -(1,4)-glicosídic gràcies a l'acció d'un enzim, la **proteïna d'unió a la penicil·lina** (PBP). Doncs bé, els betalactàmics es fixen al punt catalític de les PBP i eviten que facin aquesta connexió, desmarxen la capa de peptidoglican, i

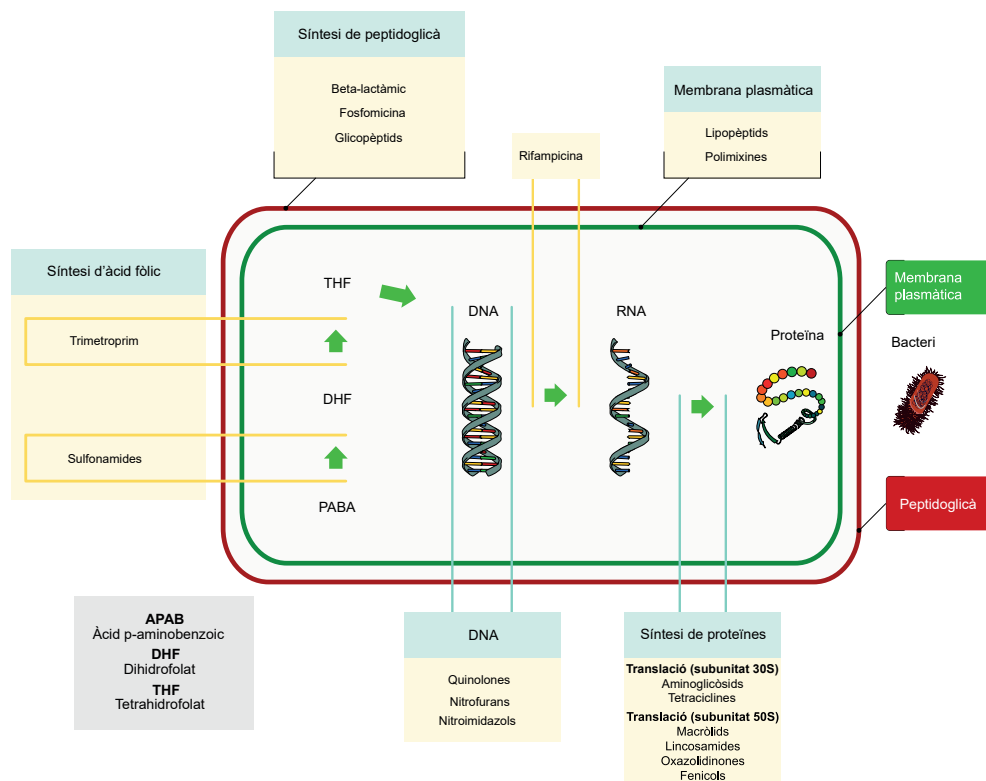


Figura 43. Les diferents dianes bacterianes sobre les quals actuen els diferents antibiòtics (Vi-quipèdia. J Raghu, 2017).

causen la lisi del bacteri, tret que sigui en un medi fisiològic. Llavors el converteix en una **forma L**.

Compte! De manera natural hi ha força **subtipus de PBP** (deu), que difereixen entre els grampositius i gramnegatius. Aquesta variació representa el mecanisme de resistència més habitual entre els **grampositius**.

Les PBP són tan essencials que fa que molts bacteris tinguin **betalactamases**, precisament per evitar l'acció dels betalactàmics. Els que en tenen més diversitat són els bacteris **gramnegatius**, especialment certs gèneres d'**enterobacteris** i de la família de les **pseudomonadàcies**.

Per contrarestar-les es van sintetitzar els **inhibidors de betalactamases**, que no són altra cosa que uns betalactàmics que s'hi uneixen fortament, deixant que els altres betalactàmics puguin actuar lliurement unint-se a les PBP. N'hi ha diversos, i els més utilitzats són l'**àcid clavulànic** i el **tazobactam**, però també s'utilitzen l'avibactam, relebactam, sulbactam o vaborbactam. Afortunadament, memorísticament parlant, tots acaben en **-tam**.

6.2.1.2. Els glicopèptids

Vancomicina, teicoplanina, bacitracina

També actuen contra la síntesi del peptidoglican. En aquest cas el que fan és **cobrir la cadena d'aminoàcids curta**, de manera que eviten també la connexió entre NAG. Només són actius contra els grampositius, perquè en tenir un **pes molecular molt alt no poden travessar la membrana externa**.

6.2.1.3. La fosfomicina

Actua prèviament, i evita la síntesi de NAM.

6.2.1.4. Els lipopèptids

Daptomicina, que actua generant porus a la membrana plasmàtica.

6.2.2. Antibiotics que actuen en el ribosoma

Aquests antibiòtics obstaculitzen la síntesi de proteïnes.

6.2.2.1. Interferint la subunitat 30S

Aminoglicòsids (gentamicina, neomicina, amikacina, tobramicina, estreptomicina)

Tetraciclins (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)

Nitrofurans (nitrofurantoina)

6.2.2.2. Interferint la subunitat 50S

Macròlids (eritromicina, claritromicina, azitromicina)

Lincosamides (clindamicina)

Oxazolidinones (linezolid)

Cloramfenicol

6.2.3. Antibiotics que interfereixen amb el tRNA

Mupirocina

6.2.4. Antibiòtics que actuen desestabilitzant el DNA

6.2.4.1. Afectant la replicació del DNA

Amb la topoisomerasa II (girasa) i IV: **quinolones** (àcid nalidíxic, ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina i moxifloxacina).

6.2.4.2. Afectant la integritat del DNA

Metronidazole. Per funcionar requereix un **ambient anòxic o microaeròfilic**, ja que ho requereix la seva forma reduïda. S'activa amb un electró de la ferredoxina o flavodoxina, reduïda per la piruvat-ferredoxina-oxidoreductasa (POR). La POR s'inactiva amb l'oxigen.

6.2.5. Antibiòtics que actuen inhibint el cicle de l'àcid fòlic

Actuen interferint competitiuament la síntesi d'àcid fòlic feta pels bacteris, i substitueixen competitiuament l'àcid paraaminobenzoic (PABA) al pas previ a la formació d'àcid dihidrofòlic.

Sulfonamides (sulfametoxazole, sulfisoxazole, sulfadiazina). **Trimetoprim i cotrimoxazole** és la combinació sulfametoxazole + trimetoprim.

6.3. L'ESPECTRE ANTIBACTERIÀ DELS ANTIBIÒTICS

6.3.1. Betalactàmics

La **penicil·lina G**, l'original, la considerem d'un **espectre reduït** perquè ha estat a bastament superada amb la selecció de les diferents betalactamases, tot i que segueix sent d'elecció per a tractaments contra *Treponema* o *Streptococcus*.

De fet, una de les primeres modificacions va donar lloc a la **meticil·lina** (la nostra **cloxacil·lina**), per fer front a les primeres betalactamases, amb una activitat reduïda, les penicil·lases, que feia resistent *Staphylococcus aureus* a la penicil·lina, si bé poden aparèixer soques de *S. aureus* **resistents a la meticil·lina (MRSA)** a causa d'una mutació en la PBP2a (alternativa: vancomicina).

Per un altre cantó, hi ha la selecció de clons de *Streptococcus pneumoniae* que també s'han fet resistents als betalactàmics a causa de la mutació dels gens que codifiquen tres de les diferents PBP de què disposa, concretament PBP2b, PBP2x i PBP1a. L'alternativa més segura són les cefalosporines de 1G.

L'addició d'un grup amino a la benzilpenicil·lina va permetre crear l'**ampicil·lina** (o **amoxicil·lina** per via oral), fet que va permetre ampliar l'espectre i poder ser activa, per exemple, contra *Listeria* i *Enterococcus*, que són **resistents a les cefalosporines**. Cal anar amb compte perquè fins al 75 % d'*Enterococcus faecium* també són resis-

tents a l'ampicil·lina (alternativa: vancomicina). Per part dels gramnegatius, *Pseudomonas aeruginosa* també és resistent, així com altres enterobacteris.

Les **cefalosporines** foren descobertes el 1945 per **Giuseppe Brotzu**, tot i que no es van comercialitzar fins el 1964. Cal tenir en compte que el problema principal és la resistència innata que tenen a **totes les cefalosporines** *Enterococcus* i *Listeria*, ja que que no tenen acció contra les **PBP** d'aquests bacteris.

Les de 1a generació (**C1G**) només són actives contra els grampositius. Les de 2a generació (**C2G**) es poden considerar d'ampli espectre perquè tenen una bona activitat contra tots els grampositius i gramnegatius, llevat de *Pseudomonas aeruginosa*. Aquest és un nou actor, però, que pot tenir una resistència innata als betalactàmics en general a causa de la **baixa permeabilitat de la seva membrana externa**. En aquest cas cal recórrer a la **ceftazidima** (C3G). La **cefepima** és una cefalosporina de 4a generació (C4G) útil contra bacteris amb betalactamases del grup C (cefalosporinases).

Els **carbapenems** entren al mercat el 1985 per fer front a les noves betalactamases que es van anar seleccionant, les **betalactamases d'espectre estès (BLEE)**, del grup A, resistents a les C3G i C4G, però inhibides per l'àcid clavulànic, i les del grup D (oxacil·linases). Malauradament, l'ús d'aquests antibiòtics provoca la selecció de soques amb **carbapenemases**.

Finalment tenim una **cefalosporina de 5a generació**, la **ceftarolina**, dissenyada contra els grampositius, que és activa contra els MRSA, els *Staphylococcus aureus* resistents a la vancomicina (SARV), i el **cefiderocol**, d'última generació (**CuG**) útil en casos extrems de resistències als carbapenems.

Finalment cal tenir molt en compte l'**aztreonam**, que és un antibiòtic **monobactàmic** actiu contra els gramnegatius, inclosa *Pseudomonas aeruginosa*, i que es pot donar en **pacients al·lèrgics a la penicil·lina, però no si l'al·lèrgia és a ceftazidima** (taula 6). És interessant perquè també és actiu contra infeccions d'enterobacteris amb betalactamases de tipus B (metal·lobetalactamases, taula 15).

6.3.2. Altres antibiòtics contra la paret / membrana plasmàtica

La **vancomicina** té un pes molecular molt gran, i per tant és incapaç de penetrar la membrana externa. Per tant, només és útil contra **grampositius**. És un antibiòtic de reserva contra **grampositius** resistents, habitualment contra MRSA o *Enterococcus faecium* resistent a l'ampicil·lina, malgrat a la seva **toxicitat renal**. Cal remarcar que també estan sorgint clons que hi són resistents, especialment d'*E. faecium*. La **fosfomicina**, amb un espectre ampli, és el fàrmac d'elecció contra les **infeccions urinàries**. La **daptomicina** s'utilitza per al tractament de les infeccions greus per MRSA en pacients amb insuficiència renal, però no es pot utilitzar en un cas de pneumònia. L'altra opció és la **teicoplanina** (taula 7).

La **colistina** necessita lligar-se a l'LPS per poder penetrar l'embolcall, i per tant només és útil contra gramnegatius. És un antibiòtic **molt tòxic**, reservat normalment al tractament d'infeccions per **soques multiresistents** gramnegatives, com ara *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter*.

Taula 7. Espectre antibacterià dels antibiòtics que actuen contra la paret bacteriana o la membrana plasmàtica. La tonalitat del gris indica la intensitat de l'espectre. **MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina; **VRE:** enterococs resistents a vancomicina.

			ANAER.	Aerotolerants				
				<i>P. aeruginosa</i>	GramNEG	GramPOS	MRSA	VRE
Paret cel·lular- membrana plasmàtica								
Betalactàmics		Penicil·lina G						
		Cloxacil·lina						
		Ampi./ amoxicil·lina						
		Amoxicil·lina-clavulànic						
		Piperacil·lina-tazobactam						
	C1G	Cefazolina, cefalexina						
	C2G	Cefoxitina, cefuroxima	Cefoxitina					
	C3G	Cefotaxima, ceftriaxona						
		Ceftazidima						
	C4G	Cefepima						
	C5G	Ceftarolina						
	Mono	Aztreonam						
	Carba	Imip/merop/ertapenem						
Bloqueig/inhibició àcid N-acetilmuràmic								
		Fosfomicina						
		Vancomicina						
Porus membrana plasmàtica								
		Daptomicina						
		Plimixina B, colistina						

6.3.3. Antibiotics que actuen al ribosoma

Cal remarcar l'ús dels **aminoglicòsids** contra els **gramnegatius**, tot i la seva toxicitat renal. S'utilitzen molt contra tots els bacteris en gotes oftàlmiques, o en infeccions greus per via endovenosa o aerosol. També l'ampli espectre de les **tetraciclines**, que se solen reservar per a tractaments contra *Mycoplasma*, *Chlamydia* i *Rickettsia*, juntament amb els **macròlids** (taula 8). La **nitrofurantoïna** se sol utilitzar per al tractament d'infeccions urinàries, vist el seu espectre contra grampositius.

Els **macròlids** també es fan servir molt per al tractament de grampositius i puntualment contra gramnegatius (com les legionel·làcies). És un recurs important per als **al·lèrgics a la penicil·lina**. Una de les seves particularitats és la capacitat per penetrar

Taula 8. Espectre antibacterià dels antibiòtics que actuen interferint amb la funció de l'RNA i el DNA. **MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina; **VRE:** enterococs resistent a la vancomicina.

	ANAER.	Aerotolerants					
		<i>P. aeruginosa</i>	GramNEG		GramPOS	MRSA	VRE
Afectació de l'rRNA							
Subunitat 30S							
Genta/tobra/amikacina							
Tetra/Doxiciclina					(Doxi)		
Nitrofurantoïna							
Subunitat 50S							
Eri/clari/azitromicina							
Clindamicina							
Linezolid							
Cloramfenicol							
Mupirocina							
DNA-girasa i topoisomerasa IV							
1G. Àcid nalidíxic							
2G. Ciprofloxacina							
3G. Levofloxacina							
4G. Moxifloxacina							
Pèrdua d'estabilitat del DNA							
Metronidazole							
Afectació del metabolisme de l'àcid fòlic							
Cotrimoxazole							

bé als teixits, o les pautes d'administració de la **claritromicina** (cada 12 h) i **azitromicina** (cada 24 h). També s'estan generant moltes resistències. Una de les més preocupants és en *Streptococcus pneumoniae*. Moltes d'aquestes **resistències són creuades** amb la **clindamicina**, un antibiòtic amb una molt bona activitat anaerobícida, tot i que *Bacteroides fragilis* pot ser **resistent**, que s'utilitza també contra grampositius, en especial contra les infeccions greus per *S. pyogenes* en què s'usa en combinació a causa de l'efecte Eagle, que es comentarà més endavant.

El **linezolid** també es pot utilitzar com a recurs per a moltes infeccions gramnegatives i positives, també té activitat contra MRSA i els enterococs resistents a la vancomicina, i es pot donar per via oral. El problema és la seva toxicitat medul·lar. El **cloramfenicol** no se sol utilitzar a causa de la seva toxicitat medul·lar i renal. Finalment cal remarcar la **mupirocina**, que es dona tòpica al nas, per eliminar els portadors d'MRSA.

6.3.4. Antibiótics que afecten el DNA

Les **quinolones** també han sigut transformades en successives generacions. Tenen un espectre ampli, i el que és més important, que **no afecten la microbiota anaeròbia**, llevat del cas de la moxifloxacina. Originalment destinades als gramnegatius, l'**àcid nalidíxic** és un habitual en el tractament urinari, predominantment causada per *Escherichia coli*. El seu ús ampli ha fet que se seleccionin noves soques resistents **perquè el seu mecanisme d'acció promou moltes mutacions**. El que sí que és important és l'ús de la levofloxacina en les pneumònies per *Legionella*.

Finalment, el **metronidazole** és un antibiòtic que només funciona en anaerobiosi o microaerofília. L'avantatge és que no hi ha cap soca de *Bacteroides fragilis* resistent (genera betalactamases), i també pot tenir certa activitat contra *Helicobacter pylori*.

6.3.5. Antibiótics que afecten el metabolisme de l'àcid fòlic

El **cotrimoxazole** pot ser un bon recurs en moltes infeccions. No té activitat anaerobícida, a més. Cal remarcar que *Pseudomonas aeruginosa* hi és resistent.

6.4. ACTIVITAT BACTERICIDA ENFRONT DE BACTERIOSTÀTICA

De cara a triar un bon tractament, ens interessa molt que els antibiòtics siguin **bactericides**, perquè destrueixen els bacteris, mentre que els **bacteriostàtics** n'inhibeixen el creixement, però en resta l'indol inicial (figura 44), que cal que sigui destruït per les defenses naturals. Per això, per exemple, l'interès pels betalactàmics. **Tots els que tenen com a diana la paret cel·lular o la membrana plasmàtica són bactericides**. Dels altres antibiòtics, els aminoglicòsids, les quinolones i el metronidazole tenen activitat bactericida. El millor potser és recordar els que no en tenen, els **bacteriostàtics, els que tenen activitat contra l'RNA (menys els aminoglicòsids) i l'àcid fòlic**. Els antibiòtics amb **activitat bacteriostàtica** són els: **ECCSTaTiCON**:

Eritromicina (macròlids), Clindamicina, Sulfonamides, Trimetoprim, Tetraciclins
Cloramfenicol, Oxazolidinones (linezolid), Nitrofurantoïna.

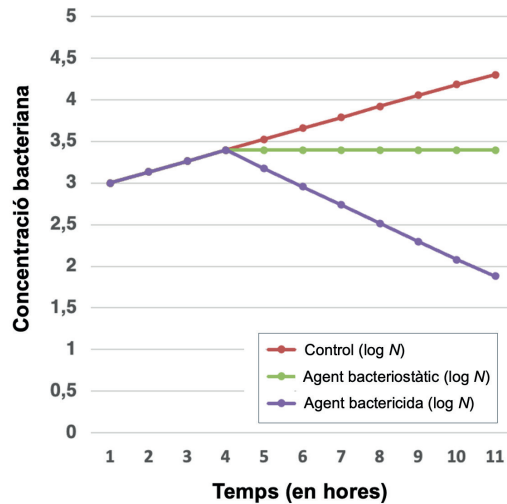


Figura 44. Impacte dels antibiòtics bactericides o bacteriostàtics en un cultiu bacterià.

Les conseqüències dels dos tipus d'antibiòtic són molt diferents. En el cas bactericida hi ha una resposta d'estrès i un increment del metabolisme que porta a la mort del bacteri, mentre que en els bacteriostàtics l'activitat metabòlica es redueix i s'entra en una mena de latència, que fa que el bacteri no es multipliqui, però que tampoc no es destrueixi.

És molt important, doncs, en principi, no administrar conjuntament antibiòtics bactericides amb bacteriostàtics en el mateix tractament, per cobrir la sospita d'infecció de dos bacteris diferents en el tractament empíric.

6.5. ESTUDI DE LA SUSCEPTIBILITAT

Quan enviem una mostra del focus d'infecció al laboratori de microbiologia volem saber dues coses: de **quin bacteri** estem parlant i quina és la seva **sensibilitat als antibiòtics** que normalment fem servir contra aquell bacteri. Per això en determinem l'ha-lo d'inhibició en un cultiu en placa d'una concentració determinada del bacteri, al qual afegim discos amb una concentració determinada d'antibiòtics. És la tècnica de **difusió de disc** (figura 47). Aquesta tècnica es pot fer en cultiu líquid, i també a partir d'una concentració determinada del bacteri, però utilitzant concentracions diferents de l'antibiòtic, i ens permet determinar la **CMI** (MIC en anglès), és a dir, la **concentració mínima inhibidora** (figura 45). Ambdues tècniques ens permetran determinar si el bacteri és **sensible**, si té una sensibilitat **incrementada** (caldrà administrar les dosis més altes de l'antibiòtic) o, al contrari, si és **resistent**. Aquests criteris van canviant a mesura que tenim noves evidències empíriques, i es publiquen en les guies del

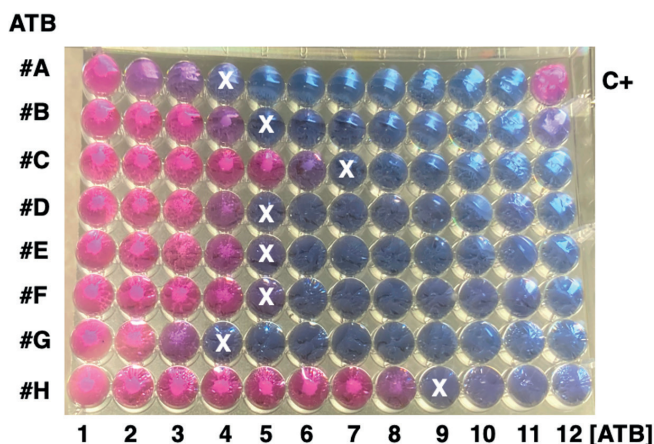


Figura 45. Determinació de la CMI per a diferents antibiòtics. S'indiquen diferents antibiòtics hipotètics A-H, amb diferents concentracions creixents dels antibiòtics. Les X indiquen el valor de la CMI, on no hi ha creixement bacterià en forma de pòsit, i amb el color rosa generat pel metabolisme bacterià sobre el reactiu resazurina.

Clinical Laboratory Standards Institute (**CLSI**) i de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (**EUCAST**).

6.6. FARMACOCINÈTICA/FARMACODINÀMICA: PK/PD

Per fer un bon tractament antibiòtic no cal només conèixer les dianes i la susceptibilitat de cada bacteri. Cal conèixer els processos que pateix l'antibiòtic per l'acció de l'organisme (farmacocinètica) i els processos que l'acció del fàrmac produeix en el bacteri (farmacodinàmica) (figura 46).

Els principals paràmetres **farmacocinètics (PK)** dels antibiòtics són:

- Biodisponibilitat (absorció)
- Volum de distribució (distribució)
- Unió a proteïnes plasmàtiques (distribució)
- Aclariment (eliminació)

Els principals paràmetres **farmacodinàmics (PD)** dels antibiòtics són:

- Concentració mínima inhibidora (CMI)
- Efecte postantibiòtic (EPA)

Per tant, davant la tria d'un antibiòtic no n'hi ha prou de saber si els nivells seran superiors a la CMI, sinó que cal valorar la concentració màxima que assoliran ($C_{\max}$), l'àrea sota la corba de la cinètica (**ASC**) per sobre de la CMI. Igualment, els antibiòtics

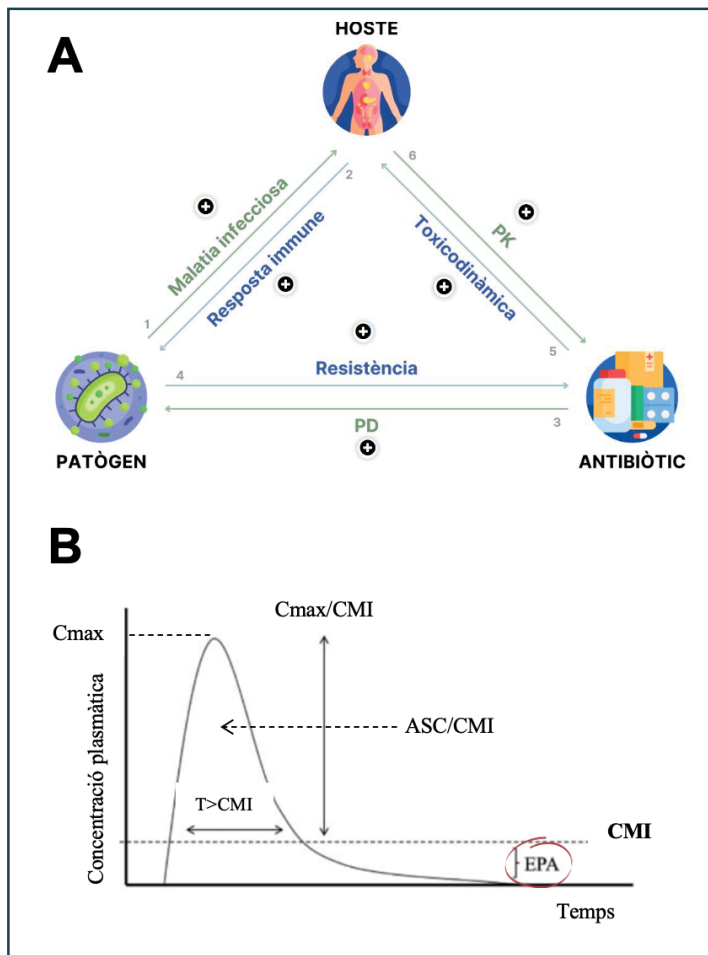


Figura 46. Farmacocinètica i farmacodinàmica dels antibiòtics. Relació hoste-patogen-antibiòtic (A). Principals paràmetres PK/PD (B).

poden tenir **efecte postantibiòtic (EPA)**, és a dir, que mantenen la seva activitat malgrat que no n'administrem ni se'n mantinguin els nivells en sang o en teixits per sobre de la CMI, ja que el seu efecte persisteix en la població bacteriana.

D'aquesta manera podem definir l'efectivitat dels antibiòtics essencialment en dos tipus segons els paràmetres PK/PD (taula 9).

Dependent del temps, relacionat amb $T > CMI$, és a dir, amb el temps en què les concentracions d'antibiòtic són superiors a la CMI.

Dependent de la concentració, relacionat amb aconseguir una ASC molt superior a la CMI (ASC/CMI). Per això normalment cal una concentració C_{max} alta, tot i que hi ha antibiòtics en què aquesta C_{max} ha de ser especialment alta (C_{max}/CMI).

Taula 9. Característiques PK/PD que defineixen l'efectivitat dels antibiòtics.

	Betalactàmics	Tetraciclins	Glico/ lipopeptids	Macròlids	Aminoglicòsids	Quinolones	Sulfonamides
$T > \text{CMI}$	X	X	X	X			
$C_{\text{màx}}/\text{CMI}$					X	X	
ASC/CMI			X	X	X	X	X
EPA		XXX	X	XXX	XXX	XX	XXX

6.7. DISTRIBUCIÓ ALS TEIXITS O VOLUM DE DISTRIBUCIÓ (V_D)

A l'hora de determinar els nivells d'antibiòtics no tot és saber la concentració de l'antibiòtic al plasma. Cal saber com es distribueix a l'interior de les cèl·lules, intracel·lularment. Això depèn de les característiques químiques dels antibiòtics. D'aquesta manera distingim dos tipus d'antibiòtics, els hidrofílics i els lipofílics (taula 10).

Taula 10. Tipus d'antibiòtics i paràmetres farmacocinètics clau dels antibiòtics (adaptat de van Donge, 2018).

Propietat	Característiques	Tipus	Bactericida
Hidrofílics	Volum de distribució (V_D) baix Eliminació renal Baixa penetració intracel·lular	Betalactàmics	Sí
		Vancomicina	Sí
		Daptomicina	Sí
		Aminoglicòsids	Sí
		Linezolid	No
Lipofílics	Volum de distribució (V_D) alt Eliminació hepàtica Alta penetració intracel·lular	Macròlids	No
		Clindamicina	No
		Tetraciclins	No
		Fluoroquinolones	Sí

6.8. ANTIBIOTIC STEWARDSHIP

Normalment aquest primer tractament empíric té un **espectre massa ampli**. Llavors s'estableix el que s'anomena *antibiotic stewardship*, un diàleg amb la microbiòloga perquè un cop s'aïlla el bacteri es pot recomanar la **desescalada**, és a dir, l'administra-

ció d'un antibiòtic més focalitzat en el bacteri aïllat, de **menys espectre**. De vegades també una «escalada», si el tractament empíric no ha estat encertat, o no s'esperava el bacteri aïllat. També serveix per **orientar millor el focus primari**, incrementant el nombre d'exploracions diagnòstiques (un TAC, una RMN, una ecografia cardíaca) perquè la primera exploració pot haver passar per alt **malalties que es relacionen amb determinats tipus de bacteris**. Aquest fet es dona molt en les endocarditis, focus d'origen abdominal encoberts (càncer, diverticulosi), etc.

6.9. EL VINCAT I ELS PROA

El VINCat és un programa del Servei Català de la Salut que estableix un sistema de vigilància unificat de les infeccions relacionat amb l'atenció sanitària (IRAS) als centres de salut de Catalunya. La seva missió és contribuir a reduir les taxes d'aquestes infeccions mitjançant la vigilància epidemiològica activa i continuada. El programa es fonamenta en la tasca que porten a terme els professionals dels equips multidisciplinaris de control d'infecció dels centres de salut catalans.

Els PROA són els programes d'optimització de l'ús d'antibiòtics (PROA) en els centres sanitaris. El terme que es fa servir als EUA és *antimicrobial stewardship*.

La carrera contra les resistències

Abans ja hem vist com l'administració d'un determinat tipus d'antibiòtic està molt determinada per les resistències. Com ja hem vist, aquestes poden ser intrínseques, és a dir, que la diana del bacteri no existeix, però moltes són degudes a la transmissió horitzontal, que es van seleccionant.

7.1. DISSEMINACIÓ DE LES RESISTÈNCIES

Aquest és un concepte que està molt relacionat amb el d'«una sola salut», ja que la disseminació de les resistències es relaciona amb els factors següents:

- L'automedicació amb antibiòtics.
- No acabar o no seguir correctament el tractament.
- Una prescripció excessiva d'antibiòtics.
- Hàbits d'higiene inadequats.
- Propagació en espais de concurrència de malalts.
- Ús excessiu en producció agropecuària.

I aquí, un dels factors importants des del punt de vista sanitari és la **higiene de mans** dels treballadors sanitaris. **Un dels grans propagadors de bacteris multiresistents és el mateix treballador sanitari** perquè no pren prou precaucions en rentar-se les mans.

7.2. TIPUS DE RESISTÈNCIES

7.2.1. Intrínseques

Són aquelles resistències vinculades a l'espècie bacteriana, que modifiquen la diana a la qual es dirigeix l'antibiòtic. No són «perilloses» en principi, atès que són cromosòmiques i no es poden transferir.

Cal entendre que el nombre de resistències és més important en gramnegatius, perquè tenen una **membrana externa** que permet protegir la capa de peptidoglican en un **espai tancat ple de betalactamases**; i pel seu caràcter hidrofòbic, que evita que entrin productes hidròfils, i alhora s'evita el pas d'antibiòtics d'alt pes molecular (el cas de la vancomicina). Les taules 11-14 indiquen les resistències intrínseques.

Taula 11. Resistències intrínseques en bacteris gramnegatius, en antibiòtics que actuen contra la paret o la membrana plasmàtica (CLI, 2020).

			Enterobacterials				KES				PPM				No fermentadors			
			<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella-Shigella</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Providencia rettgeri /stuartii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> compl.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i> complex
Paret cel·lular / membrana plasmàtica																		
Betalactàmics		Penicil·lina G	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Ampicil·lina, amoxicil·lina			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
		Amoxicil·lina-clavulànic			X	X	X		X	X			X	X	X	X	X	X
		Piperacil·lina-tazobactam															X	X*
	C1G	Cefazolina, cefalexina			X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X*
	C2G	Cefoxitina			X		X		X	X					X	X	X	X*
		Cefuroxima			X					X		X	X	X	X	X	X	X*
	C3G	Cefotaxima, ceftriaxona													X	X	X	X*
		Ceftazidima																
	C4G	Cefepima																X*
	C5G	Ceftarolina																
	Mono	Aztreonam													X		X	X*
Carba	Meropenem															X		
Bloqueig/inhibició àcid N-acetilmuràmic																		
		Fosfomicina												X	X		X	X
		Vancomicina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bloqueig/inhibició àcid N-acetilmuràmic																		
		Daptomicina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Polimixina colistina B								X	X	X	X	X				X

7.2.2. Mòbils (*mobile genetic elements*, MGE)

Aquestes són molt perilloses, ja que poden disseminar la resistència a antibiòtics entre clons i espècies a través d'elements genètics mòbils (plasmidis, transposons i bacteriòfags). Distingim, doncs, tres mecanismes:

Transducció: transferència de plasmidis a través de bacteriòfags.

Conjugació: transferència de plasmidis a través de pilus (gramnegatius) o directament mitjançant mecanismes de reconeixement per feromones i percepció de quòrum (grampositius).

Transformació: són fragments de DNA nu (transposons) que alliberen al medi bacteris vius o morts i que poden penetrar altres bacteris.

7.3. RESISTÈNCIA A C3G: BLEE I AMPC, I ELS GRUPS HAMPECS I EkpKoP

Les **BLEE** (betalactamases d'espectre estès) o, en anglès, *ESBL* (*extended-spectrum beta-lactamases*) són enzims que hidrolitzen la majoria de les penicil·lines, les cefalosporines de 2a (cefuroxima) a 4a generació (C2G → C4G) i els monobactams (aztreonam). El bacteri que genera més infeccions hospitalàries i que té una incidència més alta de BLEE és *Klebsiella pneumoniae*.

La majoria pertanyen al grup Amber A de betalactamases i s'inhibeixen amb inhibidors de les betalactamases (àcid clavulànic, sulbactam i tazobactam) i amb inhibidors de betalactamasa de 2a generació que contenen diazabicyclooctà, molècula no betalactàmica (avibactam), però també (molt rarament) poden pertànyer al grup **Amber D**, d'oxacil·linases (taula 15).

Des del punt de vista fenotípic *in vitro* la presència de BLEE es detecta en plaques de difusió de disc, quan hi ha resistència a penicil·lines o cefalosporines de 3a generació, però es veu una inhibició en la confluència amb amoxicil·lina-clavulànic, disposat al centre, cosa que indica sinergia amb l'àcid clavulànic (figura 47).

Per fer la recomprovació es fa un Etest per veure la **sinergia entre la cefotaxima, la ceftazidima o la cefepima amb l'àcid clavulànic** (figura 48).

Si bé **la majoria dels microorganismes resistents a les C3G són BLEE**, del grup A o D, hi ha les del **grup Amber C** que poden fer una cefalosporinasa codificada pel gen *AmpC*, que es diferencien per **no ser sensibles als inhibidors de betalactamases i ser sensibles a la cefepima**.

Els bacteris que formen part del grup **HAMPPCES** (per *Hafnia alvei*, *Acinetobacter*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* i *Serratia*), **tenen el gen *AmpC* de manera intrínseca, que es pot desreprimir fàcilment**.

Per això, el grup **HAMPPCES** pot presentar resistència o susceptibilitat a les C3G en testejar *in vitro*, ja que cal que el gen *AmpC* es desreprimeixi, i ho fa normalment quan està en contacte amb aquests antibiòtics. **Per tant, cal tenir sempre en compte que són resistents**, ja que en el transcurs del tractament s'hi poden tornar (menys en el cas de *M. morganii* i *Serratia*).

Hi ha una altra manera d'esbrinar-ho, que és simplement valorar la **susceptibilitat a la cefoxitina i la cefepima**, tal com s'expressa a la taula 16:

Taula 15. Classificació de les betalactamases segons Amber, indicant el mecanisme i els perfils de resistència (és a dir, quins antibiòtics no hem d'utilitzar) (modificat de Ruppe, 2015). Cal tenir en compte que el grup HAMPPCES evoluciona a AmpC desreprimida amb l'ús d'antibiòtics, menys en el cas de *Morganella morganii* i *Serratia*. Igualment cal tenir en compte que *Klebsiella oxytoca* pot tenir una betalactamasa cromosòmica intrínseca de tipus K1, que es comporta com una BLEE, tot i que és sensible a ceftazidima.

Principals Betalactamases en enterobacteris
Classificació d'Amber

		Classe A Serina-betalactamases (susceptibles als inhibidors)	Classe B Metal·lobetalactamases	Classe C Cefalosporinases	Classe D Oxacil·linases
gens cromosòmics		Penicil·linases <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>		AmpC no induïble <i>Escherichia coli</i>	
				AmpC induïble (HAMPPCES) <i>Hafnia alvei</i> <i>A cinetobacter</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i>	
gens plasmídics				AmpC desreprimides	
		Penicil·linases TEM i SHV (inclou resistent a inhibidors)			OXA d'espectre reduït (resistent als inhibidors)
		BLEE (Betalactamasa d'espectre estès) TEM, SHV i CTX-M		AmpC plasmídica (EKpKoP) CMY-2 i altres <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i>	BLEE + Oxa (infreqüent)
		Carbapenemases KPC	(Sensibles a aztreonam) Carbapenemases VIM, IMP i NDM	(Sensibles a CEFEPIME)	Carbapenemases Variants OXA-48
Perfils de resistència:		Penicil·lins i C1G	C2G, C3G +/- C4G	Carbapenems +/- altres betalactàmics	

Taula 16. Detecció al laboratori de les betalactamases d'espectre estès (BLEE) i les AmpC. Proposta de tractament (Alexander, 2020).

	Ceftriaxona, cefotaxima, o ceftazidima	Cefoxitina	Cefepima	Pressumpta betalactamasa	Opcions de tractament amb betalactàmics
Susceptibilitat	I o R	I o R	S	AmpC	Cefepima o carbapenems
Susceptibilitat	I o R	I o R	I o R	AmpC i BLEE	Carbapenems
Susceptibilitat	I o R	S	I o R	BLEE	Carbapenems

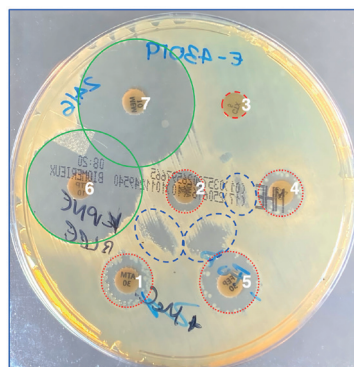


Figura 47. Placa de difusió de disc per a la detecció de BLEE. Identificació d'antibiòtics: 1: ampicil·lina; 2: amoxicil·lina-clavulànic; 3: cefotaxima; 4: ceftazidima; 5: cefepima; 6: ertapenem; 7: meropenem. Els cercles blaus indiquen la sinergia amb l'àcid clavulànic. Els vermells indiquen els antibiòtics resistents, i en verd els susceptibles.

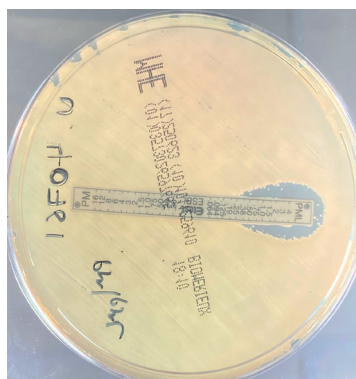


Figura 48. Etest, comparativa entre cefepima (esquerra), i cefepima + àcid clavulànic (dreta). La capacitat bactericida només s'aconsegueix amb la sinergia cefepima-clavulànic, cosa que indica la presència d'una BLEE.

Per acabar-ho d'adobar, hi ha altres espècies que **poden adquirir l'AmpC** a través d'un plasmidi: és el grup **EKpKoP** (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* i *Proteus mirabilis*).

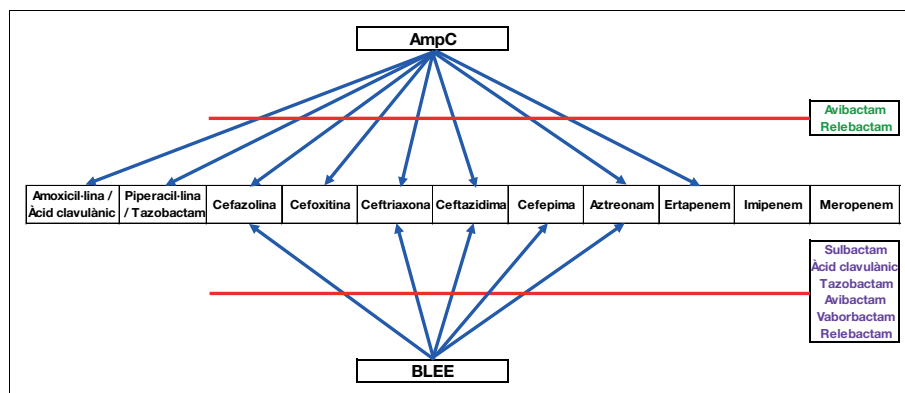
La taula 17 ens fa un repàs de les susceptibilitats als inhibidors de betalactamases segons tinguem una betalactamasa **BLEE** (sensible a la cefoxitina) o una cefalosporinasa **AmpC** (intrínseca o adquirida), sensible a la cefepima.

Recordeu que la **resistència a les C3G** es detecta en bacils gramnegatius del grup dels **enterobacteris** en la immensa majoria dels casos, i també en *Pseudomonas*.

Ens preocupa de manera especial la detecció de **BLEE** en *K. pneumoniae*. De fet, en pacients que han estat hospitalitzats fem frotis rectals per detectar enterobacteris amb BLEE, per si en cas de bacterièmia hem de fer un tractament amb meropenem de manera empírica. En el cas de trobar un pacient amb un **frotis rectal positiu per a**

BLEE en *K. pneumoniae*, l'haurem d'**aïllar**, perquè són plasmídiques i es poden disseminar a altres enterobacteris.

Taula 17. Espectre de resistències de les BLEE i les AmpC i l'activitat dels inhibidors de beta-lactamases que les inhibeixen *in vitro* (modificat a partir d'Alexander, 2020).



7.4. RESISTÈNCIA A LES CARBAPENEMASES

Tal com s'ha explicat prèviament, amb l'aparició de les BLEE i les AmpC es van començar a utilitzar els carbapenems per poder tractar-les, tant el **meropenem** com l'**ertapenem** (del qual es pot administrar **una dosi cada 24 h**). D'aquesta manera es van seleccionar les **carbapenemases**, que són betalactamases que hidrolitzen penicil·lines, cefalosporines (en la major part dels casos), carbapenems i monobactams (aztreonam), si bé hi ha les **metallobetalactamases (MBL)**, grup **Amber B**, que són sensibles a l'**aztreonam**.

Les carbapenemases les detectarem quan en fer els estudis de sensibilitat detectem resistència a meropenem/ertapenem. Davant aquesta circumstància cal encendre totes les alarmes! I procedirem a fer el **test CIM** (*carbapenem inactivation method*) (figura 49) per reconfirmar-ho.

En cas d'urgència podem fer **un test d'ICT** per determinar-les immediatament (figura 50), tot i que sempre caldrà recomprovar-les. Aquesta tècnica també està disponible **per detectar BLEE!**

La carbapenemasa més habitual és la vinculada a *K. pneumoniae*, la **KPC** (*K. pneumoniae carbapenemase*). És un gen plasmídica, **i per això aïllem les *K. pneumoniae* BLEE**, perquè tenen més possibilitats d'adquirir el gen **KPC**.

La determinació de les **carbapenemases** ens serveix per ajustar el tractament, atès que no podem administrar carbapenems (**meropenem** o **ertapenem**). L'alternativa actual sol ser tractar-les amb **ceftazidima-avibactam**, afegint **aztreonam** en cas de carbapenemases del grup B), i en cas de resistència l'última alternativa la proporciona el **cefiderocol**, una cefalosporina de 5a generació (C5G) amb un mecanisme interessant d'introducció de l'antibiòtic amb els transportadors de ferro dels bacteris (els sideròfors).

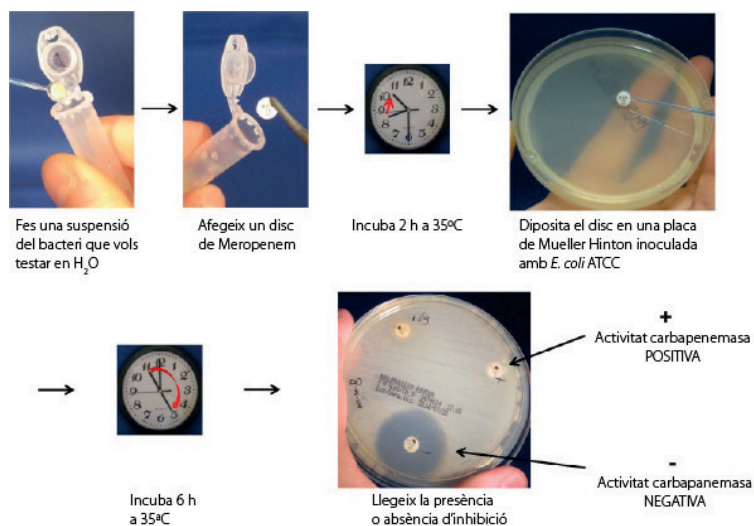


Figura 49. Mètode de reconfirmació de carbapenemes (van de Zwaluw, 2015).



Figura 50. Detecció de carbapenemes mitjançant ICT. Grup A (KPC), grup B (VIM, IMP, NDM) i grup D (OXA-48 like).

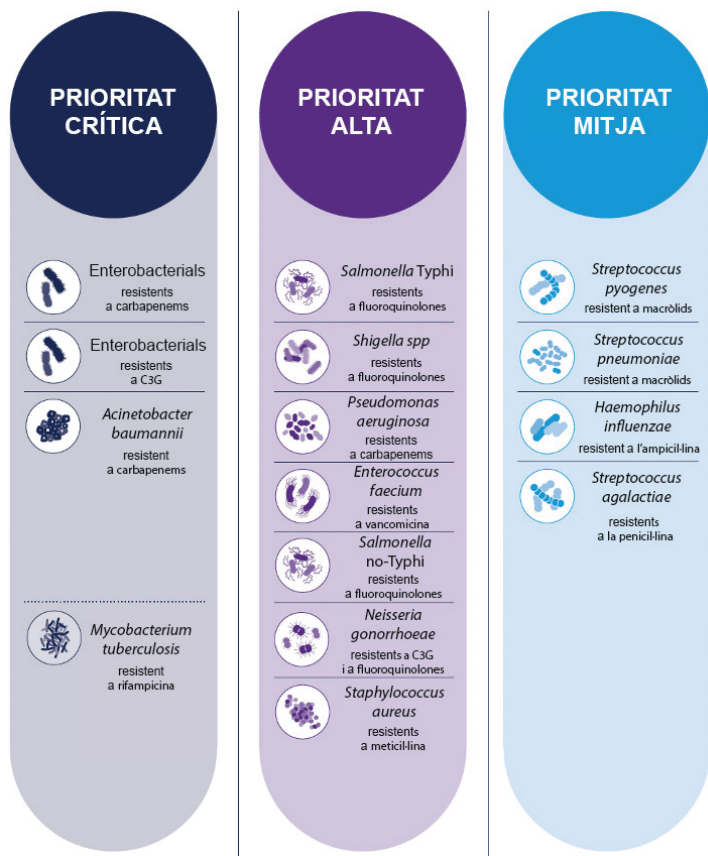
7.5. ELS BACTERIS ESKAPE

El 2017 l'OMS va fer pública la seva llista prioritària per fer front a bacteris amb resistència als antibiòtics (taula 18). El que més crida l'atenció és el predomini de bacteris gramnegatius. De fet, en la prioritat «crítica» només hi ha bacteris gramnegatius. **I compte!**, el *Mycobacterium tuberculosis* resistent a la rifampicina.

Però posteriorment es va decidir incloure també els grampositius amb prioritat alta i constituir el grup ESKAPE, que ha fet fortuna, i que actualment es considera el grup de bacteris amb més **alta virulència i resistència** als antibiòtics d'origen **nosocomial** i que «escapen» als antibiòtics utilitzats habitualment a causa de l'increment de la seva multiresistència.

Per tant, el grup ESKAPE inclou:

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,
Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter*.

Taula 18. Llista prioritària de bacteris resistents, segons l'OMS (OMS, 2024).

Dins d'aquest grup no s'inclou ***M. tuberculosis* resistant a rifampicina, de prioritat crítica**. Ja veureu que la tuberculosi es mou en uns altres paràmetres. Es tracta d'un problema estratosfèric, però que a causa de la relativament baixa incidència en els països desenvolupats, sovint l'oblidem!

Això no vol dir que no tinguem en compte altres bacteris considerats de vigilància prioritària, i que cal tenir també en compte, com les resistències en *Escherichia coli*, *Salmonella* Typhi i no-Typhi, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. agalactiae* (taula 18).

7.6. MECANISMES DE RESISTÈNCIA

Prenent com a exemple els bacteris del grup ESKAPE, definim quatre tipus de mecanismes de resistència (figura 51).

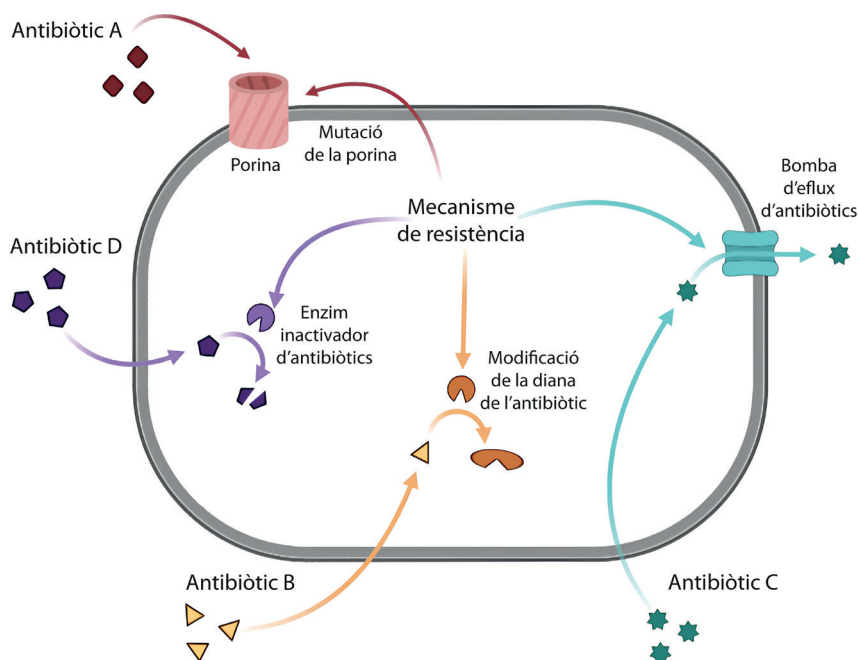


Figura 51. Mecanismes de resistència als antibiòtics (Iskandar, 2022).

7.6.1. Basats en la inactivació de l'antibiòtic

Betalactamases, responsables de la destrucció de l'anell betalactàmic. Aquest mecanisme és **quasi exclusiu dels gramnegatius**, per les raons que ja hem explicat, atès que les betalactamases circulen per l'espai periplasmàtic que embolcalla la capa de peptidoglican, i per tant la protecció és més eficient.

En els grampositius la capa de peptidoglican és molt més gruixuda i exposada a l'exterior. Sembla que l'estratègia és la d'anar produint capes i més capes i no donen tanta prioritat a protegir-la. Malgrat tot, també en poden generar, com ara les penicil·linases. Però no és un mecanisme rellevant en l'adquisició de resistències en grampositius.

Enzims modificadors dels aminoglicòsids (AME). Aquest mecanisme és comú en grampositius i negatius, i es basa a modificar la molècula afegint-hi radicals hidroxil o amino, que les fan inoperants.

7.6.2. Basats en la modificació de la diana

Proteïnes d'unió a la penicil·lina (PBP). Com ja s'ha vist, de subtipus de PBP n'hi ha molts (almenys deu), i varia entre gramnegatius i positius. N'hi ha que tenen poca afinitat als betalactàmics. És un mecanisme de resistència molt rellevant en grampositius. Per exemple, la selecció de la **PBP2a** de *Staphylococcus aureus* confereix

resistència a la cloxacil·lina, i la **PBP5** confereix resistència a les cefalosporines en *Enterococcus faecium*.

Mutació en el gen *van* i modificació de l'oligopèptid del NAG (D-Ala-D-Lac en comptes de D-Ala-D-Ala). Aquesta és una mutació d'una importància extraordinària en grampositius, perquè impedeix el cobriment de l'oligopèptid del NAG i confereix **resistència a la vancomicina** en *E. faecium* i *S. aureus*.

Expressió del gen *erm* que indueix la metilació de l'rRNA 23S, modificant la subunitat 50S del ribosoma. Aquesta mutació impedeix l'activitat dels **macròlids** i la **clindamicina** en grampositius.

Mutació del gen *cfr*, que indueix la metilació de l'rRNA 23S, modificant la subunitat 50S del ribosoma, i confereix resistència al **linezolid** en grampositius.

rRNA 16S-metiltransferases, que modifiquen la subunitat 30S del ribosoma. S'han identificat fins a deu classes diferents d'enzims que fan aquesta metilació, sovint formant part de plasmidis, i que per tant es disseminen molt bé. Confereixen resistència als **aminoglicòsids**.

Modificació d'LPS, que redueix la seva càrrega negativa. Confereix resistència a les polimixines (com la colistina). Un antibiòtic totalment restringit i que actua produint un porus a la membrana externa dels gramnegatius.

7.6.3. Basats en la modificació de les porines

Hi ha diferents mutacions que provoquen el canvi de polaritat o fins i tot la pèrdua de certes porines que permeten l'entrada dels antibiòtics. Afecta els **antibiòtics hidrofílics** i fins i tot les **fluoroquinolones**. És interessant el fet que aquestes mutacions poden començar durant el tractament. Són induïbles, doncs. Exclueix de gramnegatius. La modificació o pèrdua de la porina **OprD** (*Pseudomonas aeruginosa*) s'associa a la resistència a carbapenems. En *Enterobacter*, durant el tractament, la porina **Omp35** pot ser reemplaçada per **Omp36**, que té un canal més petit, i s'expressa una resistència intermèdia a carbapenems. Si malgrat tot també es perd **Omp36** llavors és plenament resistent. L'increment de l'expressió de la porina **LamB** en soques amb deficiència en porines també contribueix a reduir la sensibilitat als betalactàmics.

7.6.4. Basats en la modificació de les bombes d'eflux

És un mecanisme dissenyat per expulsar productes tòxics produïts al citoplasma del bacteri, i se situa majoritàriament a la membrana plasmàtica. Els gens es localitzen al cromosoma o en elements genètics mòbils (**MGE**). N'hi ha fins a sis famílies diferents, totes presents a ESKAPE. La més rellevant és la tipus **RND** (per *resistance-no-dulation-division*), en gramnegatius, que connecta directament el citoplasma amb l'exterior travessant la membrana externa. Altres rellevants són la **MexAB-OprM** de *P. aeruginosa*, que confereix resistència a betalactàmics, aminoglicòsids i fluoroquinolones; o l'**AcrAB-TolC** de *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter*, que proporciona multiresistència, o les bombes **RND** AdeABC, AdeFGH i AdeIJK, que confereixen multiresistència a *Acinetobacter baumannii*.

7.7. IMPORTÀNCIA DE LA FORMACIÓ DE BIOFILMS EN LA INDUCCIÓ DE RESISTÈNCIES

Són comunitats bacterianes estructurades, enganxades a superfícies i embolcallades en una matriu extracel·lular. En aquestes estructures els bacteris mostren una tolerància més gran als antimicrobians, comparat amb les cèl·lules no adherides (planctòniques). Tenen un paper molt important en infeccions cròniques, com les causades per *P. aeruginosa* a les vies aèries en pacients amb fibrosi quística, o en pròtesis mèdiques infectades per *S. aureus* i *A. baumannii*. La reducció de la susceptibilitat en aquest cas és multifactorial:

- La restricció de la penetració de l'antibiòtic.
- La secreció d'enzims modificadors d'antibiòtics, DNA extracel·lular i altres molècules.
- L'acumulació de bacteriòfags filamentosos, que promouen la formació d'estructures cristal·lines.
- El canvi en l'activitat metabòlica.
- L'aparició de bacteris persistents.
- L'increment de l'expressió de les bombes d'eflux.
- L'increment de transferència horitzontal d'MGE o de les mutacions.
- La interacció entre diferents tipus d'espècies.

7.8. TOLERÀNCIA I PERSISTÈNCIA ENFRONT ELS ANTIBIÒTICS

La resistència als antibiòtics es caracteritza per ser hereditària o a través de mutacions, i per incrementar la CMI. En el cas de la tolerància, hi ha evidències que mostren que alguns ESKAPE poden sobreviure el tractament a través de la tolerància, és a dir, sobrevivint però mantenint la CMI. Això passa perquè hi ha un canvi metabòlic, aturant (o adormint) el creixement, fet que es reverteix quan cedeix l'exposició als antibiòtics. La tolerància pot esdevenir a través de mutacions, però també pot ser deguda a condicions ambientals estressants, limitació de nutrients, factors de l'hoste, temperatura o la mateixa exposició als antibiòtics. Per acabar-ho d'adobar, s'ha demostrat en MRSA que la tolerància antibiòtica pot facilitar la resistència.

Per un altre cantó, els bacteris persistents es troben amb facilitat als biofilms. No poden créixer en presència d'antibiòtics, però tampoc els eliminen.

7.9. SUPERVIVÈNCIA INTRACEL·LULAR

Alguns dels membres d'ESKAPE poden **sobreviure intracel·lularment**. *Klebsiella pneumoniae* i *Enterococcus faecalis* poden sobreviure en compartiments vacuolars dins dels macròfags alveolars i *Staphylococcus aureus* ho pot fer dins de fagòcits professionals (macròfags) o no professionals (cèl·lules epitelials, endotelials, mamàries, queratinòcits, osteoblasts i fibroblasts). D'aquesta manera es poden protegir dels antibiòtics que no penetren a les cèl·lules (els hidròfils).

7.10. INCIDÈNCIA DE RESISTÈNCIES PREOcupANTS A CATALUNYA

És per això que es fa un seguiment dels bacteris amb les resistències més preocupants, que inclouen membres d'ESKAPE, però també *Escherichia coli* i *Streptococcus pneumoniae*. El tema és preocupant, ja que, si bé s'ha vist una reducció notable a la resistència a la penicil·lina en *S. pneumoniae*, segurament a causa de l'increment de la vacunació, en tots els casos les taxes van pujant (taula 19).

Taula 19. Taxes de resistència dels bacteris més rellevants a Catalunya (ECDC-OMS, 2022).

Grup	Microorganisme i Resistència	% incidència a CAT
Gram –	<i>E. coli</i> R-fluoroquinolones: $25 \leq 50$ %	50 %
Gram –	<i>E. coli</i> R-Cefalosporines de 3a: $10 \leq 25$ %	25 %
Gram –	<i>E. coli</i> R-Carbapenems: < 1 %	1 %
Gram –	<i>K. pneumoniae</i> R-Cefalosporines 3a: $25 \leq 50$ %	50 %
Gram –	<i>K. pneumoniae</i> R-Carbapenems: $1 \leq 5$ %	5 %
Gram –	<i>P. aeruginosa</i> R-Carbapenems: $5 \leq 10$ %	10 %
Gram –	<i>Acinetobacter</i> R-Carbapenems: > 50 %	51 %
Gram +	<i>S. aureus</i> MRSA: $10 \leq 25$ %	25 %
Gram +	<i>S. pneumoniae</i> R-Penicil·lina: $10 \leq 25$ %	25 %
Gram +	<i>E. faecium</i> R-Vancomicina: $1 \leq 5$ %	5 %

8

Els espiroquetals

8.1. *TREPONEMA*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi, espiroquetal, helicoidal, mòbil.

Font. Antroponosi. Apareix a Europa el segle XV, provinent d'Amèrica.

Transmissió. Via sexual.

Prevenió. Sexe segur; no hi ha vacuna.

Patogènia (C). És un patogen **intracel·lular**. Té capacitat de sobreviure a l'interior de les cèl·lules de Langerhans i cèl·lules monocítiques, de manera que es pot disseminar sistèmicament.

Clínica. Es coneix com «la gran imitadora», ja que clínicament és difícil de distingir-la de moltes altres malalties!

***T. pallidum*. Sífilis. Primària: xancres luètics**, base indurada, indolora; pot generar limfadenopatia local. **Curació espontània** en 2-6 setmanes. **Secundària:** aparició de **sífilides**, lesions maculars, papulars, que afecten palmells de les mans i plantes dels peus; condilomes plans a les mucoses; adenopaties generalitzades. **Curació espontània** en 2-6 setmanes. **Terciària: entre un i deu anys després de la infecció primària.** Aparició de **gomes**, granulomes amb necrosi central, a qualsevol teixit, sobretot en pell i sistemes osteoarticular (destrucció de cartílags), cardiovascular (aneurisma de l'aorta) i SNC (retinitis, tabes dorsal, paràlisi general progressiva, meningoencefalitis amb atròfia i degeneració). **Sífilis congènita:** d'avortament a malformacions en diferents òrgans.

Diagnosi. Directa: PCR o observació de treponemes per microscòpia de camp fosc, especialment en xancres. **Indirecta:** serologia, **anticossos antitreponema**, positius sempre, malgrat tractament; **anticossos reagínics:** indicadors d'activitat, davallen amb el tractament i es positivitzen amb la reinfecció. Poden negativitzar a la fase de latència tardana, és a dir, entre la sífilis secundària i terciària.

Tractament. Penicil·lina, una sola dosi (penicil·lina benzatina IM); macròlids o tetraciclins en cas d'al·lèrgia. Compte amb l'ús de macròlids, atès que hi ha un increment de resistències, segurament a causa de la seva activitat bacteriostàtica, fet que no succeeix amb l'administració de penicil·lina. Efectes secundaris: **reacció de Jarisch-Herxheimer**, quadre sistèmic degut a l'efecte proinflamatori dels fragments d'espiroqueta.

Incidència. En creixement exponencial a Catalunya, sobretot entre el col·lectiu d'hommes que tenen sexe amb homes. El pian s'ha erradicat a Amèrica del Sud a força de campanyes d'administració de penicil·lina massives.

Treponemosis no venèries: *T. pallidum* ssp. *pertenue* i *endemicum*, i *T. carateum*, que causen el pian, el bejel i la pinta, respectivament, en zones tropicals. La transmissió és per contacte entre lesions i pell erosionada, sobretot entre infants.

Angina de Plaut-Vincent: gingivitis ulceronecròtica causada per una coinfecció entre *T. vincentii* i *Fusobacterium necrophorum*, en adults joves amb poca higiene bucal o immunodepressió.

8.2. BORRELIA BURGDORFERI

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, espiroquetal, helicoidal, mòbil.

Font. Zoonosi (mamífers i ocells).

Transmissió. Picada de **paparra de cos dur** (*Ixodes*) infectada.

Prevenció. De les picades (boscós), utilitzar collars antiparres per als gossos, profilaxi amb doxiciclina davant sospita.

Patogènia (C). Es considera un patògen *extracel·lular*, si bé té la capacitat de sobreviure a l'interior de les cèl·lules de Langerhans i cèl·lules monocítiques, de manera que es pot disseminar sistèmicament.

Clínica

Malaltia de Lyme. Estadi I (dies-setmanes): quadre gripal, *erythema migrans*, infiltrats locals de limfòcits (limfocitoma) al lòbul auricular (nens) o als mugrons (adults). **Estadi II** (setmanes-mesos): **neuroborreliosi** (meningitis limfocítica, neuritis), **carditis** (bloqueig atrioventricular). **Estadi III** (mesos-anys): **artritis**, habitualment al genoll, però pot afectar altres articulacions, **acrodermatitis atròfica**. Síntomes sistèmics mínims. Pot generar la síndrome post-Lyme, caracteritzada per fatiga crònica, dolor generalitzat i bradipsíquia.

Febre recurrent epidèmica, antroponosi causada per *B. recurrentis*, transmesa per **polls** (*Pediculus humanus*), vinculada a llocs amb acumulació de gent i poca higiene (presons, camps de refugiats). Mortalitat molt alta (70 %).

Febre recurrent endèmica, zoonosi (ratolins, llangardaixos, granotes) causada per diferents espècies de *Borrelia*, transmesa per **paparrs de cos tou** (*Ornithodoros*). Es veu en països tropicals. Mortalitat relativament baixa (<10 %).

Diagnosi. Indirecta: detecció d'anticossos en plasma per ELISA i confirmació per transferència Western, o amb LCR en cas de neuroborreliosi, corregit amb valors del plasma.

Tractament. Doxiciclina oral. Efectes secundaris: **reacció de Jarisch-Herxheimer**, quadre sistèmic degut a l'efecte proinflamatori dels fragments d'espiroqueta.

Incidència. Sobretot en països amb boscós humits. A Catalunya la incidència als boscós locals és mínima, però és rellevant al País Basc, Cantàbria i Astúries. Incidència important a França, Alemanya o els EUA.

8.3. *LEPTOSPIRA* (INTERROGANS, ICTOHAEMORRHAGIAE)

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, espiroquetal, helicoidal, mòbil.

Font. Zoonosi (mamífers amb infecció renal crònica). Molt important les **rates**, però també els **gossos**.

Transmissió. Contacte directe amb lesions cutànies, mucoses o fins i tot a través d'aerosols a partir d'aigua o terra amb orina infectada; es pot **transmetre verticalment**. En cas d'infecció durant l'embaràs pot causar avortaments, fins i tot en el període de convalescència.

Prevenció. Compte amb esports d'aigua en indrets naturals, grangers, treballadors de clavegueres. Sobretot cal anar ben calçat, amb botes. Els pics són a l'estiu i la tardor. S'associa amb episodis d'inundacions. No hi ha vacuna.

Patogènia (C). És un patogen *extracel·lular*, capaç de travessar la dermis mitjançant col·lagenases i proteases, pot traspasar directament la barrera endotelial per anar directament a la sang. La forma helicoidal li permet penetrar superfícies viscloses. Produeix diverses adhesines que li permeten adherir-se a diferents molècules de l'hoste (proteïnes del complement, trombina, fibrinogen o plasminogen), passa desapercebut per al sistema immunitari. També és capaç de travessar la barrera hematoencefàlica. Té tropisme per cèl·lules del ronyó, que pot infectar crònicament.

Clínica

Leptospirosi. Fase aguda (5-7 dies): febre, miàlgies, conjuntivitis, vòmits, diarrea, dolor abdominal, mal de cap, tos i faringitis. **Fase immune** (4-30 dies): hiperbilirrubinèmia, fallada renal, hemorràgia pulmonar o síndrome de distrès respiratori agut (SARS), meningitis, i també adenopaties o miocarditis i arrítmies cardíagues. **Síndrome de Weil**, o leptospirosi icterica: és la forma greu, que inclou icterícia, insuficiència renal, anèmia, alteració de la consciència i febre contínua, desenvolupant manifestacions hemorràgiques, com epistaxi, hemoptisi, petèquies, púrpura i equimosi, i pot progressar a hemorràgies subaracnoidees, suprarenals o digestives. Pot haver-hi trombocitopènia.

Diagnosi. Directa: PCR a sang, LCR o orina (és positiu durant molt temps). El cultiu és possible però difícil, i requereix molt temps. **Indirecta:** detecció d'anticossos en plasma per ELISA i confirmació per test de microaglutinació. La pionera en la diagnosi indirecta d'aquesta infecció fou la Dra. Berthe Kolochine-Erber (figura 52).

Tractament. Doxiciclina oral o azitromicina (cas lleu) o penicil·lina, doxiciclina o ceftriaxona endovenosa (cas greu). Efectes secundaris: **reacció de Jarisch-Herxheimer**, quadre sistèmic degut a l'efecte proinflamatori dels fragments d'espiroqueta.

Incidència. No hi ha gaires casos a Catalunya, però és una infecció a tenir en compte en pacients amb activitats de risc.



Figura 52. Berthe Kolochine-Erber (1890-1968) fou una bacteriòloga que, entre altres projectes, va crear el 1934 la tècnica d'aglutinació al sèrum dels pacients per identificar les infeccions per *Leptospira*, i va generar un programa de referència per al control d'aquesta malaltia. Fotografia cedida per CCØ Paris Musées: Musée de la Libération de Paris / Musée du Général Leclerc / Musée Jean Moulin, sota llicència Creative Commons 0.

Bacteris anaerobis no espiroquetals

Els bacteris anaerobis, els pioners, van tenir moltes dificultats per adaptar-se a la revolució oxidativa, fa uns 2.100-2.400 Ga. Es van haver de recloure en nínxols on no hi hagués oxigen, bàsicament en indrets on altres bacteris el consumien. Aquesta fou la seva oportunitat.

Quin és el seu nínxol al cos humà? És molt reduït. Tots els nostres teixits estan molt ben oxigenats (si no es produiria la mort cel·lular, o sigui, la necrosi dels teixits). De manera natural aquestes condicions anòxiques només es poden veure a la boca, en llocs on hi ha gran consum d'oxigen, com a la juntura **entre la geniva i les dents**, on es genera la tosca dentària. Per un altre cantó, el gran nínxol és al **còlon**, amb el bol fecal, on hi ha una gran quantitat de nutrients i no hi ha oxigenació (figura 53), com als teixits, de manera que és al còlon on hi ha la gran proliferació de bacteris anaerobis. Aquesta proliferació fa que s'exhaureixin els nutrients que podrien aprofitar altres bacteris anaerobis facultatius, microaeròfils o aerobis, que tindrien capacitat per cau-

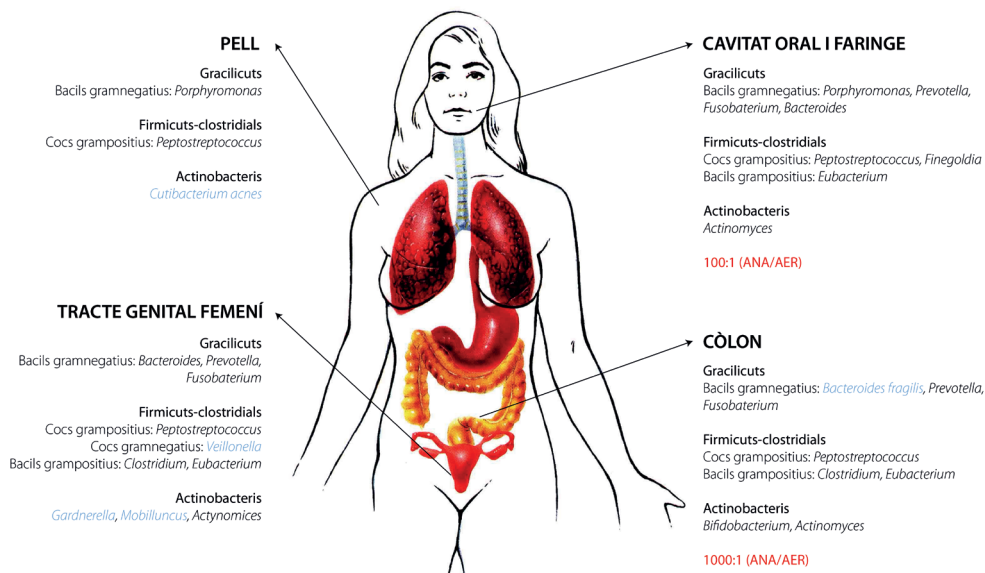


Figura 53. Origen de bacteris anaerobis vinculats a infeccions. En blau els més rellevants.

sar dany a la mucosa intestinal, tot i que aquests se situen necessàriament a la superfície del bol fecal.

En general, la transmissió és **fecal-oral**, de manera que en realitat podem trobar tots aquests bacteris anaerobis a la boca, còlon i vagina, fins i tot a la pell, si hi ha oportunitat de contacte orofecal. Però cal entendre que l'ambient a la boca i al còlon és diferent. Només cal veure la proporció entre bacteris anaerobis/aerobis per entendre que cada bacteri s'ha anat especialitzant en un nínxol.

Una altra cosa és la gran quantitat de processos infecciosos que causen. Ara els repassarem:

Taula 20. Els gracilicuts anaerobis: font, tipus de patògen i patogènia.

	FONT	PATOGEN	PATOGÈNIA
<i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i>	A,Z	INTRA	C
<i>Chlamydia trachomatis</i>	A	INTRA	C
Clamídia			
<i>Akkermansia</i>	A,Z	EXTRA	B
Verrucomicrobis			
Planctobacteris			
<i>Prevotella</i>	A,Z	EXTRA	B
<i>Bacteroides</i>	A,Z	EXTRA	B
Bacteroidets			
<i>Leptospira</i>	Z	INTRA	C
<i>Borrelia</i>	Z	EXTRA	C
<i>Treponema</i>	A	INTRA	C
Espiroquetes			
<i>Leptotrichia</i>	A,Z	EXTRA	B
<i>Streptobacillus</i>	A,Z	EXTRA	B
<i>Fusobacterium</i>	A,Z	EXTRA	B
Fusobacteris			

Taula 21. Els firmicuts anaerobis (clostridials): font, tipus de patogen i patogènia.

	FONT	PATOGEN	PATOGÈNIA
<i>C. perfringens</i>	A,Z	EXTRA	A,B
<i>C. tetani</i> , <i>C. botulinum</i>	A,Z	EXTRA	A
Clostridiàcies			
<i>Clostridioides difficile</i>	A,Z	EXTRA	B
<i>Peptostreptococcus</i>	A	EXTRA	B
Peptoestreptococcàcies			
<i>Faecalibacterium</i>	A	EXTRA	B
<i>Ruminococcus</i>	A	EXTRA	B
Ruminococcàcies			
Lacnoespiràcies	A	EXTRA	B
<i>Veillonella</i>	A	EXTRA	B
Veillonellals			
Clostridials			

9.1. GRACILICUTS: PORPHYROMONAS, PREVOTELLA, FUSOBACTERIS I BACTEROIDES; FIRMICUTS NO-CLOSTRIDIUM: PEPTOSTREPTOCOCCUS, FINEGOLDIA, EUBACTERIUM I VEILLONELLA

Taxonomia. Gracilicuts: bacils gramnegatius, mòbils o immòbils. Firmicuts: cocs grampositius: *Peptostreptococcus*, *Finegoldia*; bacils grampositius: *Eubacterium*; cocs gramnegatius: *Veillonella*.

Font. Antroponosi-zoonosi, microbiota orofaríngia, còlon, vagina, pell.

Transmissió. 5F (per food, fingers, fluids, fòmits, femta).

Prevenió. Díficil, control en higiene bucal, neteja de mans, aigua i aliments, vectors com les mosques, femtes d'animals domèstics i salvatges, pràctiques sexuals. En la **cirurgia colorectal** cal preparar el còlon amb catàrtics, ènemes i antibiòtic profilàctic com el **metronidazole entre 18 i 24 h abans de la intervenció, en dosi unitària**. En cas d'urgència s'ha d'administrar 1 h abans del procediment, de manera parenteral. D'aquesta manera s'eviten sèpsies, metàstasis sèptiques i disseminació local de la infecció al voltant de la intervenció quirúrgica.

Patogènia (B). Les infeccions per anaerobis impliquen la pèrdua de vascularització del teixit afectat, fet que s'afavoreix moltes vegades amb la presència de **bacteris aerobis**, que consumeixen l'oxigen local. Hi ha d'haver **factors afavoridors** com la **diabetis**, les **tumoracions**, **diverticulosis**, i sobretot cal tenir cura amb les **intervencions quirúrgiques**, que poden deixar teixits desvitalitzats, o en el cas de tenir **ferides traumàtiques** que generin zones de necrosi. Si bé alguns d'aquests bacteris poden generar enzims destructors de teixits (invasines) el principal problema es troba en els **bacteris gramnegatius** que tenen la membrana extracel·lular amb **LPS**, anomenada genèricament *endotoxina*, que té una activitat proinflamatòria molt important. *B. fragilis* destaca per la formació d'una **càpsula** que dificulta fagocitar-lo, i **pot causar abscessos sense necessitat de bacteris aerobis**. Normalment, les infeccions per bacteris anaerobis evolucionen envers la formació d'un **flegmó** i posteriorment un **abscess**, i en cas de sèpsia **no solen causar quadres de coagulació intravascular disseminada (CID)**, llevat del cas d'infecció per *B. fragilis* o faringitis per *Fusobacterium*.

Clínica. *B. fragilis* destaca per causar fins el **90 % de les infeccions d'origen intraabdominal**, i causa una gran mortalitat especialment en gent gran i en pacients amb càncer.

Processos causats per **infeccions mixtes**, amb diversos bacteris anaerobis o aerobis:

Abscessos cerebrals, dentals, intraabdominals, hepàtics, de trompa de Fal·lopi (no gonocòccica), de parametri i pulmonars, **angina de Ludwig** o flegmó gangrenós del sòl de la boca (complicació d'una litiasi de glàndula submandibular), angina de Plaut-Vincent (en combinació amb *T. vincentii*), **cel·lulitis**, **pneumònia aspirativa**, infecció de les glàndules de Bartholin i de Skene; **otitis crònica** mitjana, **sinusitis crònica**, **úlceres de decúbit**, **endometritis**, **empiema** epidural i subdural, **osteomieli**tis mandibular, **gingivitis** necrosant, mucositis necrosant, **peritonitis** pelviana, peritonitis, **periodontitis**, **tromboflebitis** sèptica.

Vaginosi bacteriana. Causada per *Veillonella*.

Febre per mossegada de rata o febre de Haverhill: *Streptobacillus moniliformis*, un fusobacteri que ha evolucionat a la microaerofília. La infecció és per la mossegada, manipulació o ingestió d'aigua o aliments infectats pel contacte de rates. Es manifesta per febre i una erupció cutània amb vesícules hemorràgiques localitzades inicialment en mans i peus.

Diagnosi. **Sospita clínica** en infeccions properes a mucoses que tenen microbiota anaeròbia, isquèmia, tumor, trauma penetrant, cos estrany, gangrena que impliqui pell, teixit subcutani, fàscia i múscul. Pus o infecció amb olor fètida, abscess, gas als teixits, tromboflebitis sèptica, tractament que no respon amb antibiòtics sense activitat contra bacteris anaerobis.

Cal obtenir una bona mostra per cultivar, **una punció-aspiració**, per **evitar la contaminació** amb microbiota habitual i traslladar-la amb un **medi de transport amb atmosfera anòxica**. Cal fer una **tinció de Gram** per avaluar la presència d'una població mixta. Un bon indicador és la **discordança entre la tinció de Gram i el cultiu en medi anòxic**, que indicaria una població mixta aeròbia-anaeròbia.

Tractament. Primer de tot cal drenar l'abscess: **ubi pus, ibi evacua** o desbridat el teixit necròtic, desvitalitzat, i extreure els cossos estranys.

Atès que el cultiu anòxic triga a fer-se positiu, cal instaurar el tractament antibiòtic empíricament **segons la localització de la infecció**:

Infeccions orofaríngies i abscessos pulmonars: atès que poden no respondre al tractament amb penicil·lina cal tractar-les amb **clindamicina** o un betalactàmic més un inhibidor de betalactamases, com per exemple **amoxicil·lina-clavulànic**. En cas d'al·lèrgia a penicil·lina es pot administrar clindamicina o **metronidazole**.

Infeccions gastrointestinals o pelvianes femenines: cal sospitar d'una infecció per *B. fragilis*, que té un alt grau de resistència contra la clindamicina; per tant cal donar **metronidazole**, que també evita la potencialitat de causar colitis pseudomembranosa de la clindamicina. Com que la infecció pot estar acompanyada per un enterobacteri, com *Escherichia coli*, una alternativa és donar un betalactàmic més un inhibidor de betalactamases, com **amoxicil·lina-clavulànic**, tigeclina (tetraciclina) o moxifloxacina.

Incidència. És molt elevada a causa de l'amplia gamma de processos clínics que poden causar, les intervencions quirúrgiques, els traumatismes, la creixent edat de la nostra població, el nombre important de pacients amb càncer o immunodeprimits, amb diabetis, amb úlceres de decúbit... És un tipus d'infecció que sempre cal tenir en compte!

9.2. ACTINOBACTERIS

Taula 22. Els actinobacteris anaerobis: font, tipus de patògen i patogènia.

	FONT	PATÒGEN	PATOGÈNIA
<i>Micrococcus, Rothia</i>	A	EXTRA	B
<i>Mobiluncus</i>	A	EXTRA	B
<i>Actinomyces</i>	A	INTRA	B
Actinomicetals			
<i>Gardnerella</i>	A	EXTRA	B
Bifidobacterials			

9.2.1. Bifidobacteris

Gardnerella vaginalis, classificada anteriorment com a *Haemophilus*, *Corynebacterium* o *Lactobacillus*, és un actinobacteri però amb la paret de peptidoglican molt fina, fet que sovint fa que es visualitzi com un bacil pleomorf gramnegatiu.

S'associa a la inducció de vaginitis bacterianes, i desplaça *Lactobacillus*.

Tractament de les vaginitis bacterianes: metronidazole oral o en crema local. També clindamicina local amb crema.

9.2.2. *Actinomyces israelii*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi, actinobacteri, forma pseudomicelar, immòbil.

Font. Antroponosí. Formen part de la microbiota orofaríngia, intestinal i vaginal.

Transmissió. Contacte amb persona colonitzada. Hi ha poca evidència.

Prevenció. Difícil, mesures higièniques normals, protecció en la pràctica sexual.

Patogènia (B). És un patògen intracel·lular que es desenvolupa gràcies a la pèrdua de vascularització del teixit afectat, fet que s'afavoreix moltes vegades per la presència de **bacteris aerobis**, que consumeixen l'oxigen local. Hi ha d'haver **factors afavoridors** com la **diabetis**, les **tumoracions**, **diverticulosis**, i sobretot cal tenir cura amb les **intervencions quirúrgiques**, que poden deixar teixits desvitalitzats, o en el cas de tenir **ferides traumàtiques**, que generin zones de necrosi.

Clínica. Fan **actinomicosi**, una lesió caracteritzada per una àrea indurada de **curs crònic, no dolorosa**, amb petits abscessos que es comuniquen embolcallats per un teixit granulomatós. Les lesions tendeixen a formar **fístules** que comuniquen amb la pell i drenen un producte purulent. La infecció s'expansiona a teixits contigus i **rarament genera una disseminació hematògena**. Les actinomicosis solen generar les formes següents:

Cervicofacial: com a conseqüència d'una malaltia periodontal. Se sol associar al mal hàbit de furgar insistentment les dents amb un escuradent o una tija d'una gramínia.

Toràcica: afectació pulmonar com a conseqüència de l'aspiració de secrecions orals.

Abdominal: com a conseqüència de la disrupció de la mucosa intestinal, per la presència d'un diverticle, una apendicitis o un trauma.

Uterina: forma pelviana sovint relacionada amb la presència d'un dispositiu intrauterí (DIU).

Diagnosi. En drenar o en punccionar el producte té un aspecte de «grànuls de sofre» a causa del seu aspecte groc intens. En la tinció de Gram es poden observar els pseudomicelis. A l'hora de cultivar s'ha de tenir cura de transportar-lo en un medi anòxic.

Tractament. Dosis altes de **penicil·lina G** (3-5 milions d'unitats per via endovenosa cada 6 h). Al cap de 2-6 setmanes es pot substituir per penicil·lina V, 1 g cada 4 h. En cas d'al·lèrgia es pot pautar doxiciclina 100 mg/12 h, clindamicina o eritromicina. En l'afectació pelviana cal retirar el DIU, i sempre cal pensar a drenar la lesió: **ubi pus, ibi evacua**. A causa de la fistulització moltes vegades cal fer una cirurgia extensiva repetitiva.

Incidència. Sol afectar homes adults entre 40-60 anys. El 1970 era d'1/300.000, però ha davallat amb l'ús de profilaxi antibiòtica en cirurgia dental. Rarament en infants.

9.2.3. *Mobiluncus*

Es pot associar a vaginitis bacteriana, desplaçant *Lactobacillus*.

10.1. *CLOSTRIDIUM BOTULINUM*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi, clostridial, bacil, mòbil, fa endòspores.

Font. Antroponosi-zoonosi. Creix en anaerobiosi (intestí) i produeix espores en ambients òxics. Les espores estan distribuïdes a bastament pel sòl, aigües dolces i salades.

Transmissió. Conserves d'aliments casolanes mal preparades i especialment poc àcides (pH > 4,5). Pot produir toxina de tipus E a temperatures baixes (fins a 3 °C), per exemple, en peix fumat envasat al buit. És a dir, si l'aliment està contaminat, **la refrigeració no protegeix**. Conserves de vegetals (menys el tomàquet), peix, fruita i condiments, però també vedella, productes lactis, porc o pollastre. S'han observat brots en restaurants a partir de menjars no envasats: patates al forn embolicades amb paper d'alumini o allioli.

Prevenió. Elaborar bé les conserves casolanes, en medi àcid, materials desinfectats i amb tractament tèrmic suficientment perllongat, millor amb olla a pressió.¹

Patogènia (A). *C. botulinum* elabora vuit tipus de **neurotoxines**, cinc de les quals afecten els humans. És una toxina neurotòxica, similar a la tetànica, que **impedeix l'alliberament d'acetilcolina**, i ocasiona **paràlisi flàccida, fallida parasimpàtica** i aturada cardiorespiratòria. Són resistent a la degradació per l'àcid gàstric i enzims proteolítics. La toxina híbrida F/A és el tòxic més potent que es coneix. La toxina tipus A és la que es fa servir en tractaments mèdics, i estèticament, per corregir distonies focals, estrabisme, incontinència urinària en paraplàgics, hiperhidrosi o sialorrea (figura 54).

Clínica

Neuroparàlisi: els símptomes o signes comuns són: boca seca, visió doble, parpelles caigudes, discurs confús. Es perd el reflex pupil·lar. Els símptomes neurals es caracteritzen per ser bilaterals i simètrics. Comencen pels parells cranials i segueix una debilitat i paràlisi descendents. **Complicacions majors:** fallada respiratòria causada per una paràlisi diafragmàtica; infeccions pulmonars per aspiració. Es pot ocasionar a partir de neurotoxina preformada, o per formació *in vivo*.

Botulisme alimentari: toxina preformada. Comença a les 18-36 h després de la ingesta (marge entre 4 h i 8 dies). Abans dels símptomes neurològics se solen experimentar nàusees, vòmits, rampes abdominals i diarrea. Toxina formada *in situ*, sobretot

1. <http://hdl.handle.net/11351/2776>

en nens de menys de dotze mesos (compte amb la **mel** contaminada per espores!) quan ingereixen les espores i la toxina es genera a l'intestí.

Botulisme per ferida: hi ha la simptomatologia neurològica sense la gastrointestinal. Hi ha una història prèvia de traumatisme o injecció de drogues durant les dues setmanes prèvies.

Diagnosi. La **sospita clínica.** Es pot confondre amb una síndrome de Guillain-Barré, poliomielitis, embòlia cerebral, miastènia gravis, paràlisi per picada de paparra, per la neurotoxina produïda a la glàndula salival. La **detecció de la toxina** és complexa, requereix la inoculació del sèrum o femta del pacient en ratolins per valorar la inducció de paràlisi.

Tractament. Administració de sèrum de cavall hiperimmunitzat. Suport vital.

Incidència. 110 casos/any als EUA.

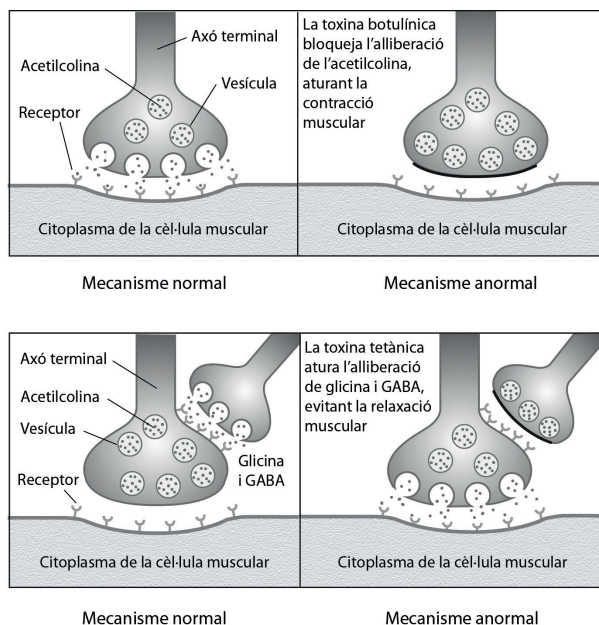


Figura 54. Mecanisme patològic del botulisme, comparat amb el del tètanus (Pere Lluís León Celma, 2026).

10.2. *CLOSTRIDIUM TETANI*

Taxonomia. Grampositiu, clostridial, anaerobi, bacil, mòbil, fa endòspores.

Font. Antroponosi-zoonosi. Creix en anaerobiosi (intestí) i produeix espores en ambients òxics. Les espores estan distribuïdes a bastament pel sòl, aigües dolces i salades.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Difícil, neteja de mans, aigua i aliments, vectors com les mosques, femtes d'animals domèstics i salvatges, pràctiques sexuals. **Vacunació amb toxoide tetànic.**

Patogènia (A). Produeix la **tetanospasmia**, que es fixa irreversiblement als receptors de les membranes presinàptiques de les neurones motores i migra pel sistema de transport axònic, i arriba al sistema nerviós central. D'aquesta manera es bloca l'alliberació d'inhibidors de la transmissió neuronal, i això causa una **estimulació general per l'acetilcolina** i una **tonicitat espàstica generalitzada**. Provoca una **hiperreflexia, espasmes musculars i paràlisi espàstica**. Els pacients amb cremades, lesions quirúrgiques o història d'ús de drogues per via parenteral són especialment susceptibles. També es pot desenvolupar després del part a l'úter (**tètanus maternal**) o al melic dels nounats (**tètanus neonatal**). La diabetis mellitus i la immunodepressió poden ser factors de risc.

Clínica. Tètanus (trisme). Es caracteritza per rigidesa de la mandíbula o **trismus** (més freqüent), «somriure sardònic», dificultat per empassar, inquietud, irritabilitat, rigidesa de coll, braços o cames, esquena arquejada (**opistònon**), mal de cap, mal de coll, espasmes tòncics. Aquests espasmes poden interferir amb la respiració i causar cianosi o asfíxia fatal. La fallada respiratòria és la principal causa de mort. El tètanus local és possible, i provoca una espasticitat dels músculs al voltant d'una ferida, que pot durar setmanes.

Diagnosi. Clínica. Només un 30 % dels pacient amb tètanus tenen un cultiu positiu. Es pot confondre amb una meningoencefalitis, però la tríada *sensibilitat intacta, LCR normal* i *espasmes musculars* ho suggereix clarament.

Tractament. Suport vital, desbridament de la lesió, **antitoxina tetànica**, benzodiazepines pels espasmes musculars, **metronidazole** o penicil·lina G.

Incidència. Es considera que causa uns 200.000 morts anualment, i afecta sobretot nounats i infants. Afortunadament la incidència a Catalunya ha anat davallant en els últims quaranta anys (figura 55).

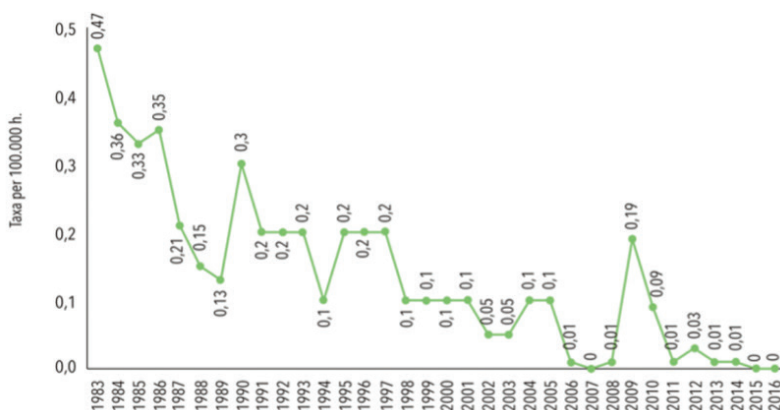


Figura 55. Incidència del tètanus a Catalunya, en franca davallada gràcies al programa de vacunació (ASPCAT).

10.2. *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi, clostridial, bacil, immòbil, fa endòspores (poc freqüent), encapsulat.

Font. Antroponosi-zoonosi. Creix en anaerobiosi (intestí) i produeix espores en ambients òxics. Les espores estan distribuïdes a bastament pel sòl, aigües dolces i salades.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Difícil, neteja de mans, aigua i aliments, vectors com les mosques, femtes d'animals domèstics i salvatges, pràctiques sexuals. **És un dels tres indicadors de contaminació fecal de les aigües.**

Patogènia. (A, B). En la **gangrena gasosa** (B) el clostridi provoca destrucció per l'alliberació d'exoenzims que ataquen components dels teixits animals: **fosfolipases**, **hemolisines**, **col·lagenases**, **proteases**, que provoquen la **putrefacció del teixit**, acompanyada de la **producció de gas**, sempre que hi hagi una ferida o mala circulació (diabetis) que permeti l'anaerobiosi. Poden produir una **enterotoxina** (A) amb un mecanisme d'acció que combina l'acció colinèrgica i una acció similar a la toxina del còlera, que activa la secreció d'ions clorur al lumen. El quadre de **toxiinfecció alimentària** requereix **una alta dosi infectiva** ($>10^8$ bacteris productors d'enterotoxina)

Clínica. **Gangrena gasosa:** infecció de teixits tous que inclou cel·lulitis, miositis i mionecrosi. Usualment després d'un trauma. La simptomatologia es caracteritza per l'edema, dolor, gas i crepitació, molt mala olor, coloració intensa local, progressió a xoc, fallada renal i mort (40-100 %). L'origen pot ser una **infecció exògena**, en ferides traumàtiques amb isquèmia, cos estrany, gran lesió muscular o retard en el tractament; o **endògena**, en cas de cirurgia, peu diabètic o insuficiència vascular. Té una progressió molt ràpida, en hores o dies després de la ferida, especialment quan hi ha teixits desvascularitzats. **Intoxicació alimentària:** per ingesta d'aliments contaminats, sobretot en menjar que ha estat cuitat i deixat a temperatura ambient. És habitual en establiments comercials, rarament a casa. Sol generar una diarrea aquosa amb rampes abdominals, sense vòmits ni febre, que s'autoresol en 24 h. Pot formar part d'**infeccions mixtes** amb aerobis/anaerobis.

Diagnosi. Gangrena gasosa: inspecció (**lesió crepitant!**), olor, tinció de Gram confirmada per cultiu anòxic. Detecció de la toxina en femta (fet rarament).

Tractament. **Gangrena gasosa:** cal tenir en compte el **mètode Trueta** o del guariment tancat de les ferides, en el tractament de les ferides traumàtiques (per accidents i sobretot per accions militars), **abans de l'era antibiòtica** (figura 56). Es basa en el desbridament de la lesió, traient tot el teixit necròtic, i posteriorment immobilitzant el membre afectat juntament amb dos segments contigus de l'extremitat i tapant-la completament amb un embenat de guix. D'aquesta manera el guix va fent el drenatge continu de la ferida (canviant de color i fent una fortor impressionant). D'aquesta manera s'evitava l'amputació de l'extremitat. Actualment, el desbridament s'acompanya de l'administració de **penicil·lina G** i de vegades la utilització de cambres hiperbàriques. **Intoxicació alimentària:** tractament de suport, no calen antibiòtics.

Incidència. Fins a **mil casos a l'any als EUA** de gangrena. Era una ferida molt important en conflictes bèl·lics, que implicava l'amputació de moltes extremitats. Causa el **5 % dels brots per enteritis**, 10 % dels malalts i 4 % d'hospitalitzacions als EUA.



Figura 56. Josep Trueta i Raspall (1897-1977), creador del mètode Trueta, a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Pintura amb la toga de la Universitat d'Oxford (A) i operant amb el Dr. Corachan. Aquest mètode va evitar moltíssimes amputacions i morts en soldats a la Guerra Civil, la Segona Guerra Mundial, i la del Vietnam. A la Guerra de Corea no es va aplicar, i va ser un desastre. Reproduccions amb permís de la Biblioteca de Catalunya i el Museu de la Història de la Medicina de Catalunya.

10.4. *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi, peptoestreptococcal, bacil, mòbil, fa endòspores.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota intestinal

Transmissió. 5F.

Prevenció. Evitar l'eliminació de la microbiota intestinal habitual. **Evitar l'ús perllongat d'antibiòtics anaerobicides**, especialment els betalactàmics, en particular les cefalosporines de 3a generació, l'ampicil·lina/amoxicil·lina, la clindamicina i les fluoroquinolones. Hi ha certs fàrmacs antineoplàstics que també l'afavoreixen. El metronidazole l'elimina.

Patògenia (B). **Toxina A** (citotoxina) i **B** (enterotoxina), provoquen **necrosi hemorràgica**. L'efecte més important és al còlon, on pot generar pseudomembranes. La formació d'endòspores li permet de mantenir-se durant mesos en el medi hospitalari. *C. difficile* forma part de la microbiota intestinal habitual en un 3-8 % d'adults sans, i fins en un **20 % d'adults hospitalitzats** (més els que estan en ingrés de llarga duració); també en un 15-70 % de nounats.

Clínica. La diarrea per *C. difficile* s'inicia típicament als 5-10 dies després d'iniciar el tractament amb antibiòtics, tot i que la forquilla és àmplia (1 h a 2 mesos després).

Habitualment és aquosa i de vegades sanguinolenta. El dolor abdominal és habitual però no hi ha ni nàusees ni vòmits. **El factor de risc més important és l'edat (més de 65 anys).**

Pot generar **colitis pseudomembranosa**, una colitis fulminant, amb malestar general, dolor abdominal, que pot generar una perforació intestinal i peritonitis.

Diagnosi. Fem un test d'antigen en femta, per detectar la glutamat-deshidrogenasa (GDH) i les toxines A i B. En cas de detectar GDH, i no les toxines, fem una PCR per detectar les toxines (més sensible). El cas és que la GDH ens serveix per fer un primer cribratge; ara bé, hi pot haver **colonitzacions per *C. difficile* no toxigen**, aproximadament un 30 %.

Tractament. Vancomicina oral, i en cas de **recaiguda** es dona **fidaxomicina (macròlid d'espectre reduït)**. En multireincidentes o casos severes es pot proposar un **trasplantament de microbiota fecal (TMF)**. L'FDA dels EUA va aprovar (2024) l'administració de TMF per via oral en comprimits liofilitzats.

Incidència. 3.700 morts anuals a la UE; uns 4,1/10.000 dies-pacient hospitalitzat; uns 124.000 casos/any a la UE.

11 Proteobacteris

Taula 23. Els gracilicuts aerotolerants. Els proteobacteris: font, tipus de patògen i patogènia. La línia discontinua marca la frontera de la mobilitat. Hi ha excepcions marcades amb **nm** (no mòbil) i **m** (mòbil). MacC: agar MacConkey; Lact.: fermentació de lactosa; Resp.: tolerància a l'oxigen; Form.: forma; Ox.: test de l'oxidasa; Cat.: test de la catalasa.

		Taxonomia									
		Font	Patogen	Patogènia	MacC	Lact.	Resp.	Form	Mòbil	Ox.	Cat.
Rickettsials	<i>Rickettsia</i>	A,Z	INTRA	A			Aer	Pleo			
	<i>Brucella</i>	Z	INTRA	A			Aer	CocB			
Rizobials	<i>Bartonella</i>	A,Z	INTRA	A			Aer	Bacil			
Alfa											
Neisserals	<i>Kingella</i>	A	EXTRA	B			AnaF	Bacil			
	<i>Eikenella</i>	A	EXTRA	B			AnaF	Bacil			
	<i>Neisseria sapròfites</i>	A	EXTRA	B			Aer	Diplo			
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	A	EXTRA	C			Aer	Diplo			
	<i>Neisseria meningitidis</i>	A	EXTRA	A			Aer	Diplo			
	<i>Bordetella pertussis</i>	A	EXTRA	A			Aer	CocB			
Burkholderials	<i>Alcaligenes</i>	S	EXTRA	B			Aer	Bacil			
	<i>Achromobacter</i>	S	EXTRA	B			Aer	Bacil			
	<i>Burkholderia</i>	S	EXTRA	B			Aer	Bacil			
Beta											
Legionel·hals	<i>Coxiella</i>	Z	INTRA	B			Aer	Bacil			
	<i>Legionella</i>	S	INTRA	B			Aer	Bacil			
	<i>Aggregatibacter</i>	A	EXTRA	C			AnaF	Bacil			
Pasteurel·hals	<i>Haemophilus</i>	A	EXTRA	B			mAer	CocB			
	<i>Pasteurella</i>	Z	EXTRA	B			Aer	CocB			
Cardiobacterals	<i>Cardiobacterium</i>	A	EXTRA	B			mAer	Pleo			
	<i>Moraxella</i>	A	EXTRA	B			Aer	Diplo			
	<i>Acinetobacter</i>	S	EXTRA	B			Aer	CocB			
Pseudomonadals	<i>Pseudomonas</i>	S	EXTRA	B			AerF	Bacil			
Xanthomonadals	<i>Stenotrophomonas</i>	S	EXTRA	B			AerF	Bacil			
	<i>Vibrio no-cholerae</i>	Z	EXTRA	B			AnaF	Coma			
Vibrionals	<i>Vibrio cholerae</i>	A,Z	EXTRA	A			AnaF	Coma			
Aeromonadals	<i>Aeromonas</i>	Z	EXTRA	B			AnaF	Bacil			
	<i>Yersinia pestis</i>	Z	INTRA	A			AnaF	Bacil			
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Z	INTRA	C			AnaF	Bacil			
	<i>Salmonella no-Typhi</i>	A,Z	INTRA	C			AnaF	Bacil			
	<i>Shigella, Salmonella Typhi</i>	A	INTRA	C			AnaF	Bacil			
	<i>Escherichia coli</i>	A,Z	EXTRA	A,B,C			AnaF	Bacil			
	<i>Proteus, Providencia, Morganella</i>	A,Z	EXTRA	B			AnaF	Bacil			
	<i>Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter</i>	A,Z	EXTRA	B			AnaF	Bacil			
Gamma											
	<i>Helicobacter pylori</i>	A	INTRA	C			mAer	Espir			
Campilobacterals	<i>Campylobacter</i>	A,Z	INTRA	C			mAer	Espir			
Epsilon											

11.1. EPSILONPROTEOBACTERIS. CAMPILOBACTERIS

11.1.1. *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. faecalis*

Taxonomia. Gramnegatiu, microaeròfil, campilobacterial, espiril·lar.

Font. Zoonosi, antroponosi. *C. jejuni* forma part de la **microbiota intestinal dels pollastres**, prevalença en carn de pollastre entre un 30-40 % a Catalunya.

Transmissió. Consum de carn de pollastre, tot i que s'ha vinculat a altres productes alimentaris amb aigua contaminada o contacte interhumà; **5F**.

Prevenció. Vigilància del processament de carn de pollastre, coure-la bé.

Patogènia (C). Patogen **intracel·lular**. Es vincula a la mobilitat, que juntament amb la forma espiril·lar permet penetrar la capa de moc de la mucosa intestinal.

Clínica. Sol generar una gastroenteritis autolimitada, aquosa, de vegades hemorràgica. Rarament pot causar una artritis reactiva i altres malalties autoimmunitàries (patogènia de tipus C, recordeu!), una **síndrome de Guillain-Barré**, causada per la reacció creuada amb gangliòsids humans o una **síndrome de Reiter** (artritis, uretritis i conjuntivitis, potser gastroenteritis/infecció genitourinària). La infecció extraintestinal, rara, sol ser causada per *C. fetus* (endocarditis, meningitis, artritis sèptica), sobretot en immunodeprimits.

Diagnosi. Cultiu de femta en agar *Campylobacter*. Cal incubar-lo a 42 °C en atmosfera microaeròfila.

Tractament. Moltes infeccions s'autoresolen. El tractament en cas de gravetat es fa amb azitromicina. Es pot provar la ciprofloxacina un cop sabut l'antibiograma, atès que la resistència a fluoroquinolones està augmentant.

Incidència. Primera causa de malaltia de transmissió alimentària a Catalunya. Sobretot per *C. jejunii*. Pot causar una síndrome de Guillain-Barré en 1/2.000 casos.

Taula 24. Bacteris causants d'enteritis a Catalunya. Casos 2016-2017 (Ciruela *et al.*, 2022).

Enteritis		10.153	%
<i>Campylobacter</i>	1	5.334	52,5
<i>Salmonella</i> no-Typhi	2	1.630	16,1
<i>Shigella</i>	3	138	1,4
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigènica	4	71	0,7
<i>Yersinia enterocolitica</i>	5	68	0,7
Rotavirus	1	1.547	15,2
Adenovirus	2	638	6,3
<i>Giardia lamblia</i>	1	664	6,5
<i>Cryptosporidium</i>	2	63	0,6

11.1.2. *Helicobacter pylori*

Taxonomia. Gramnegatiu, microaeròfil, campilobacterial, espiril·lar.

Font. Antropososi. Forma part de la microbiota gàstrica.

Transmissió. 5F.

Prevenió. Difícil, neteja de mans, aigua i aliments, vectors com les mosques, pràctiques sexuals.

Patogènia (C). Patogen **intracel·lular**. *H. pylori* produeix amoníac a l'estómac, i li permet sobreviure l'ambient àcid. La forma i la mobilitat li permeten també penetrar el moc que protegeix la mucosa, acompanyat de citotoxines, proteases i lipases. Destaca la secreció de la proteïna CagA, que forma part del sistema de secreció tipus IV (T4SS) i que li permet modular la resposta innata i adaptativa de l'hoste. *H. pylori* estimula la resposta Th1 sense ser contrarestada per la presència de Treg, fet que ocasiona les **úlceres** i promou l'evolució envers **adenocarcinoma** del cos gàstric i antre (figura 57). També pot associar-se a limfoma gàstric o del MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*).

Clínica. La majoria de pacients infectats no tenen simptomatologia. Pot causar una gastritis, **úlceres** gàstrica i duodenal. La gent infectada té un increment de probabilitat de $\times 3$ a $\times 6$ de desenvolupar **càncer gàstric**.

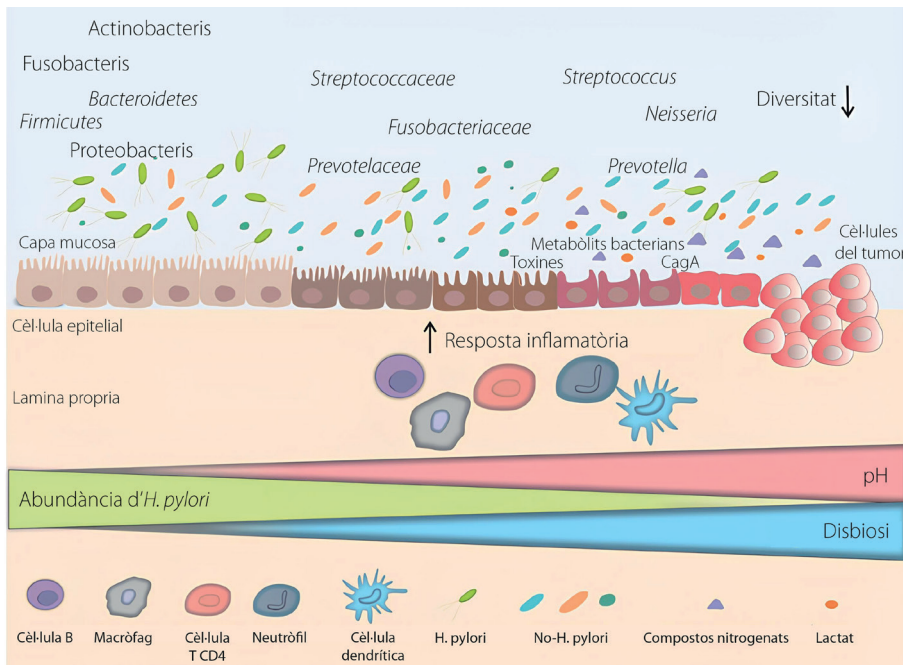


Figura 57. Carcinogènesi causada per la destrucció de cèl·lules parietals amb la infecció per *H. pylori*, increment del pH i disbiosi (Fakharian, 2022).

Diagnosi. Detecció d'antigen en femta. Amb una sensibilitat i especificitat similars a l'antic test de la urea, en què es donava oralment urea marcada amb ^{13}C o ^{14}C . *H. pylori* produeix **ureasa** i allibera el ^{13}C o ^{14}C , que es detecta a l'aire exhalat en 20-30 min (**test d'urea**). També es pot fer el test ràpid d'ureasa (TUR) si es fa una endoscòpia per altres raons. En aquest cas es detecta la ureasa bacteriana en la biòpsia, en cas que sigui negatiu o que hagi fet un tractament antibiòtic

Tractament. Diverses opcions. La més freqüent és la **quàdruple**: metronidazole + amoxicil·lina + claritromicina + omeprazole (**MACO**) / o **quàdruple amb bismut**: M + O + subcitrat de bismut + doxiciclina (**MOBIDO**). Recordeu doncs, «**maco mobido!**»

Incidència. És present en el **50 % de la població humana**. Colonitza *Homo sapiens* des de fa 100.000 anys. Les diferents soques s'utilitzen com a marcador de migracions poblacionals.

11.2. GAMMAPROTEOBACTERIS (1). ENTEROBACTERIALS (1)

11.2.1. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* i *Citrobacter* (KESC)

Taxonomia. Gramnegatius, anaerobis facultatius, enterobacterials, bacils, mòbils i fermentadors de lactosa (menys *Serratia marcescens*, que a més té una coloració vermella característica). Solen fer colònies molt mucoses. *K. pneumoniae* i *Enterobacter* formen part del grup **ESKAPE**.

Font. Antroponosi i zoonosi. Formen part de la microbiota intestinal.

Transmissió. 5F, cal emfatitzar els fòmits.

Prevenció. Difícil, neteja de mans, aigua i aliments, femtes d'animals, vectors com les mosques, pràctiques sexuals.

Patogènia (B). A causa de la seva gran capacitat per generar **biofilms**, que requereixen mètodes de neteja i desinfecció exigents en qualsevol superfície contaminada. L'aspecte més important és la seva **multiresistència (BLEE)**, que poden transmetre horitzontalment, especialment en *K. pneumoniae*. Moltes soques són **encapsulades**, i eviten la fagocitosi. Solen causar **infeccions nosocomials**. Sobretot afecta pacients immunodeprimits.

Clínica. Poden causar una gran varietat d'infeccions, que poden causar bacterièmia i sèpsia. El més rellevant és que *K. pneumoniae* és la **segona causa de les sèpsies (11 %)** (figura 58) i de les **infeccions urinàries (14,5 %)** (figura 58). El grup KESC pot causar infeccions quirúrgiques, de catèters endovenosos, afectació pulmonar o infeccions d'origen abdominal.

Diagnosi. Aïllament en cultiu (agar MacConkey).

Tractament. Solen ser sensibles a piperacil·lina-tazobactam, cefalosporines de 3a i aminoglicòsids, però cal estar atent als tractaments previs i determinar la susceptibilitat antibiòtica en cada cas, de cara a fer-ne un bon maneig. **Pràcticament un 40 % de les *K. pneumoniae* aïllades a l'hospital són BLEE!**

Incidència. *K. pneumoniae* i *Enterobacter* tenen una incidència creixent, sobretot en el primer cas, més prevalent, ja que poden generar multiresistència, a través de BLEE. En pacients que s'han tractat prèviament amb antibiòtics cal fer una **cerca activa de BLEE de *K. pneumoniae*** (frotis rectal), i **aïllar-los en cas d'hospitalització**, per evitar-ne la propagació.

Infeccions urinàries HUGTIP 2024 (no 30.603)

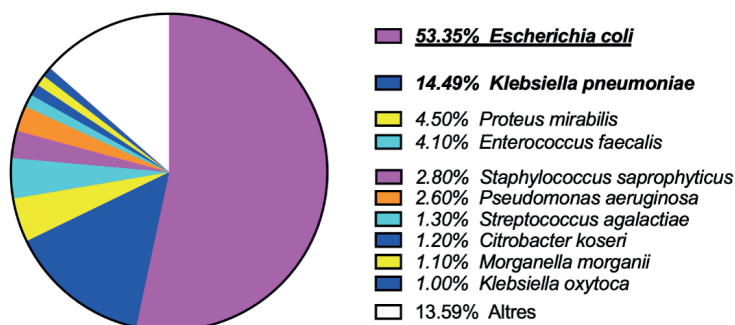


Figura 58. Etiologia de les infeccions urinàries a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol durant el 2024, comptant mostres comunitàries i hospitalàries.

11.2.2. *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* (morganel·làcies o PPM).

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobis facultatiu, enterobacterials, bacils, mòbils i no fermentadors de lactosa. El més freqüent és *Proteus mirabilis*, i a molta distància *M. morganii* i *Providencia rettgeri*.

Font. Antroponosi i zoonosi. Formen part de la microbiota intestinal dels mamífers. *Providencia* també forma part de la microbiota intestinal de *Drosophila*.

Transmissió. 5F.

Prevenió. Díficil, neteja de mans, aigua i aliments, femtes d'animals, vectors com les mosques, pràctiques sexuals. Solen causar infeccions nosocomials.

Patogènia. (B). El fet més remarcable és la capacitat de disseminació de *P. mirabilis*, posat de manifest a les plaques d'agar nutritiu, un fenomen anomenat *swarming* o eixamentament. *P. mirabilis* és capaç de metabolitzar la urea. Aquest fet fa que pugui incrementar el pH de l'orina i provocar la **formació de cristalls** d'estruvita, carbonat càlcic i apatita, que pot resultar en calcificacions urinàries, cosa que facilita la infecció urinària, ja sigui generant un topall a conductes naturals (urèter i uretra) o artificials (sonda urinària).

Clínica. *P. mirabilis*, infeccions urinàries associades a **litiasi** i a la presència de catèters. Cal tenir en compte que és el **tercer causant d'infeccions urinàries**). *M. morganii* també pot provocar infeccions urinàries. Tots dos poden generar infeccions invasives, en un context nosocomial.

Diagnosi. Aïllament en cultiu (agar MacConkey).

Tractament. *P. mirabilis* sovint és sensible a l'ampicil·lina, la ticarcil·lina, la piperacil·lina, les cefalosporines, les fluoroquinolones i els aminoglucòsids, però és resistent a les tetraciclins i la nitrofurantoïna. *P. mirabilis* **multiresistent a fàrmacs és un problema emergent**. Les espècies **positives per a indole** (*P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri*) **solen ser més resistents**, però generalment són sensibles a fluoroquinolones, carbapenems, piperacil·lina/tazobactam i cefalosporines de 3a i 2a (cefixima).

Incidència. Baixa, però relacionada amb litiasi urinària, infecció nosocomial i resistència a antibiòtics.

11.2.3. *Escherichia coli*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, enterobacterial, bacil, mòbil, fermentador de lactosa.

Els classifiquem segons:

Antigen O. És l'LPS de la membrana externa, s'utilitza per serotipar. Hi ha un total de 181 serotips.

Antigen H. És el principal component dels flagels. Hi ha 54 antígens K diferents.

Antigen K. És el polisacàrid que constitueix la càpsula. Hi ha seixanta antígens K diferents.

Font. Antroponosi i zoonosi. Forma part de la microbiota intestinal.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Difícil, neteja de mans, aigua i aliments, femtes d'animals, vectors com les mosques, pràctiques sexuals. **És un dels tres indicadors de contaminació fecal de les aigües.**

Patogènia (A, B, C). És un patògen extracel·lular. La majoria no produeixen símptomes i formen part de la microbiota intestinal dels mamífers. Hi ha diferents grups de soques que produeixen diferents tipus de patogènia: **EHEC** (enterohemorràgica), produeix una **toxina de tipus Shiga** (verotoxina), produïda per un total de 472 serotips (O:H), causa brots de gastroenteritis hemorràgica (vinculada a la ingesta de carn picada). Requereix una dosi d'infecció molt baixa. Una de les soques més esteses és l'**O157:H7**; **EPEC** (enteropatògena), per alteració de microvellositats en intestí prim a través d'adhesines; **ETEC** (enterotoxígena), provoca una diarrea de tipus colèric, aquosa; **EIEC** (enteroinvasiva) similar a la disenteria provocada per *Shigella*, sense toxina Shiga; **EAggEC** (enteroagregativa) forma agregats a la superfície de la mucosa intestinal; **UPEC** (uropatògena), tenen adhesines que les permeten adherir-se a la mucosa del tracte urinari. L'acció inflammatòria dels LPS té un paper patogènic. Les soques amb càpsula **K1** poden provocar meningitis en nounats.

Clínica. Gastroenteritis hemorràgica (soca **EHEC**); diarrea aquosa (**EPEC**, en infants; **ETEC**, en viatgers); persistent en infants i pacients amb sida (**EAggEC**).

La **UPEC** causa fins al **50 % de les infeccions urinàries**, que poden afectar bufeta, uretra o ronyó (**pielonefritis**). **Primer causant de bacterièmies** (figura 58). Les soques amb antigen **K1** provoquen meningitis en nounats.

EHEC pot provocar una **síndrome hemolítica urèmica (HUS)**, malaltia caracteritzada per insuficiència renal, anèmia hemolítica, trombocitopènia i defectes de coagulació.

Diagnosi. Aïllament en femta (agar MacConkey) i orina (agar cromogen). Hemocultiu si és indicat per clínica.

Tractament. Depèn de la clínica. En gastroenteritis no cal tractament, només **hidratació (sèrum oral)**. Les infeccions urinàries es tracten amb antibiòtics d'espectre reduït: **fosfomicina** de dosi unitària habitualment o àcid nalidíxic. En cas de pielonefritis o bacterièmia cal valorar el malalt. Es pot administrar amoxicil·lina-clavulànic, ambulatoriament; o una cefalosporina de 3a, opció habitual a escala hospitalària. En cas que hi hagi antecedents previs de BLEE cal administrar meropenem empíricament.

Incidència. causa de més del 50 % de les infeccions urinàries i del 30 % de quadres de sèpsia (figura 59).

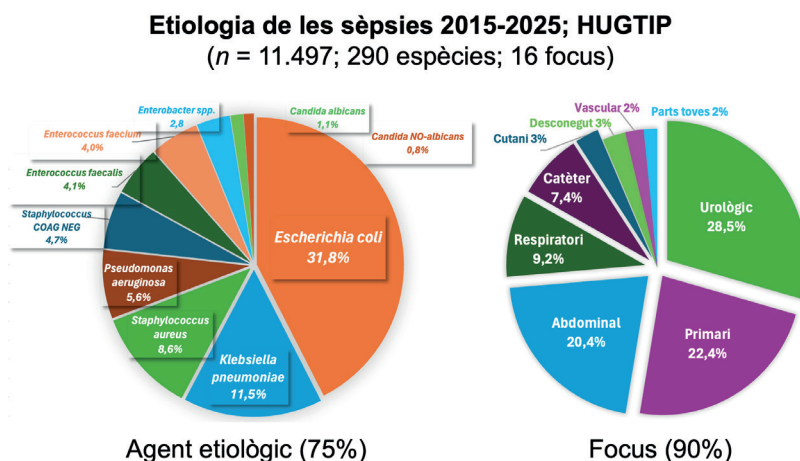


Figura 59. Etiologia de les sèpsies a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol en els darrers deu anys.

11.3. GAMMAPROTEOBACTERIS (2). ENTEROBACTERIALS (I 2)

11.3.1. *Shigella*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, enterobacterial, bacil, mòbil, **no** fermentador de lactosa. Es considera una soca d'*Escherichia coli*. Hi ha **4** subgrups: **A:** *S. dysenteriae*; **B:** *S. flexneri*; **C:** *S. boydii*; **D:** *S. sonnei*.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota intestinal humana. **No hi ha reservori animal!**

Transmissió. 5F.

Prevenció. Difícil, neteja de mans, aigua i aliments, femtes humanes, vectors com les mosques, pràctiques sexuals. En la majoria dels casos s'associa a un viatge a un país amb una sanitat deficient o quan hi ha una gran riuada (per exemple, en una dana) o trencament d'un col·lector d'aigües fecals. La transmissió a través del menjar és la via més habitual, seguida de la via sexual i de persona a persona (excloent la transmissió mare-fill i sexual).

Patogènia (C). És un patogen **intracel·lular**. És resistent a l'ambient àcid. Dosi infecciosa baixa: la ingesta de **deu a cent bacteris és suficient per causar malaltia**: penetra la mucosa del còlon, causant secreció de moc, hiperèmia, infiltració leucocítica, edema i ulceracions. *S. dysenteriae* de tipus 1 produeix **toxina Shiga**, que causa diarrea aquosa i de vegades síndrome hemolítica urèmica (**HUS**).

Clínica. Shigel·losi o **disenteria bacteriana**: episodis recurrents de diarrea aquosa (temps d'incubació d'1-4 dies) que incrementen en severitat i freqüència, i acaba amb deposicions amb moc, pus i sang. Hi pot haver prolapse rectal, incontinença fecal i tenesme. En adults es pot presentar com a diarrea aquosa. Pot haver-hi deshidratació i mort en pacients friables i en els de menys de dos anys. Pot desencadenar una **síndrome de Reiter**.

Diagnosi. Cultiu: enriquiment en **brou selenit** i posteriorment en **agar SS** o Hektoen.

Tractament. Suport vital (sèrum oral). En casos greus cal administrar cefalosporines de 3a, fluoroquinolones, azitromicina o cotrimoxazole.

Incidència. Segona causa de mort per diarrea, després dels rotavirus —amb **164.300 morts anuals** (Kotloff, 2018)—, el **12,5 % de morts per diarrea. Un terç en nens de menys de cinc anys**. S'afavoreix en situacions d'amuntegament, amb mala higiene, manca d'aigua potable. La mortalitat ha minvat, amb la reducció de malnutrició, xarampió, i l'increment de l'**accés a rehidratació oral**.

11.3.2. *Salmonella*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, enterobacterial, bacil, mòbil, **no** fermentador de lactosa, productori d'àcid sulfhídric.

Es divideix en dues espècies: la més important és *S. enterica* (amb més de 2.500 serovars). La majoria dels serovars patogènics en humans de *Salmonella* pertanyen a la subespècie *S. enterica* ssp. *enterica*.

L'espècie *S. bongori* és molt poc freqüent. Es va aïllar en rèptils, concretament en un llangardaix a la ciutat de Bongor, Txad.

Font. Antroponosi (Typhi) i zoonosi (no-Typhi). Els serovars de *S. enterica* es divideixen en tres grups, en relació amb la seva **adaptació a l'hoste humà**:

Adaptats només als humans: *S. Typhi* (bacil d'Eberth) i *S. Paratyphi* tipus A, B i C, causants de **febre tifoide**.

Adaptats a hostes no humans, que poden causar malaltia als humans: *S. Dublin* (vedells), *S. Arizonae* (rèptils), *S. Choleraesuis* (porcs). Causen **salmonel·losi o febre no tifoide**.

Adaptats a molts hostes: Inclou més de 2.000 serovars (els més freqüents són *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*) i també causen **salmonel·losi o febre no tifoide**.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Difícil, netja de mans, aigua i aliments, femtes d'animals, vectors com les mosques, pràctiques sexuals.

La **febre tifoide** és una transmissió **5F entre humans**. Compte amb l'aigua i els aliments frescos! **Hi ha vacunes** contra la **febre tifoide**, per via oral amb bacils atenuats, o inactivada, per via intramuscular.

Salmonel·losi. Els serotips solen habitar a la **superfície dels ous, pell de tomàquets i fruites i verdures** que estan en contacte amb el sòl. Els brots apareixen a partir del contacte amb nombroses espècies animals, i per tant es poden produir a través de tot tipus de carn, pollastre, llet, ous, productes manufacturats a partir d'ous i aigua; tortugues, rèptils o fins i tot marihuana infectada.

Estat del portador. Evitar la manipulació d'aliments en pacients que hagin patit **febre tifoide** fins que no tinguin tres cultius de femta negatius en tres mesos.

Patogènia (C). Patogen **intracel·lular**. Poc resistents als mitjans àcids. La infecció s'afavoreix en pacients amb un pH gàstric alt, processos hemolítics (febre d'Oroya, paludisme), esplenectomia, febre recurrent, cirrosi, leucèmia, limfoma o VIH.

Clínica

Febre tifoide: inici gradual, febre, cefalea, artràlgia, faringitis, constipació, anorèxia, dolor abdominal i debilitat. Sense tractament, la febre es manté alta (39,4-40 °C) durant 10-15 dies, i s'acompanya de bradicàrdia i prostració. Es normalitza a la tercera setmana. S'acompanya de **tifus**, és a dir, deliri, estupor o coma, en casos greus. En l'exploració s'objectiva **esplenomegàlia, leucopènia, anèmia, afectació de la funció hepàtica i coagulopatia**. Durant la segona setmana es poden observar **petites taques vermelles a la pell**. **Complicacions:** a partir de la 2a-3a setmana, pneumònia per sobreinfecció; bacterièmia amb lesions focals: osteomielitis, endocarditis, meningitis, abscessos subcutanis, glomerulitis o afectació genitourinària. Al final pot aparèixer una **diarrea**, que pot ser sanguinolenta. En un 2 % pot causar una **hemorràgia** fatal; també un **abdomen agut**, amb perforació intestinal. Recordeu la pel·lícula *The sheltering sky*, de Bernardo Bertolucci, sobre una novel·la de Paul Bowles, en què el protagonista pateix una febre tifoidea (figura 59).

Salmonel·losi: gastroenteritis, aquosa, amb nàusea, dolor abdominal, febre i de vegades vòmit. Autolimitada entre un i quatre dies. Pot generar una artritis reactiva posteriorment, i afectar malucs, tendó d'Aquil·les i genolls. **Bacterièmia:** afecta infants i gent gran, immunodeprimits (sida). Pot causar infeccions focals com aneurisma aòrtic abdominal, endocarditis, artritis, osteomielitis, pneumònia, infecció urinària, colangitis i meningitis. Cal sospitar infecció per VIH en cas d'infeccions recurrents per *Salmonella*.

Síndrome de Reiter: causat per qualsevol *Salmonella*.

Diagnosi. Cultiu: enriquiment en **brou selenit** i posteriorment en **agar SS** o Hektoen.

Febre tifoide: Clínica (diagnosi diferencial amb rickettsiosi, leptospirosi, tuberculosi disseminada, malària, brucel·losi, tularèmia, hepatitis, psitacosi, *Yersinia ente-*

rocolitica i limfoma). Cultius: de **sang** (a partir de la segona setmana), **femta** (entre les setmanes 3 i 5) i **orina**. En cas de sospita important, cal fer un **cultiu de moll d'os**. Serologia: increment $\times 4$ dels títols en mostres separades durant dues setmanes (test de Widal).

Salmonel·lasi: hemocultiu o cultiu de mostres de femta o provinents d'infeccions locals.

Febre tifoide: suport vital; ceftriaxona IM o EV cada 12 h o fluoroquinolones. Afegir **corticoesteroides** en cas de tifus.

Salmonel·lasi: en les gastroenteritis el **tractament antibiòtic està contraindicat**, ja que pot perllongar la infecció. En casos greus es pot tractar amb cotrimoxazole, ciprofloxacina, azitromicina o ceftriaxona.

Incidència. La **salmonel·lasi és la segona causa de gastroenteritis bacteriana** a Catalunya (taula 24). De **febre tifoide** no en solem tenir però hi ha una incidència important a escala **mundial (entre 11-21 milions, i causa 200.000 morts a l'any)**, i per tant, cal estar a l'aguait en casos importats. Als EUA se'n detecten uns 300 casos anuals.

11.3.3. *Yersinia*

11.3.3.1. *Yersinia enterocolitica*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, enterobacterial, bacil, mòbil, fermentador de lactosa **lent**. Creix lentament. S'han identificat més de 57 grups serotips d'acord amb el seu antigen O (LPS). Els més importants que causen malaltia en humans són O:3 i O:9.

Font. Zoonosi. Forma part de la microbiota intestinal de molts animals. Mamífers, ocells, rèptils.

Transmissió. Normalment a través d'aigua i aliments contaminats, sobretot carn de **porc** poc cuinada, **lactis** no pasteuritzats i **verdures** regades amb aigua contaminada, sobretot arrels (**pastanagues**) conservades en fred durant molt de temps, i aigua contaminada.

Prevenció. Control sanitari dels aliments i aigua. Bona cocció dels aliments. Compte amb el contacte amb animals de companyia.

Patogènia (C). Patogen **intracel·lular**. Colonitza la part distal de l'intestí prim (ili terminal). Pot penetrar la barrera de moc i té la capacitat de penetrar les cèl·lules M de les plaques de Peyer (PP). Es transporta als ganglis mesentèrics a través dels macròfags locals infectats, on pot formar microabscessos. Els factors de virulència són adhesines, flagels, LPS (inductor de resposta inflamatòria), una enterotoxina (Yst) amb una activitat no aclarida, i la **capacitat de captar ferro**, que requereix l'expressió de diferents gens, que permeten entre altres l'expressió del receptor de membrana yersiniabactin. Aquests factors de virulència s'estimulen amb una temperatura de 37 °C

Clínica. Sol generar una enteritis en infants, aguda, amb febre i vòmits, de tipus aquós, malgrat que també pot ser hemorràgica. El curs és llarg (entre 3-28 dies). En adults

joves causa una ileïtis terminal, amb limfadenitis, diarrea i dolor en la fossa ilíaca dreta, **mimetitzant una apendicitis**, que pot durar entre 1-2 setmanes. Pot generar una forma pseudotumoral com a conseqüència d'una adenitis mesentèrica supurativa.

En pacients immunodeprimits pot causar una **sèpsia**, i provocar abscessos en fetge i melsa, però també pot generar faringitis, pneumònia, artritis, meningitis, cel·lulitis i osteomielitis. Pot causar **endocarditis** i generar aneurismes. Fins i tot s'ha relacionat amb bacterièmies associades a transfusions. Com a seqüela d'una bacterièmia, en un període de setmanes (poques) pot causar una **poliartritis reactiva** o **eritema nodós**, sobretot en adults joves.

Diagnosi. Cultiu de femta en l'agar selectiu per a *Yersinia* (agar CIN: cefsulodina, Ir-gasan, novobiocina), que inhibeix el creixement d'altres enterobacterials.

Tractament. Suport vital. En casos greus, antibiòtics. Resistència intrínseca a penicil·lina, ampicil·lina i cefalosporines de 1a generació. El tractament habitual és amb **fluoroquinolones** (per la difusió millor als teixits), tot i que es van detectant resistències; i cefalosporines de 3a generació, tot i que s'han detectat fallades de tractament, malgrat la manca de resistència.

Incidència. Tal com veiem en la taula 24, a Catalunya se situa en el **cinquè lloc de les gastroenteritis bacterianes**, igual que a la UE.

Yersinia pseudotuberculosis, amb un mecanisme d'acció similar, sol causar **adenitis en animals** i es pot transmetre (rarament) als humans. El serotip O1 pot causar la **febre d'Izumi**, o febre escarlatinoide de l'Est, descrita al Japó i a Rússia els anys cinquanta. Causa erupció cutània en cara, colzes i genolls, amb exantema i síndrome de xoc tòxic d'acord amb un superantigen (YPM: *Y. pseudotuberculosis* derived mitogen). *Y. pestis* va evolucionar a partir de *Y. pseudotuberculosis*.

11.3.3.2. *Yersinia pestis*

Recordeu que és un dels grans assassins de la humanitat!

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, enterobacterial, bacil, **immòbil**, no fermentador de lactosa.

Font. Zoonosi. En la seva forma salvatge es transmet entre **rosegadors i puces** (*Xenopsylla cheopis*). En la puça infectada genera un **biofilm amb la sang coagulada entre l'esòfag i l'estomac**, on *Y. pestis* es reproduïx. Aquesta obstrucció li impedeix alimentar-se i té la necessitat de tornar a picar altres rosegadors, de manera que la sang entra en contacte amb el biofilm i el bacteri es regurgita cap a la ferida del rosegador.

Transmissió. Picada de puça, per aerosol a partir de pacients o gossos i gats amb pesta pulmonar, contacte físic amb els malalts, transmissió sexual, a través de superfícies, sòl contaminat, transmissió fecal oral (menjar i aigua contaminats).

Prevenió. Control de rates i puces, aïllament dels casos. Un signe important és quan es detecten moltes rates mortes en una població, perquè això vol dir que les puces cerquen nous hosts. **Hi ha vacuna a partir de *Y. pestis* inactivada amb formol.**

Patogènia (A). Patogen **intracel·lular**. La picada de la puça permet travessar la pell. *Y. pestis* genera un **activador de la plasmina (Pla)**, de manera que pot degradar coàguls de sang i li permet disseminar-se sistèmicament. A 37 °C s'expressen antígens capsulars que li permeten sobreviure i **multiplicar-se dins dels monòcits** (F1 i LcrV). També pot causar la **citòlisi dels macròfags**, formant porus a la seva membrana plasmàtica (les *Yersinia outer proteins*, Yop), cosa que li permet **proliferar dins dels ganglis limfàtics**. Hi ha un **bacteriòfag** (YpF) responsable de la transmissió horitzontal dels factors de virulència. **Pot afectar diferents animals**: camells, pollastres, porcs, gossos i sobretot gats.

Clínica. **Pesta bubònica**: incubació d'hores fins a dotze dies, causa febre, limfadenitis aguda (bubons) sobretot inguinals i femorals, genera supuració a les dues setmanes. Genera deliri i confusió, hepatoesplenomegàlia. **Pesta septicèmica**: com a conseqüència de la disseminació a partir dels ganglis limfàtics. Causa coagulació intravascular disseminada (CID), i hemorràgies en diferents òrgans i **gangrena** a les extremitats (**mort negra**). **Pesta pneumònica**: a partir de la infecció per aerosols. Amb un període d'incubació d'hores fins a quatre dies, no es pot distingir d'altres pneumònies, però genera molt malestar general, esputs hemoptòics i hemorràgies massives. **Pesta minor**: en àrees endèmiques, amb limfadenitis, febre, mal de cap i prostració d'una setmana d'evolució.

Diagnosi. Obtenció de mostra (sang, esput o aspirat de gangli) i realització de **cultiu o PCR** per detectar el gen *pla* i el *cafI* (antigen capsular F1).

Tractament. Estreptomicina o gentamicina. Alternativament, doxiciclina, fluoroquinolones o cloramfenicol (en cas de meningitis i endoftalmitis, a causa del millor volum de distribució V_D).

Incidència. Extraordinàriament important històricament: **plaga de Justinià** (anys 540-750); la «**Mort Negra**» a **Europa** entre el 1346 i 1353 (va matar 75-200 milions de persones). Fins al 1500 no es va recuperar la població del 1300. Posteriorment n'hi va haver diferents episodis, fins al segle XIX, quan se'n va entendre l'epidemiologia —Alexandre Yersin identifica *Y. pestis* en rates i malalts (1849) i Paul-Louis Simond, identifica les puces i el biofilm a l'esòfag com a mecanisme de transmissió (1898). L'últim gran episodi fou a Manxúria el 1911; també el 1995 a l'Índia; a l'Àfrica és

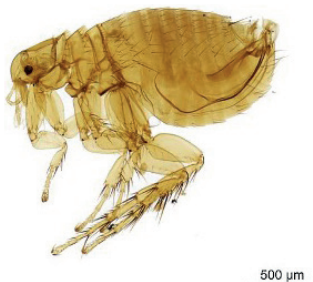


Figura 60. *Xenopsylla cheopis*. Puça de la rata, transmissora de *Y. pestis* (Viquipèdia. Olha Schedrina / The Natural History Museum, 2016).

endèmica al Congo i Madagascar (últim brot el 2017); a Amèrica també al Perú. Als EUA l'últim gran episodi fou a Los Angeles (1924), i actualment hi ha casos en zones rurals a zones del sud-oest. Si voleu ampliar coneixements sobre l'apassionant vida d'Alexandre Yersin, no us perdeu la novel·la de Patrick Deville.

11.4. GAMMAPROTEOBACTERIS (3). BACTERIS D'AIGÜES DOLCES I SALADES

11.4.1. Aeromonadals. *Aeromonas hydrophila*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, aeromonadal, bacil, mòbil, **no** fermentador de lactosa, oxidasapositiu. Hi ha fins a 192 espècies d'*Aeromonas*.

Font. Zoonosi. Es considera **ubiqua**. Es pot trobar en qualsevol ecosistema. Majoritàriament es troba en **aigües dolces**, i també **salades (ocasionalment)**. Molt resistent al clor. És un patògen important d'animals de sang freda i peixos (els causa una septicèmia hemorràgica), pot afectar diferents animals. **La seva concentració a l'aigua augmenta amb l'increment de la temperatura**, especialment a l'estiu.

Transmissió. Ingesta o contacte amb **aigua** dolça o salada, consum de **peix** infectat, infecció de ferida oberta o mossegada d'animal de sang freda.

Prevenció. Control d'aigües i peixos.

Patògenia (B). Multifactorial. s'ha associat a diferents adhesines, citotoxines, hemolisines, lipases, proteases, capacitat de formar biofilms, i de regular-ne l'expressió mitjançant percepció de quòrum.

Clínica. Enteritis (inflamació d'intestí prim), causa una diarrea aquosa que s'autolimita. S'associa a episodis de diarrea en viatgers. S'ha vinculat també a episodis de colitis (inflamació d'intestí gros), amb episodis de **disenteria** (diarrea amb dolor abdominal i deposicions amb moc i sang). **Septicèmia** en pacients immunodeprimits deguda a una neutropènia o tractament antineoplàstic. També en pacients amb un **trauma** (accident politraumàtic, ferides penetrants, també catèters contaminats, cremades, medicina «tradicional» basada en la utilització de sangoneres, o mossegades de serps), especialment amb diabetis mellitus, en què el focus d'entrada és **cutani**, provoca **cel·lulitis**; o fins i tot a través del **tracte respiratori**. També en pacients amb cirurgia reconstructiva. Cal descartar sempre, però, l'**origen intestinal**, vinculat a peix infectat. També pot causar **pneumònia**, per infecció a partir d'aerosols d'aigua infectada (activitats aquàtiques, **endoftalmitis**, **queratitis** i **ulceres corneals**, vinculats a l'ús de **lents de contacte** mantingudes amb aigua de l'aixeta).

Diagnosi. Aïllament en femta, hemocultiu o ferida. Creix en l'agar MacConkey.

Tractament. Fluoroquinolones, cefalosporines de 2a i 3a generació, cotrimoxazole i aminoglicòsids. Resistent a penicil·lina i ampicil·lina, i en més del 50 % a amoxicil·lina-clavulànic. Pot produir betalactamases d'espectre estès.

Incidència. Baixa, però cal tenir-la en compte, sobretot en nens i immunodeprimits.

11.4.2. Vibrionàcies. *Vibrio cholerae*

És un dels grans assassins de la humanitat.

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, vibrional, bacil en forma de coma, mòbil, **no** fermentador de lactosa, oxidasapositiu. N'hi ha més de cent espècies, i dotze causen infeccions humanes. Hi ha les espècies **no-còlera** (*V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus* i *V. vulnificus*), que causen **gastroenteritis lleus**. *V. vulnificus* pot provocar **infeccions cutànies** que poden causar **sèpsia**.

Font. Zoonosi i antroponosi, viu en aigües dolces i salades. Infecta habitualment zooplàncton, crustacis, marisc i plantes aquàtiques. **L'aigua o aliments infectats per femtes de malalts** són la principal font en cas d'epidèmia/pandèmia. Les soques que contenen la toxina colèrica (transmesa per bacteriòfags) són patogèniques per als humans. Els casos greus es vinculen als **serotips O1** (El Tor, estació del canal de Suez on fou aïllada per primer vegada el 1905, el serotip clàssic) i **O139** (restringit al Sud-est asiàtic). Els serotips no-O1 no-O139 solen causar un còlera lleu o asimptomàtic.



Figura 61. Cartell de la Direcció de Sanitat Militar Ucraïnesa (1921), que recorda les males practiques que porten a l'expansió del còlera (Viquipèdia).

Transmissió. Consum de marisc mal cuit o cru. Aigua infectada per deposicions de pacients amb còlera (figura 61), per tant **5F**.

Prevenció. Control de marisc, vegetals i aigua potable. **Hi ha vacunes**. La primera la va fer el Dr. Jaume Ferran (figura 62). Actualment hi ha una **vacuna oral atenuada** contra *V. cholerae* O1 i tres de fabricades amb vibris morts, **monovalent** (contra O1) i **bivalent** (O1 i O139). Hi ha vacunes injectables no recomanables.



Figura 62. Jaume Ferran i Clua (1851-1929) preparant la primera vacuna contra el còlera a Alzira. El 1885 la va administrar a unes 10.000 persones per fer front al brot epidèmic del País Valencià. Un mes abans de la famosa vacunació antiràbica efectuada per Louis Pasteur!

Patògenia (A). Secreta **vesícules de la membrana externa (OMV)** per evitar l'acció de la bilis i dels pèptids antimicrobians. Colonitza l'intestí prim amb pilus que s'expressen juntament amb la **toxina colèrica (CT)**. La CT incrementa la producció d'AMP cíclic, que provoca la secreció d'aigua, sodi, potassi, clor i bicarbonat a l'interior de l'intestí, i causa una diarrea aquosa o en forma d'arròs.

Clínica. Diarrea colèrica. En àrees endèmiques el 75 % és asimptomàtic, 20 % lleu a moderat i un 2-5 % formes greus. Ocasionalment pot causar vòmits i dolor abdominal. En casos greus la diarrea causa una deshidratació molt important, amb hipotensió, taquicàrdia i oligúria que porta a fracàs renal. La deshidratació en **nens** es pot generar en hores-dies i afecta especialment els fetus. En un estudi a Haití va causar la **mort del 16 % dels fetus**.

Diagnosi. Cultiu en femta. Creix bé en MacConkey però es recomana el medi TCBS (agar tiosulfat, citrat, sals biliars i sacarosa), prèviament enriquit amb aigua peptonada. Posteriorment cal **serotipar-lo** amb **antisèrum O1** i subtipar amb anti-sèrums **Ogawa i Inaba**. Posteriorment cal determinar **si produeix toxina**.

Tractament. Rehidratació, inicialment endovenosa amb fluids isotònics. És molt important proporcionar potassi als nens, que toleren molt malament la hipocalèmia. Posteriorment es pot fer una rehidratació oral amb solucions amb glucosa i electrolits, fins i tot amb sonda nasofaríngia. L'alimentació oral es pot iniciar un cop desapareixen els vòmits. El tractament amb **doxiciclina** és el d'elecció (també en dones embarassades). Si es detecta resistència es pot administrar azitromicina o ciprofloxacina.

Incidència. Els brots de còlera causen uns **120.000 morts anualment**. Hi ha hagut **set pandèmies des del 1817**, quan es va disseminar a partir de subcontinent indi. És un

dels gran patògens de la humanitat. El còlera és **endèmic a parts d'Àsia, Orient Mitjà, Àfrica, Amèrica del Sud i Amèrica Central i la costa del golf de Mèxic**. Els més greu actual és el del Iemen (2016) que ha afectat **2,5 milions de persones** i gairebé 4.000 han mort. Es creu que és el brot de còlera més gran i de més ràpida propagació de la història moderna. **El canvi climàtic**, amb l'increment de la temperatura de les aigües, n'està afavorint la disseminació.

Recordeu la feinada del Dr. John Snow per aclarir el lligam entre els **casos de còlera** i les diferents fonts d'aigua a **l'epidèmia del Soho** (Londres) el 1854. Un lligam que no va tenir en compte Louis Pasteur uns quants anys després... Podeu anar a visitar casa seva a Camden (Londres), davant de la qual hi ha una bomba d'aigua de la seva època i un magnífic pub (figura 63).

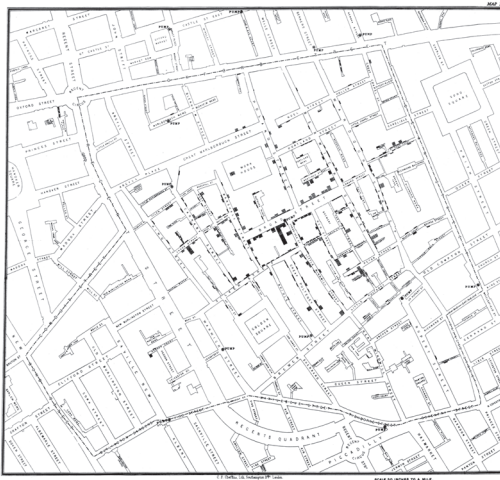


Figura 63. Mapa del Soho (Londres) amb els casos de còlera a l'epidèmia del 1854. John Snow ho va relacionar amb unes bombes d'aigua (com la de la foto) d'una companyia proveïdora concreta (Viquipèdia).

11.5. GAMMAPROTEOBACTERIS (4). ENVERS LA IMMOBILITAT

11.5.1. Xantomonadals: *Stenotrophomonas maltophilia*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi facultatiu, xantomonadal, bacil, mòbil, **no** fermentador de lactosa, oxidasanegatiu, catalasapositiu.

Font. Saprinosi, és un bacteri ambiental que es troba en hàbitats aquosos, rizosferes vegetals (arrels), animals, aliments i fonts d'aigua, també la de l'aixeta. Té una gran capacitat per resistir ambients extrems gràcies a la formació de **biofilms**. Es troba en **solucions desinfectants** (clorhexidina), superfície de material clínic asèptic (catèters venosos centrals, circuits de ventiladors o nebulitzadors). Fins i tot s'ha aïllat en transbordadors espacials!

Transmissió. Als **centres sanitaris**, a partir de productes infectats (fòmits)

Prevenió. Desinfecció de totes les fonts potencials, especialment en pacients severament immunodeprimits.

Patogènia (B). Es considera que és molt poc virulent i té una capacitat invasiva molt limitada. L'única particularitat és la seva **resistència als productes químics**, basada en la formació de **biofilms**. El fet d'entrar en contacte amb teixits amb molt baixa capacitat de defensa i la seva multiresistència als antibiòtics fa que generi infeccions, atès que la seva concentració s'enriqueix en destruir-se la microbiota habitual.

Clínica. Causa infeccions en pacients **severament immunodeprimits**, normalment hospitalitzats i que han fet un **tractament previ amb antibiòtics d'ampli espectre** (especialment si els han administrat un carbapenem), en portadors de catèters venosos centrals, ventilació mecànica, etc. També infecta pacients amb **fibrosi quística**. La mortalitat en cas de **pneumònia** està entre el 25-75 %, i entre el 20-60 % en **bacterièmia**.

S'ha descrit com a causant de **molts tipus d'infeccions**: infeccions de teixit tou (ectima gangrenós), cel·lulitis, mastoïditis, meningitis, peritonitis, infeccions osteoarticulars, infeccions de tracte urinari, conjuntivitis i otitis mitjana.

Diagnosi. Cultiu en el medi de MacConkey.

Tractament. És **multiresistent**. Pot ser sensible al **cotrimoxazole**. Si no, l'alternativa és la **colistina** i la tigeciclina.

Incidència. És un patogen freqüent de brots nosocomials, especialment en les unitats de cures intensives. Es considera el **quart patogen** en incidència d'infeccions dins dels **gramnegatius sapronòtics no fermentadors**, després de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* i el complex de *Burkholderia cepacia*, i genera entre 7,1 i 37,7 casos / 10.000 altes que han patit infeccions nosocomials.

11.5.2. Pseudomonadàcies

11.5.2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi facultatiu, pseudomonadal, bacil, mòbil, **no** fermentador de lactosa, oxidasapòsitiu i catalasapòsitiu. Forma part del grup ESKAPE

Font. Sapronosi. Colonitza els sòls i l'aigua dolça. Colonitza les arrels de moltes plantes. Viu en tots els ambients imaginables, sempre que siguin **humits**. Als hospitals colonitza piques d'aigua, aparells d'endoscòpia, recipients per a orina o **solucions antiséptiques**. És molt **resistent a la cloració** de l'aigua

Transmissió. Als **centres sanitaris**, a partir de productes infectats (fòmits), en general **SF**.

Prevenió. Desinfecció de totes les fonts potencials. Sobretot cal evitar la infecció en pacients immunodeprimits i que han rebut molts tractaments antibiòtics, especialment els **neutropènics**.

Patogènia (B). Els principals factors de virulència són la secreció d'elastasa, fosfolipasa C, proteasa A, exotoxines i citotoxines, els flagels i els pilus, la producció de **pigments** i el sistema de percepció de quòrum, que regula la transcripció dels factors i de la producció de **biofilm**. Ara bé, varia molt entre soques.

Clínica. La majoria d'infeccions s'ocasionen en **pacients hospitalitzats**, especialment els que tenen **neutropènia**, els debilitats o immunocompromesos. És una font comuna d'infeccions en unitats de cures intensives (UCI), pacients amb sida o pacients amb **fibrosi quística**.

Infeccions de pell i teixit subcutani que poden evolucionar a bacterièmia. En pell **cremada**; en **ferides profundes del peu**, que evoluciona a cel·lulitis i osteomielitis. El drenatge desprèn una olor dolça afruitada. Pot causar **folliculitis**, lligades a banys amb hidromassatge i jacuzzis. **Otitis externa**, «orella del nedador», comuna en climes tropicals. En pacients diabètics pot generar una otitis externa maligna. **Ecthyma gangrenosum**: lesió a la pell en pacients neutropènics, es caracteritza per un eritema amb úlcera central i amb àrees negres, que es desenvolupen en àrees humides de la pell: aixelles, engonals i anogenitals.

Infeccions del tracte respiratori: *P. aeruginosa* és una causa freqüent de la **pneumònia associada a la intubació** (a partir del quart dia). En pacients amb VIH també és una causa freqüent de **sinusitis** i **pneumònia**. **Bronquitis** en pacients amb fibrosi quística.

Altres: infecció del tracte urinari d'origen nosocomial, especialment en pacients en què s'ha **manipulat la via urinària** o tenen una obstrucció. Sol colonitzar el tracte urinari en pacients amb **catèter**, especialment els que han rebut un **tractament anti-biòtic d'ampli espectre**. **Afectació ocular**: úlcera corneal posterior a trauma, o contaminació de **lents de contacte**. Rarament causa **endocarditis**, en pacients en què han implantat una **vàlvula protètica** o en usuaris de drogues per via parenteral.

Moltes infeccions per *P. aeruginosa* acaben causant **bacterièmia**.

Diagnosi. Cultiu, a partir de mostres de les infeccions locals o d'hemocultius. Creix bé en agar MacConkey, és un no-fermentador i desprèn una olor característica de poma àcida.

Tractament. Depèn de la localització. En les folliculitis no cal tractament antibiòtic; les otitis es resolen amb irrigacions d'àcid acètic al 2 %. Les infeccions de teixit subcutani requereixen desbridament. Infeccions oculars amb tobramicina en gotes. Sempre que hi hagi una **infecció greu**, especialment en **neutropènics**, cal cobrir-la almenys amb una dosi d'**amikacina**, que és l'antibiòtic que té menys resistències! Altres opcions són **ceftazidima**, piperacil·lina-tazobactam (per cobrir anaerobis en cas d'infecció d'origen abdominal) o aztreonam.

Incidència. Se situa com el **segon microorganisme que causa més infeccions hospitalàries** (taula 25). Recordeu que és el causant del 5 % de les sèpsies hospitalàries (figura 58). El més interessant és que és un «**microorganisme**» que no és present a la **microbiota habitual**. I recordeu que afecta especialment els **pacients neutropènics**!

Taula 25. Prevalença de les diferents infeccions causades per l'assistència sanitària (IRA) a l'Estat espanyol, localització i agent etiològic. El 8,18 % dels pacients ingressats tenia una IRA, o infecció nosocomial (EPINE, 2019).

<i>Microorganisme</i>	%
<i>Escherichia coli</i>	13,84
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,38
Coronavirus	6,43
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,24
<i>Localitzacions</i>	%
Urinàries	20,60
Respiratòries	20,12
Quirúrgiques	19,59
Bacterièmies i IAC*	13,28
COVID-19	5,50
Altres localitzacions	20,91

* Infeccions associades a catèter

11.5.2.2. *Acinetobacter baumannii*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, pseudomonadal, coccobacils (sovint en parelles), immòbil, **no** fermentador de lactosa, oxidasanegatiu. Tenen una paret de peptidoglican tan gruixuda que de vegades es poden confondre amb un grampositiu. Capaços de créixer a 44 °C. Membre del grup ESKAPE, **sovint són multiresistents!**

Font. Sapronosi. La majoria de les espècies del gènere *Acinetobacter* es poden trobar vivint al sòl i a l'aigua com un bacteri de vida lliure, *A. baumannii* s'especialitza gràcies a la capacitat de sobreviure a altes temperatures, es manté bé sobretot a la **sorra**. De fet, es coneix com a «**Iraqibacter**», ja que es va aïllar en moltes ferides a les mucoses i a la pell de soldats de la guerra d'Iraq. També s'associa a la presència de polls en gent sense sostre. **No forma part de la microbiota de la pell.**

Transmissió. Als **centres sanitaris**, a partir de productes infectats (fòmits).

Prevenió. Cal **netejar a fons** les unitats on hi ha pacients immunodeprimits, sobretot les UCI i les unitats de cremats, de cara a evitar possibles infeccions. És una tasca difícil un cop entra en una unitat: la capacitat de colonitzar qualsevol superfície, sobretot si és humida, fa que sigui molt difícil erradicar-lo. Cal fer **estudis de colonització fecal** en pacients que han rebut tractament antibiòtic prèviament, o que viuen en institucions de gent gran o han estat ingressats en centres sanitaris durant períodes llargs.

Patogènia (B). Producció de **vesícules de la membrana externa** (OMV), que li permeten **evadir el complement**, **adherir-se** a l'epiteli, redirigir la resposta immunitària, **evitar la unió amb betalactàmics** i formar **biofilms**.

Clínica. Les infeccions per *A. baumannii* poden afectar un ampli ventall de regions anatòmiques, vinculades a **infeccions nosocomials: pneumònies** adquirides a l'hospital, associades a intubació o ventilació aèria en pacients de la **UCI**; **sèpsia** en pacients a la UCI o **meningitis** posterior a cirurgia. També es vincula a **ferides de guerra** o infeccions en **cremats**, i genera una cel·lulitis en forma de «pell de taronja».

Diagnosi. Cultiu, a partir de mostres de les infeccions locals o d'hemocultius. Creix bé en agar MacConkey.

Tractament. Poden generar **multiresistències**, produint betalactamases, resistència a aminoglicòsids i quinolones. De fet, al nostre entorn **més del 50 % són resistent a carbapenems** i, per tant, el tractament depèn del perfil de susceptibilitat en cada cas.

Incidència. Baixa, però l'endèmia als EUA d'*A. baumannii* resistent a carbapenems és molt alta, tal com es pot observar en l'informe dels ECDC (taula 17).

11.5.2.3. *Moraxella catarrhalis*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, pseudomonadal, diplococ, immòbil, **no** fermentador de lactosa, oxidasapòsit.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota nasofaríngia, especialment de les **fosses nasals**. Especialment en **nens (present fins en un 75 % dels casos)** i va davallant amb l'edat (1-3 % en adults). La colonització s'incrementa en els mesos d'hivern.

Transmissió. Contacte interhumà.

Prevenció. Higiene, evitar ambients casolans amb fum (de tabac o de combustible sòlid). **No hi ha vacuna.**

Patogènia (B). Originàriament un bacteri de vida lliure, *M. catarrhalis* s'especialitza en la colonització de la nasofaringe gràcies a la producció de **vesícules de la membrana externa** que li permeten **evadir el complement**, **adherir-se** a l'epiteli, redirigir la resposta immunitària, **evitar la unió amb betalactàmics** i formar **biofilms**. La infecció es potencia amb la infecció pel virus influença.

Clínica. **Otitis mitjana en nens; sinusitis aguda i crònica** en totes les edats. Pot causar **pneumònia** (amb simptomatologia similar a la del pneumococ). **Rarament provoquen bacterièmia. Exacerbació de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).**

Diagnosi. No creix en agar MacConkey, en agar sang no fa hemòlisi, no creix en Thayer-Martin (a diferència de les neissèries saprofítics).

Tractament. Són **productors de betalactamases**. L'antibiòtic d'elecció és **amoxicil·lina-clavulànic**. En cas d'al·lèrgia es poden utilitzar macròlids, doxiciclina o cotrimoxazole.

Incidència. Recordeu *El tercer home*! Un clàssic en què Orson Welles fa un paperàs, i estossejava molt!

Agents inductors d'otitis mitjana:

1. *Streptococcus pneumoniae*
2. *Haemophilus influenzae* no tipable (NTHi)
3. *M. catarrhalis*

Agents inductors d'exacerbació aguda de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC):

1. *Haemophilus influenzae* no tipable
2. *Streptococcus pneumoniae*
3. *M. catarrhalis*

11.5.3. Cardiobacterials. *Cardiobacterium hominis*

Taxonomia. Gramnegatiu, microaeròfil, cardiobacterial, pleomòrfic, immòbil, oxidasa-positiu, catalasanegatiu. Pertany al **grup HACEK**: *Haemophilus* (excloent *H. influenzae* i *H. ducrey*, habitualment *H. parainfluenzae* o *H. parahaemolyticus*) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella kingae*.

Font. **Antropososi**, habiten a l'orofaringe de molts mamífers.

Transmissió. Contacte interhumà (contacte directe o aerosols).

Prevenió. Higiene bucal.

Patogènia (B). Molt poc virulent.

Clínica. **Endocarditis**, amb un curs clínic molt insidiós, molt subagut. Factors de predisposició: infecció oral, manipulació dentària, endoscòpia gàstrica.

Diagnosi. Creixement molt lent. En cas d'endocarditis **cal ampliar el temps d'incubació dels hemocultius fins a tres setmanes**. Creix en agar sang i xocolata, però cal cultivar-lo en **microaerofília** (2-10 % O₂), 3-5 % CO₂ i ambient humit. Moltes vegades cal fer PCR en hemocultius negatius, o en berrugues d'endocarditis.

Tractament. El tractament habitual sol ser amb **ceftriaxona**, atès el creixement de resistències a penicil·lina.

Incidència. Un 5 % de les endocarditis és causada pel grup HACEK.

11.6. GAMMAPROTEOBACTERIS (I 5)

11.6.1. Pasteurellals

Són bacteris relacionats amb la **microbiota orofaríngia**. Tenen aquest nom perquè **Louis Pasteur** (figura 64), pare de la bacteriologia, va inventar el 1879 la primera vacuna contra *Pasteurella multocida*, el serovar que causa el **còlera de les gallines (i els galls)**, i que per tant afectava el **símbol nacional de França**.



Figura 64. Louis Pasteur (1822-1895) (Viquipèdia. Wellcome Images).

11.6.1.1. *Pasteurella multocida*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, pasteurel·lal, coccobacil petit, immòbil.

Font. Zoonosi, habiten a l'orofaringe de molts mamífers.

Transmissió. Saliva de mamífers, queixalada o esgarrapada.

Prevenció. Evitar queixalades de mamífers.

Patogènia (B). Produeix una càpsula polisacàrida que facilita la infecció i multiplicació en forma d'una lesió piogènica.

Clínica. Vinculada a **animals domèstics**, sovint **gossos i gats**, i a una ferida a la pell llepada, o provocada per la queixalada o esgarrapada de l'animal. Solen provocar cel·lulitis al punt de la inoculació amb abscessificació o sense. També pot causar malaltia respiratòria en pacients amb malaltia pulmonar crònica prèvia (MPOC o bronquiectàsis).

Diagnosi. La tinció de Gram és molt orientativa, s'aïlla normalment a partir de cultius en **agar sang o xocolata**. No creix en MacConkey.

Tractament. El tractament habitual és amb **amoxicil·lina-clavulànic**, ja que poden produir betalactamases. En pacients al·lèrgics se sol fer el tractament amb quinolones o cotrimoxazole. Solen ser resistent als macròlids.

Incidència. Baixa, del 0,6 a 1,8 / 100.000 als EUA.

11.6.1.2. *Haemophilus*

Taxonomia. Gramnegatiu, microaeròfil, pasteurel·lal, coccobacil, immòbil. *H. influenzae* fou categoritzat erròniament com el causant de la grip fins el 1933, quan es va descobrir el virus influença.

Font. **Antroponosi**, forma part de la microbiota orofaríngia humana.

Transmissió. Contacte interhumà (contacte directe o aerosols).

Prevenció. Higiene, evitar ambients casolans amb fum (de tabac o de combustible sòlid). **Hi ha vacuna** per prevenir *H. influenzae* **serotip B** (s'administra als dos, quatre i sis mesos, dins de la vacuna hexavalent) (figura 65).

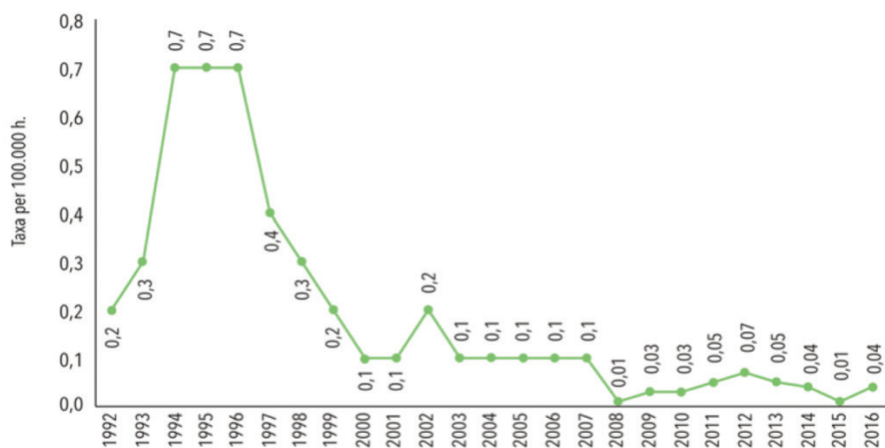


Figura 65. Impacte de la vacunació contra *H. influenzae* serotip B en la infecció invasiva des que es va iniciar el 1998 (ASPCAT).

Patogènia (B). Formen part de la microbiota, i només generen malaltia quan hi ha un factor debilitant, com una infecció per virus influença. Segons la càpsula, es distingeixen sis serotips. El **serotip B** és el més virulent.

Clínica. *H. influenzae* solia ser una causa important de **bacterièmia i meningitis** en nens de menys de cinc anys, fins que es va iniciar la vacunació. Tots poden causar otitis, conjuntivitis, abscessos dentals, pneumònia, endocarditis, artritis, osteomielitis, infeccions hepatobiliars o infeccions urinàries i genitals. Especialment *H. ducreyi*, que causa el xancroide, una ITS caracteritzada per l'aparició de pàpules i úlceres doloroses amb adenopaties inguinals. *H. parainfluenzae aphrophilus* i *paraprophius* formen part del grup HACEK.

Diagnosi. Només creixen en el medi d'**agar xocolata**, en un incubador amb CO₂ al 5 %.

Tractament. Poden presentar resistència a ampicil·lina a través de betalactamases (TEM-1 i ROB-1) o múltiple (amb cotrimoxazole, cloramfenicol, tetraciclins i aminoglicòsids). Per això el tractament d'elecció és **amoxicil·lina-clavulànic**. En un 5 %

poden presentar mutacions a les PBP, de manera que es perd la sensibilitat als betalac-tàmics. Els macròlids són una bona alternativa en cas d'al·lèrgia o resistència.

Incidència. La incidència en nens de menys de cinc anys abans de la vacunació era de 15-16 / 100.000 habitants, un 60 % eren **meningitis**. Amb la vacunació s'ha reduït entre un 90-100 %. Un 5 % de les endocarditis estan causades per un integrant del grup **HACEK**. Recordeu:

Agents inductors d'otitis mitjana: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* no tipable (NTHi) i *Moraxella catarrhalis*. És el segon agent inductor d'otitis mitjana.

Agents inductors d'exacerbació aguda de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC):

1. NTHi

2. *S. pneumoniae* i *M. catarrhalis*

11.6.1.2. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, pasteurel·lal, bacil, immòbil. Forma part del grup **HACEK**.

Font. Antroponosi, forma part de la microbiota orofaríngia humana.

Transmissió. Contacte interhumà (saliva).

Prevenció. Higiene bucal.

Patogènia (C). Leucotoxina A (formadora de porus). Sembla que hi ha una predisposició genètica. La diabetis mellitus l'afavoreix.

Clínica. Genera una **periodontitis agressiva** localitzada i destructiva, també pot causar **periodontitis crònica**. Especialment en **edat juvenil**. S'ha observat formant part de lesions amb *Actinomyces israelii*, implicada en **vaginosi bacteriana**, i també pot causar **endocarditis**. Pot induir malalties autoimmunitàries com l'**artritis reumatoide**.

Diagnosi. Cultiu difícil i lent en **agar sang**, millor en ambient amb CO₂ al 5 %. Moltes vegades cal fer **PCR** en hemocultius negatius o en berrugues d'endocarditis.

Tractament. Doxiciclina, a causa del seu volum de distribució alt.

Incidència. S'ha associat a la periodontitis juvenil en un 40-10 %. Als EUA aquesta malaltia té una incidència bastant alta: 460/100.000. El grup **HACEK** causa un 5 % de les endocarditis.

11.6.2. Legionella

11.6.2.1. *Legionella pneumophila*

Recordeu que és l'agent de la **malaltia del legionari** perquè el primer brot es va identificar a la **Convenció Anual de la Legió Estatunidenca**, el 1976, en un hotel rònc

de Filadèlfia (figura 66). El sistema de canalització de l'aigua estava ben colonitzat amb biofilms de legionel·la, i en dutxar-se i fer aerosols se'n van infectar i van emmalaltir 221 legionaris, amb 34 morts!



Figura 66. Integrants d'una convenció de la Legió Estatinidenca. És a dir, de soldats veterans. En un cas com aquests va esclatar el primer brot de legionel·losi (Viquipèdia. Valentin Ciobîrcă, 2019).

Una altra cosa és la febre de Pontiac, que va afectar els miners del coure de Pontiac (Michigan), tots joves, amb una febrada causada per hipersensibilitat a *Legionella* i que s'autoresol.

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, legionel·lal, bacil, mòbil.

Font. Sapronosi. Aigua contaminada, amb presència de matèria orgànica i amebes. Genera biofilms a les canonades d'aigua, molt resistent a la cloració.

Transmissió. Aerosols.

Prevençió. Vigilància dels sistemes de refrigeració de grans espais que fan servir aerosols per condicionar l'aire, humidificadors, balnearis, però també cal tenir cura dels aerosols generats a les dutxes i als rentamans (figura 67).

Patogènia (B). És un patogen **intracel·lular**. De la mateixa manera que creix dins les amebes presents al sòl, és capaç de créixer dins dels macròfags, evitant la unió fagoso-ma-lisosoma. Els serotips 1 (que és el que més casos causa) i 6 són els més virulents. La generació de la legionel·losi depèn de la dosi infectiva

Clínica

Febre de Pontiac, per hipersensibilitat a *Legionella*, caracteritzada per una síndrome febril amb mialgies, amb període d'incubació curt (36 h) i una incidència en els exposats del 95 % i una mortalitat nul·la.

Malaltia del legionari o legionel·losi, de caràcter epidèmic, amb període d'incubació llarg (5-10 dies), genera una **pneumònia atípica**, amb un patró d'infiltració intersticial que esdevé greu, amb febre elevada, cefalea, afectació del nivell de consciència, hiponatrèmia i increment de la creatina-fosfocinasa (CK), amb greu afectació sistèmica i una alta mortalitat (15-40 %). Afecta homes, normalment amb una edat de més de 65 anys, i empitjora amb comorbiditats.

Diagnosi. Detecció d'**antigen en orina mitjançant immunocromatografia (ICT)**, que detecta bàsicament el serotip 1, el més habitual, i cultiu d'esput en **medi BCYE**. La tinció Gram de l'esput mostra un bacil gramnegatiu llarg que es pot ramificar.

Tractament. Azitromicina o levofloxacina.

Incidència. El nombre de casos augmenta a l'estiu i es manté durant la tardor. La incidència és de les més altes de la UE, de 2-3/100.000.

The infographic is divided into two main sections: 'La legionel·losi Prevenció i control en els establiments turístics' (left, blue background) and 'La legionel·losi Prevenció i control en instal·lacions de competència municipal' (right, orange background). Both sections follow a similar structure: a definition of Legionnaires' disease, how it is spread, and what should be done for prevention and control. The left section lists specific locations like hotels, camps, and swimming pools, while the right section lists municipal facilities like fountains, public buildings, and swimming pools. Both sections include icons for water droplets, hands, and various facilities. At the bottom of each section, there is a logo for 'Generalitat de Catalunya / Salut' and a URL for more information: https://salutpublica.gencat.cat/ca/temes/proteccio_salut/legionel·losi/.

La legionel·losi
Prevenció i control
en els establiments turístics

Què és la legionel·losi?
La legionel·losi és un bacteri que viu en el medi aquàtic i que pot provocar una infecció (legionel·losi) quan la persona inhala aerosols contaminants. Aquesta infecció pot ser lleu, però en casos greus pot arribar a causar la mort.

Com es propaga?
Del medi aquàtic pot entrar a instal·lacions que utilitzen aigua per al seu funcionament: dutxes, banyeres d'hidromassatge, sistemes de reg per aspersió o fonts ornamentals, entre altres, i si no es prenen les mesures de manteniment adients poden esdevenir focus d'infecció.

Què cal fer?
Si les instal·lacions han estat aturades, cal recordar l'obligació de fer una neteja i desinfecció, així com els controls analítics corresponents, abans de la seva posada en funcionament. Un cop estiguin en marxa, cal realitzar amb rigorositat les actuacions de prevenció i control: revisió, neteges, purgues, control de temperatura, turbidesa i pH, desinfecció i anàlisi de legionel·losi.

Per a més informació
https://salutpublica.gencat.cat/ca/temes/proteccio_salut/legionel·losi/

Evitar riscos sanitaris és a les vostres mans

La legionel·losi
Prevenció i control
en instal·lacions de competència municipal

Què és la legionel·losi?
La legionel·losi és un bacteri que viu en el medi aquàtic i que pot provocar una infecció (legionel·losi) quan la persona inhala aerosols contaminants. Aquesta infecció pot ser lleu, però en casos greus pot arribar a causar la mort.

Com es propaga?
Del medi aquàtic pot entrar a instal·lacions que utilitzen aigua per al seu funcionament: fonts ornamentals, sistemes de reg per aspersió, equips de neteja vària, nebulitzadors de terrasses, dutxes o banyeres d'hidromassatge, entre altres, i si no es prenen les mesures de manteniment adients poden esdevenir focus d'infecció.

Què cal fer?
Si les instal·lacions han estat aturades, cal recordar l'obligació de fer una neteja i desinfecció, així com els controls analítics corresponents, abans de la seva posada en funcionament. Un cop estiguin en marxa, cal realitzar amb rigorositat les actuacions de prevenció i control: revisió, neteges, purgues, control de temperatura, turbidesa i pH, desinfecció i anàlisi de legionel·losi.

Per a més informació
https://salutpublica.gencat.cat/ca/temes/proteccio_salut/legionel·losi/

Evitar riscos sanitaris és a les vostres mans

Figura 67. Mesures de prevenció de la legionel·losi (Gencat).

11.6.2.2. *Coxiella burnetii*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, legionel·lal, bacil, immòbil, forma estructures esporulades.

Font. Zoonosi. Es transmet **entre diferents espècies d'animals i ocells** a través de les **paparrs** (dures).

Transmissió. Aerosol a partir de la inhalació d'aerosols produïts per les femtes o productes dels animals infectats. Es transmet a **llarga distància, fins a 20 km**. També a través de la **ingesta de llet no pasteuritzada** (figura 68). **Prevenió.** Pasteurització de la llet i control de la infecció en animals de granja.

Patogènia (B). És un patogen **intracel·lular obligat** capaç de **multiplicar-se a l'interior del fagolisosoma**, és a dir, que resisteix el pH àcid i els enzims que normalment destrueixen els bacteris. De fet, a l'interior del fagolisosoma forma estructures semblants a espores conegudes com a *variants de cèl·lules petites* (VCP). Aquestes estructures permeten al bacteri sobreviure en condicions ambientals adverses, de manera similar a les espores. Tanmateix, no presenten la resistència extrema a la calor i als desinfectants que és característica de les endòspores bacterianes veritables.

Clínica. Genera l'anomenada **febre Q**, que en un 40 % pot evolucionar envers una síndrome pseudogripal, hepatitis, **pneumònia** i fins i tot meningoencefalitis. En un 5 % cal hospitalització. En un 4-6 % evolucionen envers una **febre Q crònica**, que pot causar una **endocarditis**, i fins i tot complicacions obstètriques fins a causar la mort fetal.

Diagnosi. No es pot cultivar. Cal fer serologia i detecció de dues fases antigèniques, marcada per **variacions a escala del lipopolisacàrid**: la fase I (virulenta, aïllada dels hostes) i la fase II (avirulenta, obtinguda en cultius cel·lulars *in vitro* al laboratori). Normalment es diagnostiquen per detecció d'**anticossos contra la fase II**, utilitzant una tècnica d'immunofluorescència indirecta. Per a la diagnòsi de l'endocarditis cal fer PCR en mostres en què el cultiu és negatiu.

Tractament. Doxiciclina; doxiciclina + ciprofloxacina en endocarditis.

Incidència. El 2019 es van declarar 1.069 casos a la UE.



Figura 68. Disseminació de *C. burnetii* (Clark, 2018).

11.7. BETAPROTEOBACTERIS

11.7.1. Burkholderials

Taxonomia. Gramnegatius, aerobis, burkholderials, bacils, mòbils, **no** fermentadors de lactosa, oxidasapositius i catalasapositius. Anomenats en record a **Walter Burkholder** (1891-1983), especialista en patologia de plantes, que va relacionar certs bacteris com a patògens de plantes.

Font. Saprónosi. Es troben habitualment en ambients de sòl i aigua. També se sap que colonitzen la rizosfera de les plantes, on poden afavorir el creixement vegetal produint compostos antifúngics i antinematodes.

Transmissió. Contacte amb aigua, líquids intravenosos, aigua de l'aixeta, humidificadors i desinfectants, via cutània, gastrointestinal, respiratòria i transplacentària.

Prevenció. Higiene, sobretot on hi ha pacients immunodeprimits. Les mesures preventives se centren en el control d'infeccions en **entorns sanitaris**, especialment en pacients amb **fibrosi quística** o immunodeprimits. Això inclou pràctiques estrictes d'higiene i descontaminació ambiental per evitar les infeccions nosocomials.

Diagnosi. Tinció Gram i cultiu; creixen molt bé en agar MacConkey.

Tractament. És un repte a causa de la seva resistència intrínseca a múltiples fàrmacs. La teràpia sovint requereix l'ús de combinacions d'antibiòtics, i els règims es guien segons els tests de sensibilitat antimicrobiana.

Incidència. La incidència d'infeccions per burkholderials és relativament baixa, i es reporten sobretot en entorns hospitalaris, on els pacients estan exposats a equipament mèdic o solucions contaminades; sobretot en pacients amb malalties de base com la fibrosi

Taula 26. Característiques dels bacteris gramnegatius saprònòtics no fermentadors.

<i>Proteobacteris</i>	<i>Ordre</i>	<i>Gènere / espècie</i>	<i>Hàbitat (font saprònòtica)</i>	<i>Test de l'oxidasa</i>
Gamma	Xantomonadals	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Sòl, aigua, plantes	Negatiu
	Pseudomonadals	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sòl, aigua, hospitals	Positiu
		<i>Acinetobacter</i>	Sòl, aigua, superfícies d'hospital	Negatiu
Beta	Bulkholderials	Complex <i>Burkholderia cepacia</i>	Sòl, aigua, plantes	Positiu
		<i>Achromobacter</i>	Sòl, aigua	Positiu
		<i>Alcaligenes</i>	Sòl, aigua	Positiu

quística. La incidència pot variar segons la geografia i depèn de les pràctiques locals de control d'infeccions. La prevalença d'infecció en fibrosi quística a Europa és del 17 %.

L'ordre per importància en les infeccions per **gramnegatius sapronòtics no fermentadors** és *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *B. cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia*, i generen entre 7,1 i 37,7 casos / 10.000 altes que han patit infeccions nosocomials.

11.7.1.1. *Burkholderia cepacia*

Patogènia (B). Implica diversos factors de virulència, com ara la capacitat de formar biofilms, secretar proteïnes extracel·lulars i resistir múltiples antibiòtics. Aquests factors contribueixen a la seva persistència i patogenicitat, especialment en pacients amb fibrosi quística.

Clínica. S'associa a infeccions respiratòries greus, particularment en pacients amb fibrosi quística, i pot provocar la coneguda **síndrome de cepàcia**, caracteritzada per un deteriorament ràpid de la funció pulmonar i bacterièmia.

11.7.1.2. *Achromobacter xylosoxidans*

Patogènia (B). Es vincula a la seva capacitat per formar biofilms, però també a la seva mobilitat. En pacients amb fibrosi quística les soques eren menys mòbils.

Clínica. Causants d'otitis mitjana, causen també altres infeccions en pacients immunodeprimits i nounats prematurs. Clínicament es manifesta com a **bacterièmia**, que es pot vincular a infecció per catèter, infecció de via biliar, tracte urinari i osteomielitis. També s'associa a infecció en MPOC i fibrosi quística, i en pacients amb bronquièctasi. Sol sobreinfectar pacients amb **fibrosi quística**.

Diagnosi. A part de créixer en agar MacConkey també pot créixer en agar SS.

Tractament. Solen ser **sensibles a carbapenems**.

Incidència. Vinculada a pacients molt immunodeprimits i a brots nosocomials. Es considera un **patogen emergent**.

11.7.1.3. *Alcaligenes faecalis*

Font. Sapronosi. Pot colonitzar de manera transitòria la pell.

Patogènia (B). La patogenicitat és generalment baixa, i sovint es considera un contaminant. No obstant això, pot causar infeccions en pacients immunodeprimits, amb aïllaments detectats en sang, mostres respiratòries i orina.

Clínica. Les infeccions solen ser oportunistes i es produeixen en pacients amb el sistema immunitari debilitat. S'ha aïllat en diversos tipus de mostres clíniques, incloent-hi casos de bacterièmia, infeccions oculars i infeccions urinàries.

Tractament. El tractament acostuma a consistir en teràpia antimicrobiana guiada per proves de sensibilitat. El bacteri **és en general susceptible** a un ampli ventall d'antibiòtics, però cal monitorar-ne els patrons de resistència.

11.7.1.4. *Bordetella pertussis*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, burkholderial, coccobacil, **immòbil**, **no** fermentador de lactosa, oxidasapòsitiu i catalasapòsitiu.

Font. Antroponosi. És a les secrecions orofaríngies dels pacients malalts.

Transmissió. Aerosols a partir de malalts. Molt contagiosa, infecta fins a un 80 % de contactes propers. No es transmet a través d'objectes.

Prevenció. Mascareta, vacunació. Forma part de la **vacuna triple bacteriana DTP** (diftèria, tètanus, *pertussis*). Actualment forma part de la **vacuna hexavalent** (juntament amb la pòlio i l'hepatitis B) en les tres primeres dosis (dos, quatre i onze mesos). Als sis anys s'administra amb la DTP. **Profilaxi postexposició amb macròlids en contactes domèstics** a partir dels **21 dies posteriors** a l'aparició de la tos en el cas índex, independentment de l'estat vacunal.

Patogènia (A). Hemaglutinines: filamentosa (**FHA**) i fimbria (**FIM**) són els factors de virulència més determinants. Són **adhesines** imprescindibles per a l'adherència del bacil a l'epiteli traqueal. Aquestes proteïnes formen part de la **vacuna acel·lular** (des del 1981). Prèviament la vacuna es feia amb bacils morts (des del 1925), però tenia més efectes secundaris (de tipus neural). **Toxina pertussis (TP)**, una exotoxina de tipus AB, que interfereix en el procés de senyalització intracel·lular. Indueix limfocitosi, estimula l'alliberació d'insulina i histamina, i interromp la fagocitosi. També genera la **citotoxina traqueal (TCT)**, que estimula la formació de òxid nítric i indueix la mort de les cèl·lules epitelials de la tràquea.

Clínica. Tos ferina. Després d'un període d'incubació curt (dos dies) en infants causa símptomes d'infecció suaus, tos, esternuts i rajament de nas (catarro). És la fase més contagiosa. Al cap d'1-2 setmanes els **atacs de tos són molt violents**, i arriben a causar hemorràgies cerebrals (acompanyades d'edema cerebral i encefalitis tòxica causant de paràlisi espàstica), oculars, cutànies i a les mucoses (**fase paroxística**). Els vòmits també provoquen **desnutrició i deshidratació**. També es pot complicar amb asfíxia (sobretot en lactants), pneumònia (usual en pacients ancians), hipertensió pulmonar i sobreinfecció bacteriana, hèrnies umbilicals i prolapse rectal. La infecció per *B. pertussis* pot causar un quadre similar però més lleu.

Diagnosi. **PCR en raspallat de nasofaringe**, o cultiu en medi de Bordet-Gengou (les primeres tres setmanes).

Tractament. Macròlids. És important iniciar-lo com abans millor perquè redueixi la gravetat de la malaltia i escurci el període infecciós.

Incidència. S'estimen entre 30-50 milions d'infectats i **300.000 morts anualment**. És una de les causes principals de morts evitables per vacuna a escala mundial. Un 90 %

ocorre en països en vies de desenvolupament. Abans de les vacunes, als EUA hi havia uns 157 casos / 100.000 habitants, sobretot en menors de deu anys, en onades cada 2-5 anys. S'han descrit brots de tos ferina a la UE, sobretot al Regne Unit en nounats de menys de tres mesos, i llavors es va recomanar donar una dosi a les **embarassades** a partir de les setze setmanes de gestació a partir del 2012, quan van morir catorze nounats. Entre el 2013 i 2016 en van morir divuit, setze dels quals en mares que no s'havien vacunat. A partir de finals del 2023 fins a mitjans del 2024 hi va haver un increment molt important de la incidència, barreja de la contenció prèvia amb la COVID i també per la mutació en la FIM, que no cobreix la vacuna acel·lular.

11.7.2. Neisserials

11.7.2.1. *Neisseria gonorrhoeae*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, neisserial, diplococ, immòbil, oxidasapositiu i catalasapositiu.

Font. Antroponosi. Malaltia de transmissió sexual.

Transmissió. Via sexual.

Prevenció. Utilització de mètodes de barrera, com el condó.

Patogènia (C). Hi ha una gran quantitat de factors de virulència: **Pilus IV** i la proteïna **Opa** (adherència); competició amb la microbiota, formant **biofilms**; alliberació de peptidoglican, **lipooligosacàrids** (LOS) i vesícules de la membrana externa (OMV) per **activar la resposta inflamatòria**, en especial els neutròfils, i això permet la disseminació i provisió de nutrients. Igualment evita l'activació del complement, fagocitosi i mort; **sobreviu dins del fagosoma de macròfags i neutròfils**, i **bloqueja la inducció d'una resposta immunitària adaptativa**. També té proteïnes de membrana que afavoreixen l'**adquisició de ferro**.

Clínica. En l'**home** els símptomes apareixen al cap de **tres a cinc dies** després del contacte sexual; en el cas de la **dona** en un període de **deu dies**.

En la **dona** els símptomes són: disúria; alteració del flux vaginal, que es torna groguenc i de vegades amb presència de sang; sagnat vaginal després de la pràctica sexual en què hi ha penetració vaginal; dolor abdominal a l'hipogastri; sagnat vaginal entre cicles menstruals. En un **50-70 % és asimptomàtic**. En un 10-20 % la infecció pot disseminar-se a l'endometri i provocar una salpingitis i una **malaltia inflamatòria pelviana**. En menys de l'1 % pot provocar una **disseminació hematògena**, que afecta pell, tendons i articulacions. **Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis**, perihepatitis gonocòccica (o per *Chlamydia*): dolor al quadrant superior dret, amb febre, nàusees i vòmits. Es confon amb malaltia hepàtica o biliar.

En l'**home** els símptomes són: flux groguenc uretral; disúria, pol·laciúria, tenesme vesical; **epididimitis** (inflamació o dolor testicular) normalment unilateral. **Molt pocs asimptomàtics**.

En la gonocòccia **rectal** els símptomes són: fluix, picor, dolor a l'anús, dolor en defecar, presència de sang o moc en femta. En la dona és majoritàriament asimptomàtica. En la **faríngia** pot provocar faringitis, però normalment és asimptomàtica.

En noutats: **infecció conjuntival** per infecció en passar pel canal del part.

Coinfecció per *Chlamydia trachomatis*: 15-25 % en homes heterossexuals i 35-50 % en dones.

Diagnosi. Tinció de Gram i cultiu en **Thayer-Martin** o **PCR** en mostres de secrecions uretral, vaginal, anal o faríngia de la persona infectada. També es pot detectar mitjançant PCR en mostres urinàries.

Tractament. Ceftriaxona + azitromicina, dosi única.

Incidència. És la segona ITS a Catalunya, amb 3.322 casos diagnosticats el 2017.

11.7.2.2. *Neisseria meningitidis*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, neisserial, diplococ, immòbil, oxidasapositiu i catalasapositiu.

Font. Antropososi. Forma part de la microbiota orofaríngia en un 10 % de la població.

Transmissió. Contacte directe o inhalació d'aerosols infectats.

Prevenció. Utilitzem **tres vacunes** antimeningococ **C conjugada** (vacuna MC) (quatre i dotze mesos); la vacuna antimeningocòccica conjugada tetravalent, combinada per als serogrups A, C, W, Y (**vacuna MACWY**) (11-12 anys), i les vacunes **antimeningococ B** (vacuna MB4 i vacuna MB1) (quatre i dotze mesos). Es fa un **tractament profilàctic amb rifampicina** als contactes directes d'un cas.

Patogènia (A). El principal factor de virulència és la **càpsula polisacàrida**, que malgrat que **no és un mecanisme d'adherència**, permet **evitar la fagocitosi** un cop és al sistema sanguini o a l'LCR. La naturalesa de la càpsula defineix els dotze serogrups de *N. meningitidis*, encara que en són cinc, els serogrups A, B, C, W, i Y, els responsables de més del 90 % dels casos de malaltia meningocòccica invasiva al món. Per adherir-se a l'epiteli fa servir els **pilus** i les proteïnes **Opa**, i els **LOS** estimulen la resposta inflamatòria; les proteïnes **PorA** i **PorB** fan porus a la membrana cel·lular i al fagolisosoma, i provoquen apoptosi. Finalment, té proteïnes de membrana que afavoreixen l'**adquisició de ferro** a partir de la transferrina, lactoferrina i hemoglobina/haptoglobina.

Clínica. Meningitis: rigidesa de nuca, febre elevada, fotosensibilitat, confusió, cefalea i vòmits. En un 10-20 % de supervivents causa seqüeles importants: dany cerebral, sordesa o incapacitat d'aprenentatge. Pot causar **bacterièmia amb xoc** (55 % dels casos), i generar lesions cutànies (petèquies, en un 80 % dels casos). En adults pot causar diversos episodis de febre elevada, amb artràlgia o artritis i erupció recurrent (meningococcèmia crònica benigna).

Diagnosi. Tinció de Gram al **líquid cefalorraquidi**, cultiu en **agar xocolata** o Thayer-Martin, PCR. Es pot aïllar en els hemocultius.

Tractament. Ceftriaxona i azitromicina. Només amb azitromicina en cas d'al·lèrgia a la penicil·lina.

Incidència. Els serogrupos B i C van ser els responsables del 44,9 % i del 10,8 % dels casos, respectivament, en la temporada epidemiològica 2018-2019 a Catalunya (figura 69). A escala mundial es notifiquen **500.000 casos** de meningitis meningocòccica, **50.000 morts i 60.000 pacients amb seqüeles permanents**. Afecta sobretot el «cinturó de la meningitis» a l'Àfrica, definit entre el Senegal i Etiòpia.

11.7.2.3. *Eikenella corrodens*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, neisserial, bacil, immòbil. Pertany al grup HACEK.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota de l'orofaringe. Sobretot en pacients amb processos neoplàstics en orofaringe i amb una pobra higiene bucal.

Transmissió. Contacte interhumà (saliva).

Prevenió. Higiene bucal.

Patogènia (B). S'ha identificat un sistema de **percepció de quòrum** (luxS) que li permet generar **biofilms**.

Clínica. Vinculat a pacients **usuaris de drogues per via parenteral** (que «xuelen» les agulles abans de punxar-se). Causen **endocarditis**, sobretot després d'una manipulació dentària, o **osteomielitis**. Sol coexistir amb infeccions amb *Staphylococcus* i *Streptococcus*. Les lesions fan molt mala olor (com en el cas dels anaerobis).

Diagnosi. Cultiu en agar xocolata, millor amb un 5 % de CO₂, triga uns tres dies a créixer, i fa unes colònies característiques: «forada» l'agar i fan olor de lleixiu. Moltes vegades cal fer PCR en hemocultius negatius o en berrugues d'endocarditis.

Tractament. Ceftriaxona. Resistència innata a macròlids i clindamicina.

Incidència. El grup HACEK causa un 5 % de les endocarditis.

11.7.2.4. *Kingella kingae*

Taxonomia. Gramnegatiu, anaerobi facultatiu, neisserial, bacil, immòbil. Pertany al grup HACEK. Rep el nom en honor a la Dra. King (figura 70).

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota de l'orofaringe sobretot en **infants**.

Transmissió. Contacte interhumà (saliva).

Prevenió. Higiene bucal.

Patogènia (B). Expressa **pilus de tipus IV**, per adherir-se a les cèl·lules epitelials.

Clínica. Artritis sèptica en infants, osteomielitis, espondilodiscitis i endocarditis en infants. En adults pot afectar pacients immunodeprimits i amb molt mala higiene de boca. Pot generar sèpsia o artritis sèptica.

Diagnosi. Cultiu de líquid sinovial o mostres d'os directament en ampolles d'hemocultiu. Pot fer betahemòlisi en agar sang. Moltes vegades cal fer PCR en hemocultius negatius o en berrugues d'endocarditis.

Tractament. Cefalosporines de 3a generació o fluoroquinolones. Poden produir betalactamases.

Incidència. És el principal causant d'artritis en infants de menys de cinc anys.

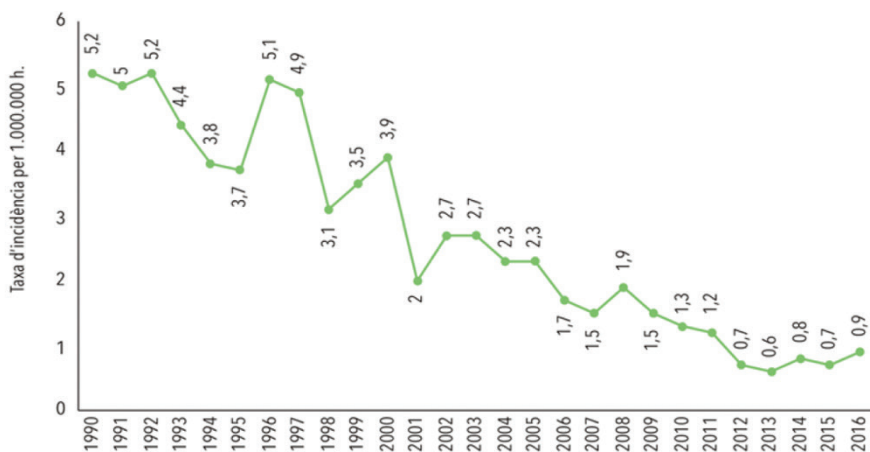


Figura 69. Incidència de malaltia meningocòccica a Catalunya en el període 1990-2016. Impacte de la vacunació amb vacuna basada en polisacàrids A+C (1997) i conjugada C (2000) (ASPCAT).



Figura 70. Elizabeth Osborne King (1912-1966). Microbiòloga, investigadora en *Kingella*, i per això l'anomenem pel seu nom (Viquipèdia).

11.8. ALFAPROTEOBACTERIS

11.8.1. Rizobials

11.8.1.1. *Brucella mellitensis*, *B. abortus*, *B. suis* i *B. canis*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, rizobial, immòbil, coccobacil.

Font. Zoonosi. Infecta tant animals domèstics com salvatges. Un problema habitual és que **causa avortaments en els animals domèstics** (típicament cabres)

Transmissió. Ingesta d'aliments contaminats, especialment **lactis** no pasteuritzats, com llet i formatge; contacte directe amb animal infectat (típic dels **veterinaris**, sobretot ajudant al treball del part d'animals de granja) a través de ferides a la pell o aerosols infectats.

Prevenió. Utilització d'equips de protecció personal (EPI) en el maneig d'animals. **Pasteurització** de la llet, preconitzada per la Dra. Evans (figura 71).

Patogènia (A). Patogen **intracel·lular**. Dosi infectiva baixa, entre deu i cent individus. És un patogen intracel·lular. Té diversos factors de virulència: LPS, càpsula, cito-



Figura 71. Alice Catherine Evans (1881-1975). Microbiòloga que va descobrir el mecanisme de contagi de la brucel·losi el 1918 i en va reduir significativament la incidència recomanant la pasteurització de la llet de vaca. Fou la primera dona presidenta de la Society of American Bacteriologists (Viquipèdia).

lisina, proteases, sistema de secreció de tipus IV (T4SS), implicats en el **creixement intracel·lular dins dels macròfags**.

Clínica. **Febres de Malta** (on primer foren descrites pel Dr. Bruce). La incubació varia entre cinc dies a uns quants mesos (dues setmanes per terme mitjà). La **fase aguda** es manifesta amb febre, tremolor, cefalea, **dolor lumbar** i a les articulacions i de vegades amb diarrees. Es pot detectar **hepatoesplenomegàlia**. A mesura que progressa la febre augmenta a 40-41 °C, acompanyada de sudoració matinal. La **fase crònica** es caracteritza per febre intermitent (entre 1-5 setmanes), que pot persistir com a febre d'origen desconegut durant mesos i anys. Pot remetre espontàniament, o causar complicacions com **endocarditis**, **neurobrucel·losi** (meningitis crònica, encefalitis i neuritis), **orquitis**, **colecistitis** i **osteomielitis**, sobretot sacroilíaca o vertebral lumbar.

Diagnosi. Cultiu: **hemocultiu**, creix lentament més de set dies. Cultiu a partir de moll d'os o LCR. Es pot confondre amb un estafilococ a les plaques d'agar sang, fet que causa molts accidents laborals entre microbiòlegs. Serologia: **rosa de Bengala**, microaglutinació.

Tractament. Requereix **dos antibiòtics**: doxiciclina més rifampicina (casos no complicats), i s'afegeix estreptomycin en casos severos.

Incidència. A la UE va de davallada: de 534 casos el 2016 a 134 el 2020. A l'Estat espanyol de 37 a 10. Les incidències més altes són a Portugal i Grècia.

11.8.1.2. *Bartonella*

Taxonomia. Gramnegatiu, aerobi, rizobial, immòbil, bacils petits. Necessiten condicions exigents per poder créixer en cultius no cel·lulars.

Patogènia (A). Utilitza un sistema de secreció de tipus IV (T4SS) per inocular *Bartonella effector proteins* (BEP), que faciliten als monòcits infectats migrar del punt d'inoculació, la dermis, al sistema sanguini. El seu cicle patogènic es caracteritza per la infecció de les cèl·lules endotelials i dels **eritròcits**. Poden causar **angiomatosi bacil·lar**, sobretot en immunodeprimits.

Bartonella henselae

Font. Zoonosi. El reservori són els **gats**.

Transmissió. Esgarrapada de gat, també pot ser a través de les puces dels gats.

Prevenció. Compte amb els gats...

Clínica. Febre més erupció en forma de pàpules indolores i limfadenopatia regional.

Diagnosi. Clínica i serologia.

Tractament. Doxiciclina, azitromicina, fluoroquinolones o rifampicina.

Incidència. Mundial

Bartonella bacilliformis

Dedicat a Daniel Alcides Carrión, estudiant de medicina del Perú, que el 1885 es va autoinocular la secreció d'una berruga d'una pacient, i va desenvolupar els símptomes clàssics, que va anar anotant detalladament, fins que va morir. D'aquesta manera va poder lligar la febre de La Oroya, descrita el 1875, com un episodi de febre amb anèmia en treballadors estrangers que construïen el Ferrocarril Central de Perú entre Lima i La Oroya, i la berruga peruana.

Font. Antroponosi. Els humans són l'únic reservori.

Transmissió. Flebòtoms, mosca de la sorra (*Lutzomyia verrucarum*).

Prevenció. Control de les picades del mosquit als Andes, a partir dels 1.000 m d'altitud, que és on viu aquest flebòtom.

Clínica. BartoneHosi. Fase aguda (malaltia de Carrión): febre amb pallidesa, males-tar general, hepatoesplenomegàlia i icterícia. Genera anèmia hemolítica severa i immunodepressió. La taxa de mortalitat és de més del 40 % i fins al 90 % si s'associa a malalties oportunistes. **Fase crònica** (berruga peruana): fase eruptiva caracteritzada per una reacció cutània conseqüència d'una proliferació de cèl·lules endotelials. Normalment són mil·liars (1-4 mm de diàmetre) però poden ser nodulars o subdèrmiques, en què el diàmetre és de més de 5 mm. Les berrugues poden patir hemorràgies, i s'acompanya de febre, artromiàlgies, anorèxia, limfadenopatia i hepatoesplenomegàlia.

Diagnosi. Fase aguda: tinció de Giemsa de sang perifèrica o hemocultiu. Fase crònica: cultiu.

Tractament. Fase aguda: fluoroquinolones. Fase crònica: rifampicina o macròlids.

Incidència. Només als Andes, entre els 1.000 i 3.000 m d'altitud, especialment al Perú, l'Equador i Colòmbia.

Bartonella quintana

Font. Antroponosi. Els humans són l'únic reservori. Es troba sovint en pacients en context de sensellarisme, vivint en males condicions higièniques i en habitatges sobreocupats.

Transmissió. Polls. Prevenció. Higiene. Evitar condicions d'acumulació de gent als habitatges.

Clínica. Febre de les trinxeres. Clínica variable. Temps d'incubació entre 5-20 dies, pot iniciar-se com un episodi febril, o de febre recurrent, causant de pruija maculopapular i conjuntivitis. Pot causar endocarditis.

Diagnosi. Serologia.

Tractament. Doxiciclina o azitromicina.

Incidència. Mundial. En la Primera Guerra Mundial va causar un milió de casos en els soldats.

11.8.2. Rickettsials

Recordeu que un ancestre d'aquest grup, en ser fagocitat per un arqueu, va esdevenir un **mitocondri** i l'origen de la cèl·lula eucariota. S'anomenen així en honor del patòleg Howard Taylor Ricketts (1871-1910), que va estudiar *Rickettsia rickettsii*.

Taxonomia. Gramnegatius, aerobis, rickettsials, immòbils, pleomorfs.

Patogènia (A). Són patògens intracel·lulars capaços de causar la lisi del fagosoma i créixer a l'interior del citoplasma de **cèl·lules endotelials i macròfags**, ja sigui al compartiment perinuclear (*Orientia*) o a tot el citoplasma (*Rickettsia*) (figura 72).

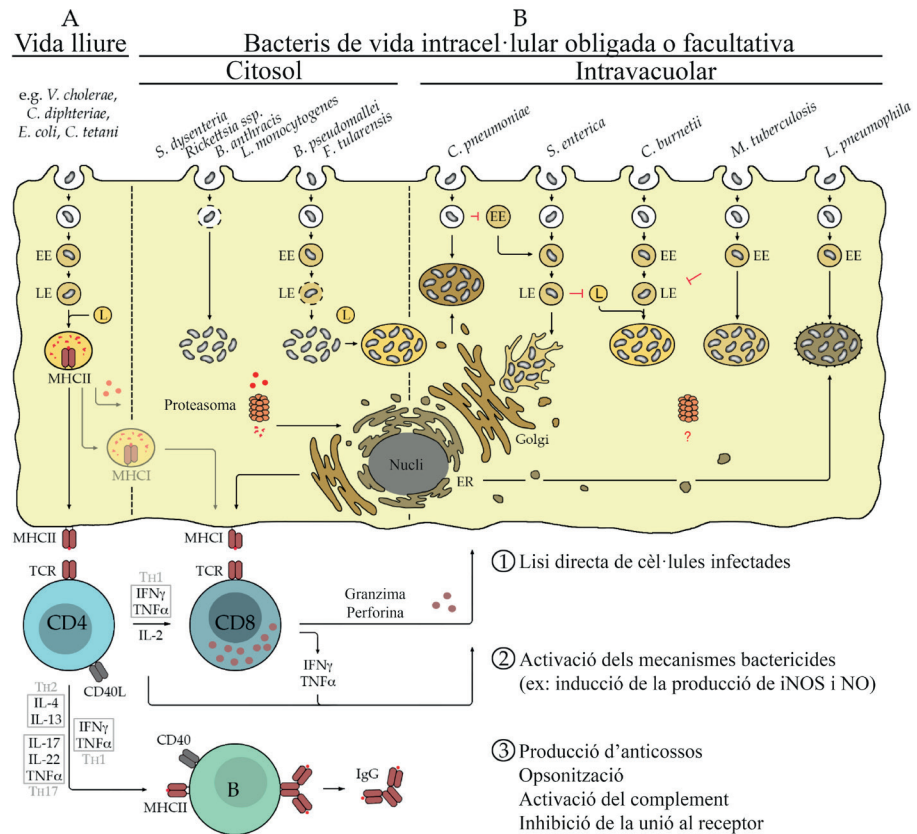


Figura 72. Patogènia de les rickettsiosis (Osterloh, 2022).

Diagnosi. No es poden cultivar en medis acel·lulars, però sí amb *Shell vial*. La diagnosi és a través de la **serologia**. També amb **PCR** a partir del punt d'inoculació, lesions i adenopaties.

Tractament. Doxiciclina. Com a alternativa hi ha l'azitromicina o les fluoroquinolones (no indicades en infants).

11.8.2.1. Rickettsiosis causants de febres botonoses.

Rickettsia conorii

Font. Zoonosi. El reservori són els **gossos**, que actuen com a portadors, ja que no presenten signes clínics. Hi ha estudis de seroprevalences en gossos que oscil·len entre el 26 % a Catalunya i el 56 % al nord-est espanyol.

Transmissió. Paparres dures (*Ixodes*, *Rhipicephalus* o *Dermacentor*).

Prevenió. Evitar la picada de les paparres. Posar collarets repel·lents de paparres als gossos.

Clínica. Febre botonosa mediterrània. Després d'un període d'incubació d'1-3 setmanes causa un quadre agut de **febre alta**, dolors articulars i musculars, cefalea i fotofòbia. Posteriorment, en 3-5 dies sorgeixen lesions cutànies que s'originen al punt de la picada de la paparra (exantema amb **escara de color fosc**) o en altres zones de la pell, típicament en tronc i extremitats (exantema maculopapular), que afecta els **pal·mells i les plantes** dels peus. S'acompanya de **limfadenopatia** cervical o occipital, que pot ser dolorosa. En pacients immunodeprimits pot generar insuficiència renal, meningoencefalitis i fallada multiorgànica. És la principal rickettsia causant de limfadenopatia transmesa per paparres, que també s'anomena **TIBOLA** (per *tick born lymphadenopathy*) o **DEBONEL** (per *dermacentor-bone*, necrosi, eritema, limfadenopatia).

Incidència. La seroprevalença de TIBOLA a Catalunya és del **5,5 %**. A l'Estat espanyol hi ha un estudi en què avalua la incidència creixent entre 2009 i 2012 (153 a 165 casos). Afecta Europa del Sud, Àfrica i el Sud-est asiàtic.

Rickettsia slovaca

Font. Zoonosi. Animals domèstics: cabres, ovelles i vaques. Salvatges: porc senglar (seroprevalença del 50 %).

Transmissió. Paparres dures (*Dermacentor*). **Prevenió.** Evitar la picada de les paparres. Control de paparres en ramats.

Clínica. DEBONEL.

Incidència. Malaltia emergent. Identificada per primera vegada el 1980 a Bratislava, es va expandint per tot Europa, Àfrica i Àsia.

Rickettsia rickettsii

Font. Zoonosi. Rosegadors.

Transmissió. Paparres dures (*Dermacentor*). **Prevenió.** Evitar la picada de les paparres.

Clínica. Febre de les Muntanyes Rocoses. Es caracteritza per l'aparició a partir del quart dia de febre d'una erupció petequíal, amb àrees focals d'hemorràgia, que afecta

palmells i plantes dels peus, encefalitis i gangrena de pell i teixits. En casos greus es pot generar un xoc circulatori.

Incidència. Afecta Amèrica del Nord i del Sud.

11.8.2.2. Rickettsiosis causants de tifus

Es caracteritza per l'aparició de tifus, és a dir, deliri, estupor o coma, en casos greus.

Rickettsia prowazekii

Dedicat a Stanislaus von Prowazek, que va estudiar el tifus epidèmic durant la Primera Guerra Mundial, i finalment va emmalaltir i va morir del tifus treballant en un hospital d'una presó alemanya el 1915. El seu company, Henrique da Rocha Lima, que també va emmalaltir, el va sobreviure i el va anomenar en honor seu.

Font. Antropososi. Els esquiroles voladors també poden ser reservoris.

Transmissió. Polls (*Pediculus humanus*) La Dra. Hélène Sparrow fou qui ho va demostrar (figura 73).

Prevenció. Higiene, control de polls, evitar acumulació de gent.

Clínica. Tifus epidèmic o exantemàtic. Després d'una incubació de 7-14 dies apareix febre alta (40 °C) amb remissions matutines lleus amb cefalea i prostració de forma sobtada. Aquest episodi dura unes dues setmanes. A partir del quart dia apareix una pruija que pot ser petequial (i pot arribar a ser hemorràgica) que afecta les aixelles i el tronc. S'estén perifèricament, **no afecta palmells, planta dels peus ni cara**. Sovint hi ha esplenomegàlia. En pacients greus hi ha hipotensió. El col·lapse vascular, insuficiència renal, signes encefàlics, equimosi amb gangrena i pneumònia són signes de mal pronòstic.

Incidència. Relacionat amb conflictes armats, catàstrofes, grans moviments de refugiats i acumulació de gent amb condicions higièniques dolentes. Afectació a escala mundial. Després de la Guerra Civil Espanyola hi va haver una incidència molt alta. El mateix Dr. Corachan en va morir.

Rickettsia typhi

Estudiada per Howard Taylor Ricketts després d'haver estudiat la febre de les Muntanyes Rocoses, es va infectar i va morir de tifus.

Font. Zoonosi. Les rates i els gats en són el reservori.

Transmissió. Puces de rata i gat. **Prevenció.** Control de les rates.

Clínica. Tifus endèmic. Es diferencia de l'epidèmic en el fet que l'erupció no és petequial ni confluent i menys extensa. Les complicacions renals i vasculars són rares.

Incidència. Afectació mundial.



Figura 73. Hélène Sparrow (1891-1970). Metgessa microbiòloga, va demostrar que la transmissió del tifus epidèmic (*R. prowazekii*) era través dels polls (1927) i posteriorment va desenvolupar la vacuna Durand-Sparrow contra el tifus endèmic amb rickettsies d'origen murí (*R. typhi*) i va generar vacunes contra *R. rickettsii*. (Viquipèdia. RobJel2001, 1958).

11.8.2.3. *Orientia tsutsugamushi*

Font. Zoonosi. Rates.

Transmissió. Trombicúlids (àcars vermells). **Prevenió.** Protecció contra picades.

Clínica. Tifus dels matolls. Clínica similar al tifus epidèmic.

Incidència. Àsia, Oceania i nord d'Austràlia.

11.8.2.4. *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum*

Font. Zoonosi. Cabres, vaques, cavalls i gossos.

Transmissió. Paparres dures.

Prevenió. Protecció contra picades.

Patogènia. Té un tropisme inusual pels neutròfils.

Clínica. Anaplasmosi granulocítica humana (HGA): febre, mal de cap, leucopènia, trombocitopènia i afectació hepàtica. **No presenta erupció cutània.**

Incidència. Àsia, Oceania, nord d'Austràlia, EUA i Europa. Hi ha descrits 27 casos a Europa del Nord i de l'Est (Suècia, Polònia i Eslovènia). A la Península se n'han descrit dos casos.

12

Firmicuts aerotolerants (1)

Taula 27. Els firmicuts aerotolerants. Font, tipus de patogen i patogènia. Chap: creixement en agar Chapman; Hem.: hemòlisi en agar sang; Resp.: tolerància a l'oxigen; Cat.: test de la catalasa; Coag.: test de la coagulasa.

	FONT	PATOGEN	PATOGENIA	Taxonomia						
				Chap	Hem.	Resp.	Form	Mòbil	Cat.	Coag.
<i>Ureaplasma</i>	A	EXTRA	C	NP.	NP.	mAer	Pleo			
<i>Mycoplasma</i>	A	EXTRA	C	NP.	NP.	mAer	Pleo			
Mollicuts										
<i>Erysipelothrix</i>	Z	EXTRA	B		α	mAer	Bacil			
Erisipelotricals										
<i>Enterococcus</i>	A	EXTRA	B		γ	mAer	Caden			
<i>S. gallolyticus</i>	A,Z	EXTRA	B		γ	mAer	Caden			
<i>S. agalactiae</i>	A	EXTRA	A,B		β	mAer	Caden			
<i>S. pyogenes</i>	A	EXTRA	A,B,C		β	mAer	Caden			
<i>S. pneumoniae</i>	A	EXTRA	A,B		α	mAer	Diplo			
Viridans	A,Z	EXTRA	B		α	mAer	Caden			
<i>Streptococcus</i>										
<i>Lactobacillus</i>	A,Z	EXTRA	B		α,γ	AnaF	Bacil			
LactobacilHals										
<i>Coagulans negatius</i>	A	EXTRA	B		β	AnaF	Raïm			
<i>S. aureus</i>	A	EXTRA	A,B,C		β	AnaF	Raïm			
<i>Staphylococcus</i>										
<i>L. monocytogenes</i>	Z	INTRA	B		β	AnaF	Bacil			
<i>Listeria</i>										
<i>B. c. anthracis</i>	Z	EXTRA	A		β	AnaF	Bacil			
<i>B. cereus</i>	S,Z	EXTRA	B		β	AnaF	Bacil			
<i>Bacillus</i>										
BacilHals										

12.1. BACIL·LALS

El gènere *Bacillus* es pot entendre com una adaptació dels clostridis a un ambient amb oxigen.

12.1.1. *Bacillus cereus*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi facultatiu, bacil·lal, bacil, mòbil, fa **endòspores**, catalasapositiu.

Font. Saprosoni. Hi ha espores per tot arreu: sòl, vegetació, pèls d'animals, aigua dolça i sediments. Els vegetals, la fruita i les espècies són els aliments amb més càrrega juntament amb animals de granja com gallines, conills i porcs.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Compte amb els **menjars precuinats** que han estat massa temps a una temperatura moderada (reescalfats), com la típica «**diarrea del restaurant xinès**». També cal anar en compte amb la carn, productes a partir de pollastre, arròs, sopes deshidratades, embotits, espècies, productes derivats de la vainilla, cereals, farines i clara d'ou deshidratada. Cal seleccionar matèries primeres que tinguin una **concentració de *B. cereus* de menys de 10³ UFC/mL**. Conservar les matèries primeres, productes elaborats i semielaborats a 7 °C. **Evitar contaminacions creuades entre aliments crus i preparats!**

Patogènia (B). És un competidor a l'intestí de *Campylobacter* i *Salmonella*, de manera que la seva presència fa reduir la d'aquests agents líders en les toxiinfeccions alimentàries. De fet, s'han utilitzat soques de *B. cereus* no tòxigenes com a probiòtics. Les espores de *B. cereus* poden contaminar el menjar, i si no s'ha cuit prou o s'ha deixat molt de temps a una temperatura «tèbia» promou el creixement del bacil i la fabricació d'**enterotoxines**, que són citotòxiques, formadores de porus a les cèl·lules epitelials, i **toxina emètica (cereulida)**. El creixement bacil·lar també pot tenir lloc al mateix intestí, i secretar les toxines més tard.

Clínica. Toxiinfecció alimentària. Amb nàusees i vòmits, en cas dels aliments que tenen toxines preformades, entre els 30 min i 6 h després de la ingesta; diarrea aquosa i dolor abdominal, deguts a la ingesta d'espores, entre les 6 i 15 h després de la ingesta.

Diagnosi. Sospita clínica. La demostració microbiològica és molt difícil. Com a exemple, el 2017 només es van trobar tres mostres positives a partir de 113.

Tractament. Suport simptomàtic (beure begudes isotòniques).

Incidència. Entre 2007 i 2014 l'EFSa ha reportat 413 brots, que han afectat 6.657 persones a la UE. Als EUA entre 1998 i 2015 s'han reportat 373.531 malalts, amb 14.681 hospitalitzats i 337 morts.

12.1.2. *Bacillus anthracis*

Recordeu que, amb la descripció del cicle de *B. anthracis* feta per Robert Koch, es va iniciar «formalment» la disciplina de la microbiologia clínica.

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi facultatiu, bacil·lal, bacil, mòbil, fa **endòspores**, catalasapositiu. Forma part del grup *B. cereus*.

Font. Zoonosi. Herbívors.

Transmissió. Contacte amb ramats d'animals, via cutània, per aerosol o ingesta.

Prevenió. Identificació dels animals infectats, sacrifici i esterilització dels cossos. Grups de risc: grangers, esquiladors, carnisers i pastors. **Hi ha una vacuna** destinada a personal militar o professionals de risc.

Patogènia (A). Disposa d'una càpsula polipeptídica, que evita la fagocitosi. En replicar-se, *B. anthracis* secreta la **toxina antràctica**, que és una **toxina de tipus A₂B**, és a dir, porta un transportador (B) que actua de «cavall de Troia» i que permet l'entrada de dos enzims (A): el factor edema (FE) i el factor letal (FL). L'FE incrementa el nivell de cAMP i trenca l'homeòstasi hídrica de la cèl·lula, i llavors provoca la disfunció dels macròfags. L'FL també causa la mort dels macròfags, i els provoca l'apoptosi. També afecta els cardiomiòcits, la musculatura llisa dels vasos i el fetege, i porta al xoc sèptic.

Clínica. Carbonecle (del llatí *carbunculus*). La forma més habitual és l'afectació cutània formant una úlcera local de color negre molt característica. També pot causar una pneumònia després de la inhalació, fet molt habitual en esquiladors de llana d'animals infectats. Finalment també pot causar una forma intestinal, per ingesta oral, amb diarrea intensa i vòmits sanguinolents (mortalitat molt elevada, entre el 25-60 %).

Diagnosi. Clínic, i aïllament en mostra clínica. Farem servir **agar sang CNA**.

Tractament. Ciprofloxacina o doxiciclina. En **casos greus**, com en una pneumònia, es poden utilitzar ambdós combinats amb rifampicina o clindamicina. En aquest cas també es pot afegir Raxibacumab, un anticòs monoclonal contra la toxina, o sèrum anticarbonecle endovenós.

Incidència. A partir de l'any 1980 es reporten uns 2.000 casos a l'any a escala mundial. Uns deu casos als EUA. El 2020 es van registrar tres casos a la UE (tots a Itàlia). A l'Estat espanyol se'n va registrar un el 2016 i un el 2018. S'ha fet servir com a arma biològica.

12.2. *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi facultatiu, bacil·lal, bacil, mòbil, catalasapositiu.

Font. Zoonosi. Qualsevol **aliment refrigerat**, especialment **formatge fresc**.

Transmissió. Ingesta d'**aliments infectats**.

Prevenió. Control dels aliments refrigerats.

Patogènia (B). És un patogen intracel·lular, capaç de lisar el fagosoma gràcies a la **listeriolisina (LLO)**, fet que li permet multiplicar-se al citoplasma. També té una proteïna de superfície, **ActA**, que li permet polimeritzar intracel·lularment l'actina i passar d'una cèl·lula a una altra, evitant l'espai extracel·lular. Necessita una **concentració molt alta** per poder generar clínica. Fins a 10^9 UFC/g. És capaç de **multiplicar-se en fred**.

Clínica. Pot generar una diarrea, però el més remarcable és la **meningoencefalitis** en pacients immunodeprimits, de més de seixanta anys i embarassades. Es pot transmetre transplacentàriament, i causa deformacions o mort fetal.

Diagnosi. Aïllament en LCR. Millor en agar sang CNA.

Tractament. Ampicil·lina. És naturalment resistent a les cefalosporines!

Incidència. Normalment en forma de **brots per aliments contaminats**. El 2021 es van reportar 2.243 casos a la UE (224 a l'Estat espanyol). Des del 2007 la mitjana de casos a la UE és 1.500-2.500/any.²



Figura 74. Qualsevol aliment refrigerat és susceptible de causar una listeriosi (Viquipèdia. Don O'Brien, 2015).

2. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=33>

13

Firmicuts aerotolerants (i 2)

13.1. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi facultatiu, bacil·lar, cocs en forma de raïm, catalasapositiu, immòbil, coagulasapositiu, hemòlisi β en agar sang.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota nasal

Transmissió. Contacte interhumà (pell), aliments.

Prevenió. Rentar-se les mans després de furgar-nos el nas...; manipulació amb cura dels aliments (sobretot cremes, gelats i salses)

Patogènia (C). És un patogen extracel·lular prototípic. Disposa d'una **càpsula**, que li permet evitar la fagocitosi; té una gran capacitat per formar **biofilms**; produeix **adhesines** (MSCRAMM); produeix diferents enzims que li permeten envair fàcilment l'espai extracel·lular: **coagulasa** (li permet convertir el fibrinogen en fibrina) i **fibrinolisisina** (per desfer la fibrina), **hialuronidasa**, **lipases** i **DNAases**. A part, a la superfície del peptidoglican disposa de la **proteïna A**, que li permet fixar els anticossos per la porció Fc i té propietats anticomplement. Igualment secreta diferents **citotoxines**, com les **exfoliatives** (generen la síndrome de la pell escaldada), **superantígens** (com el TSST-1), que provoca una hiperinflamació responsable de la síndrome del **xoc tòxic**; **leucocidina de Panton-Valentine** (formadora de porus en PMN i macròfags) i **enterotoxines**, capaces de provocar porus a la membrana dels enteròcits i provocar-ne la mort.

Clínica. Pot generar molts quadres clínics:

Infeccions:

Cutànies superficials: **impetigen** i **ectima** (epidermis), **fol·liculitis**, **furóncol**, **àntrax** (fol·licle pilós), **hidrosadenitis** (fol·licle pilosebaci), **erisipela** (dermis), **cel·lulitis** (teixit cel·lular subcutani).

Cutanis profunds: **fasciïtis necrosant** (fàscia profunda); **miositis** o **mionecrosi** (múscul).

Infeccions disseminades: com a conseqüència de la bacterièmia i la disseminació de la infecció, provoca **metàstasis sèptiques:** **osteomielitis**, **artritis**, **pneumònia** (amb empiema), **meningitis** i **abscessos cerebrals**, **pielonefritis** i **endocarditis**.

Quadres tòxics:

Toxiinfecció alimentària: per enterotoxines formades als aliments, que són estables a 100 °C durant 30 min i resisteixen tant el pH baix com la bilis. Generen vòmits i diarrea líquida, sense febre, i amb recuperació ràpida.

Síndrome de la pell escaldada, malaltia típica de nounats i nens de menys de cinc anys (**malaltia de Ritter**) menys freqüent en nens grans i adults immunodeprimits (**síndrome de Lyell**, o necròlisi epidèrmica tòxica). Es caracteritza per l'aparició de butllofes i descamació de la pell en làmines. S'inicia a la cara, engonal o axil·les. Té una mortalitat baixa en nens petits i alta en adults (>50 %).

Síndrome del xoc tòxic, caracteritzat per un inici brusc, amb febre alta, dolors musculars, vòmits, diarrea i faringitis, amb un eritema difús que acaba descamant la pell i un xoc greu amb insuficiència renal i hepàtica a les 48 h. Típicament relacionat amb l'ús de tampons molt absorbents.

Diagnosi. Tinció de Gram a les mostres. Cultiu en medi de Chapman, on provoca la fermentació del mannitol.

Tractament. El tractament és la **cloxacil·lina** (meticil·lina), atès que de seguida es va demostrar que generava penicil·lases. A partir del 1960 es comença a seleccionar *S. aureus* resistent a meticil·lina (**MRSA**), atès que tenen **PBP2a** gràcies a la presència del gen *mecA*, que fa que calgui tractar els pacients amb **vancomicina**. Els MRSA són molt habituals en persones que viuen en institucions sanitàries, i en cas de detectar-se a l'hospital, cal aïllar-les, i iniciar descontaminació de les fosses nassals amb **mupirocina**.

Incidència. Us recordo l'esquema sobre la incidència de bacterièmies. *S. aureus* se situa en **tercera posició** (figura 58). També ocupa aquesta posició en la incidència d'infeccions nosocomials (taula 25). La incidència a Catalunya d'MRSA oscil·la entre el 10-25 %.

13.2. *STAPHYLOCOCCUS COAGULANS* NEGATIVUS

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi facultatiu, bacil·lal, cocs en forma de raïm, immòbil, catalasapositiu, coagulansenegatiu, hemòlisi β en agar sang. Els més habituals: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* i *S. schleiferi*.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota nasal. *S. saprophyticus* és a la microbiota normal del tracte genital femení.

Transmissió. Contacte interhumà (pell).

Prevenció. Rentar-se les mans després de furgar-nos el nas...

Patogènia (B). Molt poc virulents. El més remarcable és la seva capacitat per formar **biofilms**; aquest fet és molt important per poder colonitzar catèters i provocar bacterièmies, o colonitzar cossos estranys (pròtesis). Sobretot cal valorar la inducció d'endocarditis. *S. lugdunensis* és una de les espècies més virulentes. En el cas de *S. saprophyticus*, s'adhereix a l'epiteli urotelial i produeix ureasa.

Clínica. Bacterièmia, associada a catèter. Infecció de pròtesis. Inducció d'endocarditis, sobretot vinculat a *S. lugdunensis*. *S. saprophyticus* causa infecció urinària en dones joves.

Diagnosi. L'aïllem a partir de l'**hemocultiu**. I cal interpretar la seva presència molt bé per descartar una contaminació. Cal demostrar que creix més ràpidament en hemocultius extrets a partir del catèter que per la punció directa (diferència de 2 h). Cultiu en medi de Chapman, on **no fermenten el mannitol**.

Tractament. **Cal treure el catèter o pròtesi**. Moltes vegades és suficient. Són més resistents que *S. aureus*, i cal tractament amb **vancomicina**. *S. saprophyticus* és resistent a la fosfomicina, i normalment el tractament es fa amb **nitrofurantoïna**.

Incidència. La presència d'hemocultius positius per estafilococs coagulasanegatius representa un 3,5 % dels que tenen significació clínica, per darrere d'*Enterococcus faecium* (figura 59). *S. saprophyticus* és el **segon agent** més freqüent d'infecció urinària en dones joves amb activitat sexual, **cinquè causant d'infeccions urinàries**, global (figura 60).

14

Firmicuts lactobacil·lals

Seguim en el món de bacteris grampositius que toleren la presència de l'oxigen amb el grup de bacteris homofermentadors, és a dir, que **només produeixen àcid làctic** com a subproducte de la fermentació, en contraposició als heterofermentadors, que a més poden generar àcid propiònic, acètic, alcohols, èsters i diòxid de carboni. I són **catalasa-negatius**.

Els lactobacteris poden sobreviure i desenvolupar-se en ambients hostils, on hi ha un cert grau d'alcohol, pH baix i diòxid de carboni.

14.1. *LACTOBACILLUS*

Taxonomia. Grampositiu, anaerobi facultatiu, lactobacil·lal, bacils, immòbil, catalasa-negatiu.

Font. Antroponosi i zoonosi. Formen part de molts aliments, i són especialment abundants a la vagina, on utilitzen el glucagó estimulat per la producció d'estrògens per generar àcid làctic i reduir el pH a menys de 4,5. Aquest ambient evita la colonització de la mucosa per altres bacteris amb capacitat patogènica. També formen part de la microbiota intestinal.

Transmissió. 5F.

Mecanisme d'acció. No són patogènics. Són **probiòtics**, és a dir, que promouen la salut, essencialment millorant o restaurant la microbiota intestinal. Per exemple, competeixen amb els enterobacteris i afavoreixen l'expansió dels clostridials. De fet, la producció d'àcid làctic estimula la producció d'àcid butíric feta pels clostridials, i això afavoreix, per exemple, la reducció de la colonització de *Klebsiella pneumoniae* multiresistent. També sintetitzen 1-acetilbetacarbolina, que inhibeix la formació d'hifes en *Candida albicans*, i per tant en redueixen la capacitat de colonització.

14.2. *STREPTOCOCCUS*

En primer lloc cal homenatjar la **Dra. Rebecca Lancefield** (1895-1981), microbiòloga estatunidenca, pel seu gran esforç en la classificació dels estreptococs. És el que avui coneixem com els *grups Lancefield*, i que es basen en els seus estudis amb la proteïna M, que forma part dels carbohidrats que cobreixen la capa del peptidoglican

en els estreptococs. Va aïllar les diferents **proteïnes M**, les va injectar en conills i va aconseguir una sèrie d'anticossos que en permeten orientar la identificació, sobretot en el grup *viridans*, abans de l'aparició del MALDI-TOF. De tota manera, un sistema molt senzill d'identificar-los en grups és tenir en compte el tipus d'hemòlisi que generen a les plaques d'agar sang: **α** (parcial, halo verdós al voltant de les colònies); **β** (total, halo transparent), i **γ** (sense halo). Tots són **immòbils**.

Cal tenir en compte que causen el 10,86 % de les bacterièmies totals (taula 28).



Figura 75. Rebecca Lancefield (1895-1981), microbiòloga que va agrupar els *Streptococcus* en els grups Lancefield.

14.2.1. *Streptococcus* alfa-hemolític

14.2.1.1. *Streptococcus* grup *viridans*

Taxonomia. Grampositiu, microaerofílic, lactobacil·lar, cocs agrupats en forma de cadena, immòbil, catalasanegatiu, hemòlisi α en agar sang, **resistent a l'optoquina**.

Font. Antroponosi i zoonosi. Formen part de la microbiota orofaríngia humana (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. salivarius-vestibularis*, *S. parasanguis*, *S. mutans*); humana i mamífera (*S. equisimilis*, *S. anginosus-milleri-constellatus-intermedius*). Només animals (porcs, *S. suis*).

Com a curiositat, *S. thermophilus*, utilitzat per produir iogurt o formatges, forma part del grup de *S. salivarius-vestibularis*.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Bona higiene bucal.

Patogènia (B). *S. mutans* i també *S. sanguinis* o *S. parasanguinis* es relacionen amb la inducció de càries, per la seva capacitat de generar àcid (làctic) i permetre l'erosió

Taula 28. Etiologia de les sèpsies causades per *Streptococcus* a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol en els darrers deu anys. L'hemòlisi s'indica en blanc (α), blau-cel (β) i gris (γ).

Aïllament	Total	% bacterièmies	% <i>Streptococcus</i>	Grups
<i>S. pneumoniae</i>	501	4,55	41,92	41,92
<i>S. anginosus-milleri-constellatus-intermedius</i>	166	1,51	13,89	28,62
<i>S. mitis</i>	61	0,55	5,10	
<i>S. oralis</i>	42	0,38	3,51	
<i>S. salivarius-vestibularis</i>	28	0,25	2,34	
<i>S. sanguinis</i>	17	0,15	1,42	
<i>S. gordonii</i>	15	0,14	1,26	
<i>S. parasanguinis</i>	7	0,06	0,59	
<i>S. mutans</i>	6	0,05	0,50	
<i>S. agalactiae</i>	111	1,01	9,29	9,29
<i>S. pyogenes</i>	85	0,77	7,11	7,11
<i>S. dysgalactiae</i>	36	0,33	3,01	3,01
<i>S. gallolyticus</i>	56	0,51	4,69	9,04
<i>S. gallolyticus subsp pasteurianus</i>	38	0,35	3,18	
<i>S. gallolyticus subsp gallolyticus</i>	9	0,08	0,75	
<i>S. infantarius</i>	5	0,05	0,42	
Total	694	10,86 %	100 %	

de l'esmalt dentari; consumeixen oxigen i afavoreixen la permanència de bacteris anaerobis (com *Actynomices*), que alhora generen filaments i biofilms als quals *S. mutans* s'adhereix a través d'un receptor del glican. En tot cas, tots aquests estreptococs són capaços de causar una endocarditis en cas que hi hagi una ferida bucal, i sobretot cal tenir-ho en compte en cas d'una extracció dentària o cirurgia orofaríngia. El cas del grup *S. anginosus-milleri-constellatus-intermedius* és diferent, ja que té més capacitat invasiva i pot causar també infeccions d'origen abdominal, però s'implica també en altres focus infecciosos (pleuropneumònia, SNC, osteoarticular, cutani o subcutani). Cal tenir en compte l'especial susceptibilitat dels pacients **neutropènics i amb càncer**, que són especialment vulnerables a *S. mitis*.

Clínica. Càries (sobretot *S. mutans*), **endocarditis** (tots), **infeccions intraabdominals** (*S. anginosus-milleri*).

Diagnosi. Els tenim en compte quan hi ha una bacterièmia i els descobrim a través d'un hemocultiu. Sempre que trobem un estreptococ *viridans* en un hemocultiu n'hem de cercar l'origen (sobretot en *S. anginosus-milleri*) i descartar una **endocarditis**. Posteriorment s'identifiquen a través del MALDI-TOF.

Tractament. Solen ser sensibles a la **penicil·lina**. Però cal anar amb cura especialment amb les bacterièmies per *S. mitis*, atesa l'especial vulnerabilitat dels pacients

que afecta, ja que poden ser resistents a la penicil·lina, i per tant cal associar un amino-glucòsid al tractament, o utilitzar la vancomicina.

Incidència. Provoquen entre un 30-40 % de les endocarditis. La importància com a causants de bacterièmies es pot veure a la taula 4, en què es posa de manifest la importància del grup *S. anginosus-milleri* (13,9 %) i *S. mitis* (5 %).

14.2.1.2. *Streptococcus pneumoniae*

Taxonomia. Grampositiu, microaeròfilic, lactobacil·lal, diplococs encapsulats, immòbil, catalasanegatiu, hemòlisi α en agar sang, **resistent a l'optoquina**.

Font. Antropososi. Forma part de la microbiota orofaríngia humana.

Transmissió. Contacte interhumà (saliva).

Prevenció. Ventilació, evitar acumulació de gent. **Vacunació** als dos, quatre i onze mesos (conjugada amb 23 serotips) i a partir dels 65 anys (conjugada amb vint serotips).

Patogènia (A, B). Disposa d'una **càpsula polisacàrida** que defineix fins a **104 serotips** diferents i la seva capacitat antifagocítica. La **proteïna M** evita l'activació de la via alternativa del complement, la fagocitosi, i és un factor d'adherència. Disposa de diferents adhesines, que li permeten adherir-se a l'epiteli, i **hialuronidases** (Hyl) per degradar la matriu extracel·lular, així com toxines extracel·lulars, com la pneumolisina, que li permet adherir-se a l'epiteli, indueix la destrucció dels neutròfils i modula la resposta immunitària. Atès que és habitualment present en la microbiota (5-10 % en adults i 20-40 % en nens sans), cal un mecanisme de **microaspiració**, per poder «forçar» l'entrada del pneumococ a l'arbre bronquial, els sinus paranasals i l'orella mitjana. També es veu afavorit per una infecció vírica prèvia (grip), edat avançada, MPOC, alcoholisme, tabaquisme, insuficiència cardíaca, renal, DM, esplenectomia i mieloma múltiple.

El **serotip 3 és el més incident**, malgrat que està inclòs en totes les vacunes. És un serotip amb una **càpsula** de característiques molt particulars. De fet, les colònies que forma són molt mucoses. Normalment causa una clínica severa, i pot cursar amb empiema, bacterièmia, cardiotoxicitat i meningitis.

Clínica. Pneumònia típica, amb febre, tos, expectoració mucopurulenta, dolor pleurític i de vegades herpes labial. Sol produir una pneumònia lobar amb patró alveolar (un 10 % bilateral). Hi ha bacterièmia en un 25-30 % dels casos. Causa mortalitat en un 5 % de casos, depenent de serotip, edat i malaltia de base. Causa sinusitis i otitis mitjana (primer agent bacterià!), i **meningitis** (per contigüïtat) en cas d'otitis mitjana amb mastoïditis o fístula posttraumàtica o quirúrgica.

Diagnosi. Detecció de l'antigen (fragments de polisacàrid de la càpsula) en l'**orina** o líquid pleural; hemocultiu (compte, pot causar bacterièmia oculta en nens de 2-6 anys). PCR en l'LCR.

Tractament. Penicil·lina o amoxicil·lina (recordeu que l'àcid clavulànic no afegeix susceptibilitat, ja que el mecanisme de resistència és a través de les PBP). S'ha detec-

tat entre un 10-25 % de resistència a dosis baixes de penicil·lina i, per tant, en cas de pacient greu cal iniciar tractament amb **cefotaxima**. També hi ha fins a un 30 % de resistència als macròlids, i per tant s'indica levofloxacina en cas d'al·lèrgia.

Incidència. És la **primera causa de pneumònia en pacients de la comunitat** seguit de *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae* (taula 29). Agents inductors d'otitis mitjana: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipable (NTHi) i *Moraxella catarrhalis*. **És el primer agent inductor d'otitis mitjana.**

Agents inductors d'exacerbació aguda de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC):

1. *Haemophilus influenzae* no tipable
2. *S. pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*.

Taula 29. Incidència d'infecció respiratòria bacteriana notificada a Catalunya durant 2016-2017 (Ciruela *et al.*, 2019).

Infeccions de vies respiratòries		12.857	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2822	21,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	726	5,6
<i>Legionella</i>	3	423	3,3
<i>Bordetella pertussis</i>	4	417	3,2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	335	2,6
<i>Coxiella burnetii</i>	6	65	0,5
Virus gripal	1	3725	29,0
Adenovirus	2	2073	16,1
Virus parainfluenzae	3	1277	9,9
Virus respiratori sincicial	4	132	1,0

Tal com es pot observar en la figura 59 i la taula 27, el pneumococ causa el 4,55 % de les bacterièmies totals, i quasi el 42 % de les bacterièmies causades per estreptococs.

14.2.2. *Streptococcus* betahemolítics

14.2.2.1. *Streptococcus pyogenes*

Taxonomia. Grampositiu, microaerofílic, lactobacil·lal, cocs agrupats en forma de cadena, immòbil, catalasanegatiu, hemòlisi β en agar sang, **grup A** de Lancefield, **sensible a la bacitracina**.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota orofaríngia humana.

Transmissió. Contacte interhumà (saliva).

Prevenció. Ventilació, evitar acumulació de gent.

Patogènia (C). És un patogen extracel·lular típic, causant de ferides purulentes. Disposa d'una **càpsula polisacàrida** que té capacitat antifagocítica. La **proteïna M** evita l'activació de la via alternativa del complement, la fagocitosi, i és un factor d'adherència. Té capacitat per adherir-se a la fibronectina, i a més té **hemolisines** (estreptolisina O i S), que són toxines formadores de porus, amb capacitat citotòxica de monòcits, macròfags i limfòcits. També tenen **hialuronidasa** i **estreptocinasa** (amb acció trombolítica, que ha inspirat el tractament actual dels ictus isquèmics).

També genera **superantígens** (toxines speA, speB i speC), capaços d'estimular una resposta inflamatòria exagerada, que porten a la **síndrome tòxica estreptocòccica**. Igualment hi ha soques que poden produir una **toxina eritrògena**, responsable de l'**escarlatina**. Finalment, la producció dels anticossos pot causar **reaccions autoimmunitàries**, com **glomerulonefritis postestreptocòccica**, per dipòsits d'**immunocomplexos** que es dipositen a la membrana basal glomerular; o els mateixos **anticossos** poden tenir una reacció creuada amb molècules del nostre cos, i causar una **febre reumàtica**, caracteritzada per **artritis**, **nòduls cutanis** o **corea**.

Clínica. **Faringoamigdalitis**, amb febre alta, odinofàgia, adenopaties locals doloroses, que es pot complicar amb un abscess. **Escarlatina**: després d'una faringoamigdalitis, si la soca portava toxines eritrògenes. Provoca erupció macular, que afecta sobretot els plecs articulars, i que genera papil·les hipertròfiques a la llengua: «llengua de gerds». Infeccions a la pell, com **impetigen**: afectació de l'**epidermis**, que genera lesions vesiculopustulars (gotes d'ambre), sol afectar els nens entre 2-5 anys, pot ser mixta (amb *Staphylococcus aureus*). **Erisipela**: afectació de la **dermis**, amb zona eritematosa calenta ben delimitada, en placa sobreelevada, i antecedent de ferida quirúrgica o microtrauma. Genera febre. **Cel·lulitis**: afectació de **dermis** i **teixit subcutani** amb zona eritematosa calenta, sense delimitar i antecedent de ferida o microtrauma. **Fasciïtis necrosant**: sol haver-hi un traumatisme previ, hi ha afectació de la **fàscia muscular**. La diabetis mellitus és una comorbiditat habitual. Genera eritema, bulles, necrosis, miositis i febre, pot evolucionar a **xoc sèptic**. *S. pyogenes* pot generar altres quadres clínics: otitis, conjuntivitis, artritis, osteomielitis, pneumònia (en edat avançada), sèpsia puerperal.

Finalment, **els quadres generats per la resposta immunitària**. La **glomerulonefritis aguda**, causada pels dipòsits d'immunocomplexos, i provoca lesions difuses als glomèruls, amb proteinúria, hematúria, edemes i hipertensió arterial. Sol ser benigna i s'autoresol. La **febre reumàtica**, com a conseqüència de la reacció creuada dels anticossos contra cèl·lules endotelials i altres teixits, cursa amb **febre alta** i manifestacions inflamatòries **no supuratives en articulacions**, poliartritis migratòries, **pell** (nòduls subcutanis), **corea** i **carditis**, que acaba generant lesions a l'endocardi, i provocant estenosi i insuficiència vascular, que a més predisposen a futures endocarditis infeccioses.

Diagnosi. Faringitis: normalment es fa una **detecció d'antigen amb una ICT** (prova ràpida), i en cas que calgui es pot fer un cultiu amb agar sang CNA. Per a les lesions cutànies cal enviar millor una biòpsia, extreta en condicions estèrils, per fer el cultiu.

També podem trobar hemocultius positius. Finalment la identificació es fa amb MALDI-TOF.

Recordeu que la majoria de faringitis són d'etiologia vírica. Per diagnosticar una faringitis de *S. pyogenes* cal aplicar els criteris de Centor modificats:

Febre o història de febre de més de 38 °C	(+1)
Tonsil·la hipertròfica o amb exsudat	(+1)
Adenopaties laterocervicals toves	(+1)
Manca de tos	(+1)
Edat de menys de 15 anys	(+1)
Edat de més de 44 anys	(-1)

A partir d'aquí la probabilitat que l'agent causant sigui efectivament *S. pyogenes* depèn de la positivitat d'aquests signes/síntomes: <10 % (-1 a +1); 15 % (2); 32 % (3) i 56 % (4-5).

Tractament. Faringoamigdalitis: **penicil·lina benzatina, IM** o **amoxicil·lina**. Impetigen: donem una cefalosporina de 1a generació (**cefazolina**) per cobrir també *Staphylococcus aureus*. En la cel·lulitis i fasciïtis necrosant es combina la **penicil·lina amb la clindamicina**, perquè, en haver-hi una concentració bacteriana molt alta, pot estar en fase estacionària, i llavors la penicil·lina no té activitat (**efecte Eagle**). La clindamicina les pot matar i alhora les força que retornin a la fase de creixement logarítmic.

Incidència. La infecció greu (invasives, febre reumàtica i glomerulonefritis) per *S. pyogenes* afecta uns 33 milions de persones anualment i és la causa de mortalitat cardiovascular més important durant els primers cinc anys de vida. La **febre reumàtica** afecta infants entre cinc i quinze anys. Hi ha uns 470.000 casos al any i **275.000 morts** atribuïbles a febre reumàtica per afectació del cor, majoritàriament en països amb ingressos baixos o mitjos. És a dir, afecta **dinou de cada 100.000 infants** per terme mitjà, i baixa a menys de 2/100.000 als EUA.

És la tercera espècie d'estreptococs que causa més bacterièmies, un 7 % (taula 27).

14.2.2.2. *Streptococcus agalactiae*

Taxonomia. Grampositiu, microaeròfilic, lactobacil·lal, cocs agrupats en forma de cadena, immòbil, catalasanegatiu, hemòlisi β en agar sang, **grup B** de Lancefield, **resistent a la bacitracina, test CAMP positiu**. Es diu *agalactiae* perquè provoca mastitis en vaques i impedeix la lactància.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota intestinal d'humans i mamífers. Però no és una zoonosi, perquè la font és la microbiota intestinal de la mare

Transmissió. Canal del part o vertical.

Prevenció. Higiene. Presa de mostres de femta a les embarassades entre les 35 i 37 setmanes de part per administrar Penicil·lina en el part en cas de positivitat.

Patogènia (A, B). Disposa d'una **càpsula polisacàrida** que té capacitat antifagocítica. La **proteïna M** evita l'activació de la via alternativa del complement, la fagocitosi, i és un factor d'adherència. Té capacitat per adherir-se a la fibronectina, i a més té una **hemolisina pigmentada (granadina)**, que és una toxina formadora de porus, amb capacitat citotòxica de monòcits, macròfags i limfòcits. També tenen **hialuronidasa i altres adhesines que li permeten adherir-se a l'epiteli vaginal**.

Clínica. Sol provocar **bacterièmies primàries** en pacients amb cirrosi hepàtica i diabetis. Provoca cel·lulitis, artritis, osteomielitis i endocarditis. Però el quadre més important és la **sèpsia neonatal fulminant** causada per la infecció a través del canal del part.

Diagnosi. Hemocultiu, aïllament en agar sang CNA. Per als frotis rectals es fa un enriquiment en brou Todd-Hewitt durant 18 h per estimular la formació de **granadina**, que es detecta en sembrar el brou posteriorment en **agar Granada**.

Tractament. Penicil·lina.

Incidència. La prevalença de portadores en embarassades oscil·la entre el 10,5 i el 19 % a l'Estat espanyol. A l'HUGTP està sobre el 15-16 %.

Causa l'1 % de bacterièmies totals i és el segon agent dins els estreptococs (9,29 %) (taula 27).

14.2.3. *Streptococcus gamma*hemolítics

14.2.3.1. Grup *Streptococcus gallolyticus*

Taxonomia. Grampositiu, microaeròfilic, lactobacil·lal, cocs agrupats en forma de cadena, immòbil, catalasanegatiu, hemòlisi γ en agar sang, **grup D no-enterococ** de Lancefield. Inclou *S. equinus*, *S. gallolyticus* (anteriorment *S. bovis*) i *S. infantarius*.

Font. Antroponosi i zoonosi. Forma part de la microbiota intestinal d'humans i mamífers, especialment remugants.

Transmissió. 5F.

Prevenció. Higiene i control de la dieta.

Patogènia (B). La seva sobreproducció es vincula a dietes riques en carbohidrats, especialment cereals, cosa que provoca un increment de la fermentació làctica. El càncer colorectal n'incrementa la concentració, juntament amb la de *Streptococcus viridans* i *Enterococcus*.

Clínica. Pot provocar **endocarditis**, sobretot en pacients amb càncer colorectal.

Diagnosi. Hemocultiu, aïllament en agar sang CNA.

Tractament. Penicil·lina.

Incidència. *S. gallolyticus* ssp. *gallolyticus* és el **primer causant d'endocarditis en pacients amb càncer colorectal**.

14.3. *ENTEROCOCCUS*

Taxonomia. Grampositiu, microaeròfilic, lactobacil·lal, cocs agrupats en forma de cadena, immòbil, catalasanegatiu, hemòlisi γ en agar sang, **grup D no-enterococ**.

Font. Antroponosi i zoonosi. Forma part de la microbiota intestinal d'humans i mamífers.

Transmissió. 5F, especialment productes lactis.

Prevenció. Sol afectar pacients que han rebut tractament antibiòtic contra gramnegatius i anaerobis, fent una disbiosi de la microbiota intestinal.

Patogènia (B). Disposa d'una **càpsula polisacàrida** que té capacitat antifagocítica. La **proteïna M** evita l'activació de la via alternativa del complement, la fagocitosi, i és un factor d'adherència. Té diferents adhesines i es caracteritza per formar biofilms, fet molt rellevant per a la infecció de les sondes vesicals. També té citolisines per causar la lisi de cèl·lules.

Clínica. Infecció urinària en pacients amb sonda vesical. Infecció de ferides relacionades amb cirurgia abdominal. **Abscessos intraabdominals**, colecistitis. Poden causar **endocarditis**.

Diagnosi. Aïllament per cultiu. Normalment a través d'hemocultiu o cultiu d'orina (medi cromogen), recordeu que el **violeta cristall** s'afegeix a l'agar MacConkey precisament per inhibir els *Enterococcus*!

Tractament. Compte amb els enterococs! Són **naturalment resistent a les cefalosporines**. Cal tractar *E. faecalis* amb **ampicil·lina/amoxicil·lina** i *E. faecium* amb **vancomicina**, perquè és naturalment resistent a l'ampicil·lina. Recordeu que *E. faecium* forma part del grup **ESKAPE**!

Incidència. Es considera un microorganisme emergent, sobretot a escala nosocomial, ja que en administrar-se tan sovint cefalosporines (sobretot de 3a generació) cada vegada se selecciona més, i genera més infeccions greus en pacients immunodeprimits. Representen el 8 % de les sèpsies (figura 59).

14.4. *ERISPELOTRICALS: ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE*

Taxonomia. Grampositiu, microaeròfil, erisipelotric, bacil, immòbil, hemòlisi α en agar sang, catalasanegatiu.

Font. Zoonosi. Àmpliament distribuït en animals salvatges i domèstics, incloent-hi mamífers, ocells i peixos. És particularment prevalent en els porcs i els galls dindi. El bacteri pot sobreviure en sòls rics en matèria orgànica o en aigües subterrànies contaminades amb residus animals, i és resistent a l'assecat, a altes concentracions de sal, a l'adobat i al fumet.

Transmissió. Ferides cutànies.

Prevenció. Les mesures preventives inclouen unes bones pràctiques de gestió en la manipulació d'animals i la vacunació en zones amb antecedents d'erisipela. Per als grups ocupacionals d'alt risc, com ara carnisers, treballadors de la indústria càrnia, ramaders i manipuladors de peix, es recomanen mesures de protecció per evitar abracions i ferides punxants .

Patogènia. (B). Es coneix que produeix neuraminidasa, que ajuda a l'adhesió i a la penetració dins de les cèl·lules epitelials. Una càpsula de tipus polisacàrid protegeix el bacteri de la fagocitosi.

Clínica

Erisipeloide. Infecció cutània localitzada que apareix com una lesió inflamatòria, normalment als dits o a les mans, després d'un trauma. Es caracteritza per un color violaci amb una vora elevada i és pruriginosa.

Malaltia cutània generalitzada. Les lesions es desenvolupen bé a la zona de la lesió inicial o en altres llocs de la pell, sovint acompanyades de símptomes sistèmics com febre i artràlgies.

Septicèmia. Tot i que és rara, aquesta forma pot associar-se a endocarditis, especialment en vàlvules cardíques prèviament no danyades.

Diagnosi. Aïllament de l'organisme a partir de mostres clíniques. Agar sang i xocolata. Forma colònies petites i llises que poden passar desapercebudes si no s'examinen amb cura.

Tractament. La penicil·lina és el tractament d'elecció. En els casos en què la penicil·lina no es pugui utilitzar, l'eritromicina és una alternativa.

Incidència. No està ben documentada, ja que no és una malaltia de declaració obligatòria. Tot i això, es coneix que és una infecció zoonòtica que afecta principalment individus que treballen amb bestiar.

15

Bacteris sense capa de peptidoglican

Dins d'aquest capítol hem inclòs dos grans grups de bacteris, totalment diferents, caracteritzats per la seva **manca de la capa de peptidoglican**, és a dir, que només disposen de membrana plasmàtica (mol·licuts) o membrana plasmàtica i externa, amb molècules d'**LPS** (clamídies). Cal distingir els evolutivament més antics, les clamídies i els gracilicuts (i per tant gramnegatius) dels mol·licuts i del fílum firmicuts (grampositius) que evolucionen perdent la capa de peptidoglican. Curiosament, però, **els clamídies són sensibles a la penicil·lina**. Com s'explica? És l'anomenada *anomalia clamidial*, que es va resoldre fa deu anys. En realitat **les clamídies sí que sintetitzen peptidoglican**, però no per fer la cuirassa que permet suportar el xoc osmòtic, sinó per fer l'anell que permet duplicar les cèl·lules. Per això és susceptible als betalactàmics.

Finalment, recordeu que els bacteris poden perdre la seva capa de peptidoglican puntualment: per exemple, durant el transcurs del tractament antibiòtic, i llavors esdevenen **formes L**, de persistència, i per tant seran resistents a antibiòtics que actuïn contra la paret cel·lular.

15.1. CLAMÍDIES

Taxonomia. Gramnegatius, anaerobis, clamidials, cocs, immòbils.

Patogènia (C). Paràsits intracel·lulars obligats. Cal tenir en compte que tenen una membrana externa amb molècules d'**LPS**. Tenen un cicle infectiu molt característic que implica la presència de dos estadis de desenvolupament: el **cossos elementals** (CE), que són infecciosos perquè tenen una activitat metabòlica reduïda i la capacitat de resistir el medi exterior, i els **cossos reticulars** (CR), que són capaços de dividir-se. Els CE entren a la cèl·lula a través de la fagocitosi i endocitosi, i són capaços de secretar proteïnes efectores que els permeten d'evitar la maduració del fagosoma, generen un **cos d'inclusió**, en el qual es converteixen en CR, es multipliquen i s'excreten en forma d'exocitosi o després de la **lisi de la cèl·lula** (figura 76).

15.1.1. *Chlamydia trachomatis*

Font. Antroponosi. A partir de les lesions infectades.

Transmissió. Sexual (limfogranuloma veneri o infecció oculogenital); **contacte directe o mosques** (tracoma) en ambients amb molta pols i exposició solar.

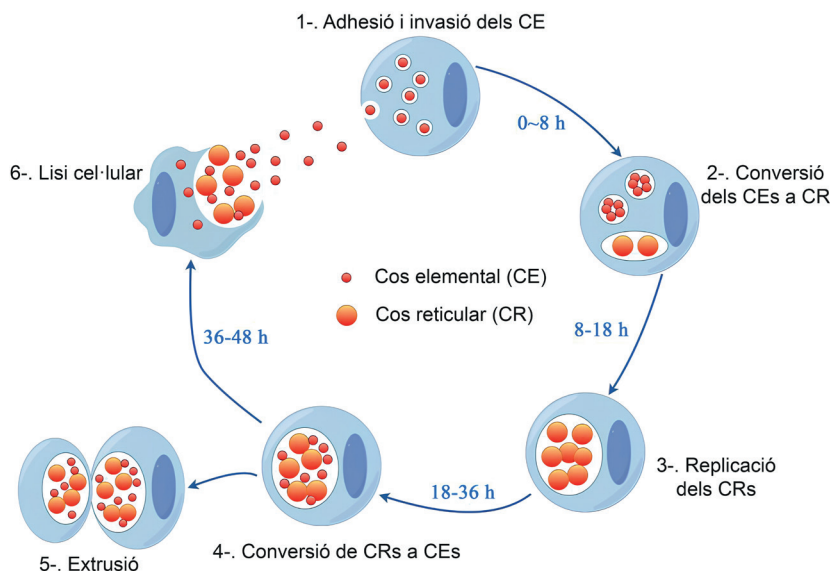


Figura 76. Cicle infecció de la clamídia, amb l'entrada dels cossos elementals (EB), la transformació a cossos reticulars (RB), la formació dels cossos d'inclusió i l'alliberació posterior (Yang, 2024).

Prevenió. Sexe segur. Per al tracoma l'estratègia es basa en l'acrònim **SAFE**, per *surgery* (en casos avançats), *antibiotic*, *facial cleanliness* i *environmental improvement*.

Clínica

Tracoma (serovars A, B, Ba i C): provoca una queratoconjuntivitis follicular crònica, que provoca cicatrius conjuntivals, úlceres corneals, pannus i **ceguesa**.

Conjuntivitis d'inclusió (serovars D, E, F, J i K): conjuntivitis follicular aguda, que pot evolucionar a crònica, i en adults sol ser per contacte sexual o infecció prèvia. En **nounats** es transmet pel canal del part, i causa una tumefacció palpebral, hiperèmia conjuntival, amb exsudat purulent abundant.

Pneumònia del lactant (serovars D, E, F, J i K). Com a conseqüència de la infecció per pas del canal del part.

Limfogranuloma veneri (LGV) (serovars L₁, L₂ i L₃). Úlcera genital petita no dolorosa, amb adenopatia dolorosa, fluctuant i fistulitzant. Acompanyat de malestar sistèmic: febre, artromiàlgies, anorèxia i cefalea. Es pot complicar amb fístules, estenosi rectal/vaginal i ulceració

Uretritis no gonocòccica (serovars D-K). En **dones** sol ser asintomàtica (70 %), pot fer cervicitis, endometritis, salpingitis, malaltia pelviana inflamatòria, uretritis, perihepatitis (**síndrome de Fitz-Hugh-Curtis**), esterilitat, gestació ectòpica. En **homes** fa disúria, exsudat uretral, proctitis, **síndrome de Reiter** (uretritis, conjuntivitis, poliartritis i mucositis). Es pot complicar amb epididimitis i prostatitis.

Diagnosi. PCR de les lesions.

Tractament. Tracoma: cirurgia en casos avançats. LGV: moltes vegades cal drenar l'adenopatia. En tots els casos el tractament antibiòtic és **azitromicina** o **doxiciclina**.

Incidència. El tracoma és endèmic al nord d'Àfrica, l'Àfrica subsahariana, l'Orient Mitjà, el sud d'Àsia, i Amèrica del Sud. Afecta 136 milions de persones, i provoca **1,9 milions de cecs**. La infecció per *C. trachomatis* és la més important a Catalunya (taula 30).

Taula 30. Incidència d'infeccions de transmissió sexual a Catalunya durant 2016-2017 (Ciruela *et al.*, 2019). Els bacteris provoquen el 84 % d'ITS.

Infeccions de transmissió sexual		12.423	%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	5.282	42,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	3.322	26,7
<i>Treponema pallidum</i>	3	1.850	14,9
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4	1.015	8,2
<i>Herpes simple</i>	5	954	7,7

15.1.2. Altres clamídies

Chlamydophila pneumoniae: infecta humans, però també coales, granotes i boes. Es transmet per via aèria, sol ser asintomàtica, però pot causar una pneumònia atípica, exacerbació d'MPOC i asma.

Chlamydophila psittaci: és una zoonosi, causa ornitosi en diferents tipus d'ocell, especialment papagais, coloms i canaris, que es pot transmetre als humans. Genera un quadre gripal que pot evolucionar a una pneumònia atípica.

En els dos casos es pot tractar amb **azitromicina** o **doxiciclina**.

15.2. MOL·LICUTS

Taxonomia. És una classe de bacteris que es distingeix per l'absència de paret cel·lular. La paraula *Mollicutes* deriva del llatí *mollis* (que significa 'tou' o 'flexible') i *cutis* (que significa 'pell'). Els individus són molt petits (0,2-0,3 µm), pleomorfs, i amb un genoma molt petit (473 gens) que ha permès establir el conjunt mínim de gens per sobreviure (256), cosa que indica un bacteri clarament focalitzat en la vida parasitària. Tenen tan sols una membrana plasmàtica, on hi ha **molècules de colesterol**, fet únic en les membranes plasmàtiques dels bacteris, i que els fa semblants a les cèl·lules eucariotes. Distingim dos gèneres diferents, en relació a la seva capacitat per hidrolitzar la urea. *Mycoplasma* (ureanegatiu) o *Ureaplasma* (ureapositiu). Es pot cultivar en medis rics en colesterol i amb precursors d'àcids nucleics (extracte de llevat), però és molt delicat i triga molt temps.

Font. Antroponosi. S'han descrit fins a divuit espècies diferents en la microbiota de l'orofaringe i el tracte genital de persones sanes. N'hi ha quatre, però, que poden causar malaltia.

15.2.1. *Mycoplasma pneumoniae*

Font. Antroponosi. Tracte respiratori inferior. Pot arribar a colonitzar fins a un 20 % d'adults joves, sense simptomatologia.

Transmissió. Aerosols, en llocs tancats, sol causar brots familiars o en institucions tancades.

Prevenció. Ventilació d'espais tancats. No hi ha vacuna.

Patogènia (C). Són paràsits **extracel·lulars**. *M. pneumoniae* s'adhereix a les cèl·lules epitelials i en **deforma el citoplasma** (figura 77), fet que els permet ancorar-s'hi. Hi té un paper molt important l'adhesina P1. Posteriorment, les **adhesines** i la síntesi de molècules reactives d'oxigen permeten la destrucció dels cilis de l'epiteli ciliar, i aturen l'aclariment normal de les vies superiors. *M. pneumoniae* també té una **càpsula**, que n'evita la fagocitosi, l'estimulació de NET i la reacció inflamatòria posterior, que permet que es multipliqui. Igualment té mecanismes d'evasió de la immunitat, ja que els seus components de la **membrana plasmàtica són molt similars a les cèl·lules eucariotes**, té una **gran variació antigènica** i alhora **pot sobreviure intracel·lularment** (el mecanisme està per aclarir).

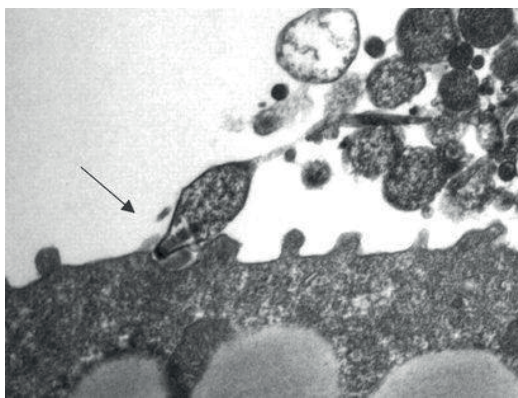


Figura 77. Penetració de *M. pneumoniae* (fletxa) entre les cèl·lules epitelials (Viquipèdia).

Clínica. Pneumònia atípica: febre, patró radiològic intersticial difús.

Pot causar síndrome de **Guillain-Barré**, el **fenomen de Raynaud** (adormiment i fred d'algunes zones del cos, típicament els dits de la mà i el peu, en resposta a temperatures fredes o a l'estrès) o un **eritema nodós**.

Diagnosi. PCR o serologia.

Tractament. Azitromicina o doxiciclina.

Incidència. És el **segon agent causant de pneumònia atípica i el tercer en pneumònia de la comunitat**, després de *Legionella pneumophila*. Però hi ha una clara vinculació amb l'edat. La pneumònia per *M. pneumoniae* afecta la franja d'edat **entre 1-15 anys**, mentre que la legionel·losi afecta persones de més de cinquanta anys.

15.2.2. *Mycoplasma genitalium*

Font. Antroponosi. Pot formar part de la microbiota de tracte urogenital i rectal. No s'ha descrit en la microbiota orofaríngia.

Transmissió. Via sexual.

Prevenió. Sexe segur.

Patogènia (C). El seu paper patogènic es **lliga més a homes** que a dones, en què és més asimptomàtica.

Clínica. Uretritis i proctitis no gonocòccica en homes. S'associa a un 30 % d'uretritis persistent o recurrent, i s'associa a prostatitis i epididimitis postgonocòccica. En dones la infecció sol ser asimptomàtica, però pot causar cervicitis i infertilitat.

Diagnosi. PCR de secrecions urogenitals.

Tractament. Azitromicina o doxiciclina.

Incidència. Prevalença entre un 4-38 %, especialment en població positiva per al VIH. És la **segona causa més freqüent d'uretritis i proctitis no gonocòccica en homes**, després de *Chlamydia trachomatis*, un 15-20 %

15.2.3. *Mycoplasma hominis*

Font. Antroponosi. Tracte urogenital. Forma part de la microbiota urogenital normal d'homes i dones.

Transmissió. Via sexual o intrauterina i canal del part en nounats.

Prevenió. Sexe segur.

Patogènia (C). Paper patogènic poc clar. Sí que són capaços d'infectar cèl·lules de *Trichomonas vaginalis*, un protozou associat a infeccions de transmissió sexual. Sembla que hi ha una simbiosi entre ambdós microorganismes, i que *M. hominis* **podria incrementar la virulència de *Trichomonas vaginalis***.

Clínica. S'associa a infeccions genitals **en dones, no en homes**. Pot associar-se a casos de malaltia inflamatòria pelviana i de vaginosi, però el seu paper patogènic no és clar. El que sí que està provat és la seva implicació en la **corioamnionitis**, induint **febres postpart o postavortament**, secundària a una **endometritis**. S'ha pogut aïllar en hemocultius, mostres respiratòries i LCR de nounats, infectats per la mare. S'ha vin-

culat també a casos de sèpsia, osteïtis, abscessos retroperitoneals, peritonitis, infeccions d'hematomes, de catèters i pròtesis, i en endocarditis, especialment en pacients immunodeprimits.

Diagnosi. PCR de secrecions del tracte genitourinari.

Tractament. Azitromicina o doxiciclina.

Incidència. Es troba en un 20 % de la microbiota vaginal en dones.

15.2.4. *Ureaplasma*

Font. Antroponosi. Tracte urogenital.

Transmissió. Via sexual o intrauterina i canal del part en nounats.

Prevenció. Sexe segur.

Patogènia (C). *Ureaplasma* es pot transmetre verticalment als fetus en un 18-88 %.

Clínica. *U. urealyticum* causa uretritis no gonocòccica en homes. *Ureaplasma* pot causar inflamació de la placenta, i infecció persistent vinculada a complicacions en el part: part prematur o ruptura prematura de membrana amniòtica. També es pot vincular a artritis reactives.

Diagnosi. PCR.

Tractament. Azitromicina o doxiciclina.

Incidència. *Ureaplasma* es troba en la microbiota vaginal de més del 50 % de dones sanes.

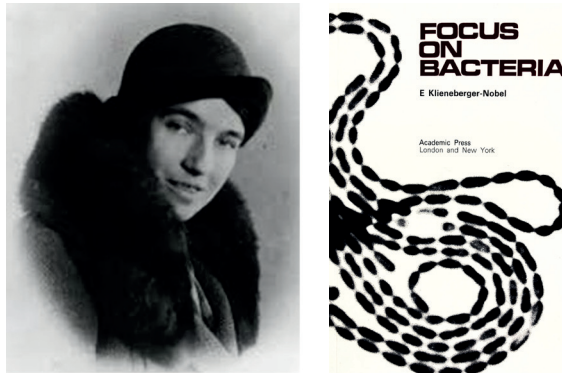


Figura 78. Emmy Klieneberger-Nobel (1892-1985). Botànica i microbiòloga, el 1934 fou la primera que va establir les diferències entre els micoplasmes i altres bacteris, i va desenvolupar uns medis de cultiu especials per aïllar-los. Igualment el 1935 va descobrir les formes L bacterianes, que va anomenar així en honor a l'Institut Lister de Londres, on va treballar, després d'haver de fugir d'Alemanya, on era professora a la Universitat de Frankfurt des de 1930, a causa de ser jueva.

16

Actinomicetals aerotolerants

Recordeu que els actinomicetals són un grup de bacteris grampositius que tenen un genoma amb un contingut de bases nitrogenades particular. En concret tenen una **proporció de bases de citosina i guanidina (G+C) molt alta**, fet que els permet una estabilitat més alta davant d'ambients secs o freds, com és el sòl. Aquesta característica els diferencia dels firmicuts. Igualment, els actinomicetals són bacteris que perden la motilitat i adopten l'estratègia de persistir generant xarxes de hifes (<1 µm) o micelis rudimentaris (o pseudomicelis) que recorden les que formen els fongs, i per això el nom de *micetal*. Una altra característica és que evolutivament comencen a construir una nova membrana externa diferent, basada en àcids grassos de cadena llarga, de fins a 90 C en cas dels àcids micòlics.

Taula 31. Els actinomicetals aerotolerants. Font, tipus de patògen i patogènia.

	FONT	PATÒGEN	PATOGÈNIA
<i>M. tuberculosis</i>	A	INTRA	C
<i>M. leprae</i>	A	INTRA	C
<i>M. ulcerans</i>	Z	INTRA	A
Ambientals (MNT)	S,Z	INTRA	B
<i>Mycobacterium</i>			
<i>Tropheryma</i>	A	INTRA	C
<i>Cutibacterium acnes</i>	A	EXTRA	B
no- <i>diphtheriae</i>	A	EXTRA	B
<i>C. diphtheriae</i>	A	EXTRA	A
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Nocardia</i>	S	INTRA	B
<i>Streptomyces</i>	S	EXTRA	B
Actinomicetals			

16.1. *NOCARDIA*

Taxonomia. Grampositiu, aerobi, actinomicetal, bacil filamentós, immòbil, **resistència variable a alcohol-àcid**, catalasapositiu.

És un gènere molt complex, amb moltes espècies, vinculades a diferents patrons de resistència als antibiòtics. Les més prevalents al nostre medi són *N. cyriacigeorgica*, *N. nova*, *N. abscessus* i *N. farcinica*. *N. brasiliensis*, menys prevalent, destaca per ser molt freqüent en la inducció de micetomes.

Font. Sapronosi. Habiten sòls rics en matèria orgànica vegetal, a tot el món.

Patogènia (B). És un **patogen intracel·lular**. Té la capacitat de sobreviure i multiplicar-se intracel·lularment en diferents cèl·lules. La producció de catalasa i superòxid-dismutasa (SOD) li permet sobreviure contra la inducció de molècules reactives de l'oxigen (ROS). També **inhibeix la unió fagolisosoma**. Pot generar formes L, que li permeten persistir durant molt temps al pulmó. Ara bé, es **multiplica lentament**, ja que ha de construir la seva membrana externa tan rica en àcids micòlics, que li donen la seva capacitat per persistir en medi extracel·lular i intracel·lular. Els àcids micòlics permeten que pugui fer **cording**, una agrupació de bacils formant una corda, fet que dificulta eliminar-lo. Això fa que el curs de la infecció sigui molt llarg, i es formen lesions granulomatoses de lenta evolució.

Diagnosi. Gram i Ziehl-Neelsen d'esput. Formes de micelis però amb ramificacions que no superen els 45 °. Cultiu lent, millor en agar BCYE.

Tractament. **Cotrimoxazole** sempre de primera elecció. Tot i que cal identificar l'espècie, ja que, per exemple, *N. farcinica* té una resistència del 40 % al cotrimoxazole. De fet, el **linezolid** i l'**amikacina** són els antibiòtics més efectius contra les deu espècies més prevalents al nostre medi.

Incidència. Molt baixa. Als EUA s'enregistren uns mil casos/any. A l'HUGTP en diagnostiquem entre un i cinc a l'any.

16.1.1. Nocardiosi pulmonar

Transmissió. Inhalació.

Prevenció. Protecció dels pacients immunodeprimits contra la pols.

Clínica. **Nocardiosi**, caracteritzada per la inducció de clínica respiratòria, formant nòduls pulmonars. Amb el temps, es pot disseminar i ocasionar nòduls subcutanis i nòduls cerebrals. Sol afectar **pacients immunodeprimits**. Normalment són pacients que consulten moltes vegades per malaltia respiratòria que no millora amb el tractament antibiòtic. Cal pensar-hi.

16.1.2. Nocardiosi cutània primària

Transmissió. Contacte amb ferides cutànies.

Prevenció. Anar calçat i tenir cura de lesions cutànies, especialment en zones geogràfiques tropicals.

Clínica. Micetoma: infecció localitzada crònica i progressiva que sol afectar peus, extremitats superiors o esquena. No és dolorosa, i es demostra una inflamació subcutània amb presència de fístules. Si no es tracta progressa destruint teixit muscular, fàscies, tendons, i ossos. Sol afectar homes entre vint i quaranta anys que treballen a l'exterior en ambients tropicals i amb poca protecció.

16.2. *CORYNEBACTERIUM*

És un dels gèneres més nombrosos dels actinomicetals, amb més de cinquanta espècies. La majoria no causen infeccions, sinó que formen part de la microbiota de la pell humana. La paret cel·lular és molt característica, atès que té una capa externa amb àcids grassos anomenats **corinomicòlics** (àcids micòlics de 22 a 36 àtoms de carboni) (figura 29). Normalment els àcids grassos que formen les membranes plasmàtiques tenen entre 14-24 àtoms de carboni, i en el cas dels àcids micòlics de les micobacteris el nombre de carbonis va entre 60-90.

16.2.1. *Corynebacterium diphtheriae*

Taxonomia. Grampositiu, aerobi, actinomicetal, bacil pleomòrfic (en forma de lletres xineses), immòbil, **no resistent a alcohol-àcid**, catalasapositiu.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota de l'orofaringe.

Transmissió. Aerosols, contacte directe. El pacient és contagiós set dies abans de l'inici dels símptomes. Els portadors crònics poden disseminar la infecció durant sis o més mesos a través de secrecions faríngies.

Prevenció. Mascareta, neteja de mans, **vacunació** (dos, quatre, onze mesos, amb la vacuna hexavalent, als sis anys amb la vacuna del tètanus i la tos ferina, i cada deu anys amb la vacuna tetànica).

Patogènia (A). *C. diphtheriae* és patogènic únicament quan ha estat lisogenitzat pel **bacteriòfag β** , que codifica una **exotoxina de tipus AB** que provoca la interferència en la síntesi de proteïnes en la cèl·lula infectada, i li causa la mort. Aquesta toxina es produeix localment i es dissemina a través del rec sanguini, i provoca lesions en vies respiratòries, orofaringe, miocardi (que pot causar una miocarditis mortal), sistema nerviós (provoca la desmielinització de fibres motores) i ronyons.

Clínica. Diftèria (del grec, 'membrana'), també anomenat «el mal blanc». Després d'un període d'incubació de 2-7 dies s'inicia la simptomatologia. Mal de coll, secreció

nasal, limfadenitis cervical («coll de brau»), malestar general i febre. Posteriorment es va generant una membrana a la faringe, que sagna amb facilitat i que pot provocar l'ofec del pacient. L'exotoxina es difon per la sang, provoca miocarditis amb insuficiència cardíaca, fracàs renal i polineuropatia per desmielinització, i causa una paràlisi flàccida.

Diagnosi. Tinció de Gram. Es cultiven bé en agar sang. Identificació per MALDI-TOF. Cal determinar la presència del bacteriòfag lisogen i la toxina.

Tractament. Sèrum antidiftèric i penicil·lina o eritromicina

Incidència. El 2021 es van declarar 47 casos en infants a la UE, provinents d'Afganistan, Bangladesh i Marroc, majoritàriament. Al món es notifiquen uns mil casos. Abans de la vacunació se'n reportaven uns 200.000.



Figura 79. Estàtua en memòria d'en Balto, al Central Park a Nova York, honorant els gossos que van fer possible el trasllat de sèrum antidiftèric per tractar un brot de diftèria a Alaska, l'any 1935.

16.2.2. *Corynebacterium jeikeium*

C. jeikeium (grup JK), que forma part de la microbiota orofaríngia, pot provocar infeccions nosocomials, amb sèpsia per **infecció de catèter**, que pot evolucionar a meningitis o endocarditis en pròtesis valvulars, especialment en pacients immunodeprimits.

16.3. *CUTIBACTERIUM ACNES*

Taxonomia. Anteriorment anomenat *Propionibacterium*, és grampositiu, anaerobi facultatiu, actinomicetal, bacil pleomòrfic (en forma de lletres xineses), immòbil, **no resistent a àcid-alcòhol**, catalasapositiu.

Font. Antroponosi. Forma part de la microbiota de la pell, especialment a les glàndules sebàcies, on hi ha el microclima escaient, i on pot extreure l'energia a partir dels àcids grassos de les secrecions.

Transmissió. Contacte interhumà.

Prevenió. Higiene.

Patogènia (B). Està implicat en el desenvolupament de l'acne, encara que el seu paper és controvertit, perquè també sembla implicat en el manteniment de l'homeòstasi de la pell. Sintetitza la lipasa, que li permet sobreviure als àcids grassos secretats a les glàndules sebàcies.

Clínica. Algunes soques poden causar **acne** comú o vulgar, una malaltia crònica inflamatòria, que afecta els fol·licles pilosos i les glàndules sebàcies, principalment a la cara, la part superior del tronc i de vegades les extremitats. Es classifica segons el nombre de lesions inflamatòries causades, pàpules, pústules i barbs, que és la lesió fonamental de l'acne, produïda per hiperqueratosi de l'epiteli de revestiment dels fol·licles pilosebàcis, amb retenció de queratina i **seu**, una massa pastosa i blanquinosa que es pot extreure per pressió. També causa **infecció de pròtesis articulars** de desenvolupament tardà.

Diagnosi. Clínic

Tractament. Rentat de la cara amb sabó. En casos greus s'administra vitamina A. Compte! És **teratògena**!

Incidència. Afecta un 80 % de la població general, en grau variable, entre els 12-25 anys.

16.4. *TROPHERYMA WHIPPLEI*

Taxonomia. Bacil grampositiu de creixement molt lent.

Font. Antroponosi. Paràsit intracel·lular obligat. Forma part de la microbiota gastrointestinal. Es troba a la femta de persones asimptomàtiques entre 1,5-4 %, que pot augmentar en treballadors de clavegueram, pacients que viuen amb VIH, cirròtics i persones sense llar fins al 12-25 %. A la saliva, fins a un 3 % de portadors en persones sense llar.

Transmissió. Oral-oral, fecal-oral.

Prevenió. Higiene.

Patogènia (C). El bacteri s'adquireix a la infantesa. A Senegal el 75 % de nens de menys de quatre anys n'eren portadors. Genera malaltia en aquelles persones incapa-

ces de generar una bona resposta immunitària. Hi ha una predisposició genètica, vinculada a certs HLA, que fa que puguin infectar massivament macròfags intestinals. Aquests macròfags pateixen una maduració insuficient dels fagosomes, presenten malament els epítops, eviten la inducció d'una resposta immunitària cel·lular (Th1) i humoral (Th2), i creixen al seu interior, disseminant-se per tota la mucosa i causant una distròfia intestinal.

Clínica. Provoca la **malaltia de Whipple**, que afecta **homes caucàsics entre 48-54 anys amb història d'artràlgia**, problemes digestius crònics, diarrees i pèrdua de pes. En cronificar-se pot afectar qualsevol òrgan, però prioritàriament ulls, cor (endocarditis) i SNC (encefalitis).

Diagnosi. No es pot cultivar. En pacients simptomàtics, PCR positiva de dues mostres de localitzacions diferents (femta + saliva o sang). Posteriorment histopatologia amb tinció de PAS de biòpsia duodenal, i s'observen grànuls PAS positius.

Tractament. El tractament antibiòtic provoca una millora immediata, sobretot en casos aguts. Hi ha diverses pautes: penicil·lina, tetraciclins o ceftriaxona-cotrimoxazole, entre altres. Sembla que administrar IFN- γ millora el tractament.

Incidència. La prevalença de la malaltia de Whipple a Europa és de 3/1.000.000 d'habitants. Molt baixa.

17 Actinomicetals. Micobacteris

Grampositiu, aerobi/microaeròfil, actinomicetal, bacil, immòbil, **resistent a àcid-alcohol**, catalasapositiu.

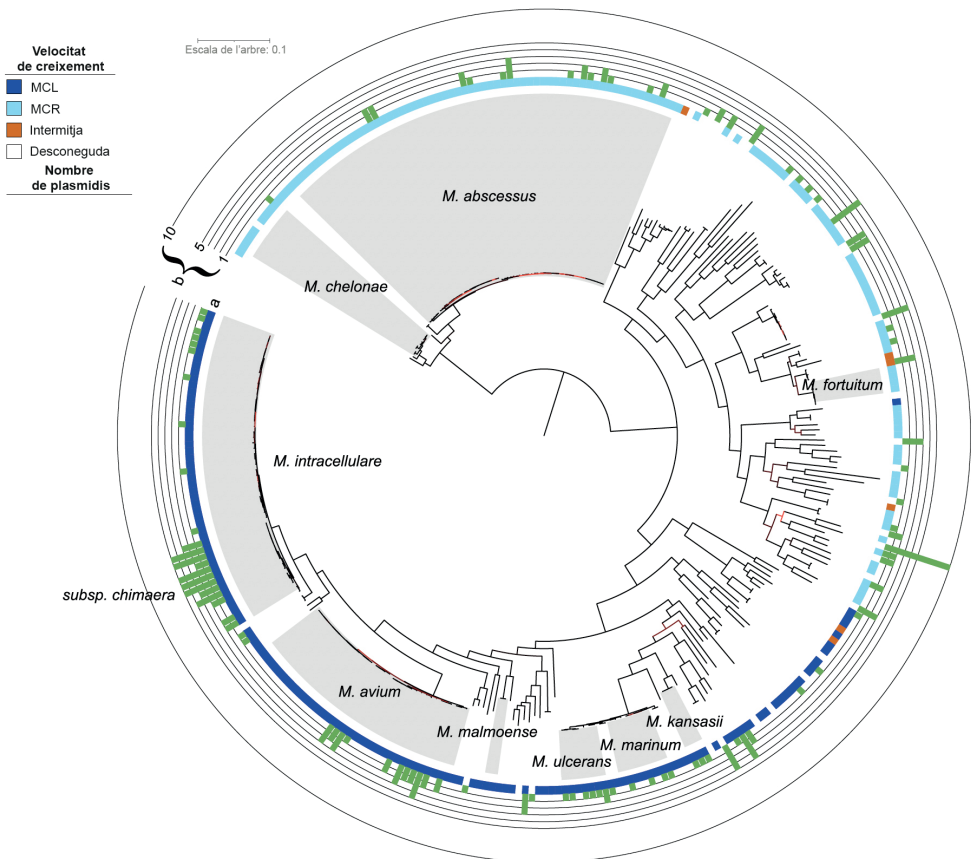


Figura 80. Evolució dels diferents micobacteris ambientals, dels de creixement ràpid a lent. Es remarquen els que ocasionen més clínica (Diricks *et al.*, 2025).

17.1. MICOBACTERIS AMBIENTALS DE CREIXEMENT RÀPID

Taxonomia. Segons els criteris de Runyon són bacils resistents a àcid-alcohol que triguen **menys de set dies a créixer** en medi sòlid (Löwenstein-Jensen) formant colònies mucoses/rugoses no pigmentades. Solen créixer a 30 °C. Els més freqüents i per ordre són *Mycobacterium chelonae*, *M. abscessus* i *M. fortuitum*.

Font. Sapronosi. Es troben al sòl i a les aigües. Són resistents a la cloració. De vegades poden contaminar solucions desinfectants.

Transmissió. A través de **ferides de la pell**. Transmissió per **aerosols** en el cas de *M. Abscessus*.

Prevenció. Bona desinfecció de les ferides cutànies. Esterilitzar bé l'instrumental en cas de tatuatges i intervencions de cirurgia plàstica. Evitar els balnearis, aigües termals, moviments de terres i feines en què es generin aerosols a partir d'aigua (fresadores). Compte amb els aerosols generats als hospitals (rentats broncoalveolars, broncoscòpies).

Patogènia (B). Poden **créixer intracel·lularment**, sobretot en macròfags de teixits amb baixa temperatura: pell, bàsicament. Tenen capacitat de formar **biofilms**.

Clínica. Infeccions de pell, teixit subcutani i fins i tot osteomielitis. Sempre hi ha l'antecedent d'una punció o intervenció quirúrgica. *M. abscessus* pot fer infecció respiratòria en **pacients immunodeprimits**, especialment en cas de fibrosi quística, però també en pacients amb bronquièctasis. També és molt important en el cas dels pacients immunodeprimits, especialment en pacients que reben un trasplantament de pulmó.

Diagnosi. Clínica. Descontaminació de la mostra amb NaOH al 2 %, neutralització i inoculació en medi líquid (MGIT), Löwenstein-Jensen, i també agar sang i xocolata, i una tinció de Ziehl-Neelsen. Es fa créixer a 30 °C i 45 °C. La identificació de les colònies es fa amb MALDI-TOF, i en cas de dubte amb PCR. *M. abscessus* pot créixer en agar MacConkey a 28 °C. **Cal tenir almenys dos aïllaments** i una clínica/radiologia suggestiva, ja que causen habitualment contaminació de les mostres.

Tractament. L'antibiòtic clau és la **claritromicina**, que es combina amb moxifloxacina o amikacina. Els tractaments són llargs (sis mesos), i cal fer antibiograma en tots els casos per valorar el tipus de tractament. *M. abscessus* pot ser resistent a **claritromicina** i a altres antibiòtics, i cal anar amb molt de compte.

Incidència. Les infeccions per micobacteris ambientals globalment estan **igualant els casos de tuberculosi** en el nostre entorn. Cada vegada es descriuen més brots intrahospitalaris per *M. abscessus*.

17.2. MICOBACTERIS AMBIENTALS DE CREIXEMENT LENT

Taxonomia. Segons els criteris de Runyon són bacils resistents a àcid-alcohol que triguen **més de set dies a créixer** en medi sòlid (Löwenstein-Jensen). Els més freqüents

i per ordre són el complex *M. avium-intracellulare* (MAIC), *M. xenopi* i *M. kansasii*. Formen colònies mucoses/rugoses (MAIC i *M. kansasii*) o mucoses (*M. xenopi*). Són no pigmentades, menys en el cas de *M. kansasii*, que en exposar les colònies a la llum genera una pigmentació groga (**fotocromògena**).

Font. Sapronosi i zoonosi. Es troben al sòl i a les aigües, però poden infectar amfibis (*M. xenopi*) o peixos (*M. marinum*). Són resistents a la cloració.

Transmissió. Aerosols.

Prevenció. Evitar els balnearis, aigües termals, moviments de terres i feines on es generin aerosols a partir d'aigua (fresadores). Compte amb els aerosols generats als hospitals (rentats broncoalveolars, broncoscòpies).

Patogènia (B). Poden créixer intracel·lularment dins dels macròfags alveolars. Poden formar biofilms. L'únic mecanisme patogènic conegut és amb *M. kansasii*, que **secreta ESAT-6, i evita la unió bacteriòfag-lisosoma**.

Clínica. *M. avium-intracellulare* sol afectar pacients que ja tenen **bronquièctasis**, i causa una exacerbació de la malaltia pulmonar. El pacient típic és una dona prima de més de seixanta anys que té una tos crònica no productiva (**síndrome de Lady Windermere**). Es pot disseminar i generar limfadenitis i abscessos, sobretot en pacients immunodeprimits. *M. xenopi* i *M. kansasii* poden generar una clínica pulmonar **molt similar a una tuberculosi**.

Diagnosi. Clínica. Descontaminació de la mostra amb NaOH al 2 %, neutralització i inoculació en medi líquid (MGIT), Löwenstein-Jensen, i una tinció de Ziehl-Neelsen. La identificació de les colònies es fa amb MALDI-TOF i en cas de dubte amb PCR. **Cal tenir almenys dos aïllaments** i una clínica/radiologia suggestiva, atès que causen habitualment contaminació de les mostres.

Tractament. L'antibiòtic clau és la **claritromicina**, que es combina amb moxifloxacina o amikacina. Els tractaments són llargs (sis mesos), i cal fer antibiograma en tots els casos per valorar el tipus de tractament

Incidència. Les infeccions per micobacteris ambientals globalment estan **igualant els casos de tuberculosi** en el nostre entorn.

Dins d'aquest grup cal considerar les infeccions per *M. marinum*, que cal considerar com a **zoonosi**. Genera colònies rugoses i **fotocromògenes** (com *M. kansasii*). Es tracta d'una **zoonosi**, ja que causa infeccions en peixos, i sol infectar persones que manipulen aquests animals (pescadors, peixaters, manipuladors d'aquaris). Patogènicament també **secreten ESAT-6** i eviten la unió fagolisosoma. Generen lesions cutànies i subcutànies. El criteri de tractament és el mateix que en tots els micobacteris ambientals de creixement lent.

Cal remarcar les infeccions nosocomials generades per *M. chimaera* (que pertany al MAIC) relacionades amb la infecció d'un aparell de circulació extracorpòria que generava aerosols infectats dins de quiròfans on es portava a terme cirurgia a cor obert.

17.3. *MYCOBACTERIUM ULCERANS*

Taxonomia. Segons els criteris de Runyon són bacils resistents a àcid-alcohol que triguen **més de set dies a créixer** en medi sòlid (Löwenstein-Jensen) formant colònies rugoses no pigmentades.

Font. Zoonosi. Infecta diferents animals domèstics (gats, gossos, cavalls...) i salvatges, incloent-hi rosegadors o marsupials com els opòssums; amfibis i peixos, insectes, a part del sòl i l'aigua. Fins i tot s'ha aïllat de femta d'animals.

Transmissió. Contacte cutani amb aigua infectada o picades d'insectes.

Prevenció. Evitar el contacte cutani amb aigües estancades en països endèmics, evitar picades d'insectes. El temps d'incubació és molt llarg. En el cas del darrer brot a Austràlia era entre 4-5 mesos (138 dies de mitjana).

Patogènia (A). Genera una exotoxina, la **micolactona**, que causa un efecte citotòxic en totes les línies cel·lulars de la pell. Alhora provoca una immunodepressió local, redueix la capacitat de migració i maduració de les cèl·lules dendrítiques i inhibeix la capacitat de proliferació de limfòcits tipus Th1, que poden oferir protecció. Alhora hiperpolaritza els receptors neurològics del dolor, de manera que **les lesions no són doloroses**.

Clínica. **Úlcera de Buruli**, que apareix com una **nodulació similar a la picada d'un mosquit**, no dolorosa, que va augmentant la grandària de manera irregular durant setmanes. Al cap d'un mes aquesta nodulació **s'ulcera** i, si va progressant, acaba afectant fàscia, tendons, músculs i ossos. Aquestes lesions són susceptibles de sobreinfectar-se. La infecció no es dissemina. Normalment afecta les extremitats inferiors (62 %), superiors (24 %), i amb menys freqüència el tronc (9 %) i el clatell (3 %).

Diagnosi. Clínica. Descontaminació de la mostra amb NaOH al 2 %, neutralització i inoculació en medi líquid (MGIT), Löwenstein-Jensen, i una tinció de Ziehl-Neelsen. La identificació de les colònies es fa amb MALDI-TOF. Actualment **l'estàndard és la PCR**, ja que el temps d'incubació és massa llarg.

Tractament. Combinació de tractament amb **rifampicina i claritromicina** o ciprofloxacina. Moltes vegades requereix cirurgia i l'aplicació d'un empelt cutani.

Incidència. El 2018 es van notificar 2.700 casos a escala mundial. A partir del 2011 es va declarar un brot a Austràlia, a la badia de Melbourne, que va causar 600 casos en cinc anys (2011-2016), relacionats amb picades de mosquits i amb els opòssums com a reservori.

17.4. *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Taxonomia. Bacils resistents a àcid-alcohol. No es poden cultivar *in vitro*. L'única manera de fer-lo multiplicar és inoculant-lo a l'armadillo o a la planta del peu de rats. Té una antiguitat de 10 Ga, ja afectava els gorilles. Té predomini de creixement a temperatura baixa (sobre 32 °C). Hi ha *M. lepromatosis*, que causa la «lepra bonica» i

el fenomen de Lucio (una lepra lepromatosa exacerbada). Ja era present a Amèrica del Sud abans de l'arribada dels conquistadors, i amb ells es va anar imposant *M. leprae*.

Font. Antroponosi (immensa majoria), tot i que s'han descrit reservoris animals, com l'esquirol vermell; i també saprofítica per aigües infectades.

Transmissió. Contacte entre humans majoritàriament per aerosols.

Prevenició. Control del contacte. En cas de contacte intens i sense lesions, cal administrar profilàcticament rifampicina o rifapentina (una dosi). Recerca activa de lesions hipocròmiques i hiposensibles (lepra indeterminada). El temps d'incubació és llarguíssim, fins a sis anys (tuberculoide) i quinze anys (lepromatosa).

Patogènia (C). És molt poc patogènic, la patogènia la genera la hiperreactivitat de l'hoste. La membrana externa (d'àcids micòlics) té el glicolípid fenòlic 1 (PGL1), que permet la unió del bacil al domini G de la cadena $\alpha 2$ de la laminina 2 de les cèl·lules de Schwann i la internalització al citoplasma, de manera que s'amaga de la resposta immunitària. Sembla que seria a través de la inhalació d'aerosols generats a partir de les secrecions nasals dels pacients. Aquests aerosols poden infectar les cèl·lules de Schwann, que embolcallen els nervis perifèrics, possiblement a escala nasal també, i a partir d'allà es van disseminant, presumiblement de cèl·lula de Schwann a cèl·lula de Schwann.

A partir d'aquí depèn del sistema immunitari de cada persona. Habitualment el micobacteri és destruït, hi ha una susceptibilitat relacionada amb l'HLA. Aquesta minoria (un 10 %) inicialment desenvolupa una lesió hipocròmica i hiposensible (inicialment a la temperatura, després al dolor i finalment al tacte), que és la lepra indeterminada (LI). És molt important detectar aquest tipus de lesions, perquè no progressin. L'LI pot evolucionar envers lepra tuberculoide (Tp) o lepromatosa (Lp).

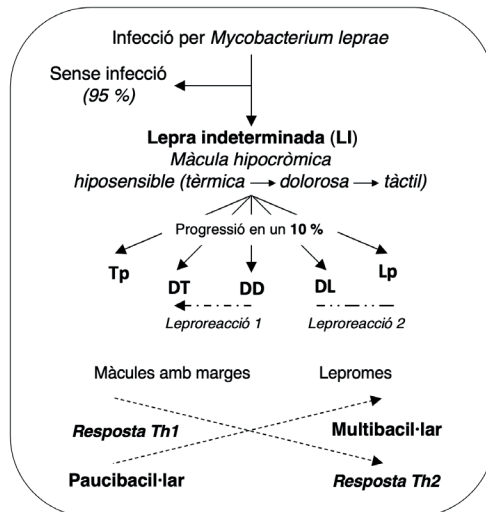


Figura 81. L'espectre de la lepra, segons Ridley-Jopling. T: tuberculoide polar; DT: tuberculoide dimorfa; D: dimorfa mitjana; DL: lepromatosa dimorfa; L: lepromatosa polar. (Ridley-Jopling, 1960).

La lepra tuberculoide (Tp), és conseqüència d'una resposta immunitària de tipus Th1. Les lesions tenen una infiltració important amb macròfags embolcallats per gran quantitat de limfòcits, que destrueixen la dermis i els nervis perifèrics: afectació endoneuronal (recordeu que els axons estan embolcallats per les cèl·lules de Schwann). L'epidermis té una gran quantitat de cèl·lules de Langerhans. No es detecten bacils resistents a àcid-alcohol. La lesió típica és una màcula amb marges infiltrats.

La lepra lepromatosa (Lp), és conseqüència d'una resposta immunitària de tipus Th2 (la més freqüent en hostes caucàsics). Les lesions tenen una infiltració important de macròfags escumosos, plens de bacils resistents a àcid-alcohol (cèl·lules de Virchow); hi ha tants bacils que es poden acumular configurant figures esfèriques (*globis*). Hi ha limfòcits, pocs, distribuïts dispersament entre les cèl·lules de Virchow. No destrueixen els nervis. Afectació perineuronal i efecte massa al seu voltant. Hi ha una part de dermis conservada (banda d'Unna), i disminució del nombre de cèl·lules de Langerhans. Generen unes lesions nodulars (lepromes o hansenomes).

La lepra dimòrfica (D) és la majoritària, amb predomini tuberculoide o lepromatós (figura 81).

Per avaluar la resposta Th1 es fa la prova de la lepromina (inoculació intradèrmica d'un extracte de *M. leprae*), per si és positiva. S'anomena reacció de Mitsuda, en què després de 3-4 setmanes s'observa una induració en el punt d'inoculació. Els nivells d'anticossos contra PGL-1 (resposta Th2) es correlacionen amb la concentració bacil·lar en LL i DL.

Les lepreoreaccions, aparició d'empitjorament de la clínica de manera brusca:

— Tipus 1 de Jopling. Hipersensibilitat de tipus 4 (en lepra dimòrfica DT i DD), per reversió de la resposta Th2 a Th1. Empitjoren els símptomes, sorgeixen noves lesions i afectació neuronal més agressiva. Les lesions cutànies més sobreelevades, més inflamades, molesten. Durant el primer any després de l'inici del tractament, però pot aparèixer després de cinc anys. Apareix en un 15 % dels casos.

— Tipus 2 de Jopling. Hipersensibilitat de tipus 3, per Ag-Ac i de vegades de tipus 1 (en DL i LL) que es dona en els pacients més bacil·lífers. És conseqüència d'increment sobtat de vasculitis que porta a una gran disseminació bacil·lar sistèmica i formació de complexos Ag-Ac. La lesió típica és l'eritema nodós leprós múltiple, que és dolorós. Hi ha febre, amb molt malestar, amb neuritis i vasculitis. Hi ha una afectació sistèmica, de ganglis limfàtics, melsa, medul·la òssia, fetge, glàndules suprarenals, aparell respiratori superior, testicle o lesions oculars anteriors (iridociclitis) i neuritis. Es provoca amiloïdosi. Apareix durant la diagnosi, o fins a cinc anys de l'inici del tractament. Hi ha factors precipitants: fàrmacs amb iode o bromur; estrès, càries, etc. Compte! Apareix en un 60 % dels casos.

Clínica. Hi ha un ampli espectre. Per terme general cal sospitar l'afectació de lepra quan es detecten:

— lesions hipocròmiques, hiposensibles, que no es guareixen després de setmanes o mesos;

— lesions cutànies maculars més clares que el color de la pell; amb disminució de la sensibilitat a la temperatura, després al dolor, i després al tacte, amb alopecia i anhidrosi;

— afectació del pavelló auricular, pèrdua de les cel·les;

— i afectació neural, sensitiva, o motora (debilitat muscular) a nervis d'extremitats superiors (cubital, medial i radial), peu equí o caigut; extremitats inferiors (peroneal extern i tibial posterior), dits en urpa; i de cara (trigemin i facial), insensibilitat corneal; també es pot avaluar l'engruiximent dels nervis d'extremitats superiors i inferiors, o del cervical i l'auricular major, al coll.

Formes clíniques:

Lepra indeterminada. Lesió macular hipocròmica, hiposensible, alopètica, anhidròtica, sense marges.

Lepra tuberculoide (Tp). Típicament afectació cutània macular única, hipocròmica, hiposensible, alopètica, anhidròtica, amb marge infiltrat sobrelevat prim, de mida variable però circumscrita, ben definida, que va curant pel centre. Sense bacils. Normalment són lesions úniques o menys de cinc. Afectació neuronal d'un únic nervi normalment, especialment el cervical, de manera molt agressiva. Hi ha una accepció, la lepra nodular infantil (una sola lesió nodular que es veu només en nens a Nicaragua).

Lepra lepromatosa (Lp) (la majoritària en caucàsics). Típicament són múltiples màcules, simètriques, mal definides, hipocròmiques, hiposensibles, alopètiques, anhidròtiques, amb moltíssims bacils. Evoluciona envers nòduls cutanis indolors (lepromes o *hansenoma* al Brasil). A la cara s'estén afectant sobretot els cartílags (sobretot auricular, també nasal) en pòmul, mentó i celles, i en fases avançades apareix la típica *facies leonina*. Sol haver-hi afectació neuronal, amb molts nervis afectats, però menys agressivament que la tuberculoide.

Se sol complicar amb les leproreaccions de tipus 2.

Lepra dimòrfica o *borderline*: fins a tres, que tenen característiques dels dos extrems de la malaltia. Presenten leproreaccions de tipus 1.

Taula 32. Espectre de la lepra.

		Espectre de la lepra				
Observació / test		Tp	DT	DD	DL	Lp
Lesions maculars	Nombre	Única o <5		Diverses	Força	Moltes i simètriques
	Superfície	Molt seca	Seques	Sec i brillant	Brillant	
	Sensibilitat	Absent	Disminució marcada	Disminució moderada	Disminució lleu	
	Alopècia					
	BAAR	Absents	Absent-escassos	Moderat	Molts	Moltíssims <i>globi</i>
Lepromes		No			Sí	
BAAR al nas		Absents			Absents-habitualment	Moltíssims <i>globi</i>
Test lepromina		Positiu	Positiu lleu	Negatiu		

— DT: lesions com les tuberculoides, però múltiples, les leproreaccions de tipus 1 són pitjors.

— DD: lesions múltiples però no tan ben definides, el marge extern de la màcula no cau tan dràsticament, és més gruixut. Les lesions semblen com un volcà.

— DL: molt similar a la lepromatosa (Lp), però amb lesions amb menys bacils. També presenten nòduls (lepromes). Aquests també poden presentar leproreaccions de tipus 2.

Diagnosi. Actualment l'OMS classifica la lepra clínicament:

Multibacil·lar, quan hi ha més de cinc lesions o més d'un tronc neuronal afectat.

Paucibacil·lar, quan hi ha cinc o menys lesions amb afectació d'un tronc neuronal, màxim.

Si hi ha mitjans, el diagnòstic es fa a partir del raspat del marge de lesions, o si no, del lòbul auricular. Es pinça la lesió amb els dits, provocant isquèmia local. Es fa una incisió de 2 mm amb bisturí, i s'introdueix i raspa per extreure la limfa. Cal no extreure sang! El Ziehl-Neelsen permetrà la demostració de bacils resistents a àcid-alcohol que caldrà comptar (escala 1-6 de l'OMS). Es pot avaluar el percentatge de bacils sencers en relació als «trencats», de cara a fer el seguiment del tractament.

Si hi ha mitjans suficients, la diagnosi es pot fer a partir d'una biòpsia del teixit afectat amb demostració de bacils resistents a àcid-alcohol o (millor) amb detecció per PCR. En cas de negativitat, la clínica, la histologia i el context epidemiològic són determinants. Compte, moltes vegades es pot confondre amb leishmaniosi mucocutània disseminada.

Taula 33. Diagnosi i tractament de la lepra.

Classificació i característiques	Espectre de la lepra					
Conferència Madrid (1953)	LI	T	D			L
Ridley-Jopling (1964)	ND	Tp	BT	BB	BL	Lp
OMS (1985)	ND	Paucibacil·lar			Multibacil·lar	
Clínica	1 lesió	5 lesions cutànies o 1 tronc nerviós			> 5 lesions cutànies + > 1 tronc nerviós	
	Hipocròmica					
	Hiposensible					
Leproreacció - tipus	No	No	1	1	2	2
Bacil·loscòpia	NEGATIVA			POSITIVA		
Tractament Combi RCD	6 mesos			12 mesos		

R: rifampicina; **D:** dapsona; **C:** clofazimina; **T:** tuberculoide; **L:** lepromatosa; **B:** *borderline*; **D:** dimòrfica; **p:** polar; **ND:** no definida.

Tractament. Des del 2021 s'ha universalitzat la pauta MDT-Combi (el dona gratuït Novartis): rifampicina (1 dosi mensual de 600 mg en adults; 10-20 mg/kg pediàtric)

que es dona supervisada, més dapsona i clofazimida (diària), durant sis mesos (en paucibacil·lar); o durant dotze mesos (en multibacil·lar). Es pot administrar en dones gestants. Les leproreaccions es tracten amb cortisona a dosis altes força temps (tipus 1). S'afegeix talidomina (en tipus 2), amb efectes molt ràpids; no s'ha d'interrompre l'MDT-Combi. Segona línia: ofloxacina, claritromicina o minociclina, en cas que no es pugui utilitzar l'MDT-Combi.

Incidència. A l'Estat espanyol hi ha 1-2 casos nous d'autòctons a l'any, i entre 8-10 casos nous registrats, 19 el 2022 com a «rebot» després de la covid (dos casos el 2020 i sis el 2021). De fet, l'únic sanatori antileprós d'Europa actiu és a Fontilles (Alacant). A la UE estem en una fase de preerradicació. La incidència mundial s'ha estabilitzat en 200.000 casos/any. El problema és que el 85 % dels casos es diagnostiquen per clínica! Podríem fer una estimació a l'alça multiplicant per cinc, per exemple, sobre un milió de casos. Probablement és la malaltia més estigmatitzant que existeix. Malgrat curar-se, els pacients esdevenen «leprosos» per a tota la vida. Ningú no vol viure al seu voltant, tot i que la possibilitat d'infectar-se és pràcticament nul·la.

Taxonomia. Segons els criteris de Runyon són bacils resistents a àcid-alcohol que triguen **més de set dies a créixer** en medi sòlid (Löwenstein-Jensen), i formen colònies rugoses no pigmentades.

Font. Antroponosi. Aerosols de pacients amb tuberculosi activa (TBA).

Transmissió. Aerosols infectats en persones en contacte amb el malalt (unes 6 h al dia). Compte! **En el 70 % dels casos no s'identifica el cas índex**, és a dir, el malalt que ha generat els aerosols infectants.

Prevenció. Mascareta, ventilació; hi ha una vacuna, la **BCG**, el bacil de Calmette-Guérin, una soca atenuada de *M. bovis* després de fer 213 subcultius, que s'administra des de fa cent anys als nounats i serveix per evitar formes greus de la malaltia.

Estudi de contactes. Cada vegada que es diagnostica un cas de TBA cal buscar en l'entorn immediat i testejar la **intradermoreacció de Mantoux**, per identificar persones amb **infecció recent** o infecció tuberculosa latent (**ITBL**). Aquesta prova es porta a terme inoculant un extracte proteic de *M. tuberculosis* (PPD, *protein purified derivative*, anomenat també **tuberculina**) a l'avantbraç. Per això es parla de «fer una tuberculina», «fer un Mantoux» o «fer un PPD». Es llegeix a les 72 h i es mesura la **induració** al punt d'inoculació. Així, un diàmetre de més de 5 mm es considera positiu, i en persones vacunades amb BCG es considera un diàmetre de més de 10 mm. Aquest temps és necessari perquè les cèl·lules de Langerhans transportin el PPD al node limfàtic i comencin el procés de presentació d'epítops perquè un **limfòcit Th1 de memòria específic central** l'identifiqui, proliferi i es dirigeixi cap al punt d'inoculació i provoqui el reclutament de monòcits, fent un granuloma i una reacció edematosa que es posa de manifest localment.

Una altre sistema per avaluar infecció recent o ITBL és utilitzant els *interferon gamma release assays* (IGRA). En aquest cas fem una extracció de sang de la persona i l'estimulem amb ESAT-6 per avaluar el nombre de **limfòcits Th1 específics col·laboradors** que hi ha a la sang perifèrica. Hi ha dos sistemes per avaluar-ho. L'anomenat Quantiferon, més senzill d'utilitzar, en què s'estimula la sang amb heparina de liti directament amb l'ESAT-6, incubant la sang amb els antígens durant 18 h, i determinant la quantitat d'IFN- γ del sobrenadant. L'altre sistema és el TB-SPOT, en què inicialment cal extreure les cèl·lules mononuclears de la sang (els PBMC, per *peripheral blood mononuclear cells*) i dipositar-les en una placa d'ELISPOT, on s'estimulen amb ESAT-6. Aquestes plaques tenen una membrana amb anticossos anti-IFN- γ , de manera que després de revelar-la es quantifiquen el nombre de limfòcits, comptant les taques de la membrana.

En el cas que la prova d'**intradermoreacció** o d'**IGRA sigui positiva**, immediatament es procedeix a fer una **radiografia de tòrax** per cercar lesions. Si se'n troben, llavors cal obtenir mostres d'esput per aïllar el bacil, i se sospitarà la presència d'una **tuberculosi activa (TBA)**.

En el cas que la radiografia de tòrax sigui negativa es fa un tractament de **quimioprofilaxi**. Tradicionalment s'administrava durant nou mesos isoniazida (9H) per via oral, però actualment està acceptat administrar **isoniazida-rifampicina** tres mesos (3HR) o rifampicina quatre mesos (4R). Això és molt important en l'estudi de contactes perquè es considera que és una infecció recent, i atès que **el risc més alt d'adquirir TBA esdevé durant l'any posterior a la infecció**, o al segon any, val molt la pena, sobretot en persones **de menys de catorze anys**.

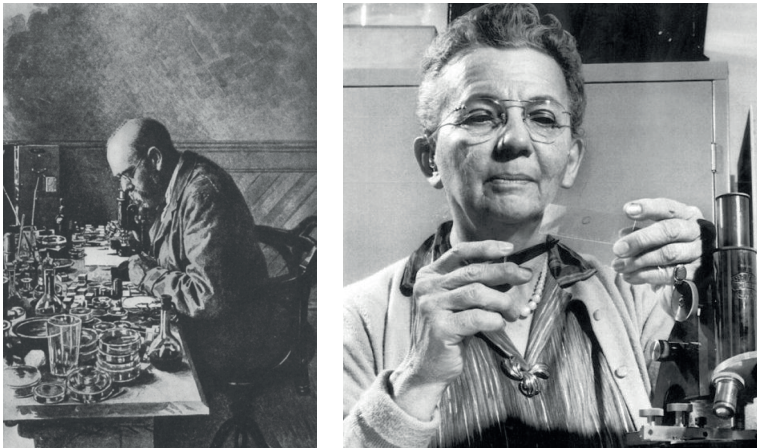


Figura 82. Robert Koch (1843-1910), descobridor de l'agent causal de la tuberculosi, i Florence Barbara Seibert (1897-1991), bioquímica que el 1934 va purificar la tuberculina, i va generar un producte estable basat en proteïnes, la PPD (*protein purified derivative*), i que el 1944 va produir el primer estàndard internacional adoptat per l'OMS: el PPD-Standard. A partir de llavors tots els PPD han de tenir la mateixa potència que el PPD-S fabricat per ella, i es va definir la «unitat de tuberculina», equivalent a 0,02 µg de PPD-S.

Aquest estudi també es fa en persones que han de rebre un **tractament immunosupressor** o tenen una **malaltia immunodepressora**. Immediatament es fa el test, i si tenen una ITBL es fa la quimioprofilaxi.

Patogènia (A). És el microorganisme paràsit més eficient que es coneix. En els últims 200 anys ha causat la mort a 2.000.000.000 de persones! La història natural de la infecció per *M. tuberculosis* (figura 83) s'inicia amb la fagocitosi del bacteri pel macròfag alveolar (2) que **evita la unió fagolisosoma gràcies a la secreció d'ESAT-6**, cosa que permet la multiplicació del bacil, la necrosi del macròfag, i la resposta inflammatòria que porta a la inducció de dos tipus de granuloma, ambdós amb **necrosi intra-granulomatosa**, marcats per la presència de monòcits (3) o neutròfils (4). El drenatge dels bacils al gangli limfàtic fa que comenci la proliferació de limfòcits específics, siguin Th1, Th2, Th17 o Treg (5). En aquest moment hi ha la possibilitat de dissemina-

ció hematògena cap a l'aurícula i ventricle drets, i els bacils retornen al nivell pulmonar (13). En cas que la resposta sigui majoritàriament de tipus Th1 hi ha un control del granuloma (6) i una destrucció de la majoria dels bacils (8). L'encapsulació (10) pot frenar el drenatge dels macròfags escumosos cap a l'arbre bronquial (11) on majoritàriament seran drenats per via intestinal (12) o podran retornar al pulmó mitjançant nous aerosols (1). D'aquesta manera, la infecció latent és deguda a la constant reinfecció (endògena) del pulmó per part dels bacils adormits que es drenen. És el que s'anomena la «hipòtesi dinàmica». Atès que els bacils adormits no són susceptibles a cap fàrmac, la «hipòtesi dinàmica» dona sentit a la quimioprevenió en els contactes: en tenir nivells de fàrmac durant un període prou llarg, s'evita la reinfecció endògena que permet la infecció latent (ITBL) (figura 83).

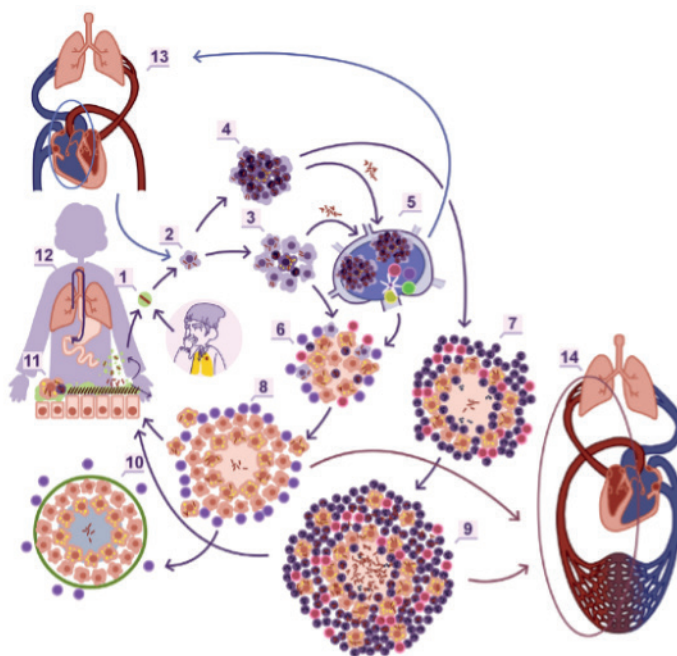


Figura 83. Història natural de la infecció per *M. tuberculosis* (Cardona *et al.*, 2017).

En la figura 83 també s'inclou la importància de la disseminació hematògena extrapulmonar, en què les probabilitats són molt més altes en les lesions grans infiltrades per neutròfils (9) que en les controlades pels monòcits (8).

En el cas que la formació del granuloma inicial sigui dominada per la infiltració per neutròfils (4), la resposta serà dominada pels limfòcits Th17, i el granuloma s'anirà infiltrant més de neutròfils que, en formar NET, **afavoriran el creixement extracel·lular** del bacil (7), i anirà creixent fins a la formació d'una TB o TB activa (TBA) o malaltia tuberculosa (9), després de generar noves lesions «filles» al voltant, que també aniran creixent, fins que faran coalescència, en el que s'anomena el *model «bombolla»* (figura 84).

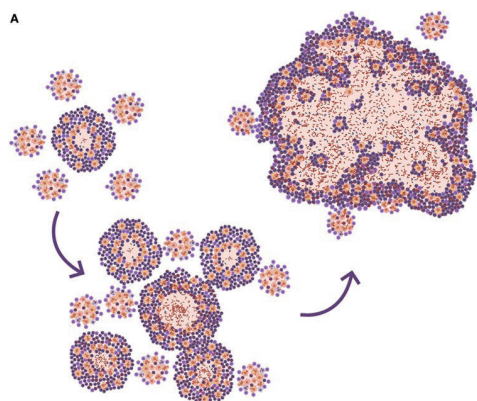
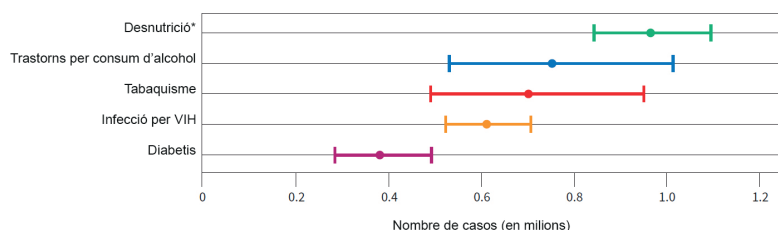


Figura 84. El model «bombolla» de l'evolució envers TBA. En primer lloc, cal el creixement ràpid de les lesions gràcies a la infiltració per neutròfils i la formació de lesions «filles». Aquestes lesions van creixent fins que són coalescents i acaben provocant la **liqüefacció** de la necrosi intragranulomatosa, de manera que es forma la lesió característica de TB activa. (Cardona, 2016).

Els cinc factors de risc més importants que afavoreixen la progressió a TB són: **desnutrició, trastorns per consum d'alcohol, tabaquisme, infecció per VIH i diabetis** (figura 85).



*La desnutrició es defineix per l'índex de massa corporal baix en persones a partir dels 5 anys. En menors de 5 anys s'utilitza el pes baix segons l'edat, emaciació (baix pes per talla) i retard de creixement (baixa talla per edat).

Figura 85. Nombre de casos atribuïbles a un dels cinc factors de risc més importants per al desenvolupament d'una tuberculosi activa durant el 2023. (OMS, 2024). La **desnutrició** es defineix per l'índex de massa corporal baix en persones a partir dels cinc anys ($IMC < 18$). En menors de cinc anys s'utilitza el pes baix segons l'edat, emaciació (baix pes per talla) i retard de creixement (baixa talla per edat).

Clínica. Tuberculosi pulmonar, majoritària, en un 75 % dels casos, marcada per la infiltració dels lòbuls superiors, que pot donar lloc a lesions cavitades en un 30-60 % dels casos. La TBA pot ser **extrapulmonar**. De fet, cal sospitar TB en qualsevol afectació granulomatosa en qualsevol òrgan. Una afectació molt habitual és la TB pleural (20 % dels casos), que causa molt dolor, i que sol afectar persones joves. La simptomatologia és molt vaga. L'OMS diu que una persona que té **tos durant quinze dies** és sospitosa de tenir TB, i més si ha fet alguna mena de tractament antibiòtic. Se sol acompanyar de febrícula i anorèxia, però no sempre.

Diagnosi. És un dels grans problemes: el 40 % dels malalts per TB no es diagnostiquen. Sobretot a l'Àfrica, on aquesta proporció puja al 50 %.

Davant la sospita, cal analitzar **tres esputos de tres dies consecutius**, obtinguts en llevar-se. La mostra cal descontaminar-la amb NaOH al 2 %, fer la neutralització del pH i la inoculació en **medi líquid (MGIT) que és el mètode més sensible**, o sòlid (Löwenstein-Jensen). La identificació de les colònies es fa amb un test antigènic i en cas de dubte amb PCR. També es pot utilitzar la **PCR directament** a partir de mostres de qualsevol tipus. Normalment es fa servir el **GeneXpert**, que a més indica **si hi ha resistència a la rifampicina**, i per tant segurament una multiresistència (**MDR**) que es defineix com la resistència a almenys isoniazida i rifampicina.

Tractament. Cal fer un tractament inicial amb quatre fàrmacs: isoniazida (**H**), rifampicina (**R**), etambutol (**E**) i pirazinamida (**Z**) durant dos mesos i posteriorment isoniazida i rifampicina durant quatre mesos, quan la concentració de bacils ja ha baixat per sota de 10^7 bacils/teixit. Això respon als dos principis que cal tenir en compte per al tractament de la TB:

1. Per **evitar la selecció de bacils resistents als fàrmacs**. Hi ha una taxa de mutació espontània per a cada fàrmac: **R** (10^8), **H** (10^7), **Z** (10^3), **E** (10^6). Cal tenir en compte que la concentració bacil·lar per gram de teixit pot arribar a ser de 10^9 - 10^{10} . Per tant, en una lesió de 100 g hi pot haver una població de 10^{12} bacils.

Així doncs, quan es considera que en una TBA hi ha més de 10^7 bacils als teixits (per exemple, quan es detecta una lesió a la placa de tòrax), cal donar més d'un fàrmac (al revés del que passa en cas d'LTBI). D'aquesta manera evitem el fenomen de *fall and raise*, que es va veure a l'inici del tractament de la TBA, en què s'administrava només un fàrmac, i després de la millora tornava a recaure perquè s'havien seleccionat bacils resistents (figura 86).

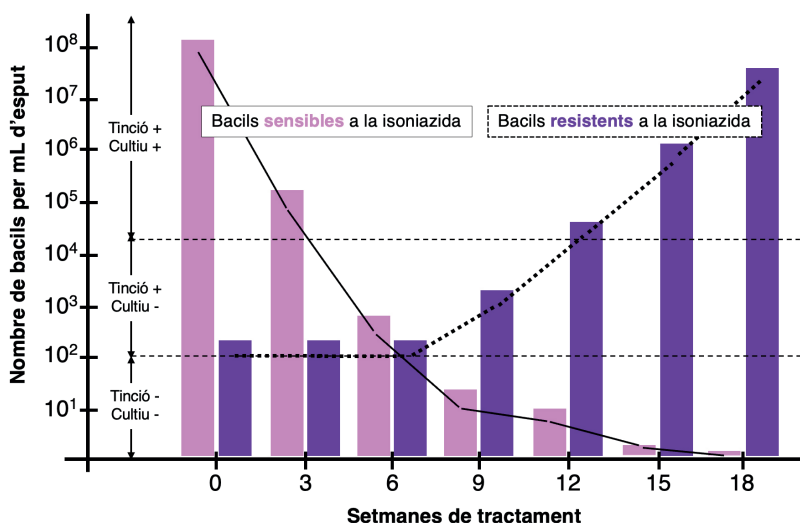


Figura 86. El fenomen de *fall and raise* en el tractament de la TBA (Toman's Tuberculosis, OMS, 2a ed.).

2. **Tractar totes les poblacions de bacils.** Com es pot veure en la figura 87, hi ha diferents poblacions de bacils que són susceptibles a diferents fàrmacs. Els més fàcils de tractar són els que estan en creixement continu, mentre que n'hi ha que creixen intermitentment i que només són susceptibles a R o Z. De fet, **gràcies a la rifampicina (R) es va poder escurçar sensiblement el temps de tractament.** Finalment hi ha els «adormits», que només desapareixen amb el drenatge de les lesions.

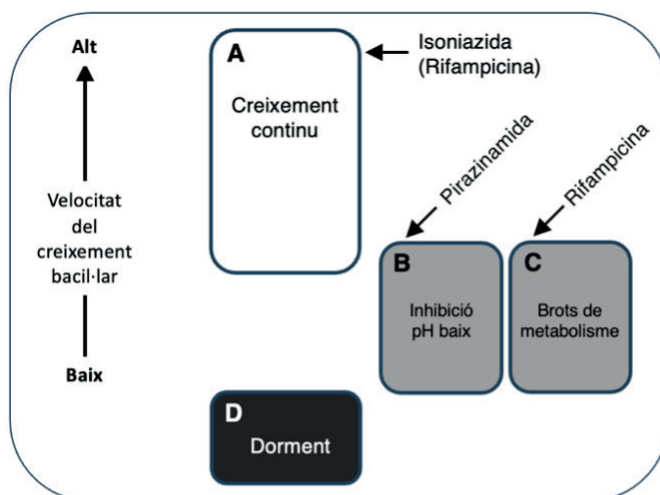


Figura 87. Tipus de poblacions bacil·lars (Mitchison, 1979).



Figura 88. Les rifamicines foren aïllades a partir de *Streptomyces mediterranei* (obtingut a Sant Rafèu, a la Costa Blava) per l'equip de Piero Sensi (1920-2013) i Maria Teresa Timbal (1925-1969) als laboratoris Lepetit, el 1959. El nom *rifamicina* es deu al film noir que estava de moda llavors, *Rififi*.

Recordeu: **el fàrmac més important en el tractament de la TB és la rifampicina** (figura 88). És el que va fer possible escurçar el tractament a sis mesos als anys vuitanta del segle xx, l'anomenat **tractament curt**. De fet, es pensava que la TB s'eradicaria l'any 2000! En cas de resistència a la rifampicina cal instaurar un tractament contra l'MDR!

Un cop s'obté el cultiu sempre cal fer l'antibiograma, ja que hi pot haver multi-resistències (MDR). Tradicionalment el tractament es podia arribar a perllongar fins a **26 mesos** (amb tres mesos amb tractament intramuscular).

Afortunadament tot ha millorat amb el descobriment de la bedaquilina (**B**), el pretomanid (**P**) o el delamanid (**D**), en combinació amb moxifloxacina (**M**) i linezolid (**L**), tots per via oral entre **6-9 mesos**. Concretament la pauta més habitual és:

BPaLM en cas de resistència a R o R+I.

BPaL en cas de pre-XDR, és a dir, en cas d'MDR + resistència a fluoroquinolones.

La figura 89 esquematitza tots els fàrmacs que s'utilitzen contra la TB i el seu mecanisme d'acció.

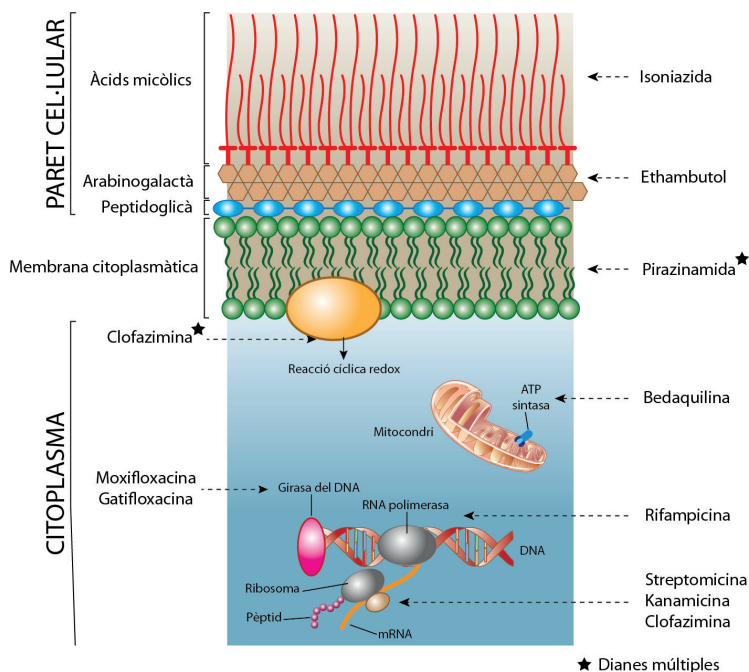


Figura 89. Mecanisme d'acció dels fàrmacs antituberculosos (adaptació de Pharm Res., 2018).

Incidència. Deu milions de casos nous (10 % dels VIH+) i 1,5 milions de morts cada any. Hi ha **400.000 casos amb TB MDR**. A Catalunya encara es diagnostiquen **mil casos anualment**. Hi ha **22 països que acumulen el 80 % de casos**. La incidència més alta és a l'Índia (2,5 milions de casos nous/any), on s'acumulen més casos d'MDR (figura 90). Curiosament afecta més a **homes** que a dones (figura 91), i augmenta en països amb **baixa renda** i amb alta desnutrició (figura 92).

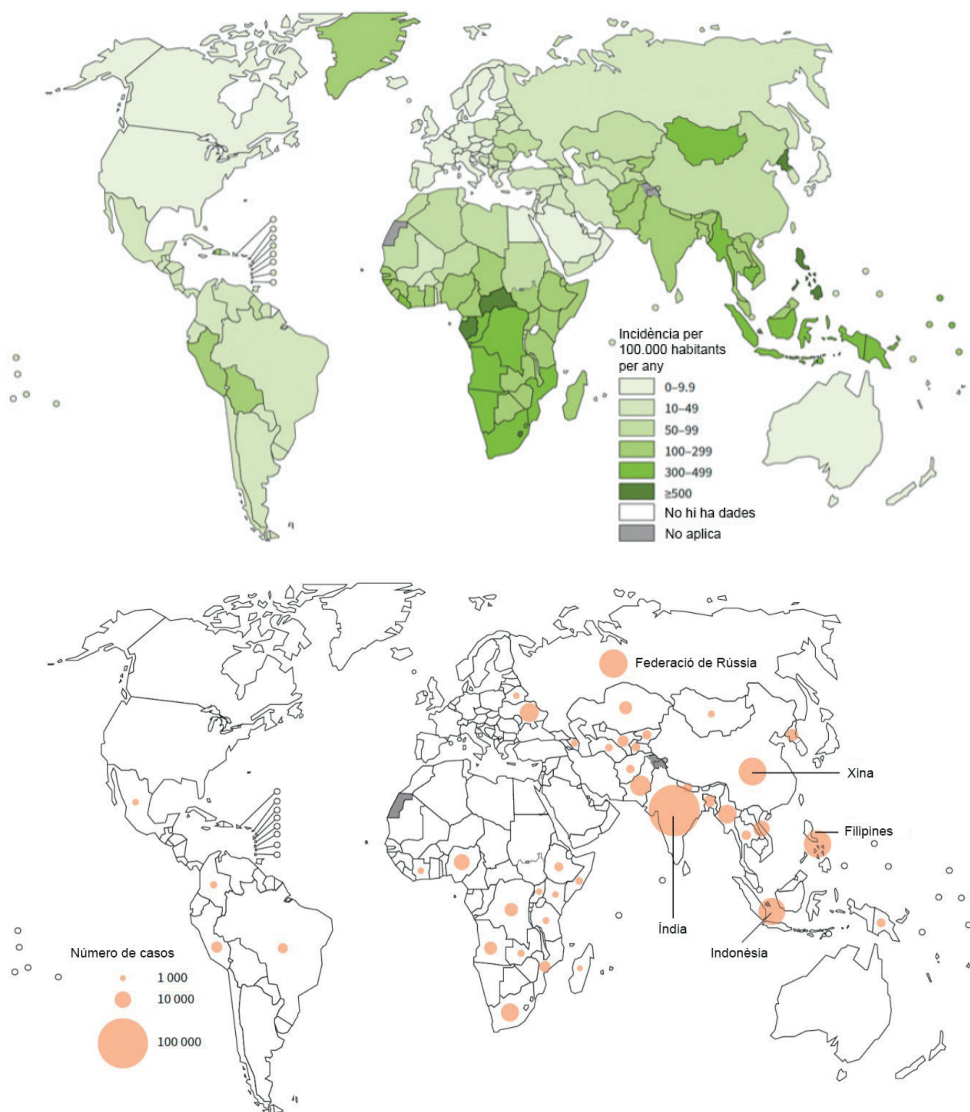


Figura 90. Incidència de casos de TB (dalt) i resistència a la rifampicina, o MDR (baix) a escala mundial (OMS, 2024).

**Estimacions globals d'incidència de TB
desagregats per franja d'edat i sexe
(violetera per dones i taronja per homes), 2023**

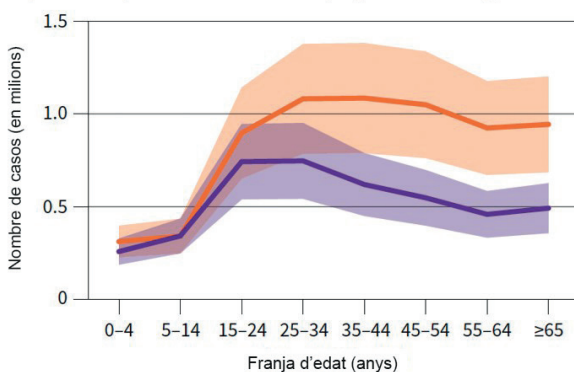


Figura 91. Nombre de casos de tuberculosi segons sexe i edat (OMS, 2024).

Cada punt representa un país o una àrea.

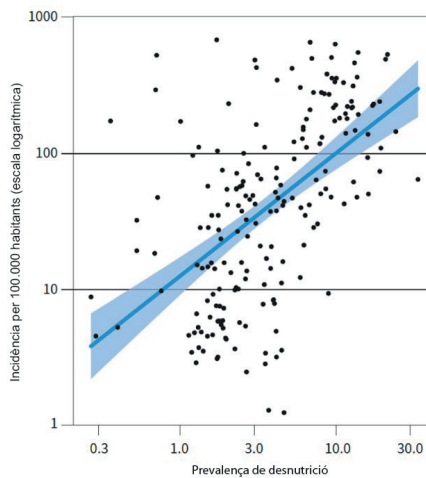
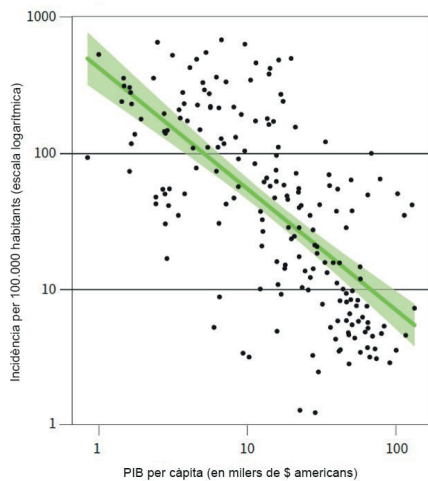


Figura 92. Impacte del producte interior brut per país (esquerra) i malnutrició (dreta) en la incidència de TB (OMS, 2024).

PROTOZOUS I HELMINTS

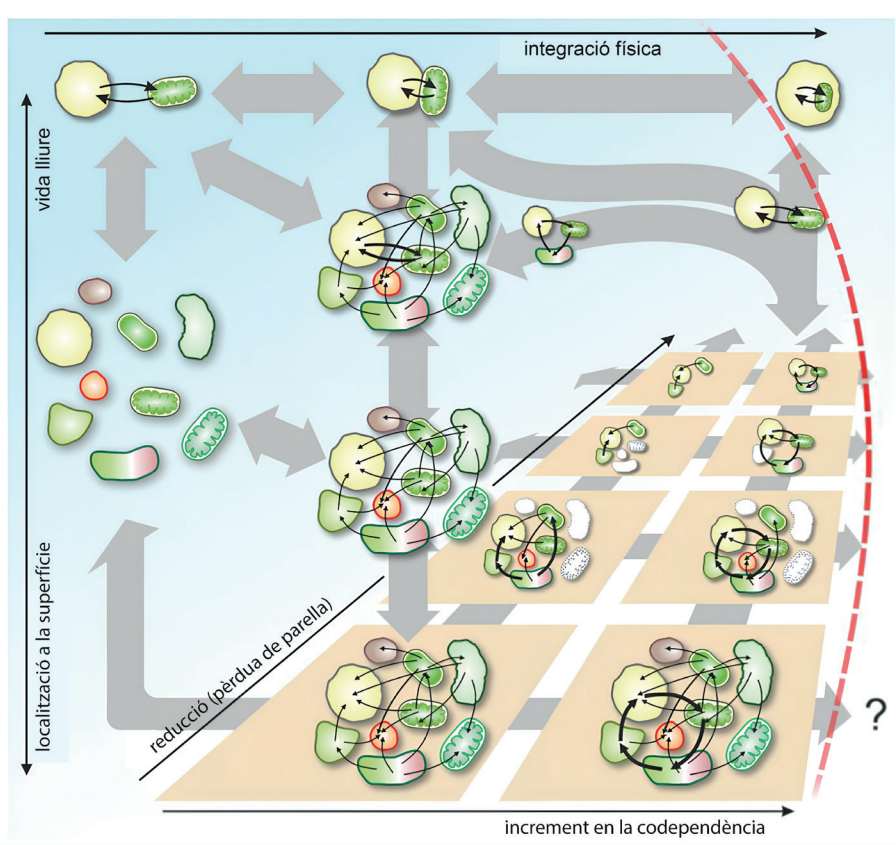


Figura 93. Aparició de la cèl·lula eucariota, després de múltiples interaccions entre procariotes, quan s'estableix la simbiosi entre un arqueu del grup Asgard i un rickettsial que es transforma en mitocondri, cosa que permet un salt evolutiu transcendental (Zachar, 2022).

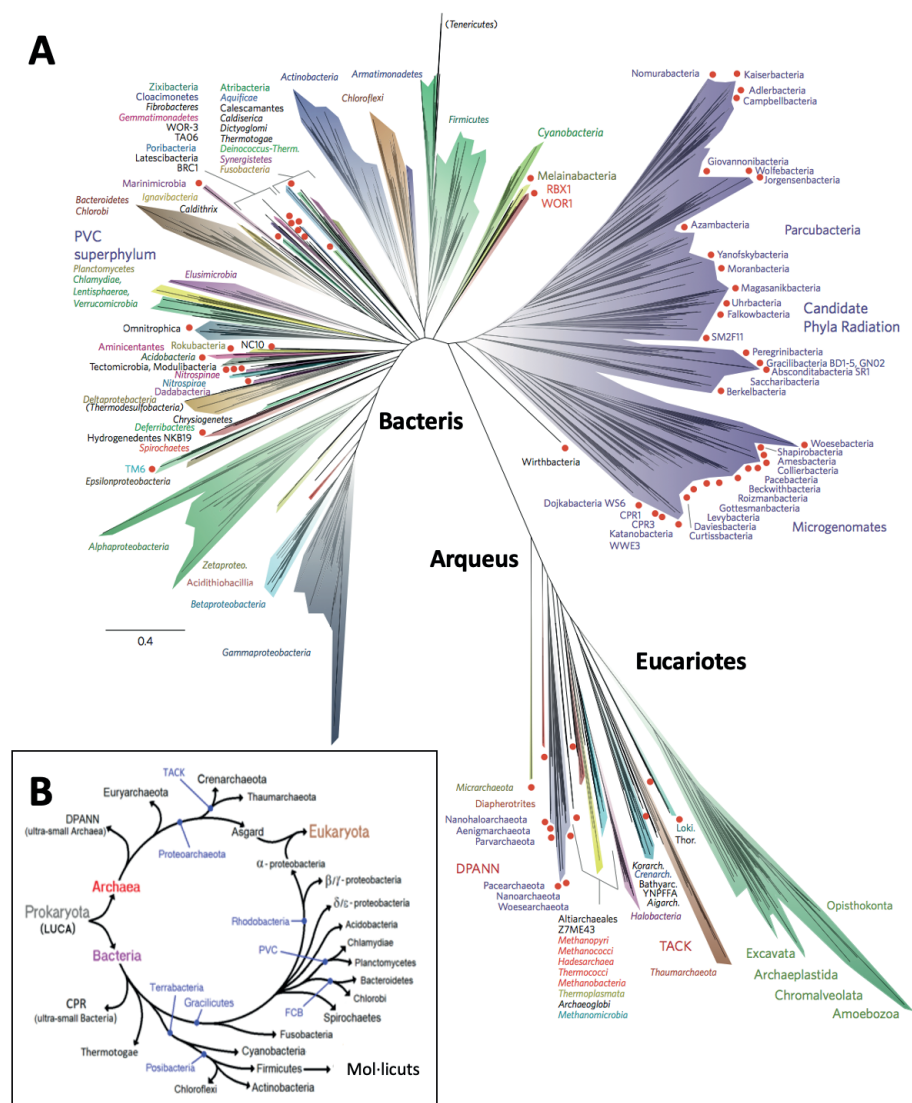


Figura 94. Arbre filogenètic que mostra la diversitat de bacteris, arqueus i eucariotes (dalt) (Hugh *et al.*, 2016). Evolució general dels bacteris a eucariotes (baix) (Viquipèdia, Mauricio Lucioni, 2014).

19

Protozous i helmints. Generalitats

Aquest és el grup que també s'anomena genèricament i tradicionalment *paràsits*, però que caldria identificar més aviat com a *macroparàsits*. No són sinó cèl·lules eucariotes que durant milions d'anys s'han alimentat dels seus ancestres procariotes i que finalment han fet el salt a organismes eucariotes pluricel·lulars més complexos, com ara els mamífers. Per això els estudiem. Com sabeu, els protozous apareixen fa 900 Ga (figures 93 i 94), i en l'era ediacariana apareixen, fa 600 Ga, els **platihelmints**, que, com veurem amb els **cestodes**, tenen una estructura molt simple, sense aparell digestiu, amb un gran aparell reproductiu; i posteriorment, fa 550 Ga els **nematodes**, o helmints rodons.

Cal tenir en compte que són **paràsits eucariotes**. La seva sofisticació, pel sol fet de ser eucariotes, fa que ens impactin de manera molt substancial. La seva manera de fer en general és complexa i de vegades difícil d'entendre perquè se solen comportar a través de cicles de vida que poden semblar rocambolescos. Es tracta, doncs, de paràsits **perfectament adaptats als mamífers**, que normalment segueixen el primer principi del bon paràsit: **intentar treure el màxim de profit del seu hoste durant els màxim de temps possible**. I una de les primeres premisses és de no ser massa virulent, de no causar-li la mort. Quan ho fa és per «error», normalment de l'hoste (per exemple, quan està immunodeprimit). La seva sofisticació va fins a l'extrem de **canviar el comportament de l'hoste i del vector**. Un fet que també han intentat paràsits procariotes, com *Yersinia pestis*, generant gana a la puça, i segurament *Rickettsia conorii* o *Borrelia burgdorferi* en les paparres.

A priori els podríem dividir en unicel·lulars (protozous) i pluricel·lulars (helmints). Com podeu veure, a la taula 34 els classifiquem segons l'afectació dels nostres òrgans. En el cas dels protozous, parlem de *cavitats obertes* per incloure aparells amb una important exposició al medi extern, com pot ser la mucosa intestinal, vaginal o uretral. Per *tissulars* i *hemotissulars* entenem aquells paràsits que tenen un àmbit d'afectació més sistèmic, fet que també transcendeix pel que fa a la transmissió, ja que habitualment requereix el concurs d'un vector. Per tant, aquest fet tindrà importants reperccions quant a les fonts i a les vies de transmissió.

En ambdós casos, veurem que els macroparàsits tenen un cicle cel·lular amb una certa complexitat, ja que alternen la forma de reproducció sexuada i asexuada, i no necessàriament l'han de portar a terme en el mateix hoste, sinó que la poden alternar entre un **hoste intermediari** o **definitiu** (on hi ha el cicle sexual), però també en el mateix vector de transmissió, que pot ser molt variat, i incloure des d'artròpodes a mol·luscs.

Una altra vegada, un dels grans disseminadors d'aquests paràsits fou l'**Imperi Romà**. Malgrat la seva enorme tasca higienitzadora, amb una gran inversió en la cana-

Taula 34. Classificació de protozous i helmints. S'indiquen els nematodes del sòl transmesos per via cutània.

PROTOZOUS		
No apicomplexos		
De cavitats obertes		
	Amebes	<i>Entamoeba, Acanthamoeba, Naegleria</i>
	Ciliats	<i>Balantidium</i>
	Flagel·lats	<i>Giardia, Trichomonas</i>
	Hemotissulars	<i>Trypanosoma, Leishmania</i>
Apicomplexos		
	De cavitats obertes	<i>Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora</i>
	Hemotissulars	<i>Toxoplasma, Babesia, Plasmodium</i>
HELMINTS		
Platihelmints		
	Cestodes	<i>Equinococcus, Taenia, Diphylobothrium, Hymenolepis</i>
	Trematodes	<i>Fasciola, Clonorchis, Opisthorchis, Schistosoma.</i>
Nematohelmints		
	Transmesos a través del sòl	
	No sistèmics	<i>Enterobius, Trichuris</i>
	Sistèmics	<i>Ascaris, Ancylostoma*, Necator*</i>
	S-Cerebrals	<i>Strongyloides*, Toxocara</i>
	Limfotissulars	
	limfàtics	<i>Wuchereria, Brugia</i>
	cutanis	<i>Onchocerca, Loa, Dracunculus</i>
	musculars	<i>Trichinella</i>

litació i evacuació de les aigües en totes les seves urbs, Roma inclosa, amb més d'un milió d'habitants, van cometre dos grans errors: primer, utilitzar la femta humana com adob dels camps, amb la qual cosa van provocar la disseminació massiva de cists d'*Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides* i *Trichuris trichiura*. L'altre: potenciar la comercialització del **gàrum**, una salsa de peix cru fermentada, molt apreciada i a més amb propietats afrodisíaqes atribuïdes, però que contenia la tènia dels peixos, *Dibothriocephalus latus*. Sobretot aquests tres últims helmints tenen una capacitat de romandre a l'intestí humà molt perllongada, d'anys.

Cal tenir en compte que moltes d'aquestes malalties s'engloben dins de les malalties tropicals negligides.

19.1. PROTOZOUS

19.1.1. No apicomplexos

En els protozous no apicomplexos de **cavitats obertes** el cicle se sol esquematitzar de manera més sintètica, entre trofozoït i cist (figura 95). Però recordeu que per generar el cist també cal una fase sexuada, amb la participació de gàmetes masculí i femení.

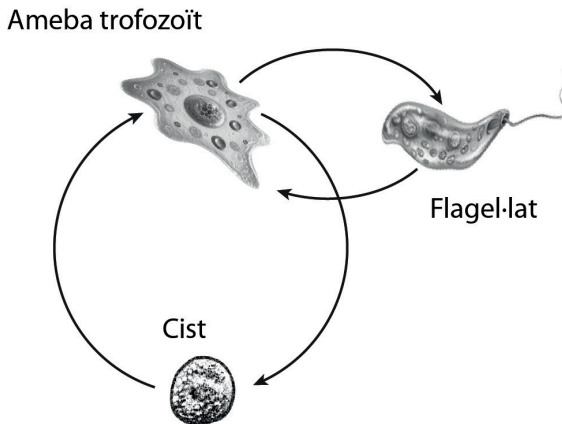


Figura 95. Cicle general dels protozous no apicomplexos (Pere Lluís León Celma 2026).

El que és molt rellevant en el grup dels no apicomplexos és el fet que tinguin un metabolisme molt similar al dels procariotes. Això fa que, per exemple, els puguem tractar tots amb **metronidazole**.

Els diferenciem, segons el mecanisme de moviment del trofozoït, en amebes, ciliats i flagel·lats, i en paràsits de cavitats obertes o hemotissulars. En el primer cas el fet de formar cists fa que es puguin mantenir al medi ambient i que, per tant, el mecanisme **fecal-oral** sigui molt important. Hi ha una excepció, però: les **tricomones**, que s'han especialitzat a viure al tracte urogenital dels humans, i no generen cists. És per això que la seva transmissió és exclusivament per via sexual.

En tots els casos la patogènia està íntimament vinculada a les disbiosis de les mucoses que afecten. Cal recordar que aquests protozous s'alimenten de bacteris. Dins d'aquesta dinàmica són capaços de generar processos inflamatoris que són els que finalment causen la malaltia.

La immunitat protectora sol estar vehiculada per la producció d'anticossos, és a dir, que generen essencialment una resposta adaptativa de tipus Th2.

Pel que fa als **protozous hemotissulars**, formen part d'una mateixa família, els **tripanosòmids**. Aquest és un tema molt rellevant de cara a la diagnosi, ja que podem tenir **reaccions creuades** en la diagnosi basada en la detecció d'anticossos! Una característica molt rellevant és que tenen un **flagel únic**. Només es poden transmetre per via parenteral, i per tant cal el concurs d'un vector per transmetre'ls. Ja sigui la mosca de la sorra (*Leishmania*), la xinxà (*Trypanosoma cruzi*) o la mosca tse-tse (*Trypanosoma brucei*) (figura 96). Típicament la forma flagel·lada es presenta en els vertebrats,

mentre que en els invertebrats es desenvolupen altres formes. En l'hoste mamífer hi ha la gran diferència entre els que es multipliquen dins dels macròfags (*Leishmania* i *T. cruzi*) i els que no (*T. brucei*), perquè la resposta immunitària serà totalment diferent. En els primers la resposta de tipus Th1 és molt important per al control de la infecció, mentre que en els segons la de tipus Th2 és la més rellevant, tot i que *T. brucei* té un mecanisme d'**evasió immunitària** molt peculiar, basat en la constant **variació dels antígens glicoproteics de la seva superfície**.

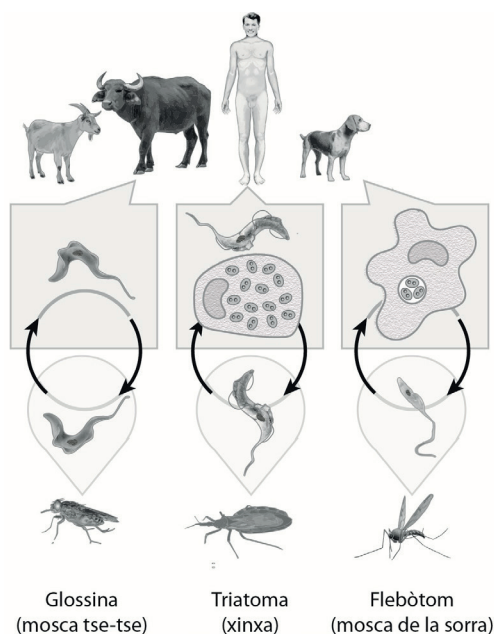


Figura 96. Cicle dels protozois flagel·lats hemotissulars (tripanosòmids) (Tomàs, 2012).

L'altra, derivada de la similitud entre ambdós gèneres, és que la serologia té moltes reaccions creuades. En tot cas, cal tenir en compte el context epidemiològic de la infecció (taula 35).

Taula 35. Diferències entre les infeccions causades per tripanosòmids: leishmaniosi i tripanosomosi.

	<i>Immunitat</i>	<i>Zoonosi</i>	<i>Endèmia</i>
<i>Leishmania</i>	Intracel·lular	Gossos	Mediterrània
<i>T. cruzi</i>	Intracel·lular	No	Amèrica del Sud
<i>T. brucei</i>	Extracel·lular	Antílops	Àfrica subsahariana

Quant a les pautes de tractament, no són tan senzilles com en el cas dels protozois de cavitats obertes. Depèn molt de la forma clínica.

19.1.2. Apicomplexos

Aquest grup de protozoous es caracteritza per ser una **evolució d'una cèl·lula vegetal**. És a dir, d'un eucariota que tenia cloroplast i que, per tant, podia fer la fotosíntesi, fins que va perdre la seva funció per convertir-se en l'**apicoplastidi** (per *apicomplexan plastid*) un òrgan que dona nom al grup i que sembla vinculat a alguna capacitat metabòlica, i que no tots els integrants del grup han retingut, com en el cas del *Cryptosporidium*.

Tal com s'observa en la figura 97, el cicle dels apicomplexos no té res de diferent d'altres cicles d'eucariotes que alternen la divisió sexual i l'asexual. En aquest cas simplement s'ha estudiat millor, sobretot perquè inclou un dels grans assassins de la humanitat: *Plasmodium*, que causa la *malaria* (en anglès) o *paludisme* (en francès).

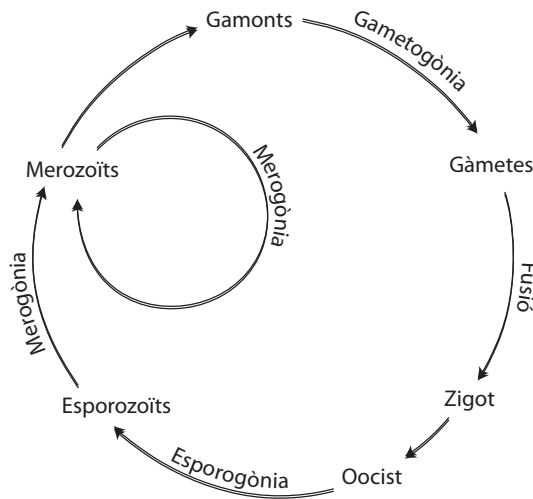


Figura 97. Cicle general dels apicomplexos (Léveillé, 2019).

En aquest grup també distingim els que afecten cavitats obertes, bàsicament a escala intestinal (*Cryptosporidium*, *Cyclospora* i *Isospora*), amb una transmissió fecal-oral, dels que tenen una implicació hemotissular que es transmeten també per via fecal-oral (*Toxoplasma*), o a través d'un vector, *Anopheles*, en el cas de *Plasmodium*.

En tots els casos la font de la infecció pot ser antroponòtica i zoonòtica, cosa que implica animals domèstics.

En aquest cas tots aquests protozoous es multipliquen, ja sigui en la fase sexual com en l'asexual, de manera **intracel·lular**, però també tenen una fase extracel·lular, després de destruir la cèl·lula afectada, abans d'infectar la següent. Per tant, en la resposta immunitària tindrem tots dos components.

En general es pot considerar que tots els apicomplexos són susceptibles al **cotrimoxazole**, fet que també els situa molt a prop, evolutivament, del metabolisme procariota.

El canvi, en el comportament de l'hoste i vector, el veurem sobretot en els apicomplexos hemotissulars. Concretament, *Toxoplasma gondii* és un gran aliat dels gats. En generar cists al seu intestí, i deixar-los al medi ambient, poden infectar els ratolins.

En els ratolins el trofozoït infecta els seus teixits, incloent-hi el cervell, fet que influeix en el seu comportament: perden la por i el fa ser més temeraris. A més els fa perdre la seva capacitat de percebre la particularitat de l'olor de la femta dels felins, i per tant la seva capacitat d'evitar les zones per on ronden. Això fa que els gats tinguin una presa fàcil. Per tant, veiem com *Toxoplasma* és el gran aliat dels gats.

En el cas de *Plasmodium*, provoca febre en el mamífer infectat cada tres o quatre dies normalment, fet que el debilita i li disminueix la capacitat per evitar les picades dels mosquits. *Plasmodium*, a la vegada, provoca dues molèsties del mosquit *Anopheles* femella, ja que necessita la sang per alimentar els ous. Per un cantó perd la sensació de sacietat, i per un altre el seu agulló perd el sentit del tacte. Això fa que no se sacii tan ràpidament i xucli sang durant més temps, i també fa que piqui més vegades la pell dels mamífers per trobar el punt adequat. Tots aquests canvis de comportament, tant en el vector com en l'hoste, fan que les possibilitats de *Plasmodium* de disseminar-se augmentin.

Evolutivament parlant, la infecció per *Toxoplasma* apareix amb la domesticació dels gats, un *win win* destinat a eliminar les rates que menjaven el gra acumulat per les societats del neolític. En el cas de *Plasmodium*, també es tracta d'un paràsit vinculat al neolític, ja que la humanitat va començar a viure al costat de reservoris d'aigua estancada, sobretot per afavorir la producció d'arròs, o per gestionar la canalització de l'aigua per cultivar productes de l'horta, ja sigui a la vall del Tigris i l'Eufrates, al Nil, als grans sistemes productius precolombins a Amèrica Central i del Sud, o a les valls dels rius Iangtsé i Groc a la Xina.

Recordeu que *Plasmodium* és un dels grans assassins de la humanitat, el tercer en el rànquing després de la verola, causant d'uns 200 milions de morts en els últims 200 anys.

19.2. HELMINTS

Els helmints són paràsits multicel·lulars, i per tant amb una certa sofisticació. El que és molt important recordar és que en el cas d'invasió de teixits, a causa de la seva mida, generen un estímul dels mastòcits, la secreció d'histamina, i un biaix envers una resposta **Th2 extrema** que es tradueix en la formació d'anticossos de tipus **IgE**, i en l'estímul de la proliferació dels eosinòfils. Per tant, davant qualsevol **eosinofília**, cal sempre descartar que no es tracti d'una infecció per helmints.

Els helmints es divideixen entre els **plans** (platihelmints, del grec *platys* 'ample' i *helminthos* 'cuc intestinal') i els **rodons** (nematohelmints, del grec *nēma* 'fil'). Dins del grup de nematohelmints hi ha els **nematodes**, en què s'inclouen els paràsits humans; i els gordiàcis, que parasiten els artròpodes (hi ha unes 2.000 espècies d'aigua dolça, pel cap baix). El seu metabolisme ja s'ha allunyat del procariota. Per tant, els tractaments són molt diferents, i bàsicament hem de recordar els que alteren la formació de microtúbuls (**albendazole** i els seus derivats), els que incrementen la permeabilitat del calci (**praziquantel**) o els que són antagonistes del GABA i en provoquen la paràlisi (**ivermectina**). El problema d'aquests tractaments és que poden interaccionar amb el metabolisme de les nostres cèl·lules i causar efectes secundaris.

Tenen una **prevalença extraordinària**, especialment en **països subtropicals** (taula 36).

Taula 36. Impacte de les infeccions per helmints d'interès en salut pública indicant la prevalença en milions de persones afectades (*) i l'hàbitat de la forma adulta del paràsit en els humans (Gazzinelli-Guimaraes, 2018).

	Helmint	Malaltia	Milions*	Hàbitat forma adulta
Platihelmints	Cestodes	<i>Taenia solium</i>	1	N/A
		<i>Taenia solium</i>	0,38	Intestí prim
		<i>Echinococcus granulosus</i>	0,8	N/A
		<i>Echinococcus multilocularis</i>	0,019	N/A
	Trematodes	<i>Schistosoma mansoni</i>	206	Venes mesentèriques
		<i>Schistosoma japonicum</i>		Plexe venós de la bufeta urinària
		<i>Schistosoma haematobium</i>		Venes mesentèriques
		<i>Fasciola hepatica</i>	80	Conductes biliars
		<i>Clonorchis sinensis</i>		Conductes biliars i vesícula biliar
		<i>Opisthorchis</i>		Bufeta biliar
		<i>Paragonimus</i>		Pulmons
Nematohelmints	Transmesos pel sòl	<i>Ascaris lumbricoides</i>	804	Intestí prim
		<i>Ascaris suum</i>		
		<i>Trichuris trichiura</i>	477	Intestí gros
		<i>Enterobius vermicularis</i>	200	
		<i>Toxocara canis</i>	Desconeguda	N/A
		<i>Necator americanus</i>	472	Intestí prim
		<i>Ancylostoma duodenale</i>		
		<i>Ancylostoma ceylanicum</i>		
		<i>Strongyloides stercoralis</i>	65	
	Filàries	<i>Wuchereria bancrofti</i>	44	Vasos limfàtics
		<i>Brugia malayi</i> o <i>Brugia timori</i>		
		<i>Onchocerca volvulus</i>	17	Teixit subcutani
		<i>Trichinella spiralis</i>	0,07	Intestí prim

19.2.1. Platihelmints

Són els helmints amb un cos pla. El tractament d'elecció sol ser el **praziquantel**. És fàcil: platihelmints-praziquantel!

19.2.1.1. Cestodes

Tal com es pot veure en la figura 98, **tots els mamífers i peixos tenen cestodes** adaptats a la seva fisiologia, i això fa que es perpetuin durant tota la seva vida. Com ja hem comentat, es tracta dels primers paràsits multicel·lulars que van aparèixer. Molt rudimentaris, amb un enorme aparell reproductiu en forma d'un cos format per **proglotis** hermafrodites, no tenen ni sistema circulatori ni digestiu, de manera que s'alimenten a través de la difusió dels nutrients pel seu epiteli. El que sí que tenen és un gran **escòlex**, proveït de ganxos i ventoses, que els permet fixar-se a la mucosa intestinal.

Hem de distingir els que tenen els humans com a **hoste definitiu**, és a dir, aquells casos en què **el paràsit adult es desenvolupa a l'intestí humà** (per exemple, *Taenia* o *Dibothriocephalus*), dels que els tenen com a **hoste intermediari** (*Equinococcus*), i llavors la forma adulta no s'hi pot desenvolupar. Una altra cosa és la capacitat del paràsit d'envair altres teixits, és a dir, de **convertir-se en hemotissular**. Aquest fet és independent de si l'hoste és intermediari o no. Tant *Taenia solium*, *Dibothriocephalus latius* o *Equinococcus granulosus* ho poden fer, de manera que incrementen la capacitat de fer dany de manera substancial.

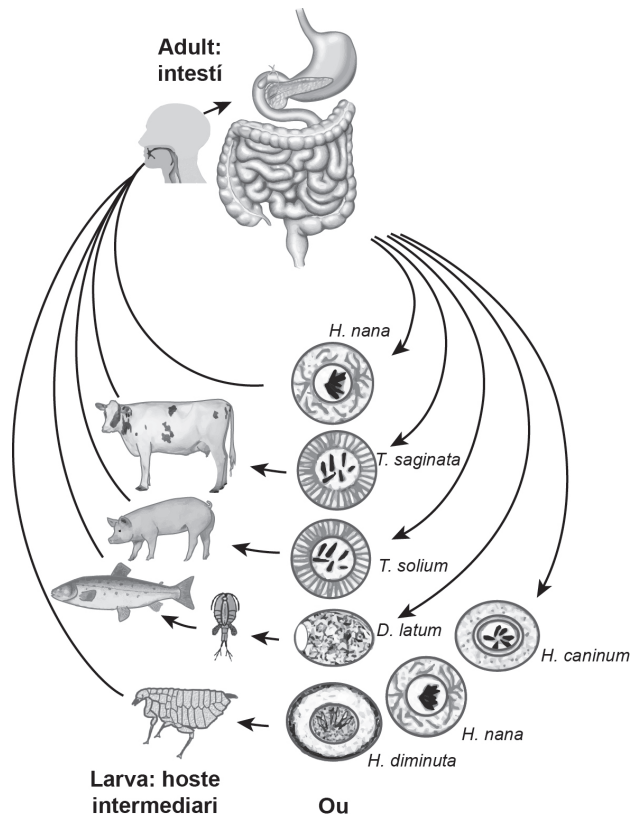


Figura 98. Cicle general dels cestodes.

19.2.1.2. Trematodes

Aquests paràsits apareixen íntimament relacionats amb els regadius impulsats al neolític, sobretot amb el cultiu d'arròs, en què hi ha grans extensions inundades i permeten un cicle en el qual intervenen un tipus molt determinat de **molluscs**: els **cargols**, que fan d'hostes intermediàries de les diferents fases evolutives dels trematodes. Aquests paràsits són molt més evolucionats, ja tenen sistema digestiu, i majoritàriament són hermafrodites, tot i que un dels més importants, *Schistosoma*, no ho és. En tots els casos els paràsits adults s'allotgen al sistema hepatobiliar, amb una excepció en el cas de *S. haematobium*, que s'allotja a les vènnules de la vesícula biliar i *S. mansoni*, que ho fa a les vènnules mesentèriques del budell/recte.

La via de transmissió és per **via alimentària** (*food-born trematodes*, FBT) del consum d'espècies intermediàries vinculades a l'aigua, ja siguin vegetals, com els creixens, enciams o alfals (afectació mundial vinculada a la ramaderia) (*Fasciola hepatica*), peixos (Sud-est asiàtic) (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*). L'altra via de transmissió és per **contacte directe amb l'aigua** (*Schistosoma*). En tots els casos els cists expulsats per femtes o orina maduren a l'aigua, on es converteixen en miracidis que infecten els **cargols**. Allà maduren a la forma de cercària, que s'encista i es manté en creixens o enciams (*Fasciola*), o penetra directament a través de la pell en peixos d'aigua dolça (*Clonorchis*, *Opisthorchis*) o travessen la nostra pell (*Schistosoma*).

Així doncs, el que tenen en comú és la necessitat de madurar dins dels cargols, i per tant, moltes estratègies preventives se centren en la **destrucció dels cargols** a través de competidors naturals (figura 99).

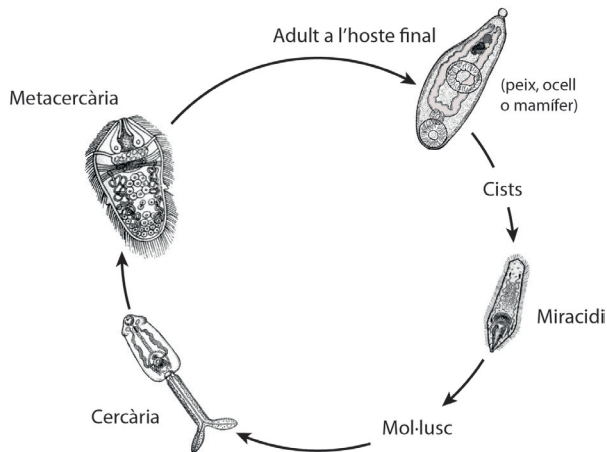


Figura 99. Cicle general dels trematodes (Pere Lluís León Celma, 2026).

19.2.2. Nematohelminths (nematodes)

Finalment tenim els cucs rodons. Es tracta de l'evolució dels cucs de terra, molt necessaris en l'ecosistema terrestre, que afavoreixen l'aportació de nutrients a les plantes.

Alguns, però, s’han especialitzat en la parasitosi dels mamífers, a partir del neolític. En aquest sentit cal distingir clarament entre els nematodes intestinals dels tissulars.

El tractament d’elecció sol ser l’**albendazole** (o mebendazole) a excepció de *Strongyloides* (**ivermectina**).

19.2.2.1. Nematodes transmesos pel sòl

Sorgeixen com a conseqüència de la **mala gestió de la femta humana**. La disseminació s’afavoreix directament en aquelles zones geogràfiques en què no hi ha un bon sistema d’evacuació de la femta humana. És a dir, on **manquen latrines** i la gent es veu obligada a defecar a l’aire lliure. Hi ha una necessitat molt important d’aquest tipus d’infraestructura, tal com es pot veure a la taula 37, en països en vies de desenvolupament de zones subtropicals.

Taula 37. Pràctica de defecació a l’aire lliure en països amb més d’un milió d’habitants que ho fan (2022). Afecta països de l’Àfrica (negre), Àsia (vermell), Oceania (blau) i Amèrica del Sud (verd) (Viquipèdia).

País	Defecació a l'aire lliure		País	Defecació a l'aire lliure	
	%	Mil. habitants		%	Mil. habitants
Eritrea	67,0%	2,2	Papua Nova Guinea	16,0%	1,6
Níger	64,9%	17,0	Sierra Leone	16,0%	1,4
Txad	62,6%	1,1	Cambodja	12,0%	2,0
Sudan del Sud	59,7%	6,5	Congo	12,0%	11,7
Benin	49,0%	6,4	Índia	11,0%	157,0
Togo	39,0%	3,4	Afganistan	9,0%	3,6
Libèria	35,0%	1,8	Bolívia	9,0%	1,0
Burkina Faso	34,0%	7,6	Iemen	8,5%	2,8
Madagascar	34,0%	9,9	Senegal	8,0%	1,3
Mauritania	27,0%	1,2	Myanmar	7,0%	3,6
República Centreafricana	25,0%	1,3	Nepal	7,0%	2,1
Costa d'Ivori	22,0%	5,9	Pakistan	7,0%	15,9
Somàlia	21,0%	3,7	Kenya	6,0%	3,4
Moçambic	20,0%	6,4	Tanzània	6,0%	4,1
Nigèria	18,4%	40,3	Zàmbia	6,0%	1,2
Haití	18,0%	2,0	Mali	5,0%	1,0
Etiòpia	17,6%	21,7	Indonèsia	4,1%	11,5
Sudan	17,3%	7,6	Camerun	4,0%	1,1
Angola	17,0%	6,1	Uganda	4,0%	1,8
Ghana	17,0%	5,7	Filipines	3,0%	3,4
Zimbabwe	17,0%	2,8	Colòmbia	2,0%	1,2
Laos	16,0%	1,2	Xina	0,1%	1,5

En tots els casos l'helmint adult es desenvolupa a l'intestí humà. Aquí no hi ha excepcions (figura 100). El que és més rellevant és el tipus d'afectació que pot causar en els nostres teixits.

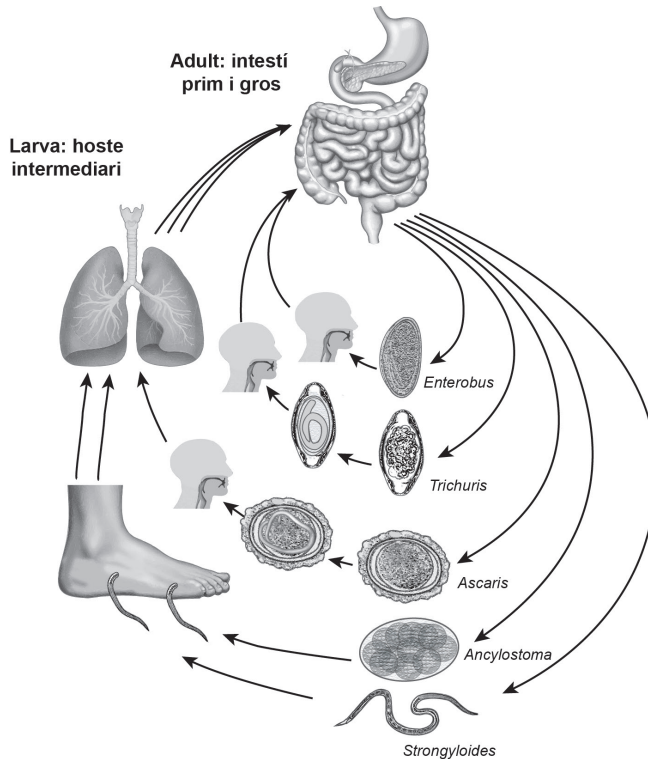


Figura 100. Cicle general dels nematodes transmesos pel sòl (Pere Lluís León Celma, 2026).

Aquí distingim els no sistèmics, que es mouen, per tant, en l'àmbit estrictament **intestinal** (*Trichuris trichura* i *Enterobius vermicularis*), dels que poden tenir una afectació sistèmica, amb un trànsit evolutiu que implica la **infecció dels pulmons** (*Ascaris*, *Ancylostoma* i *Necator*), i dins d'aquests els que a més poden causar una disseminació sistèmica i **afectar el SNC** (*Strongyloides* i *Toxocara*).

Per un altre cantó, cal distingir **dos mecanismes de transmissió** essencials: el **fecal-oral**, i la penetració directa **a través de la pell** (*Ancylostoma*, *Necator* i *Strongyloides*) (figura 101).

19.2.2.2. Nematodes limfotissulars

Aquests nematodes tenen dues característiques importants.

En primer lloc, que la transmissió sol ser a través d'**artropodes**, menys en el cas de *Dracunculus* (ingesta oral) i de *Trichinella* (ingesta a través de carn infectada).

La segona característica és que menys en el cas de *Trichinella*, que fa cists al teixit infectat, les larves són les formes infectives, i els cists no hi tenen cap paper.

Finalment, llevat del cas de *Trichinella*, difícil de catalogar, aquests nematodes es coneixen genèricament com a **filàries**, i les formes infectives s'anomenen microfilàries.

D'aquesta manera distingim:

Les **filàries limfàtiques** (*Wuchereria* i *Brugia*), transmeses per la picada de **mosquits** (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex* o *Mansonia*), que provoquen una inflamació als ganglis limfàtics, que es tradueix en una obstrucció de les vies limfàtiques, un limfedema i fibrosi, i causa elefantiasi en extremitats inferiors i genitals. *Wuchereria* es troba a l'Àfrica, Àsia, l'Índia, el Pacífic i el nord d'Amèrica del Sud. *Brugia* es troba al Japó, Corea, la Xina i l'Índia, és més lleu i pot afectar extremitats superiors.

Les **filàries cutànies** inclouen *Loa loa*, transmesa pels **tàvecs** (*Chrysops*) i *Onchocerca volvulus*, transmesa per **mosques** del gènere *Simulium*. En ambdós casos els paràsits viuen al teixit subcutani, i s'hi van desplaçant, i causen alteracions a la pell, però també poden afectar la còrnia, i causar **ceguesa**.

Dins d'aquest grup també podríem incloure *Dracunculus*, o el cuc que, si bé no és pròpiament una filària, té moltes característiques similars. La transmissió és a través de la **ingesta oral de microfilàries**, i la forma adulta es transmet subcutàniament fins al peu, i genera una obertura a partir de la qual allibera les microfilàries. Com a curiositat, cal saber que una de les maneres de tractar-la és extraient la forma adulta enrotllant-la en un pal... Es creu que és **l'origen del símbol de la medicina**. Afortunadament és una afectació en vies d'extinció: només se n'han detectat tretze casos el 2022!

Finalment, *Trichinella* és un altre nematode tissular de difícil catalogació perquè es transmet per via carnívora, en un cicle que implica la ingesta de **rosegadors** feta per mamífers: els **porcs** (cicle domèstic) o altres depredadors com ossos o **porcs senglars** (cicle selvàtic), i la ingesta d'aquests animals per part dels humans. En aquest cas, les larves s'encisten en el múscul, i un cop el teixit és digerit, es disseminen sistèmicament, i poden causar afectacions molt importants pel que fa al sistema cardíac o al SNC.

19.3. EL TRACTAMENT D'INFECCIONS DE PROTOZOUS I HELMINTS

De forma genèrica podem resumir que la majoria de fàrmacs antiprotozoaris afecten el metabolisme biosintètic, mentre que els antihelmíntics afecten el metabolisme energètic, les proteïnes estructurals o la funció neuromuscular.

19.3.1. Antiprotozoaris

19.3.1.1. Inhibidors de la síntesi de cofactors

Un exemple és el **proguanil**, que inhibeix l'enzim dihidrofolat-reductasa, necessari per a la síntesi d'àcid fòlic. Ja hem esmentat anteriorment el **cotrimoxazole**.

19.3.1.2. Inhibidors de la síntesi d'àcids nucleics

Interfereixen en la síntesi d'àcids nucleics inserint-se entre la seqüència de parells de bases. Com exemple, les **quinines** (quinina, cloroquina o mefloquina), i també l'**halofantrina** o la **fumagilHina**; inhibint la DNA-polimerasa (**cloroquina**); intercalant-se i actuant iònicament en la cadena de DNA (diamidines, com la **pentamidina**), i alquilant el DNA a través de l'activació del grup nitrogen (**benznidazole** i **nifurtimox**).

19.2.1.3. Produint radicals d'oxigen (ROS)

A través dels grups hem o ions de ferro, en el nivell intraeritrocític, es produeixen radicals d'oxigen que alquilen proteïnes, destrueixen estructures cel·lulars i causen dany al DNA (**artemisina**).

19.3.2. Antihelmíntics

19.3.2.1. Inhibidors de proteïnes no enzimàtiques (microtúbuls)

Aquestes molècules es fixen als microtúbuls dels paràsits i bloquen l'assemblatge de les tubulines. És el mecanisme dels carbamats benzimidazòlics (**albendazole**, **mebendazole** i **triclabendazole**).

19.3.2.2. Inhibidors d'enzims relacionats amb el metabolisme energètic

Inhibint les quinases de la glicòlisi, com els arsenicals trivalents (**melarsoprol**) i antimonials pentavalents (**estibogluconat sòdic**). Inhibint enzims glicolítics de la oxidació del NADH (**suramina**).

19.3.2.3. Alterant el sistema neuromuscular al nivell de la placa neuromotora

Actuen paralitzant l'impuls nerviós neuromotor i evitant la contracció muscular. Hi ha dos mecanismes principals:

Mecanisme «curaritzant», bloquejant l'acetilcolina (**dietilcarbamazina**).

Incrementant la permeabilitat de la membrana de la placa motora (**ivermectina** i **praziquantel**).

20

Protozous no apicomplexos de cavitats obertes

Paràsits eucariotes amb metabolisme molt similar al procariota i que són sensibles al **metronidazole**, fet que indica que es desenvolupen en **anaerobiosi**. Però hi ha excepcions!

20.1. AMEBES

Es caracteritzen perquè els trofozoïts es desplacen generant pseudopodis. Els cists solen ser la forma infectiva. No totes generen patogènia, i són importants perquè cal diferenciar-les de cara a no confondre la diagnosi, com ara *Endolimax nana* o *Iodamoeba bütschlii*.

20.1.1. *Entamoeba histolytica*

Taxonomia. El trofozoït té uns 12-15 µm de diàmetre. Té un únic nucli. Els cists tenen d'un a quatre nuclis, depenent del seu estat de maduració. Hi ha diferents espècies del gènere *Entamoeba* que poden colonitzar l'intestí humà sense ser patogèniques, com ara *E. dispar*, *E. moshkovskii* o *E. bangladeshi*. Així doncs, cal distingir-les bé de cara a no esgarrar el diagnòstic.

Font. Antroponosi i zoonosi (mamífers).

Transmissió. Via 5F, contacte sexual anal, ingesta d'aliments, incloent-hi l'aigua, contaminats amb cists. Excepcionalment també s'ha vist que poden ser inoculades en ferides, erosions perigenitals o pèrdua de continuïtat de la pell en tocar-se amb dits contaminats. Els cists sobreviuen uns 10 min a les mans, mentre que ho fan 45 min sota les ungles!

Prevenció. Neteja de mans, sexe segur, desinfecció d'aigua (resisteixen la cloració, cal fer-ho amb solucions de iode a 8 ppm). Compte amb els fenòmens atmosfèrics, sequeres, inundacions o aiguats, que solen afectar els sistemes potabilitzadors d'aigua. En cada cas cal també cercar portadors asimptomàtics, sobretot en personal que manipula aliments.

Patogènia (A). La dosi infectiva teòrica està entre 1-1.000 cists/trofozoïts. En el 90 % dels pacients infectats és asimptomàtica. Per què el 10 % és susceptible no està ben entès. Sembla que l'alcoholisme pot augmentar la susceptibilitat, possiblement gràcies a l'afectació hepàtica i l'increment de la pressió portal.

En tot cas, els cists arriben a l'intestí prim, on es transformen en trofozoïts, que migren fins a l'intestí gruixut, on tenen la capacitat de penetrar l'epiteli intestinal, generar lesions localitzades i fins envair els vasos sanguinis, i migrar a altres òrgans. Els trofozoïts es multipliquen asexualment i, quan les condicions empitjoren, es transformen en cists, que s'eliminen a través de la femta (figura 101).

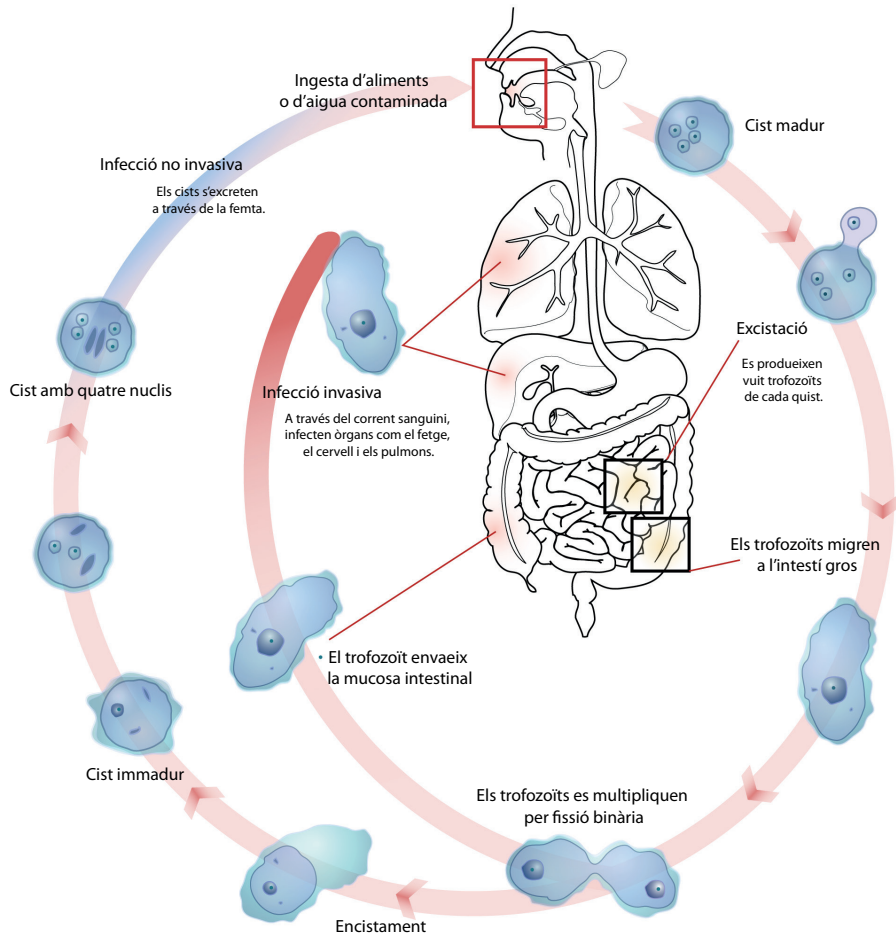


Figura 101. Cicle general d'*E. histolytica* (Viquipèdia. Mariana Ruiz Villarreal LadyofHats, 2008).

Clínica. Ja hem comentat que en un 90 % són asimptomàtics.

Intestinal. Apareix 3-4 setmanes després de la infecció, genera lesions ulceronecròtiques, en «botó de camisa» o «matràs invertit», i apareixen de l'apèndix a tot el còlon. Genera una malaltia greu, amb febre, diarrea i femta amb moc, pus i sang.

Extraintestinal. El més freqüent és la inducció d'abscessos al fetge, però també es pot generar en pulmó, cor i cervell, després d'envair els vasos sanguinis.

Diagnosi

Directa. Demanar sempre tres mostres de femta per fer una observació directa a la recerca de cists (més habitual) o trofozoïts (més difícil). Les mostres han de ser recollides en dies alterns per augmentar la rendibilitat de l'estudi parasitològic, ja que la formació de cists és cíclica i l'eliminació és intermitent. Es poden detectar antígens o material genètic (RT-PCR). En mostres extraintestinals també es pot valorar la detecció de paràsits (rendiment baix) o DNA.

Indirecta. Detecció d'anticossos en sèrum per ELISA.

Tractament. **Metronidazole**, malgrat que es comencen a detectar resistències. Es pot utilitzar paromomicina, que elimina les amebes de la llum intestinal.

Incidència. Sobretot en països tropicals i subtropicals. La prevalença és altíssima, de 3,55 %, i causa 50.000-75.000 morts anuals. Està inversament relacionat amb l'estat de malnutrició de la població.

20.1.2. *Naegleria fowleri*

Taxonomia. Alterna la forma ameboide amb la flagel·lada i la cística (7-15 µm de diàmetre amb un nucli únic) (figura 102).

Font. **Sapronosi** (no hi ha transmissió entre persones). És una ameba de vida lliure termòfila, és a dir, en aigües termals càlides, fonts termals o llacs i rius de zones temperades o piscines sense cloració o amb baixa cloració. També es pot trobar al sòl i al fang, prop d'abocaments d'aigües de plantes industrials.

Transmissió. Inhalació d'aigua contaminada durant la **natació** o el **busseig**.

Prevenió. **Cloració** de les piscines (concentracions > 1 mg/L). Utilitzar **màscares de busseig** que protegeixin la cavitat nasal en els banys en hàbitats susceptibles de ser infectats.

Patogènia (A). A l'aigua calenta sol estar en forma flagel·lada, i quan es troba en condicions adverses, dessecació o temperatura baixa s'encista. **La forma infectiva és la flagel·lada.** Dins dels teixits es transforma en ameba, i té la capacitat de fagocitar eritròcits i leucòcits. Pot entrar a la cavitat cranial a través de la làmina cribrosa de l'etmoide. Sembla que l'acetilcolina les estimula i les porta a colonitzar el bulb olfatori. Un cop en contacte amb l'LCR es transforma en la seva forma flagel·lar (figura 102). Afecta meninges i encèfal, i provoca necrosi dels bulbs olfactoris, que porta a la mort per aturada cardíaca.

Clínica. És coneguda com l'«ameba assassina» o «ameba menjacervells». Causa una meningitis subaguda granulomatosa, amb LCR molt purulent, també en immunocompetents. El període d'incubació oscil·la entre un dia i dues setmanes. L'inici dels símptomes és brusc i el **desenllaç sol ser fatal**. Provoca febre (>40 °C), obstrucció nasal, nàusees i vòmits en escopetada, i progressa ràpidament a coma.

Diagnosi. Sol ser *post mortem*. Es pot fer la detecció en LCR per PCR. En l'observació directa amb tinció de Giemsa es poden observar els flagel·lats o les amebes. Es pot cultivar en medis amb pocs nutrients on creixi *Escherichia coli*.

Tractament. No hi ha tractament eficaç. S'ha provat amb amfotericina B intratecal, també en combinació amb rifampicina i doxiciclina, però malgrat tot la **mortalitat és de més del 95 %**.

Incidència. Sol afectar infants (mitjana de catorze anys). Afortunadament és molt baixa ($n = 381$), la majoria als EUA (156), però segurament s'infradiagnostica. En el cas espanyol es va detectar en una nena, a Toledo, el 2018, i va sobreviure.

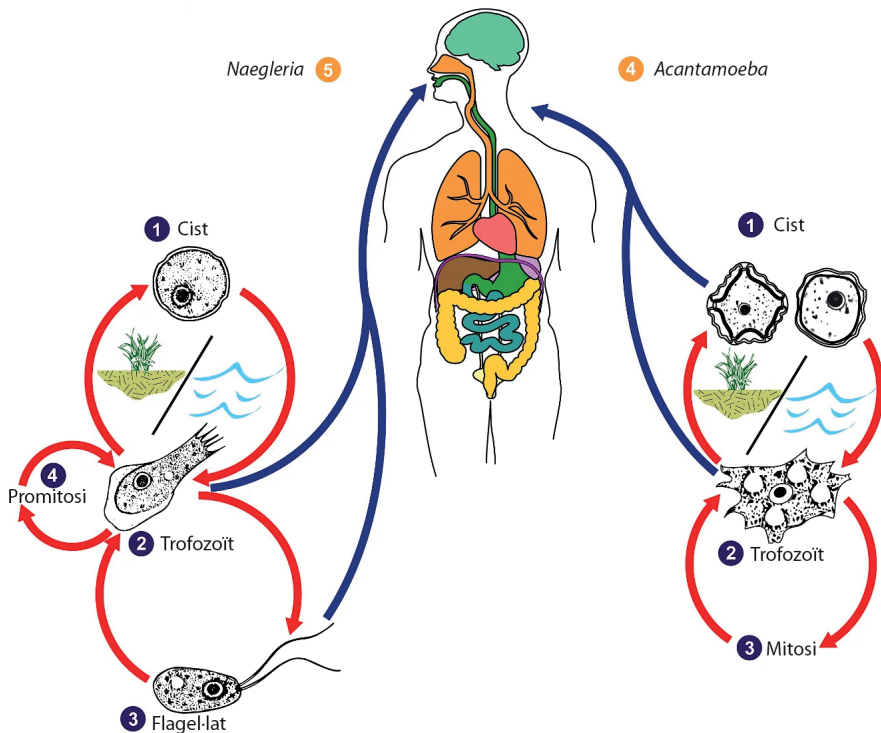


Figura 102. Cicles vitals de *Naegleria* i *Acanthamoeba* (CDC).

20.1.3. *Acanthamoeba*

Taxonomia. És una mica confusa, perquè per un cantó hi ha els genotipus, que van del T1 al T21, i de l'altre les espècies. Per exemple, el genotipus que causa més patogeneïa a escala mundial és el T4, dintre del qual hi ha majoritàriament *A. castellanii* i *A. polyphaga*. Típicament els trofozoïts emeten espícules, per fagocitar bacteris, fet que els fa molt propers als macròfags humans (figura 102).

Font. Saprosoni (no hi ha transmissió entre persones). És una ameba de vida lliure que es pot trobar en qualsevol medi aquàtic i al fang o sòl en forma de cist. Cal tenir en compte que les amebes de vida lliure consumeixen 900 g de bacteris per metre quadrat de sòl anualment, i ajuden a regular-ne la població.

Transmissió. Contacte amb aigua o sòl infectats i activitats de risc en usuaris de lents de contacte (figura 102).

Prevenió. Evitar els riscos en usuaris de **lents de contacte**.

Patogènia (A). Tenen unes característiques molt similars als macròfags humans. D'aquesta manera també fagociten bacteris, els atrapen en fagosomes i generen fagolisosomes per degradar-los generant estrès oxidatiu i acidificació. Cal tenir en compte que aquesta relació amb els bacteris ha fet que algunes hagin evolucionat per resistir els seus mecanismes de destrucció (molt similars als macròfags), i han **millorat la virulència** d'aquests bacteris. L'exemple més clar és el de *Legionella*. Igualment, el fet de fagocitar diferents tipus de bacteris els proporciona una oportunitat per intercanviar-se material genètic, és a dir, la **transferència horitzontal** de factors de virulència o de resistència als antibiòtics.

Les *Acanthamoeba* també es poden considerar com un vector de bacteris que es transmeten per l'aigua, de manera que augmenten la seva resistència contra factors d'estrès. Això s'ha demostrat en *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Aeromonas* i *Pseudomonas*. En ser fagocitades els permeten resistir la **cloració** de l'aigua o l'increment de la **temperatura** (fins a 90 °C en el cas de *L. pneumophila*). Les *Acanthamoeba* també són responsables de provocar que els bacteris entrin en un estat dorment, és a dir, que es converteixin en **viables però no cultivables** (VPNC), de manera que «amaguen» la presència de bacteris, i en dificulten la detecció a través de cultius, però finalment sí que es detecten a través de PCR. Igualment, també causen el fenomen revers, és a dir, converteixen les VPNC en bacteris actius metabòlicament.

Cal tenir en compte aquests aspectes, perquè *Acanthamoeba* es comporta moltes vegades com un «**cavall de Troia**» per als bacteris. Cal tenir-ho en compte en el cas de les queratitis. *Acanthamoeba* s'aprofita de les minilesions causades per les lents de contacte per adherir-se a l'epiteli corneal, i arribar a l'iris ciliar a través d'efectes citopàtics, citòlisi, fagocitosi i apoptosi. Igualment, en transportar bacteris, incrementa la possibilitat de **coinfecció**, i com que en pot transportar en una concentració important, pot incrementar la severitat de la infecció.

Cal tenir en compte que la **forma infectiva és el trofozoït**; el cist no es pot adherir a l'epiteli corneal!

Clínica

Queratitis. Sobretot en pacients usuaris de **lents de contacte** (95 % dels casos), especialment en nois joves, en un procés que pot portar a la **ceguera**.

Encefalitis granulomatosa. En pacients immunodeprimits. S'han proposat tres vies d'arribada al SNC: a través de la infecció prèvia dels pulmons, a través de la làmina cribrosa de l'etmoide o fins i tot a través d'una lesió cutània.

Diagnosi. Se'n pot fer un cultiu, utilitzant un cultiu d'agar semisòlid amb *Escherichia coli*, o fent una PCR. En els dos casos a partir d'una bona mostra: lents de contacte o biòpsies corneals. En el cas de l'encefalitis, la diagnosi és per serologia, però en tenir lloc en pacients immunodeprimits, és una mica absurd, i per tant cal fer observació directa al microscopi del trofozoït en LCR, o també cultivar-lo en un cultiu d'*E. coli*, o fent una PCR.

Tractament. Complex: biguanida + diamidina; si s'associa a coinfecció bacteriana cal afegir neomicina o cloramfenicol, per evitar la infecció i la font d'aliment de l'ameba. Per a l'encefalitis s'han plantejat combinacions entre antifúngics i antibacterians.

Incidència. La incidència de l'encefalitis és rara: el 2003, en plena epidèmia de sida, quan hi va haver tres milions de morts, 471 foren deguts a aquesta encefalitis. La incidència de queratitis també és baixa: **33 casos per milió d'usuaris de lents de contacte.**

20.2. CILIATS: *BALANTIDIUM COLI*

Taxonomia. Trofozoïts grans, 25-40 µm d'amplada per 25-120 µm de llargada. Cists molt grans, de 60 µm, contenen un sol macronucli.

Font. Antropososi i zoonosi (mamífers, sobretot els porcs).

Transmissió. Via 4F, ingesta d'aliments, incloent-hi l'aigua, contaminats amb cists.

Prevenció. Neteja de mans, sexe segur, desinfecció d'aigua (resisteixen la cloració, cal fer-ho amb solucions de iode a 8 ppm). **Bona gestió de la femta de porc.**

Patogènia (B). Poc coneguda, genera úlceres similars a *Entamoeba histolytica*, es pot disseminar sistèmicament.

Clínica

Asimptomàtica. Sobretot en zones endèmiques, com Nova Guinea.

Crònica, diarrea alternada amb estrenyiment, amb femtes mucoses, nàusees i vòmits. És la manifestació més freqüent.

Aguda: disenteria amebiana, similar a la d'*E. histolytica*.

Fulminant: en immunodeprimits, diarrees mucoses i sanguinolentes, amb dolor abdominal i perforació intestinal.

Apendicitis per *Balantidium*: pot aparèixer en la infecció crònica o aguda.

Diagnosi. Femta. Demanar sempre tres mostres per fer una observació directa a la recerca de cists (més habitual) o trofozoïts (més difícil).

Tractament. Tetraciclina.

Incidència. Té una prevalença mundial de l'1 %. És una **malaltia tropical desatesa**. Es relaciona sobretot amb una mala gestió ramadera, sobretot en la **producció de porcs**.

20.3. FLAGEL·LATS

20.3.1. *Trichomonas vaginalis*

Taxonomia. Es tracta d'un paràsit obligat, anaerobi o microaeròfil. El seu cicle sexual **no genera cists**. El trofozoït mesura 10-20 µm de longitud. No pot sobreviure al medi ambient! Té quatre flagels i un cinquè incorporat a una membrana ondulant.

Font. Antropososi. Tracte urogenital: vagina, uretra i pròstata i epidídim.

Transmissió. Via sexual.

Prevenió. Sexe segur.

Patogènia (A). És capaç d'adherir-se a les cèl·lules epitelials, i per fer-ho es converteix en una forma ameboide i té diversos factors d'adherència que ho permeten. Sembla que també interfereix en la microbiota. La resposta inflamatòria de l'hoste és molt important, i desencadena una infiltració amb neutròfils molt important.

És important tenir en compte que pot **generar simbiosi amb *Mycoplasma hominis***, que és capaç de créixer-hi intracel·lularment. Aquest fet és molt important per entendre'n la patogènia: *M. hominis* incrementa la virulència de *Trichomonas*, provoca més dany cel·lular, incrementa la seva capacitat de fagocitosi, la seva capacitat per lissar eritròcits i la infiltració per neutròfils, alhora que potencia el consum d'arginina en *Trichomonas*, fet que provoca una desactivació de la capacitat bactericida.

La paradoxa és que el tractament (metronidazole) destrueix *Trichomonas*, però no *M. hominis*, de manera que pot ajudar a expandir-lo i induir la infecció per *M. hominis*, que pot provocar endometritis i salpingitis, infertilitat o fins i tot complicacions en l'embaràs.

Finalment, la infecció per *T. vaginalis* també s'ha associat a un increment d'infecció per VIH, de càncer cervical i de pròstata agressiu, a causa de la seva capacitat proinflamatòria.

És important remarcar que on té les condicions òptimes per multiplicar-se és a l'aparell urogenital femení, alimentant-se de la flora vaginal, però també de les cèl·lules epitelials mortes. En el masculí no, i per això moltes vegades hi és asimptomàtic.

Clínica

Dones. Genera prurit vulvar i vaginal, **indistingible de la infecció per *Chlamydia trachomatis***. Pot provocar infertilitat, per salpingitis, complicacions en el part i neoplàsia de coll uterí.

Homes. Majoritàriament **asimptomàtica (70 %)** amb un paper de portador. Pot provocar epididimitis i prostatitis, afavorides per l'estretor uretral. Pot afavorir els càncers de pròstata agressius.

Diagnosi. Cultiu (requereix fins a set dies d'incubació) en medi Diamond (que inclou estreptomycin i penicil·lina, per evitar contaminacions), o RT-PCR, amb una sensibilitat més alta.

Tractament. Metronidazole.

Incidència. És el principal causant de malalties de transmissió sexual dins dels protozoous (taula 30).

20.3.2. *Giardia lamblia*

Taxonomia. Trofozoït inferior a 20 µm, té vuit flagels i té una estructura en forma de disc bilobulat en situació ventral (com una ventosa); el cist és ovalat de 10 × 16 µm.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Via 4F, ingesta d'aliments, incloent-hi l'aigua, contaminats amb cists (figura 103).

Prevenció. Neteja de mans, desinfecció d'aigua (resisteixen la cloració, cal fer-ho amb solucions de iode a 8 ppm). Control de portadors, sobretot en professionals de l'alimentació.

Patogènia (A). El seu disc bilobulat és com una ventosa que li permet fixar-se a l'epiteli de l'intestí prim.

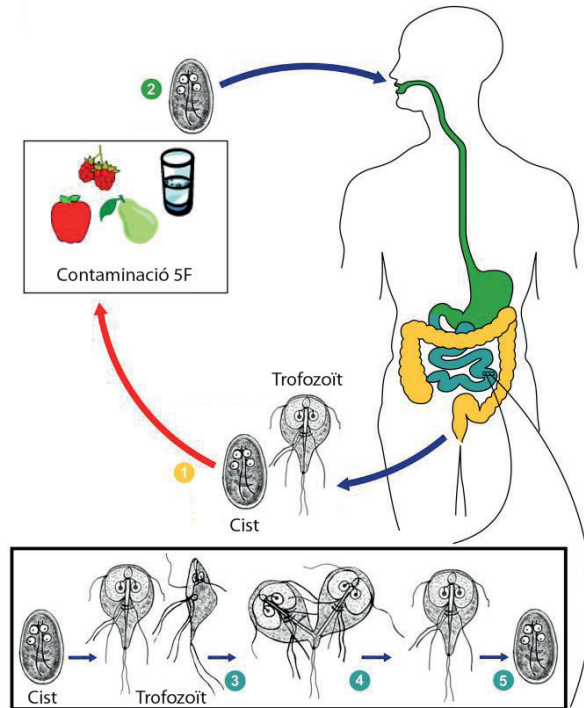


Figura 103. Cicle de *G. lamblia* (CDC).

Clínica. Diarrea amb esteatorrea (femtes grasses i copioses). Sol ser aguda i durar 3-4 dies, i es pot acompanyar de vòmits i distensió abdominal. Es pot cronificar, sobretot en immunodeprimits, i provocar malnutrició.

Diagnosi. Observació de cists o trofozoïts a la femta. Se sol fer detecció d'antígens mitjançant ICT.

Tractament. Metronidazole. En cas de resistència es pot fer servir tinidazole.

Incidència. Sol afectar nens fins als sis anys, i generar brots en institucions, sobretot en llars d'infants. És un dels causants de la diarrea del viatger (2-3 %), en països on és endèmica, és a dir, en països amb poc accés a sistemes higiènics (vàters). Afecta 500.000 persones cada any.

21

Protozous no apicomplexos: els tripanosòmids (*Trypanosoma* i *Leishmania*)

Són un grup de protozous unicel·lulars que pertanyen a la família dels tripanosòmids i que es caracteritzen per tenir **un flagel únic**. El nom es deriva del grec *trypano* ‘tirabuixó’, a causa del seu moviment. **Tots els membres** d’aquesta família són **paràsits d’insectes**. N’hi ha un grapat de gèneres, però, que tenen un hoste secundari, que pot ser un vertebrat, invertebrat o una planta. La família prové d’un gènere extingit, *Pa-leoleishmania*, que es coneix a través de fòssils atrapats en ambre de Myanmar (fa 100 Ga) i de la República Dominicana (20-15 Ga).

21.1. *TRYPANOSOMA*

21.1.1. *Trypanosoma brucei*

Aquest tripanosoma ha estat el bon protector dels grans mamífers (per exemple, antílops) de les enormes sabanes africanes de l’Àfrica de l’Est... perquè qui hi entrava moria de la malaltia de la son.

Taxonomia. Hi ha dues subespècies indistingibles morfològicament: *T. brucei gambiense* (a l’Àfrica de l’Oest) i *T. brucei rhodesiense* (a l’Àfrica de l’Est).

Font. Zoonosi (ramats d’herbívoros de l’Àfrica de l’Est només en *T. brucei rhodesiense*). *T. brucei gambiense* pot ser **asimptomàtica durant anys**, i generar un important reservori!

Transmissió. A través de la picada de **la mosca tse-tse**, també transmissió vertical, sang contaminada (transfusions) o trasplantaments d’òrgans.

Prevenció. Portar roba de protecció gruixuda, ja que la mosca tse-tse pot mossegar a través de teles primes. Portar roba de color neutre, perquè a la mosca li atreuen colors brillants o molt foscos. Evitar arbustos. La mosca tse-tse és menys activa durant el període més calorós del dia. Utilitzar repel·lent d’insectes. Cal tenir precaució amb els donants de sang i d’òrgans d’aquestes localitzacions geogràfiques.

Patogènia (C). **Patogen extracel·lular** que segueix el cicle vital següent (figura 104). El protozou, vectoritzat per la mosca tse-tse, s’injecta dins de l’hoste en forma de tripomastigot metacíclic. Així doncs, aquestes passen de les glàndules salivals de mosca a la sang de l’hoste a través de la picada a la pell. En el sistema circulatori de l’hoste es va multiplicant per fissió binària mentre alhora es transforma en tripomastigots ma-

durs, que es van multiplicant en fluids del cos, tant en sang, limfa o LCR. Quan arriben al SNC comença la simptomatologia neurològica de la malaltia de la son.

Si la mosca torna a picar l'hoste infectat, aquesta ingerirà els tripomastigots i, en el seu intestí, es transformaran en **tripomastigots procíclics**. Els tripomastigots procíclics es multipliquen per fissió binària. Maduren a **epimastigots** i aniran un altre cop a les glàndules salivals de la mosca, on estaran preparats per produir una nova picada, ficar-se al torrent circulatori, etc. (figura 104).

Important. En l'hoste **sempre** trobarem el paràsit en forma de tripomastigot; l'epimastigot només el trobarem en la mosca.

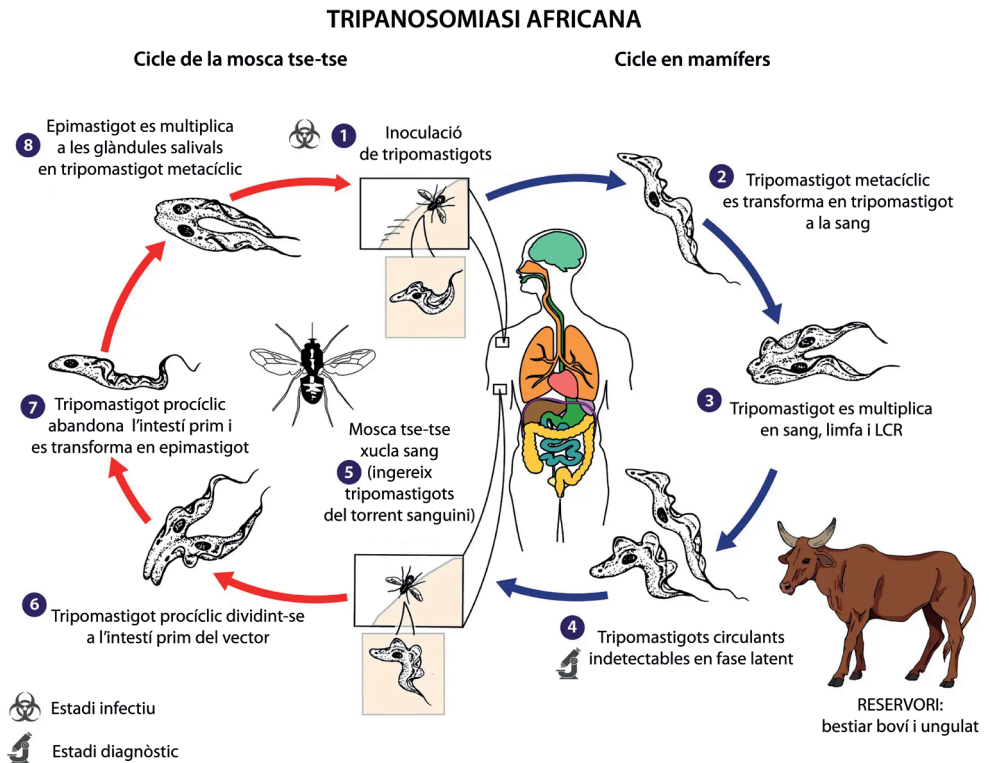


Figura 104. Cicle de *T. brucei* (CDC).

És important remarcar el seu mecanisme de supervivència dins de l'hoste gràcies a la **variació antigènica periòdica dels seus antígens de superfície**, les glicoproteïnes variables de superfície (o VSG, per *variant surface glycoproteins*). *T. brucei* té centenars de gens VSG que es van recombinant i seleccionant dins la població que ha infectat l'hoste. Per això, quan es genera la resposta humoral protectora (**Th2**) basada en anticossos anti-VSG, s'elimina la major part dels paràsits, però sempre en queda una petita població amb VSG diferents, que torna a proliferar, i genera «**onades de parasitemia**» (figura 105).

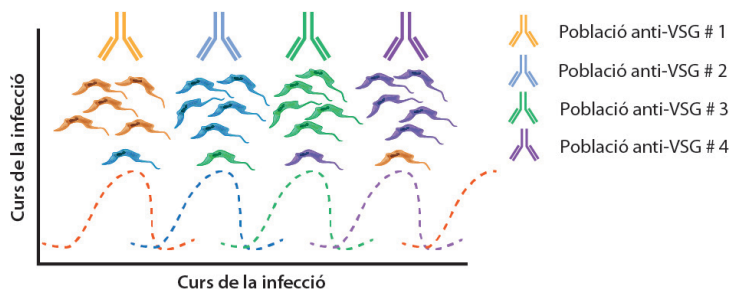


Figura 105. Onades de parasitemia en relació a la variació de la VSG i la resposta immunitària de l'hoste (Gonçalves Moreno, 2019).

Clínica. Malaltia de la son, la qual conta de tres fases:

Fase del xancres: edemes i úlceres cutànies.

Fase hemolinfàtica: febre + limfadenopatia. Presència del **signe de Winterbottom** = adenopaties cervicals.

Fase meningoencefàtica: afectació sensorial, motora, psiquiàtrica, coma i, fins i tot, la mort del pacient.

És important remarcar que **la infecció per *T. brucei gambiense* pot ser asintomàtica durant anys!**

Diagnosi. S'obté una mostra a partir d'una **punció lumbar o del gangli** més una **tinció amb Giemsa** i **observació directa de tripomastigots al microscopi**.

Tractament. El tractament dependrà del tipus de *T. brucei* detectat:

T. brucei rhodesiense: suramina / melarsoprol (si hi ha afectació cerebral).

T. brucei gambiense: pentamidina / eflornitina (si hi ha afectació cerebral).

Incidència. Malaltia endèmica en 36 països de l'Àfrica subsahariana. El 95 % dels casos notificats els causa *T. brucei gambiense* (segons l'OMS). Gràcies a iniciatives sostingudes de control de la malaltia, el nombre de nous casos ha disminuït. El 2009 el nombre de casos notificats es va reduir a menys de 10.000 per primera vegada en cinquanta anys, i el 2020 es van notificar 663 casos (figura 106).

21.1.2. *Trypanosoma cruzi*

Taxonomia. La diferència més important amb els tripanosomes que causen tripanosomosi humana africana és que tenen una fase intracel·lular.

Font. Zoonosi. Rosegadors, gossos.

Transmissió. Els vectors són els triatomes hematòfags (**xinxes**), com *Triatoma infestans*, *T. dimidata* o *Rhodnius prolixus*, que transmeten el paràsit quan defequen sobre la pell o les mucoses en picar per alimentar-se. En pocs casos també es pot fer per **ingesta d'aliments** on han defecat les xinxes! Aquestes xinxes només són presents a Amèrica Central i del Sud. Hi ha transmissió vertical relacionada a certs llinatges de *T.*

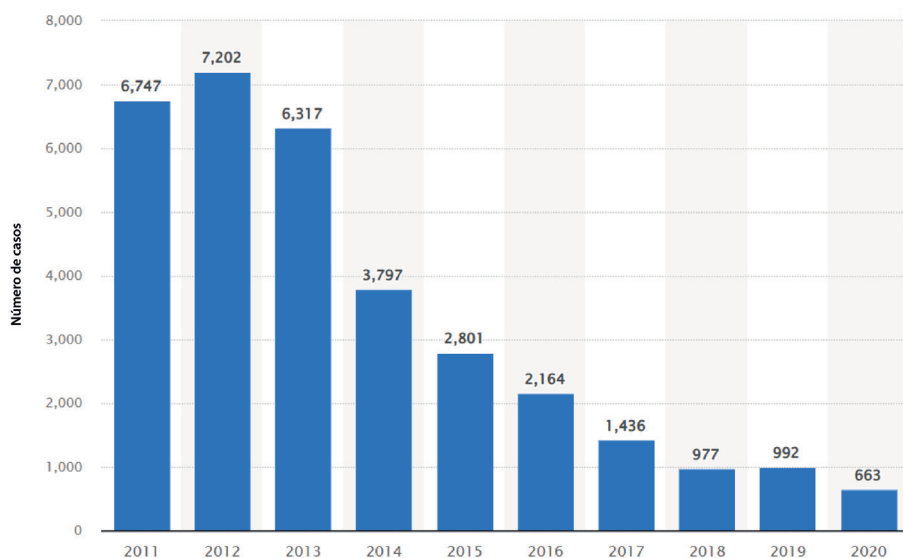


Figura 106. Incidència de les tripanosomosis africanes humanes (Statista, 2023).

cruzi, especialment els prevalents a Bolívia. Contràriament, els prevalents a Brasil pràcticament no es transmeten verticalment.

Prevenció. Protecció de les picades de xinxes: bona desinfecció de les llars; mesures preventives personals, com l'ús de mosquiteres, dormir vestit (solen picar a la nit); bones pràctiques higièniques en la preparació, el transport, l'emmagatzematge i el consum dels aliments. **Cribatge prenatal en embarassades d'origen llatinoamericana i als fills de dones llatinoamericanes (tot i haver nascut aquí).** S'ha arribat a diagnosticar **Chagas de tercera generació**. És a dir, l'àvia es va infectar al seu país d'origen, la mare mai es va diagnosticar, i sí que es va fer en la filla embarassada! **També es poden transmetre a través de la donació de sang o d'òrgans.**

Patogènia (C). Patogen intracel·lular: té un cicle dins el **macròfag** i es pot introduir dins de qualsevol cèl·lula nucleada. Es transforma en una forma **amastigota**, és a dir, perd el flagel i creix dins els macròfags o qualsevol altra cèl·lula.

El cicle vital (figura 107) comença amb la picada i la defecació del paràsit sobre la nostra pell. És en la femta de la xinxa on es troba *T. cruzi*. La picada és molt, molt pruriginosa, i el pacient sol gratar-se i afavoreix l'autoinoculació i la penetració del protozou en forma de **tripomastigots metacíclics** que penetren a les cèl·lules cutànies del voltant de la picada on, al seu interior, es transformen en **amastigots**. El conglomerat d'amastigots forma una zona endurida. En multiplicar-se dins la cèl·lula, l'acaben destruint i generen de nou tripomastigots, que envaeixen el corrent sanguini i poden infectar altres cèl·lules. La xinxa tornarà a picar i s'endurà el protozou, on continua el cicle biològic i es multiplicarà de forma sexual. A l'estómac, però, es transforma en **epimastigot** i posteriorment a **tripomastigot metacíclic**, que s'excreta amb la femta.

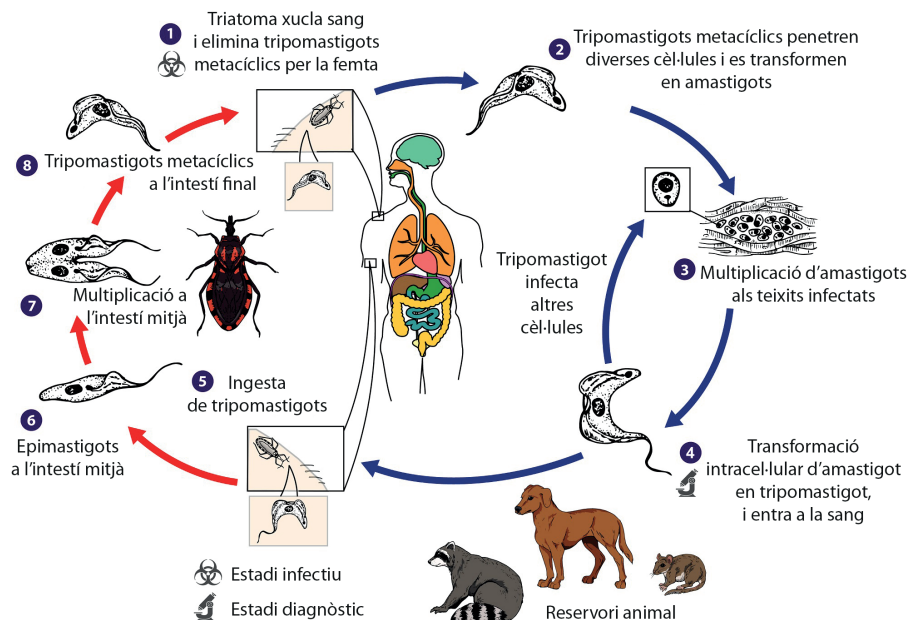


Figura 107. Cicle biològic de *T. cruzi* (CDC).

Per tant, podem distingir una fase de **parasitemia aguda**, marcada per la presència de tripomastigots circulant per la sang, que s'alleujarà un cop hi hagi anticossos circulants, de manera que donarà lloc a la **fase crònica**, que pot durar anys, en què els tripanosomes estan en forma amastigota als teixits, des d'on es podran anar reactivant periòdicament i donar lloc a una càrrega de tripomastigots baixa a la sang (figura 108).

Clínica. Malaltia de Chagas. Consta de dues fases (figura 109):

1. **Fase aguda.** La infecció aguda habitualment presenta pocs símptomes i normalment són inespecífics. Pot cursar amb una **reacció inicial inflamatòria local**, en el lloc de la inoculació (**chagoma**), i **limfadenitis regional**. Es pot acompanyar d'altres **manifestacions sistèmiques** inespecífiques. Quan la penetració (en fregar el punt d'inoculació) és a la conjuntiva es pot desenvolupar edema periorbital unilateral i conjuntivitis (signe de Romaña). En un 3 % dels casos (menys de cinc anys, persones amb immunodepressió) es poden generar **miocarditis** o **meningoencefalitis**, que poden ser letals. **En el nostre entorn és molt rara, per l'absència del vector que la transmet.**

2. **Fase crònica.** Si la infecció aguda no ha estat tractada, en un període de dos a tres mesos es dona pas a una fase crònica.

2.1. **Forma indeterminada.** En un 60-70 % dels casos estan asimptomàtics tota la vida. Hi ha una absència de signes i símptomes amb serologia positiva. Compte, però, perquè es poden reactivar en cas d'immunosupressió!

2.2. **Forma simptomàtica.** En un 30-40 % dels casos.

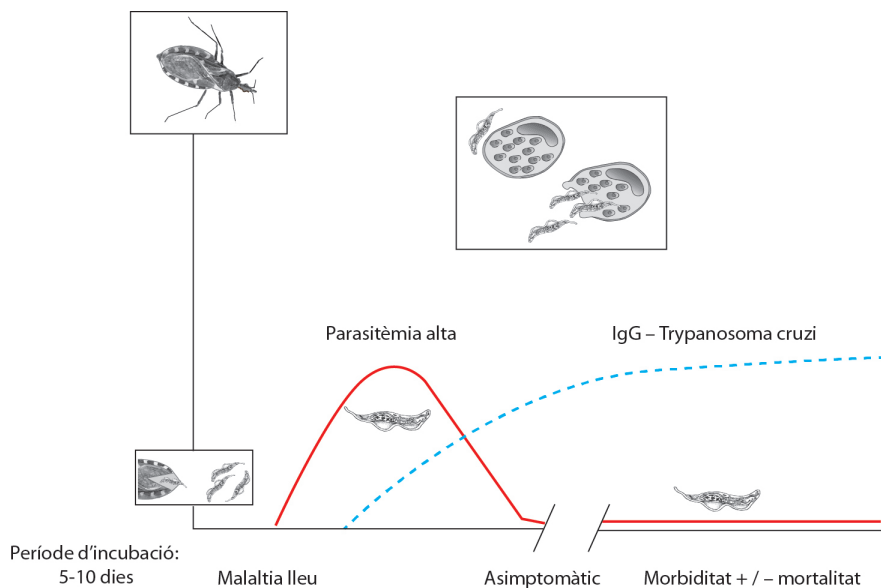


Figura 108. Parasitemia, resposta immunitària i clínica en *T. Cruzi* (Pere Lluís León Celma, 2026).

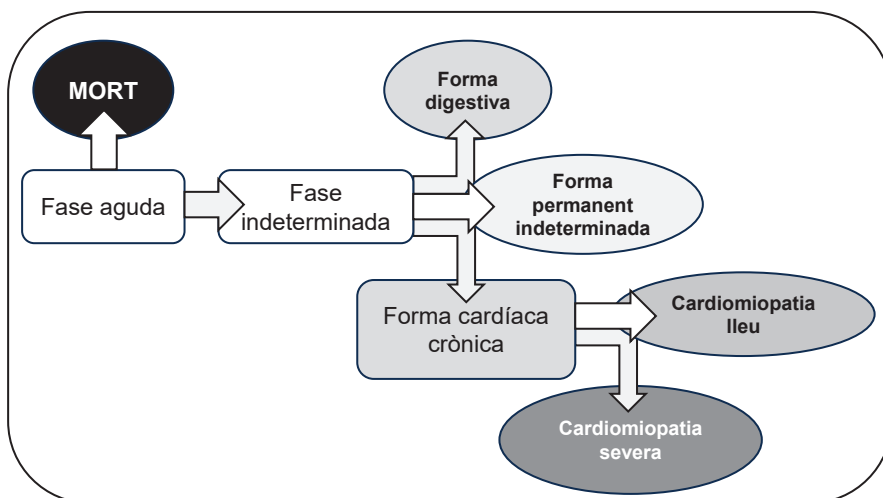


Figura 109. Fases clíniques de la malaltia de Chagas.

2.2.1. La forma **cardíaca és la més habitual**, i causa insuficiència cardíaca, arrítmies i mort sobtada. Es manifesta entre 15-30 anys després de la infecció.

2.2.2. La forma **digestiva**. Per sota de l'equador geogràfic, entre el 5-10 % presenten aquesta forma. Afecta tot l'aparell gastrointestinal, amb descoordinació peristàltica, alteració d'esfínters, i distensió mecànica. L'esòfag i el còlon són les porcions més afectades, i provoquen **megaesòfag i megacòlon. Un 30 % de pacients amb afectació digestiva presenten afectació cardíaca.**

2.2.3. Afectació del SNC. La **meningoencefalitis** és la forma més freqüent en la reactivació per immunosupressió greu, especialment en la sida, on és la forma predominant (un 75 %).

Diagnosi

Mètodes directes: molt importants en la diagnosi en nounats!

Micromètode o microhematòcrit. És una observació **en fresc** a partir de la interfase entre sang i plasma en sang obtinguda amb un tub d'hematòcrit o un Eppendorf; es detecten els tripomastigots en moviment. És poc sensible.

RT-PCR. S'amplifica un fragment genètic específic de *T. cruzi*. Cal fer-ho a partir de la mateixa interfase que obtenim amb el micromètode. El monitoratge de la detecció de DNA en sang es fa servir actualment per valorar el tractament, donat que es negativitza. Si es torna a detectar posteriorment, es considera que ha fracassat.

Mètodes indirectes, serologia. No es pot fer en nounats perquè no es poden distingir els anticossos del nounat dels de la mare. Normalment es fa servir una tècnica d'ELISA o de quimioluminescència (CLIA). En cas de positivitat cal repetir la determinació amb una altra tècnica (per les reaccions creuades amb *Leishmania*), i en cas de discrepància, cal fer servir una tercera tècnica (normalment immunofluorescència). Tradicionalment la serologia s'utilitzava per monitoritzar l'èxit del tractament, però actualment es discuteix, donat que la negativització post-tractament es detecta en molt pocs casos.

Es fa servir habitualment al nostre medi per fer cribratge en dones amb edat gestacional i en embarassades!

A Catalunya, des del 2010 es fa un cribratge en dones embarassades procedents d'un país endèmic (Agència de Salut Pública de Catalunya. 2018. Protocol de cribratge, diagnòstic i tractament de la malaltia de Chagas en dones embarassades llatinoamericanes i en els seus fills).

Noteu que en l'algorisme dels fills es tenen en compte els nounats i els altres fills, que potser s'han pogut infectar abans que es detectés la infecció en la mare. Cal pensar que hi ha casos de tercera generació: és a dir, que es va infectar l'àvia, que vivia en un país endèmic, ho va transmetre a la mare, i no es va detectar fins que la filla va ser diagnosticada en un cribratge quan estava embarassada.

Tractament. El tractament d'elecció és el **benznidazole** (2-3 dosis durant seixanta dies), que té força efectes indesitjables (digestius, cutanis i neurals) en un 30 % dels casos, i que és eficaç sobretot a l'inici de la infecció (fase aguda i fase crònica incipient) (taula 38). **Els infants toleren el tractament millor que els adults.**

És per això que a Catalunya el tractament s'administra en els pacients següents:

Sempre en persones de més de divuit anys i en reactivació de la malaltia.

Taula 38. Percentatge de curació (mesurat per títols de proves serològiques) en persones amb malaltia de Chagas segons anys d'evolució a l'Amèrica del Sud (ASPC, 2018).

Anys d'infecció	< 1 any	1-12 anys	Adults
% curació	100 %	62 %	21 %
Temps fins a negativitació de les serologies	< 1 any	4 anys	5 anys

En dones embarassades **mai en l'embaràs**; cal esperar a després de la lactància.

També es **recomana** en pacients entre 18-50 anys.

En fases cròniques avançades l'èxit del tractament és discret i depèn del llinatge de *T. cruzi*. Per exemple l'èxit és molt millor en pacients de Bolívia (habituals a Catalunya) que en els de Brasil, fet que es relaciona amb els diferents llinatges prevalents.

En cas d'intolerància al benznidazole (o als imidazoles) es pot utilitzar el **nifurtimox**; però, compte!: encara té més efectes adversos!

Incidència. És la primera causa de miocarditis infecciosa al món. És una malaltia infecciosa desatesa. Hi ha **sis milions d'infectats** al món, amb 10.000 morts cada any (figura 110). A Catalunya el 2014 es van identificar 500.000 ciutadans procedents de països endèmics, i es considera que hi ha entre **12.000 i 20.000 infectats per malaltia de Chagas a Catalunya**. Durant el 2010-2013, es van detectar **487 casos de 25.000 dones embarassades** originàries de països endèmics, i es van identificar **divuit casos de transmissió congènita** (6 % i 1,6 % el 2011 i 2012, respectivament).

En els controls fets als altres fills d'aquestes mares el percentatge de notificació s'ha incrementat del 5 al 54 % entre el 2010 i el 2012. Per tant, s'han detectat **nou casos en altres fills de més de divuit anys** en mares seropositives.

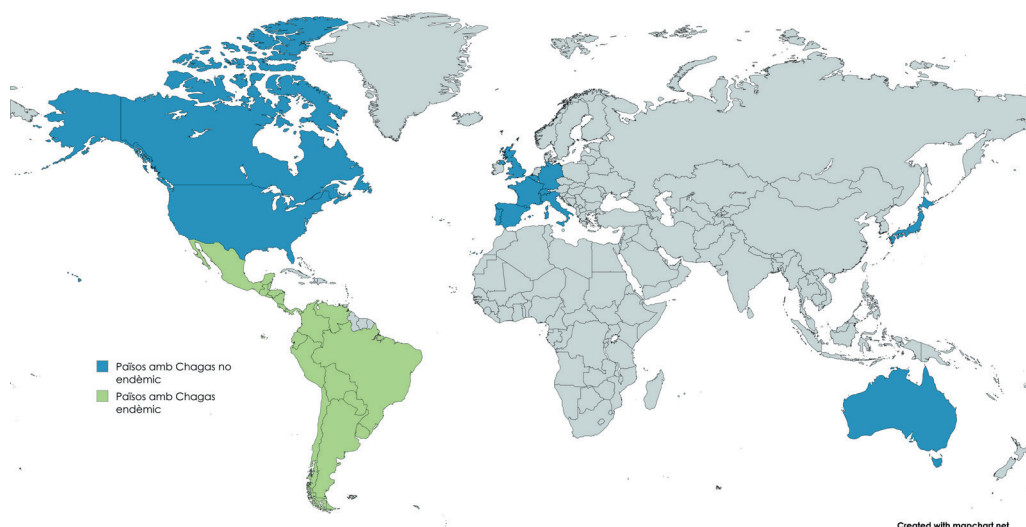


Figura 110. Incidència de la malaltia de Chagas al món el 2016 (ISGlobal).

21.2. LEISHMANIA

Taxonomia. Hi ha de 21 a 30 espècies del gènere *Leishmania* que poden causar infeccions als humans i als mamífers. Inclouen el complex *L. donovani*, amb tres espècies (*L. donovani*, *L. infantum*, i *L. chagasi*), predominant al Mediterrani, el complex *L. mexicana*, amb tres espècies (*L. mexicana*, *L. amazonensis* i *L. venezuelensis*), *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*; i el subgènere *Viannia* amb quatre espècies principals (*L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis* i *L. (V.) peruviana*).

Morfològicament són indistingibles, però es poden identificar per anàlisis d'isoenzims, moleculars o per anticossos monoclonals. La forma clínica depèn de la immunitat de l'hoste. La leishmaniosi visceral es presenta en hostes immunodeprimits.

Font. Zoonosi i antroponosi. Els rosegadors i els gossos en són els grans reservoris.

Transmissió. El principal vector d'infecció són els flebòtoms (**mosca de la sorra**)

Prevenió. Ús d'insecticides. Ús de collars protectors per als animals domèstics / vacunació d'animals domèstics. Ús de mosquiteres. Evitar passejar els gossos durant la nit o que aquests dormin fora, ja que aquests mosquits presenten més activitat durant les hores nocturnes.

Patogènia (C). En picar, la mosca de la sorra xucla sang, i amb això monòcits, que poden estar infectats per **amastigots**. Aquests es transformen en **promastigots** a l'estómac de la mosca i migren a les glàndules salivals, de manera que, en picar un nou hoste, els inoculen. A la pell són fagocitats pels macròfags, on es transformen en **amastigots** i s'hi multipliquen (figura 111).

La clau per controlar la infecció és evitar la infiltració del punt d'infecció per neutròfils i generar una resposta de tipus **Th1 potent**, que evita el desenvolupament de la leishmaniosi visceral.

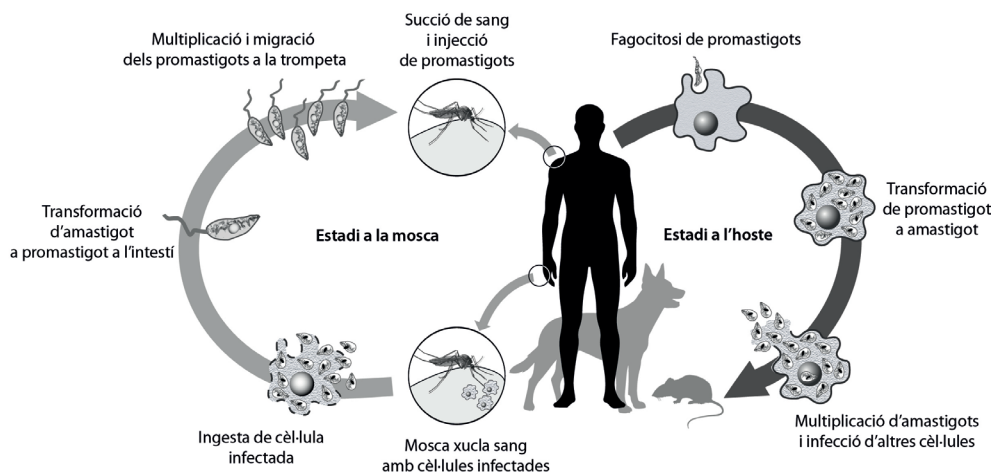


Figura 111. Cicle vital de *Leishmania* (Sheikh, 2019).

Clínica. Diverses presentacions:

Cutània. Botó d'orient («berruga»), lesió sobreelevada amb el centre ulcerat i recobert de teixit de granulació. Aquesta lesió es produeix en el punt d'inoculació del paràsit. És la més freqüent al nostre medi.

Mucocutània. «Enfermedad de los chicleros» (el xiclet es fa amb làtex, que s'extreu de la saba dels arbres). Les persones que tenien aquesta feina tenien afectats els cartílags i es quedaven sense orelles i sense nas. Afecta la cadena limfàtica i forma un petit granuloma que s'ulcera i necrosa i pot acabar provocant la destrucció de l'envà nasal. Pot tenir múltiples manifestacions, amb quadres que es poden confondre amb la lepra lepromatosa.

Visceral o kala-azar (en hindi, 'febre negra'). Infecció disseminada que provoca l'enfosquiment de la pell (per això el nom). Provoca una afectació sistèmica que moltes vegades es confon amb la malària: febre, pèrdua de pes, pancitopènia i hepatoesplenomegalia. Com a conseqüència d'una resposta autoimmunitària pot ocasionar glomerulonefritis.

Diagnosi

Directa. Per al *kala-azar* es fa una **aspiració de moll d'os (AMO)**. Normalment en pacients immunodeprimits. Es pot fer una identificació d'amastigots en l'aspiració, amb una tinció de **Giemsà**; també es pot fer un **cultiu en el medi Neal-Novy-Nicolle (NNN)**, en què es poden visualitzar els promastigots com es multipliquen; també s'hi pot fer una determinació per RT-PCR.

Indirecta. Determinació d'IgG específica; o test de Montenegro, reacció cutània, efectuada amb la tècnica de Mantoux però amb antígens de *Leishmania*.

La leishmaniosi cutània o mucocutània es pot investigar amb metodologia de diagnosi directa, però utilitzant una mostra obtinguda a partir de la lesió local.

Tractament

Visceral. Amfotericina B liposomada o sals antimonials (antimoniat de meglumina) via **sistèmica**.

Cutània o mucocutània. Tractament tòpic amb antimoniat de meglumina més **crioteràpia**.

Incidència

Tot el territori espanyol presenta un risc mitjà-alt de contagi, sobretot a Andalusia, el País Valencià i les Illes Balears. A Catalunya, Lleida i Girona són les províncies amb més incidència (figura 112).

La leishmaniosi es troba a Mèxic, Amèrica Central i Amèrica del Sud, des del nord d'Argentina fins a Texas (no a l'Uruguai, Xile o el Canadà), i al sud d'Europa, Àsia (no el Sud-est asiàtic), l'Orient Mitjà i l'Àfrica (sobretot l'Àfrica oriental i del nord, amb alguns casos en altres llocs).

La leishmaniosi es troba en parts d'uns 88 països. Aproximadament **350 milions de persones viuen en aquestes zones**. La majoria dels països afectats es troben als tròpics i subtòpics. Els entorns en què es troba la leishmaniosi van des dels boscos tropicals d'Amèrica Central i del Sud fins als deserts de l'Àsia occidental. S'estima que la incidència global de **leishmaniosi visceral és de 50.000 a 90.000 casos/any. Més del 90 % dels casos es troben a l'Índia, Bangladesh, el Nepal, el Sudan i el Brasil. Dins dels protozous, és el segon que mata més gent després de la malària** (figura 113).

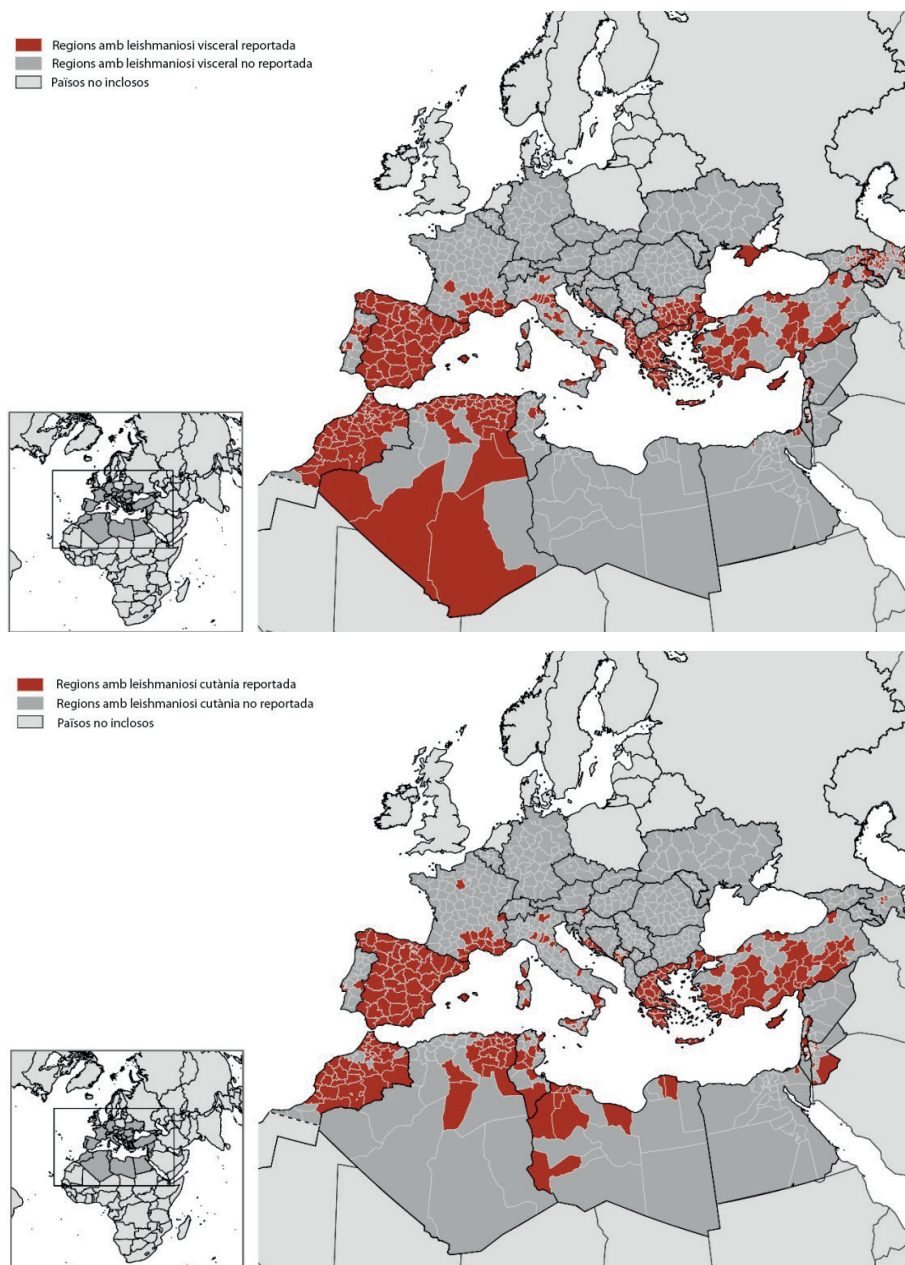


Figura 112. Incidència de leishmaniosi visceral (dalt) i cutània (baix), entre 2009-2020 (ECDC).

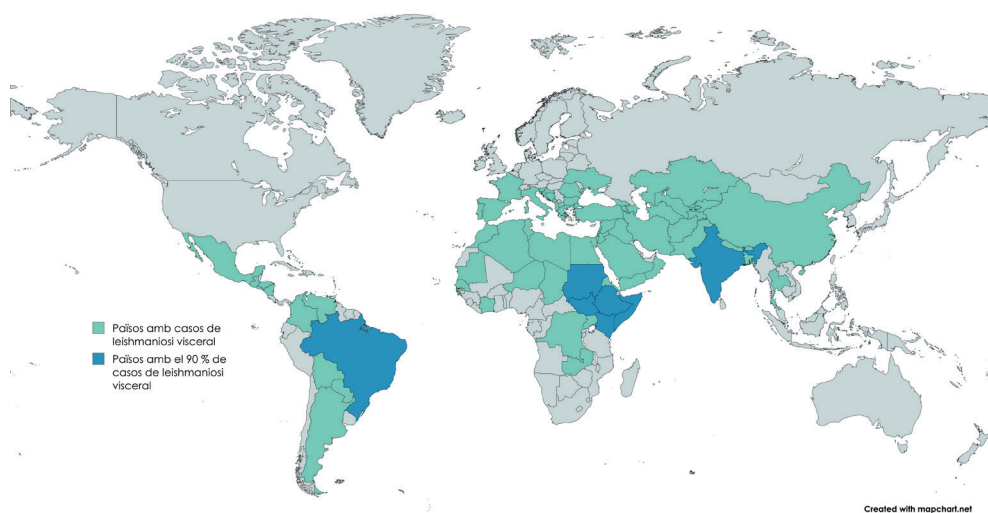


Figura 113. Incidència de leishmaniosi visceral el 2015 (OMS).

22 Apicomplexos

Aquest grup de protozoous es caracteritza per ser una **evolució d'una cèl·lula vegetal**. És a dir, d'un eucariota que tenia cloroplast i que per tant podia fer la fotosíntesi, fins que va perdre la seva funció per convertir-se en l'apicoplastidi (per *apicomplexan plastid*), un òrgan que dona nom al grup i que sembla vinculat a alguna capacitat metabòlica, i que no tots els integrants del grup han retingut, com en el cas del *Cryptosporidium*.

Són paràsits intracel·lulars però inicialment eren formes de vida lliure que van esdevenir **simbionts dels coralls**. Actualment encara sobreviuen els coral·licòlids, com a paràsits dels coralls.

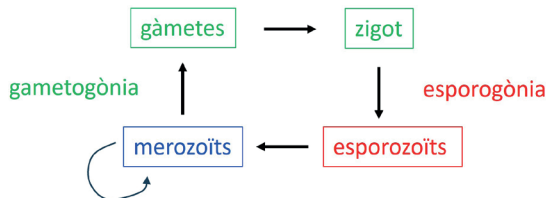


Figura 114. Cicle general dels apicomplexos (CDC).

En general, els apicomplexos tenen quatre formes: l'**esporozoït**, o forma infectiva extracel·lular; el **merozoït** (o **trofozoït**) o forma intracel·lular que es reproduïx asexualment; els **gàmetes**, evolució dels merozoïts envers formes sexuals, i el **zigot** (o **cists**), fruit de la unió entre gàmetes, que en madurar es transformen en esporozoïts (figura 114).

22.1. INTESTINALS: *CRYPTOSPORIDIUM*, *CYSTOISOSPORA* I *CYCLOSPORA*

Són els apicomplexos especialitzats en la parasitosi exclusiva de les cèl·lules epitelials i en la transmissió oral-fecal.

Taxonomia. Distingim tres gèneres rellevants: *Cryptosporidium*, *Cystoisospora* i *Cyclospora*. Són **resistents a àcid-alcohol** i tenen uns cists de 7,5-10 µm amb una **paret molt gruixuda**.

Font. Antroponosi i zoonosi (afecten tots els mamífers).

Transmissió. Via 5F, contacte sexual anal, ingesta d'aliments, incloent-hi l'aigua, contaminats amb cists. Les piscines també poden ser una font, ja que resisteixen molt bé la

cloració. Excepcionalment també s'ha vist que poden ser inoculades en ferides, erosions perigenitals o pèrdua de continuïtat de la pell en tocar-se amb dits contaminats.

Prevenció. Neteja de mans, sexe segur, desinfecció d'aigua (**resisteixen la cloració**, cal fer-ho amb solucions de iode a 8 ppm). En cada cas cal també cercar portadors asimptomàtics, sobretot en personal que manipula aliments.

Patogènia (A). La forma infectiva són els cists, que s'ingereixen, i en trobar bones condicions, donen lloc als esporozoïts, que infecten les cèl·lules epitelials i inicien la multiplicació intracel·lular formant més merozoïts, fins que en trobar alguna situació estressant es converteixen en gàmetes, s'uneixen, i generen els oòcits i posteriorment els esporocists (figura 115). La diferència entre les tres espècies és pel que fa a la resistència d'aquests oòcits: ho són més els de *Cryptosporidium parvum* i *Cyclospora cayatanensis* que els de *Cystoisospora belli*.

Hi ha particularitats importants en el cas de *Cystoisospora* i *Cyclospora*, ja que **els oocists han de madurar a l'exterior**. Abans no són infectius, per generar els esporozoïts i, per tant, la transmissió directa entre persones és menys probable.

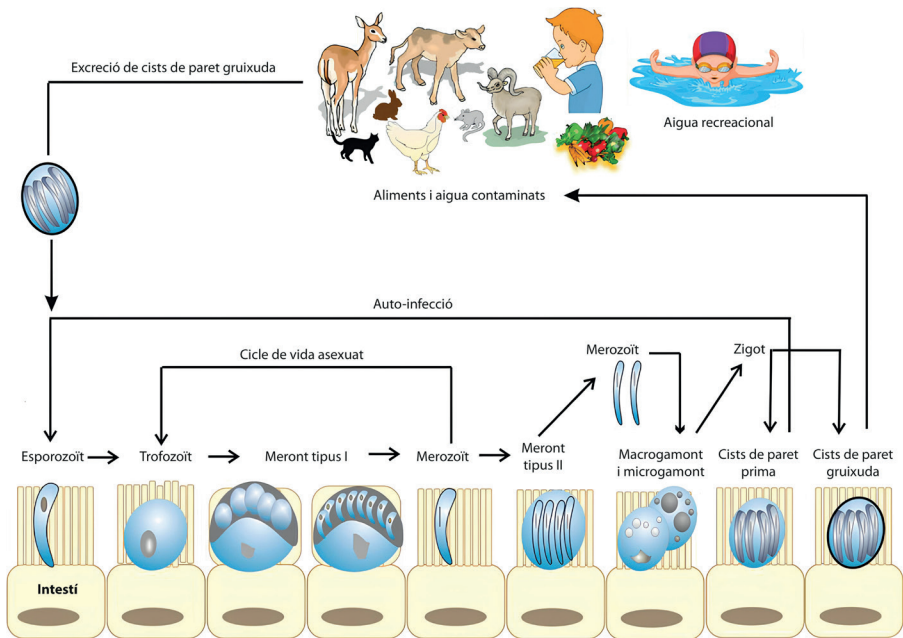


Figura 115. Cicle biològic de *Cryptosporidium* (Helmy, 2022).

La resposta de tipus **Th1** és molt important per controlar la infecció.

Clínica. Diarrea aquosa autolimitada, que es pot convertir en crònica en pacients amb sida, amb pèrdua important de pes. La **criptosporidiosi pot generar eosinofilia sistèmica!**

Diagnosi. Detecció en femta dels oocists per la tinció acidoresistent de Ziehl-Neelsen o Kinyoun. Les tres espècies es distingeixen per la morfologia: *Cystoisospora* i *Cyclospora* presenten dos esporocists dins el cist. Un altre factor diferencial és que en el cas de *Cystoisospora* l'oocist és ovalat.

Hi ha tècniques de detecció antigènica o per RT-PCR en el cas de *Cryptosporidium*.

Tractament. Suport vital.

***Cryptosporidium*:** nitazoxanida en pacients immunosuprimits, per millorar els símptomes, però no cura la infecció fins que no reapareix la immunitat.

***Cystoisospora*:** es pot tractat amb cotrimoxazole

Incidència

Cryptosporidium parvum, a tot el planeta. És el responsable del **0,6 al 7,3 % de les diarrees en els països amb sistemes de sanejament d'aigües moderns!** Normalment cursen amb brots relacionats amb deglució d'aigua de piscina, en parcs infantils, llars d'infants o contacte amb ramats d'animals infectats (figura 116). El brot més important fou el 1993 a Milwaukee, on es van afectar 400.000 persones per contaminació del sistema de subministrament d'aigua a la ciutat per filtració d'aigües de pluja, i va causar una **gran mortalitat en aquelles persones que estaven infectades pel VIH**.

Cystoisospora belli: a tot el planeta, però hi ha més incidència en zones tropicals o subtropicals. A l'Índia és el principal causant de diarrees (entre protozous i helmints) en pacients amb VIH. Moltes vegades la infecció s'associa amb la del fong *Enterocytozoon bieneusi*, en regions amb una alta contaminació fecal d'aigües.

Cyclospora cayetanum: és un dels causants de la diarrea del viatger. La localització està restringida geogràficament a països tropicals i subtropicals: al continent americà (incloent-hi els EUA), Turquia, Egipte. Es presenta més en estacions càlides.



Figura 116. Risc d'afectació de *Cryptosporidium* als EUA (CDC).

22.2. HEMOTISSULARS

22.2.1. *Toxoplasma gondii*

Taxonomia. Espècie d'apicomplex en què l'**hoste definitiu són els gats**.

Font. Zoonosi (gats domèstics, i mamífers en general, especialment els d'explotacions ramaderes).

Transmissió. Ingesta de cists en sòls contaminats (jardineria), vegetals o fruita infectats per femta de gat o ingesta de carn crua, poc cuïta (porc, vedella, xai, cabrit i caça) o curada (compte amb els embotits i el pernil!). Els pollastres no s'infecten! Via vertical, transfusió i trasplantament d'òrgans.

Prevenció. Neteja de mans després de fer jardineria, netejar bé fruites i verdures i menjar carn ben cuïta. **Treure les femtes del sorral dels gats a diari** per evitar l'esporel·lació dels cists (2-3 dies). **Educació higiènica** en gestants seronegatives. Profilaxi amb **pirimetamina-sulfadiazina** en VIH+ amb CD4 < 200 cèl./µL.

Patogènia (A). Es tracta d'una infecció que apareix amb la **domesticació dels gats**, aproximadament fa 10.000 anys, quan els humans comencen a acumular gra i apareixen ratolins i ocells per rapinyar-lo. El *Toxoplasma* és **un gran aliat dels gats**, ja que, en infectar els ratolins i rates, els causa una toxoplasmosi cerebral, fet que **els fa canviar el caràcter**, més atrevits, i també els fa perdre la capacitat de distingir les característiques de l'orina i femta dels gats, de manera que esdevenen una presa més fàcil per a aquests, perquè s'acosten massa al seu radi d'acció. Es desconeix si aquests trastorns també es generen en els petits ocells que també cerquen gra.

El gat domèstic i salvatge és l'únic hoste definitiu (també els gran fèlids, segons s'ha demostrat recentment Bolais 2022) això vol dir que en ingerir teixits infectats per **cists tissulars** d'animals (normalment ratolins), aquests alliberen els esporozoïts i infecten les cèl·lules epitelials, on fan els seus cicles asexuals i posteriorment sexuals (com hem vist amb els apicomplexos intestinals), generen **oocists**, que cal que **madurin almenys 24 h a l'exterior** per poder esporular (com en el cas de *Cystoisospora* o *Cyclospora*). Per tant, el contacte directe amb els gats no és una font de contaminació!

Un cop un mamífer (que no és un gat) o un ocell, ingereix els **oòcits** (ja sigui a través del sòl o amb la ingesta de teixits infectats), a l'estómac s'alliberen els **esporozoïts**, que, en comptes d'infectar les cèl·lules epitelials de l'intestí, entren a la circulació sistèmica en forma de **taquizoïts** (una forma de merozoït) i poden infectar qualsevol tipus de cèl·lula nucleada, i reproduir-se al seu interior, alhora que provoquen la necrosi de la cèl·lula i alliberen nous taquizoïts, de manera que es repeteix el cicle fins que es genera una resposta immunitària que permet controlar-lo. Aquesta immunitat es basa en la formació d'**anticossos específics** (resposta de tipus **Th2**), però sembla que també hi participa la resposta **Th1**, per activar els macròfags infectats (figura 117).

En aquest moment els taquizoïts es transformen en **bradizoïts**, i generen un **cist** al teixit que han infectat. Els bradizoïts intenten constantment de transformar-se en taquizoïts, però en ser interceptats pels anticossos, són inactivats. **Cal tenir en compte que hom un cop s'ha infectat té cists al teixit durant tota la vida!**

El problema es troba, doncs, en la **fase aguda**, quan no hi ha immunitat, sobretot en **embarassades**, ja que els taquizoïts poden infectar el fetus. L'altre gran problema és en pacients **immunodeprimits** (com els que tenen sida), **tant si han estat infectats prèviament com si tenen una infecció aguda**, ja que en ambdós casos es genera una disseminació important, que pot infectar molts teixits.

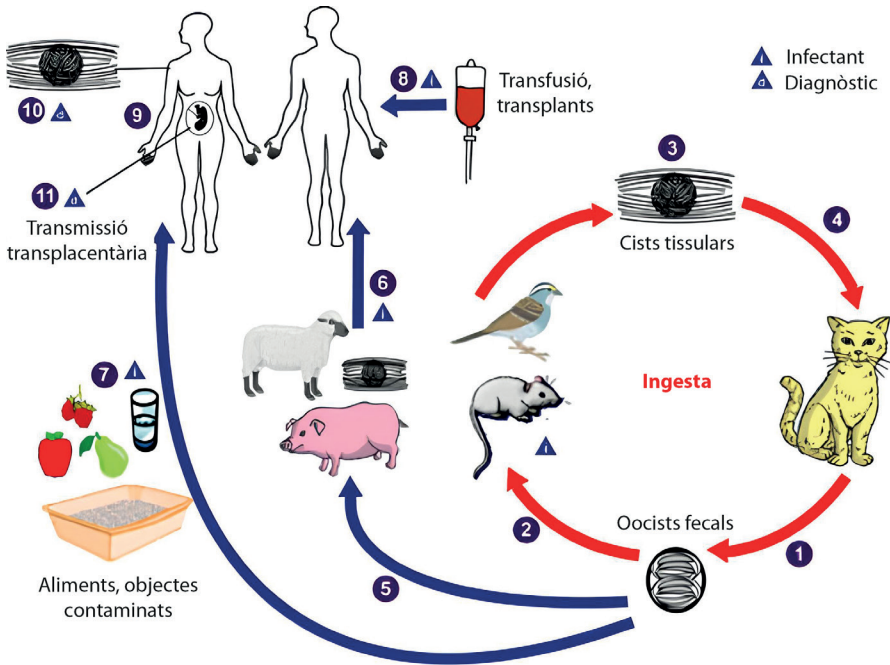


Figura 117. Cicle biològic de *T. gondii* (CDC).

Clínica

En immunocompetents: només un 10-20 % generen un quadre clínic, amb limfadenopaties (3-10 %) o febre, miàlgies, erupció i hepatoesplenomegàlia (<10 %).

Poden generar quadres d'encefalitis, retinitis, miocarditis, pneumonitis o hepatitis excepcionalment.

En immunodeprimits:

Recordeu: tant si es tracta d'una primoinfecció com d'una reactivació!

Amb immunodeprimits pel VIH causa **encefalitis de curs subagut**, amb símptomes que duren dies, fins un mes. Moltes vegades no hi ha febre i es manifesta amb mal de cap, letargia i confusió. Pot generar convulsions (30 %) o dèficits locals neurals (70 %). **L'afectació extracerebral és menys habitual**, amb pneumonitis i coriorretinitis, i menys sovint pot afectar en el nivell intestinal, cardíac, de bufeta, medul·la espinal, moll d'os o testicles.

Congènita: només quan la gestant adquireix la primoinfecció durant la gestació. El risc de transmissió és 3T > 2T > 1T (com en altres congènites).

1r trimestre (14 %): toxoplasmosi generalitzada i avortament.

2n trimestre (30 %): hidrocefàlia, endarreriment psicomotor, calcificacions intracranials, corioretinitis.

3r trimestre (60 %): corioretinitis (entre els 0-14 anys). Un 25 % en més de catorze anys. Causa el **4 % de les cegueres en el infants**.

Diagnosi

Directa. Se sol fer per RT-PCR a partir d'LCR, humor aquós o vitri, sang o líquid amniòtic.

Indirecta. Serologia: la diagnosi de certesa és quan

Mostra IgM+/IgG–

Seroconversió $\times 4$ de les IgG en dues setmanes (dues mostres).

Quan hi ha un resultat d'IgM+/IgG+ cal fer un **estudi d'avidesa** de les IgG envers els antígens. Si és alta, vol dir que fa almenys quatre mesos que la infecció està en curs, i per tant és crònica. Cal tenir en compte que els títols d'IgM arriben al *plateau* al cap d'un mes i poden romandre alts fins a dotze mesos! Per això actualment no es fan proves de cribratge en embarassades, per evitar confusions en la interpretació dels resultats.

Tractament. Només en immunodeprimits i gestants!

Pirimetamina-sulfadiazina. En pacients amb VIH cal iniciar el tractament antiretrovíric **dues setmanes després** d'iniciar el de *Toxoplasma*, com passa amb la tuberculosi, per evitar la **síndrome inflamatòria per reconstitució immunitària** (SIRI), o en anglès IRIS (per *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Aquest és un fenomen paradoxal: en iniciar-se el tractament antiretrovíric (ART) i augmentar la resposta immunitària, es desencadena una resposta inflamatòria molt important que pot ser letal, ja que el sistema immunitari «descobreix» que està infectat. Per això es prefereix iniciar el tractament específic abans que l'ART per evitar-ho. Com que la pirimetamina-sulfadiazina pot ser teratogènica, a les gestants que estan en el primer trimestre els administren **espiramicina**.

Incidència

La prevalença depèn del consum de **carn crua** i d'**embotits poc curats**. En un estudi recent a Alemanya es va observar una seroprevalença del 20 % (edat: 18-29 anys) i del 77 % (edat: 70-79 anys). Els factors de risc associats: sexe masculí, tenir gats i un índex de massa muscular > 30 . Amb aquestes dades van estimar un 1,3 % de seroconversions anuals entre els 18-49 anys, és a dir, 6.393 seroconversions en gestants/any. A l'Estat espanyol la seroprevalença en embarassades està entre l'11 i el 28 %, amb una incidència de toxoplasmosi gestacional de l'1,9/1.000, més alta en dones immigrants que en autòctones, aproximadament el doble.

22.2.2. Plasmodium

Taxonomia. Gènere del grup dels apicomplexos. Les espècies més habituals són *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum*, *P. malariae* i *P. knowlesi*.

Font. Antropososi i zoonosi (en *P. vivax* ximpanzés i orangutans, i en *P. ovale* ximpanzés).

Transmissió. Picada del mosquit *Anopheles*.

Prevenció

En poblacions endèmiques. Tractament preventiu en embarassades, tractament de nens amb febre, fumigar els interiors de les cases, dormir amb mosquiteres ruixades amb insecticida (més eficient). Actualment hi ha **dues vacunes**, l'RTS,S i l'R21/Matrix-M, que s'ha començat a administrar en disset països. De moment s'han vacunat tres milions de nens, i s'ha reduït un 13 % la mortalitat infantil (OMS, 2024).

Per als viatgers. Evitar les picades (repel·lents i vestits de màniga llarga sobretot al vespre i a la nit, dormir amb mosquiteres); cal fer profilaxi, segons les pautes de resistència a cada país en específic, que canvien anualment, i que no protegeixen totalment (figura 118). El **període d'incubació** de *P. falciparum* és de fins a trenta dies i, per tant, cal fer profilaxi durant almenys quatre setmanes en retornar.

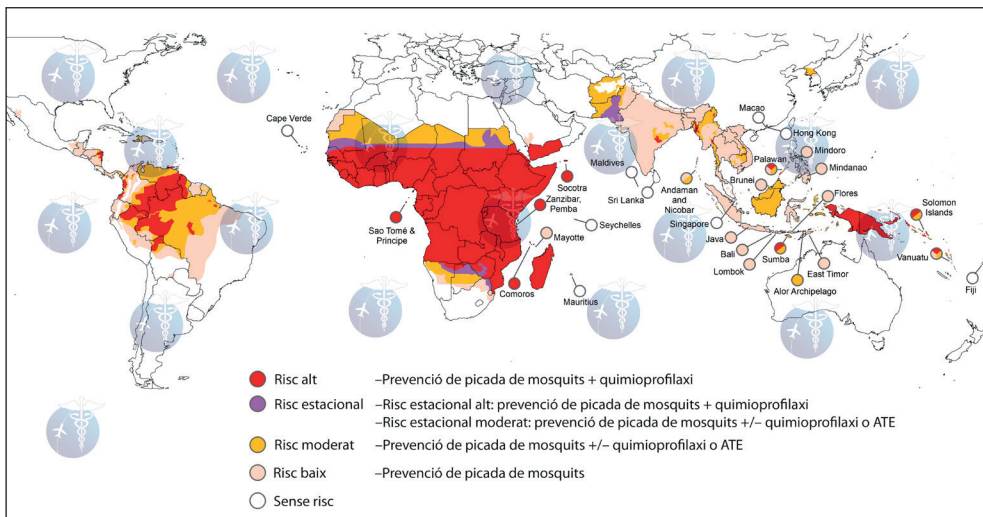


Figura 118. Exemple de mapa de profilaxi per a viatgers contra la malària. Les zones marcades amb una C indiquen on hi ha *P. falciparum* resistent a cloroquina (Institut de Medicina Tropical d'Anvers, 2017).

Patogènia (A)

En primer lloc cal aclarir que el desenvolupament dels paràsits només es pot fer amb una temperatura mínima: *P. falciparum* és marcadament tropical, ja que necessita temperatures superiors a 20 °C, mentre que *P. vivax* només requereix una $T > 15$ °C, i, de fet, era una espècie que era present a tot Europa fins després de la Segona Guerra Mundial.

La infecció comença amb la picada d'un mosquit femella *Anopheles*, que injecta els **esporozoïts** que té a les glàndules salivals. Tal com s'ha comentat, *Plasmodium* causa menys sensibilitat del fibló i redueix la sensació de sacietat del mosquit, de manera que les que estan infectades insisteixen més a picar.

Cicle exoeritrocític

Els esporozoïts es mouen a través del corrent sanguini fins que identifiquen els hepatòcits, que infecten, i s'hi multipliquen intracel·lularment per **esquizogènesi** (disgregació) formant l'**esquizont hepàtic**. En trencar l'hepatòcit es genera una nova forma, anomenada **merozoït**, que torna a circular per la sang.

En aquest punt del cicle hi ha dues espècies que poden generar **hipnozoïts** o formes adormides: *P. vivax* i *P. ovale*. Això fa que puguin restar als hepatòcits **fins i tot anys**, i ocasionin recaigudes de la malaltia (figura 119).

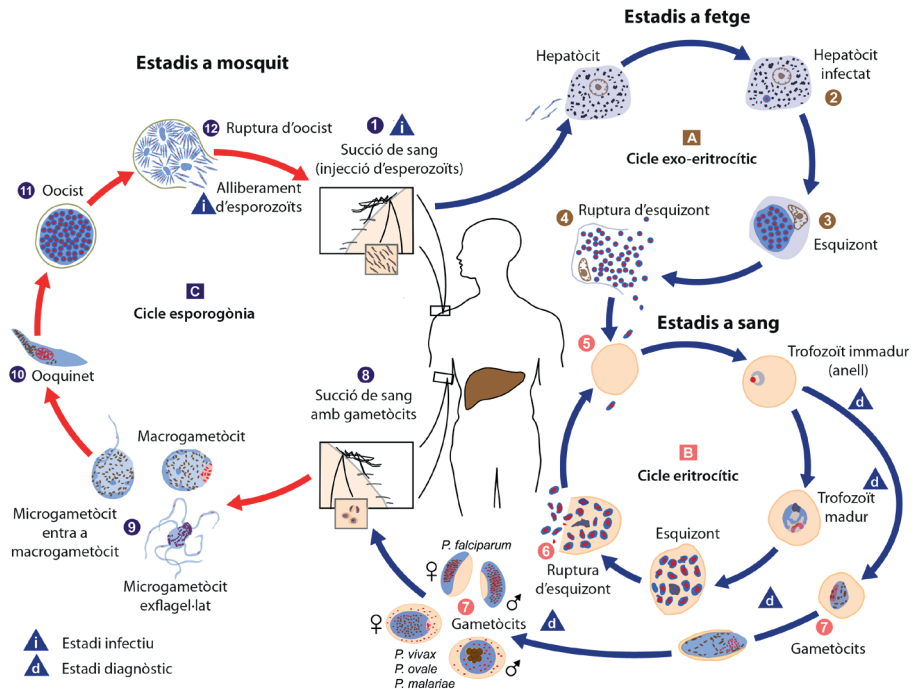


Figura 119. Cicle biològic de *Plasmodium* (CDC).

Cicle eritrocític

Els merozoïts infecten els eritròcits, i en surten els **trofozoïts**, que es multipliquen de nou per esquizogènesi, i donen lloc a l'**esquizont hemàtic**. Hi ha un percentatge de merozoïts que es transformen en **macro-** (femella) i **micro-** (mascle) gàmetes.

Cicle esporogènic

El mosquit *Anopheles*, quan xucla la sang d'una persona infectada, adquireix els **gàmetes**, de manera que es fusionen a l'estómac i donen lloc als **oocistos**, on té lloc la multiplicació dels **esporozoïts**, que s'alliberen a les glàndules salivals. Cal tenir en compte que un sol mosquit pot estar infectat per més d'una espècie de *Plasmodium* alhora.

Defensa natural contra *Plasmodium*

La infecció per *P. falciparum* ha provocat un **coll d'ampolla evolutiu** en l'espècie humana, i ha seleccionat poblacions amb hemoglobina C, talassèmia, dèficit de G6PD o negatiu per al sistema Duffy (atès que és l'antigen a través del qual els merozoïts de *P. vivax* entren a l'eritròcit), més protegides contra la severitat de la malària per *P. falciparum*.

Quant a la resposta immunitària, sembla que la protecció es basa en la **generació d'anticossos citofílics contra els merozoïts**, de tipus **Th2**, malgrat que no sigui esterilitzant. És per això que la resposta de tipus **Th1**, amb activació dels macròfags, sembla que també hi té un paper, així com la regulació d'aquesta resposta, per evitar que sigui massa immunopatògena.

Clínica

La característica primordial de la malària és la inducció de **febres**, molt característica, anomenada **accés palúdic**, amb calfreds, tremolor, un pic de febre alta (40 °C), seguit de sudoració i esgotament. Tot plegat coincideix amb la lisi dels eritròcits infectats. Aquesta febre pot tenir una **periodicitat**, i fer un pic febril cada 48 h, les **febres tercianes** (*P. vivax* i *P. ovale*), o cada 72 h (*P. malariae*), les **febres quartanes** (figura 120). La febre **no té periodicitat** en el cas que hi hagi infeccions per *P. falciparum* o *P. knowlesi*, mixtes, amb quimioprofilaxi irregular o semiimmunitat, sobretot en persones autòctones.

Les persones infectades acaben patint d'anèmia i desnutrició, fet que és molt rellevant durant l'embaràs, ja que causa complicacions fetals que inclouen l'anèmia, pes baix en néixer, part prematur o mort.

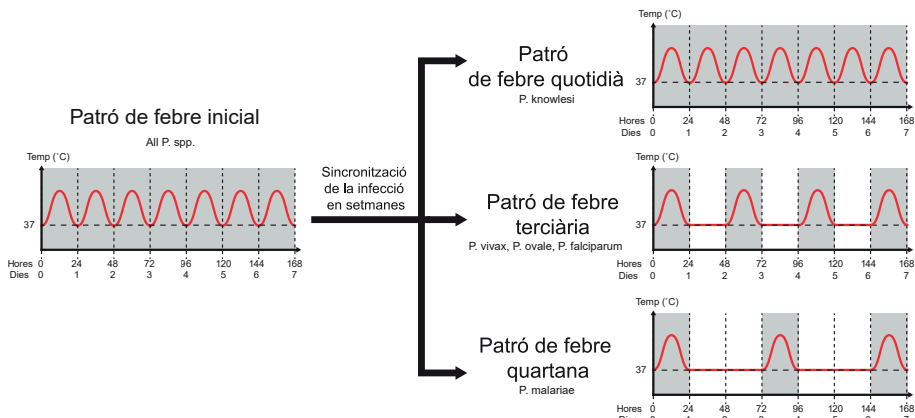


Figura 120. Quadre febricular causat pels diferents *Plasmodium* (Viquipèdia. Jack Edelbrock, 2018).

La infecció per *P. falciparum* pot ocasionar una **malària cerebral**, que es caracteritza per un episodi de convulsions i coma, que es pot acompanyar d'altres signes com decorticació, descerebració o afectació de parells cranials. Sol afectar nens entre sis mesos i tres anys.

Diagnosi

Directa. Microscòpia: la sang es processa fent una gota gruixuda i un frotis, que es tenyeixen amb Giemsa per observar la presència de formes del protozou en la fase eritrocítica. Segons el tipus de morfologia es pot esbrinar el tipus d'espècie. Es pot fer un test de **detecció d'antígens** per ICT (el més habitual en països endèmics) o, en casos amb baixa parasitèmia o infeccions mixtes, una **PCR múltiplex**.

Tractament. Cal estar al cas sobre la detecció de resistències, que van aparèixer contra la cloroquina el 1989 en *P. falciparum*, tot i que estan augmentant en *P. vivax* i *P. ovale*.

Cloroquina/hidrocloroquina: en zones sense *P. falciparum* resistent.

Primaquina: afegir al tractament en cas d'infecció per *P. vivax* i *P. ovale*, ja que és actiu contra els hipnozoïts.

Artemisina, mefloquina o atovaquona/proguanil: en zones amb *P. falciparum* resistent.

Quinina o quinidina endovenosa. En cas de malària cerebral.



Figura 121. La Dra. Tu Youyou (1930) va liderar l'equip que va descobrir l'**artemisina** a partir de la planta *Artemisia annua*, utilitzada habitualment en la medicina tradicional xinesa. Youyou en va descobrir la utilitat com a antipalúdic. És la fita més significativa en medicina tropical del segle xx.

Incidència

Afecta 107 països, on viuen més de 3.000.000.000 de persones. Cada any causa unes 500.000 morts.

P. falciparum i *P. vivax* són els causants del 90 % de les infeccions.

P. ovale és endèmic a l'oest d'Àfrica, però també s'ha vist a Àsia (Indonèsia, les Filipines i Papua Nova Guinea). Globalment representa un 1 % dels casos totals. Rarament causa malaltia severa o mortalitat.

A Catalunya l'últim episodi autòcton es va descriure als anys setanta del segle xx. Normalment afectava zones amb aiguamolls (figura 122).

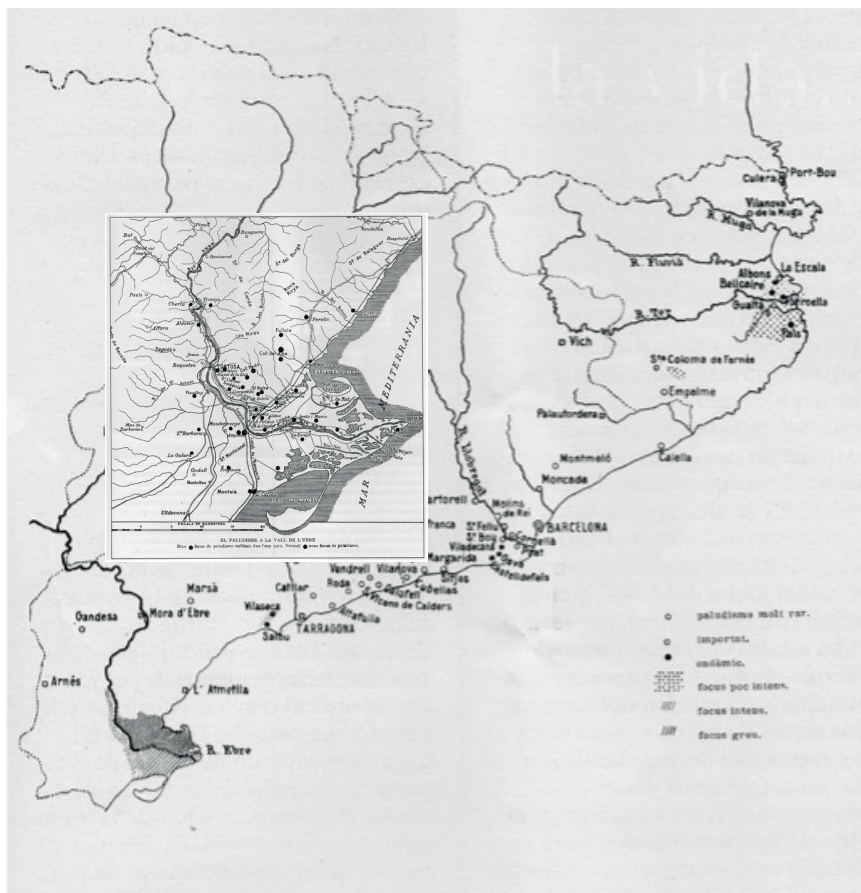


Figura 122. Afectació de malària a Catalunya entre el 1900-1916. Treballs del Servei Tècnic del Paludisme 1915-1916 de la Mancomunitat de Catalunya. A l'angle superior la intervenció a la vall de l'Ebre.

HELMINTS

23 Platihelminths

Són els macroparàsits multicel·lulars més antics. Són helminths amb un cos ample.

23.1. CESTODES

El nom *cestode* vol dir ‘amb forma de cinta’. Són paràsits multicel·lulars molt primitius, dotats tan sols d’un cap amb ganxos (escòlex), per aferrar-se a l’epiteli i un cos amb forma de cinta, segmentat en proglotis. Cada proglotis conté un aparell reproductor hermafrodita amb capacitat de produir molts ous, especialment les terminals. No tenen aparell digestiu, i s’alimenten per difusió.

23.1.1. *Echinococcus granulosus*

Taxonomia. Hi ha diferents espècies d’*Echinococcus*, depenent de l’hoste definitiu i dels diferents hostes intermedis que afectin. En el nostre medi la més important és *E. granulosus*, que té com a **hoste definitiu el gos**, i els intermedis són animals de ramat, però n’hi ha d’altres, com *E. multilocularis*, que implica gossos i guineus, i amb rosegadors com a intermediaris; i d’altres més particulars com *E. equinus* (gos-cavall), *E. felidis* (lleó-cervol) o *E. shiquicus* (gos, guineu-pica, un rosegador gegant).

Font. Zoonosi, gossos majoritàriament, malgrat que la **guineu** s’està situant com una font important.

Transmissió. 4F

Prevenció. Evitar el contacte amb femtes de gos. Recerca de presència de quist hidatídic en animals de ramat a l’escorxador. Sobretot, no proporcionar òrgans infectats als gossos. En general: **desparasitació dels gossos i control als escorxadors.**

Patogènia (A). És important tenir en compte que el gos o la guineu són els hostes definitius, és a dir, que són els que tenen el paràsit adult a l’intestí prim capaç de generar els ous infectius (figura 123).

Els humans, com altres animals (porcs, cabres, xais, etc.), som **hostes intermedis**. En aquest cas l’ou es desclou en **oncosfera**, que penetra la paret intestinal de l’intestí prim i entra a la circulació sistèmica generant **quistos hidatídics** en fetge (circulació portal) i pulmó (retorn venós al cor dret), però potencialment pot afectar qualsevol òrgan, fins i tot el cervell. L’aparició del quist genera un efecte mecànic, comprimeix

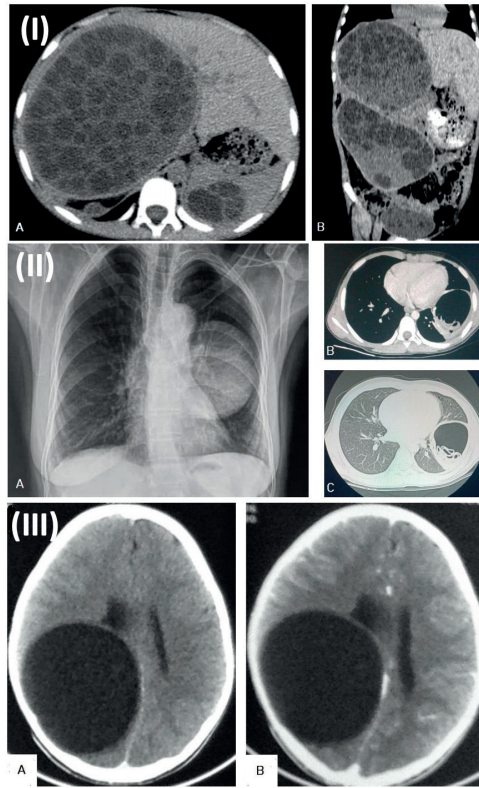


Figura 124. Casos clínics d'hidatidiosi. Imatges radiològiques. I: afectació hepàtica, multilocular; II: pulmonar; III: cerebral (Alshoabi, 2023).

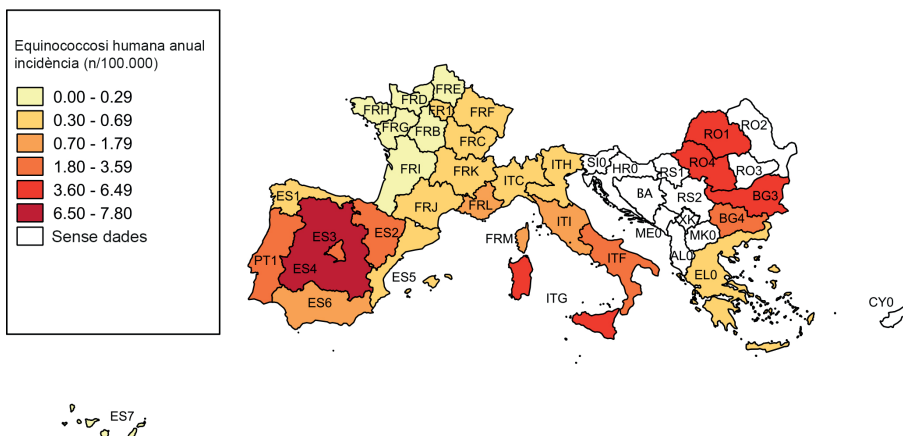


Figura 125. Afectació mundial de la infecció per *Echinococcus* al sud d'Europa (Tamarozzi, 2020).

23.1.2. *Taenia*

Taxonomia. És molt important distingir la *Taenia* que afecta les **vaques** (*T. saginata*), que té un **escòlex sense ganxos** només amb ventoses, de la que afecta els **porcs** (*T. solium*). Els humans som els hosts definitius d'ambdues. La forma adulta mesura entre 2-5 m, però pot arribar a mesurar 10 m.

Font. Antroponosi i zoonosi.

Transmissió. Ingesta de carn crua de vaca o de porc.

Prevenció. Coure bé la carn. Control als escorxadors dels animals infectats.

Patogènia (A). Ambdues tènies ens infecten menjant carn poc cuita de porcs o de vaques. En digerir-se els teixits ingerits s'allibera el **cisticerc** i es transforma en un adult, que roman a l'intestí prim, i que va generant més i més proglotis, i acaba amb una forma de cinta que sol fer de 2 a 5 m, i que va alliberant ous i proglotis gràvids a la femta, que finalment poden ser ingerits per porcs o vaques. Els ous alliberen oncosferes que penetren l'epiteli intestinal i es difonen a través de la circulació limfàtica i sistèmica fins arribar als teixits musculars, sobretot, on generen quists tissulars.

En humans normalment es genera una sola forma adulta (hoste definitiu), i **per això que les teniosis s'anomenin solitàries** (figura 126).

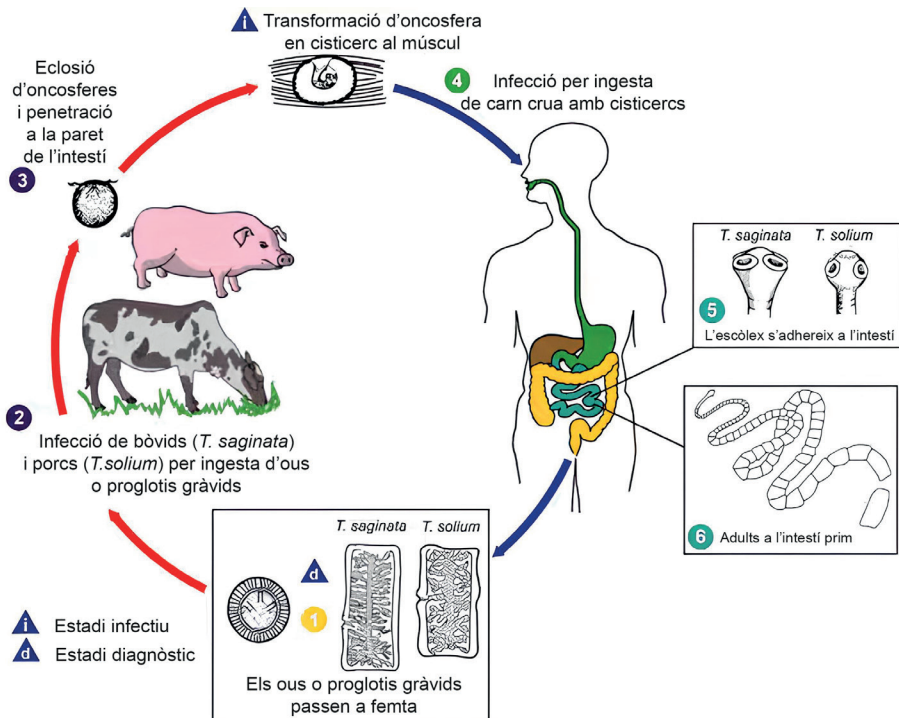


Figura 126. Cicle biològic de *Taenia* (CDC).

És important saber que en el cas d'**infecció per ous** de *T. solium* els ous es poden descloure en oncosferes i seguir el mateix cicle de difusió sistèmica en humans, poden generar cists a tots els òrgans, fins i tot al cervell (figura 127), i provocar una **cisticercosi**. En aquest cas els humans ens comportem com a hostes intermedis.

Taenia solium

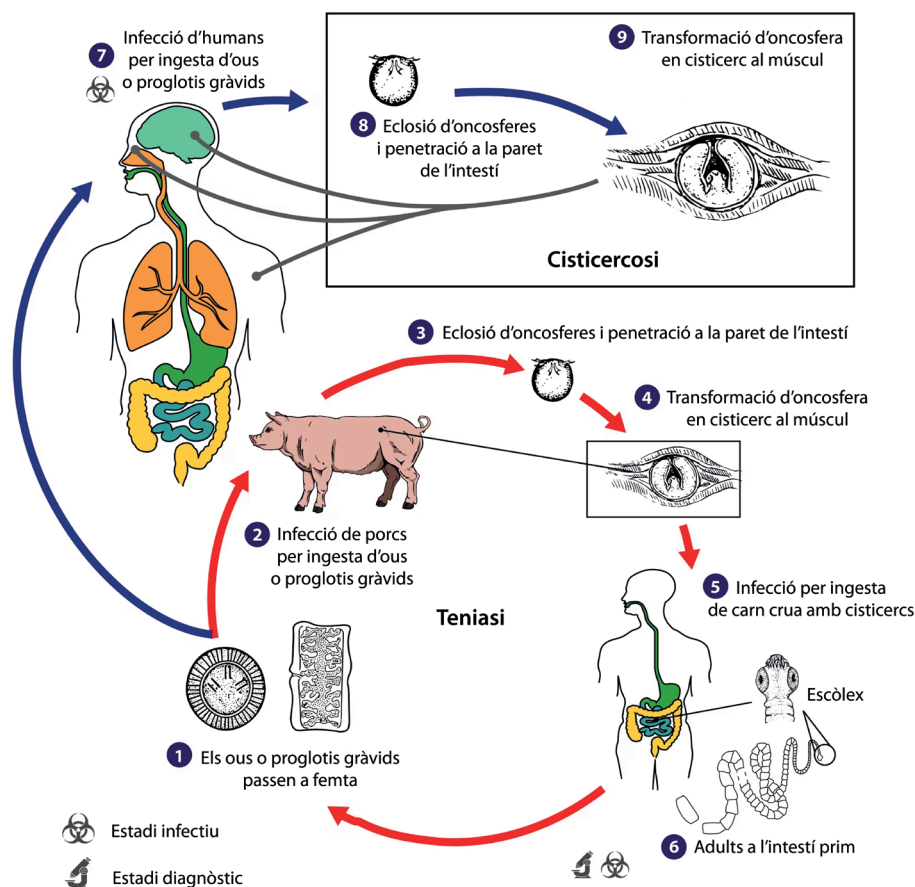


Figura 127. Cicle biològic de *T. solium* (CDC).

Clínica

Teniosi. El fet de tenir una tènia adulta a l'intestí prim genera una sensació de meteorisme, plenitud abdominal, dolor abdominal, nàusees, diarrea, nerviosisme, angoixa o erupció anal. Aquesta clínica es pot complicar molt poques vegades en obstrucció intestinal.

Cisticercosi. Quan hi ha una infecció per ous de *T. solium* es pot generar una disseminació sistèmica, amb **cisticercs** o quists, que pot restar asimptomàtica, o produir

afectacions com una nodulació subcutània. El més greu és l'**afectació cerebral (neurocisticercosi)**: els cisticercs poden generar convulsions, hidrocefàlia, lesions dels parells cranials; també pot afectar la **retina** i provocar una pèrdua de l'agudes visual, o el teixit subcutani.

Diagnosi

Directa. Macroscòpica: troballa de proglotis a la femta que permeten la diagnosi, segons la distribució de les ramificacions uterines (més d'onze en *T. saginata* i set en *T. solium*). També es pot cercar la presència d'ous, si bé no permeten diferenciar l'espècie.

Cisticercosi. Cal tenir en compte quatre criteris:

1. **Absolut:** troballa del paràsit en una lesió cística amb escòlex per TAC, RMN o per retinoscòpia.

2. **Major:** lesions suggestives de neurocisticercosi, serologia positiva, resolució de les lesions després de la teràpia antiparasitària, o resolució espontània d'una lesió solitària.

3. **Menor:** similar als criteris majors, però amb detecció d'anticossos en l'LCR però sense cap evidència de resolució de les lesions.

4. **Epidemiològic:** en persones que han viscut en àrees on la cisticercosi és endèmica, o hi ha viatjat sovint.

A partir d'aquests criteris es defineix dos tipus de diagnosi:

1. **Definitiu.** Criteri absolut (1); o criteri major (2) + menor (1) + epidemiològic.

2. **Probable.** Criteri major (1) + criteri menor (2); o criteri major (1) + menor (1) + epidemiològic (1); o criteri menor (1) + epidemiològic (3).

Tractament

Teniosi: praziquantel o niclosamida.

Cisticercosi: albendazole + corticoides + antiepilèptics.

Incidència

Teniosi: cosmopolita, endèmica a Amèrica Llatina, Àsia i Àfrica.

Cisticercosi: igual que en la teniosi, associada a la cria domèstica de porcs en països endèmics.

23.1.3. *Dibothriocephalus latus*

Taxonomia. Anteriorment anomenat *Diphyllbothrium latum*. És el paràsit més llarg (>10 m) que pot infectar els humans. Els humans en són l'hoste definitiu. Hi ha diferents espècies: *D. latus* (perca i lluç) és el més estès, però hi ha altres espècies com *D. nihonkaiense* (salmó) o *D. dendriticus*, que també tenen una incidència molt alta.

Font. Zoonosi, peixos que viuen en aigua dolça i salada: salmó, truita, lluç o perca.

Transmissió. Consum de peix cru, salat, fumat o en escabetx.

Prevenció. Control del peix. Evitar menjar peix cru. **Congelar el peix abans de consumir-lo** (destrueix els cists).

Patogènia (A). Els ous passen en forma no embrionada a la femta (1). Aquests maduren a l'aigua en 18-20 dies, i sota certes condicions es desenvolupa la primera forma infectiva en crustacis petits (tipus *Cyclops*), el **coracidi** (3). Dins d'aquests es desenvolupa la **larva procercoide** (4), que és adquirida pel segon hoste intermediari en menjar-se els crustacis, normalment peixos petits, on es desenvolupa la **larva plerocercoide** (anomenada *espargana*) (5), que és la **forma infectiva**. De tota manera, aquests peixos petits també poden ser depredats per altres peixos grossos, i allà migren cap a la seva musculatura i s'hi enquisten (6). En els **hosts definitius, que són múltiples (humans, gossos, gats, foques, gavines, etc.)**, la larva plerocercoide esdevé adulta a l'intestí prim, i l'escòlex s'adhereix a l'epitel·li a través dels botris, uns músculs bilaterals que els permeten pessigar-lo i quedar-hi ancorat. Per tant no tenen ganxos. Els ous apareixen al cap de 5-6 setmanes després de la infecció.

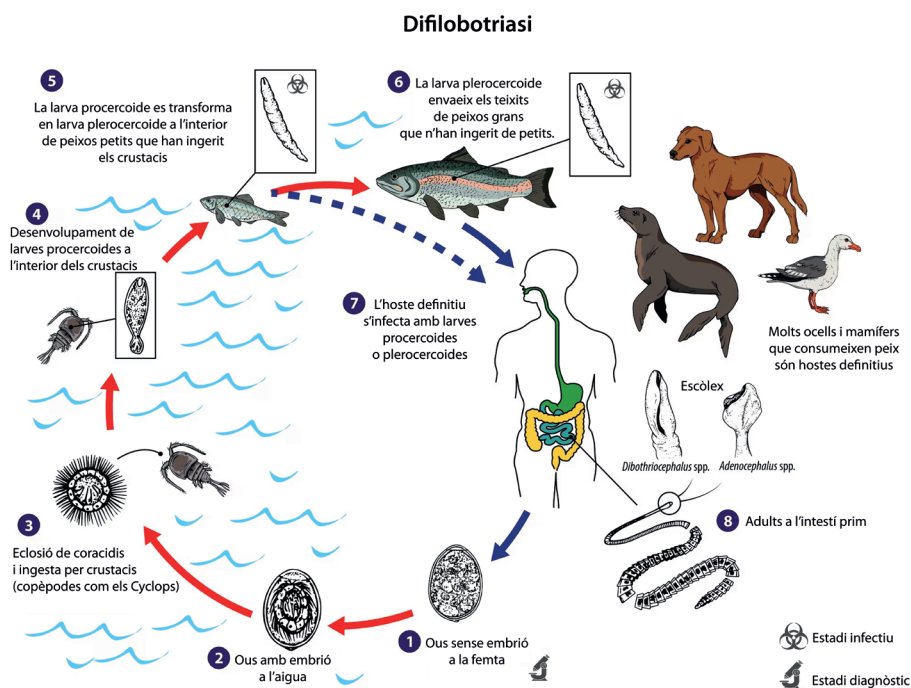


Figura 128. Cicle biològic de *D. latus* (CDC).

Clinica. La **difiHobotriosi** és una infecció que pot durar **fins 25 anys!** Normalment asimptomàtica, pot generar un **dèficit de vitamina B₁₂**, ja que aquestes tènies en consumeixen, i provoquen una **anèmia megaloblàstica**. Simptomatologia gastrointestinal: de vegades una migració aberrant de les proglotits pot causar una **colecistitis o una colangitis**. També pot causar una obstrucció intestinal, però és molt estrany.

Diagnosi. Directa. Macroscòpica: troballa de **proglotis** a la femta que en permetin la diagnosi, segons la distribució de les branques uterines. També es pot cercar la presèn-

cia d'ous, que tenen una estructura molt característica, amb una mena de «tapa» que s'obre per deixar pas a la larva, anomenada *opercle*, una mena de barret, com qui obre un ou passat per aigua.

Tractament. Praziquantel o niclosamida.

Incidència. Actualment es creu que hi ha **vint milions de persones** infectades. Es troba a tot el món, particularment on hi ha llacs freds contaminats amb aigües residuals. Les infeccions detectades als EUA i al nord d'Europa es donen en persones que consumeixen **peix d'aigua dolça cru o poc cuit**.

23.1.4. *Hymenolepis nana*

Taxonomia. *H. nana* és un dels més estesos. *H. diminuta* afecta sobretot rosegadors. És un **cestode diminut (15-40 mm)**. **Els humans i els rosegadors són hosts definitius. Tenen escòlexs amb ganxos.**

Font. Antroponosi i zoonosi (rosegadors).

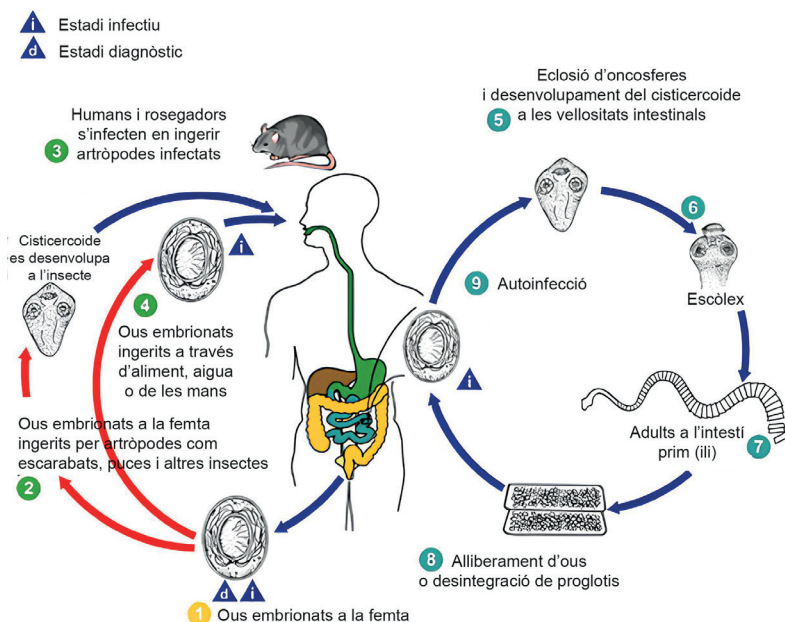
Transmissió. Ingesta d'ous a partir d'aliments, aigua o mans contaminades, 5F; i a través de la ingesta d'artròpodes infectats.

Prevenció. Higiene, programes de salut i eliminació de rates.

Patogènia (A). Els ous a la femta **no han de madurar per ser infecciosos**, i es consideren immediatament infectius! De fet, no sobreviuen més de deu dies a l'ambient exterior. Una altra via d'infecció és a través de la ingesta d'artròpodes (en el sentit més ampli, des d'escarabats a puces) que hagin ingerit els ous, ja que esdevenen hosts intermediaris. En aquest cas els ous embrionats es transformen en **larves cisticercoides**, que poden infectar humans i rosegadors en ingerir-los (hosts definitius) (2), i transformar-se en adults a l'intestí prim. Quan s'ingereixen els ous directament (4) s'alliberen les oncosferes que contenen, i penetren les vellositats intestinals, on es transformen en larves cisticercoides. En causar la ruptura de les vellositats els cisticercs evaginen els seus escòlexs, que s'adhereixen a la mucosa intestinal, on maduren fins a fer-se adults, i generen les proglotis gràvides, a l'intestí prim (7), que alliberen els ous a través del seu atri genital o després d'alliberar una proglotis i desintegrar-se. Aquests ous poden tornar a reinfectar l'epiteli i perpetuar la infecció, perquè la vida mitjana d'un adult és de 4-6 setmanes! (figura 129).

Clínica. La **himenolepiosi** és asimptomàtica, però en les infeccions greus pot provocar un dolor abdominal de tipus còlic, diarrea, anorèxia, erupció anal i altres símptomes inespecífics. De vegades es pot confondre amb l'**oxiürosi**. Si bé el cicle vital de l'adult és de 4-6 setmanes, **pot durar anys** com a conseqüència de l'**autoinfecció interna**.

Diagnosi. Directa. Macroscòpica: troballa de **proglotis** a la femta que permetin la diagnosi, segons la distribució de les branques uterines. També es pot cercar la presència d'**ous** característics.



Tractament. Praziquantel o niclosamida.

Incidència. És la teniòsi més estesa mundialment. Hi ha entre 50-75 milions d'infectats amb una **prevalença del 5-25 % en nens a escala mundial**. Un **50 % en nens entre 1-4 anys**, sobretot en condicions de **pobresa i higiene inadequada**, en particular **on abunden les puces!**

La infecció per *H. nana* a l'Estat espanyol es descriu, en la majoria dels casos, en nens sahrauís procedents de Tindouf en estada estiuenca al nostre país, amb una prevalença del 6,5-7,5 % i una freqüent coparasitació per protozous intestinals (*Giardia intestinalis*).

23.2. TREMATODES

Els trematodes són els platihelminths més evolucionats. Els que afecten els humans pertanyen al grup de trematodes digenètics. Tenen sistema digestiu (amb boca, faringe, esòfag, dos cecs i anus) i sistema nerviós. No tenen sistema respiratori ni circulatori. Tots són **hermafrodites llevat dels esquistosomes**.

Trematos vol dir ‘perforat amb forats’, en relació amb els seus òrgans d’unió formats per diferents ventoses. S’anomena també *fluke*, que prové del mot anglès (antic) *flounder*, que era com s’anomenaven els peixos plans. Per analogia amb el castellà, en català els anomenem *doga*, per comparació amb cadascuna de les fustes planes que formen el cos d’una bota de fusta.

23.2.1. *Fasciola*

Taxonomia. Forma part del grup de trematodes transmesos per via alimentària o *food-born trematodes (FBT)*. *F. hepatica*, que s'anomena *doga del fetge* o la *doga del fetge de les ovelles*, i té una mida de 30 × 15 mm, i *F. gigantica* (que mesura 75 × 15 mm), són els més estesos. Els remugants domèstics i salvatges són els seus hostes definitius. **Els humans som un hoste accidental.**

Font. Antroponosi i zoonosi (remugants domèstics i salvatges).

Transmissió. Ingesta de vegetals (créixens i enciams) que creixen en zones molt humides i en presència de ramats de vaques o ovelles, o aigües infectades.

Prevenció. Control de la infecció en el bestiar, neteja dels vegetals abans d'ingerir-los.

Patogènia (A). Els ous immadurs es descarreguen als conductes biliars i passen a la femta (1). Els ous maduren a l'aigua en dues setmanes (2) quan queden embrionats. Alliberen el **miracidi** (3), que infecta els **cargols**, que fan d'hostes intermediaris (4). Al cargol el miracidi madura fins a esporocist (4a), rèdia (4b) i cercària (4c), que és excretada i s'enquista a la vegetació aquàtica o altres substrats, en forma de **metacercària**. Els humans i altres mamífers s'infecten per la ingesta de la vegetació infectada per les metacercàries (6). Un cop ingerida, s'exclaustra al duodè (7), penetra a la cavitat peritoneal, migra al parènquima hepàtic i als conductes biliars, on madura en forma de **doga adulta**, en un procés que dura entre 3-4 mesos, una mica més en el cas de *F. gigantica* (figura 130).

Clínica

Fase aguda. Coincidint amb la **migració de les dogues adultes**, s'associa a inflamació, destrucció de teixits i reaccions tòxiques i al·lèrgiques, amb símptomes i signes no específics (dolor abdominal, nàusea, vòmits, hepatomegàlia, debilitat, febre, tos) i resultats de laboratori anormals (**eosinofília**, increment de transaminases). Ocasionalment poden migrar a zones ectòpiques, com pulmons, teixit subcutani, pàncrees, tracte genitourinari, ulls o cervell.

Fase crònica. Coincidint amb la fase biliar o **adulta**, que pot generar símptomes al cap de **mesos i d'anys postexposició**, amb inflamació o bloqueig de les vies biliars (**colangitis o colecistitis**), que pot ser intermitent i es pot acompanyar d'afectació pancreàtica.

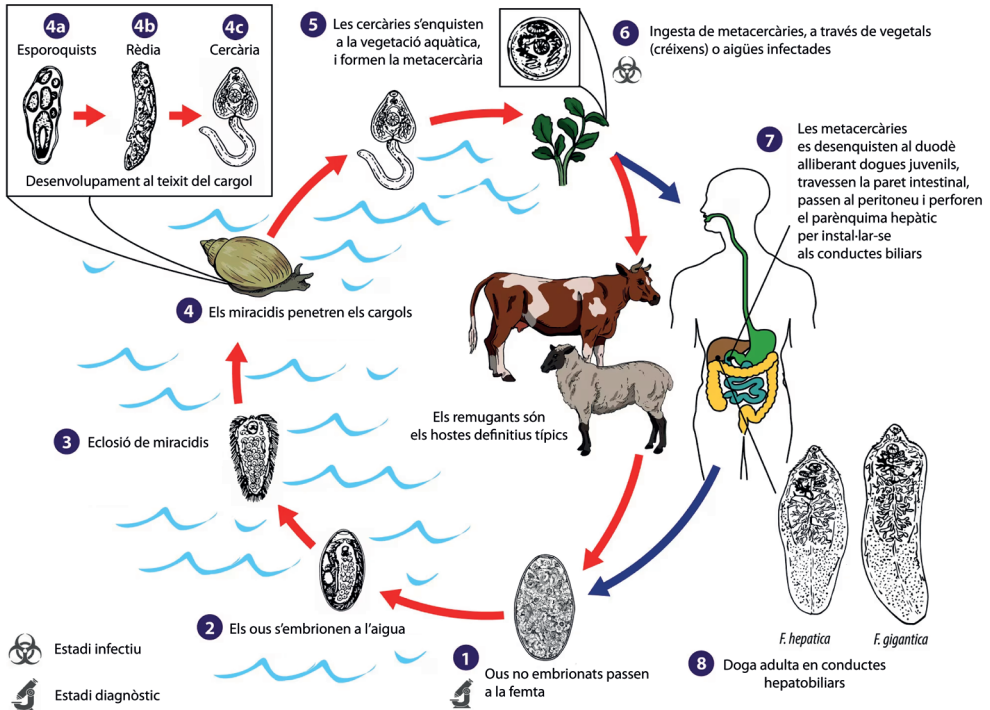
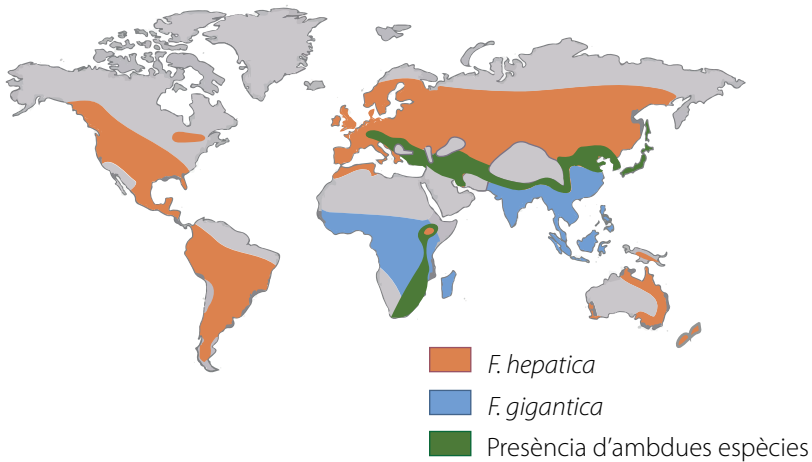
Diagnosi

Directa. Detecció dels **ous en la fase adulta (crònica)**, a partir de femta o de drenatge biliar. Les dogues adultes es poden detectar per ERCP, i les dogues migrants es poden detectar en seccions histològiques. Pot haver-hi falsos positius en el cas que es detectin ous per la ingesta de fetge contaminat (no infectiu per als humans).

Indirecta. Serologia a partir de 2-4 setmanes després de la infecció. Molt útil en cas de fasciolosi crònica.

Tractament. Triclabendazole. S'han notificat casos de fracàs en tractament amb praziquantel.

Incidència. Hi ha més de **dos milions** de persones infectades al món. És present a tots els continents, en particular on hi ha ramats de remugants domèstics (ovelles i altres

***Fasciola* spp.****Figura 130.** Cicle biològic de *Fasciola* (CDC).**Figura 131.** Distribució mundial de *Fasciola* en ramats de remugants (Giacaman, 2011).

ramats domèstics). S'han detectat infeccions en humans a Europa (a la Península, a Lugo i Segòvia), Amèrica del Sud (Bolívia i Perú), el Carib, Àsia, Àfrica i rarament a Austràlia i els EUA. Els casos de *F. gigantica* es troben en zones tropicals o subtropicals (figura 131).

23.2.2. *Clonorchis sinensis*

Taxonomia. Forma part del grup de trematodes transmesos per via alimentària o **FBT**. La doga adulta mesura entre 4 i 15 mm. **L'humà és un hoste definitiu.**

Font. **Antroponosi i zoonosi** (afecta més de cent espècies de peix d'aigua dolça, especialment carpes i altres peixets petits).

Transmissió. Ingesta de peix cru.

Prevenió. Cocció o congelació del peix abans de cuinar-lo.

Patogènia (A). Tenen un cicle molt similar a *Fasciola*, però **cal ingerir peix** que hagi estat infectat per la metacercària. A partir d'aquí el cicle varia en el fet que la metacercària s'exclaustra al duodè, on ascendeix cap a la via biliar a través de l'ampolla de Vater (no hi ha cicle peritoneal), i que la doga adulta triga un mes a madurar.

Clínica. La majoria asimptomàtica, amb afectació vaga, tipus dolor abdominal; es pot complicar amb hepatomegàlia i malnutrició i rarament afectació biliar.

Diagnosi. Directa: detecció d'ous en femtes.

Tractament. Praziquantel.

Incidència. Endèmic a l'Àsia de l'Est (Corea, Xina, Taiwan i nord del Vietnam), també a la Rússia de l'Est.

23.2.3. *Opisthorchis*

Taxonomia. Forma part del grup de trematodes transmesos per via alimentària o **FBT**. Distingim dues espècies: *O. viverrini* (doga hepàtica del Sud-est asiàtic, que mesura uns $1,5 \times 7$ mm) i *O. felineus* (doga hepàtica felina, que mesura $2,5 \times 10$ mm, amb els felins com a hostes definitius). **Els humans som un hoste definitiu** en les dues.

Font. **Antroponosi i zoonosi** (afecta peixos d'aigua dolça).

Transmissió. Ingesta de peix cru.

Prevenió. Cocció o congelació del peix abans de cuinar-lo.

Patogènia (A). Té el mateix cicle que *Clonorchis*.

Clínica. En general presenta la mateixa clínica que *Clonorchis*, però *O. felineus* pot generar una fase aguda similar a la **febre de Katayama** (com en els esquistosomes), amb febre, edema facial, limfadenopatia, artràlgies, erupció cutània i eosinofília.

Diagnosi. Directa: detecció d'ous en femtes.

Tractament. Praziquantel.

Incidència. *O. viverrini* es troba a Tailàndia, Laos, Cambotja i el Vietnam (centre i sud); *O. felineus* es troba majoritàriament a **Itàlia, Alemanya, Bielorússia, Rússia, Kazakhstan i Ucraïna**.

23.2.4. *Schistosoma*

Taxonomia. En distingim diferents espècies: *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mansoni* i *S. mekongi*. **No són hermafrodites!**

Font. Antroponosi i zoonosi (*S. japonicum*, diversos mamífers; *S. mekongi*, gossos).

Transmissió. Contacte cutani amb aigües infectades.

Prevenió. Evitar aigües infectades. Control dels cargols, a través de depredadors naturals (figura 132).

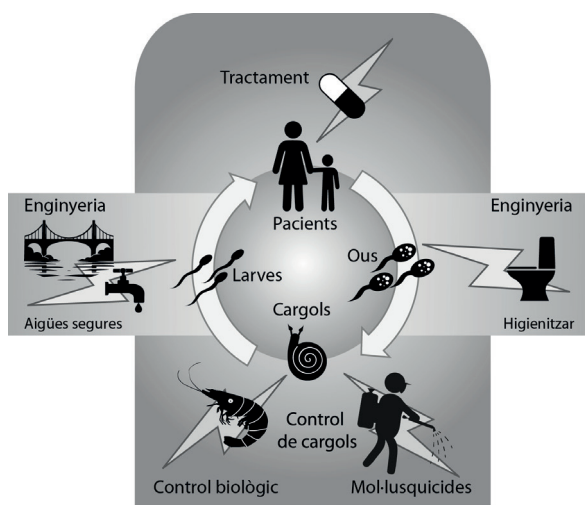


Figura 132. Estratègies per al control de *Schistosoma* (Pere Lluís León Celma, 2026).

Patogènia (C). Els ous s'eliminen a través de la femta (*S. mansoni*, *S. japonicum* i *S. mekongi*) o l'orina (*S. japonicum*, *S. mekongi* i *S. haematobium*). Un cop són a l'aigua els ous s'obren i alliberen un miracidí (2), que infecta un cargol (hoste intermediari) (3). Dins del cargol evoluciona a **esporocists** (4) i **cercària** (5), que és capaç de penetrar la pell dels humans (6) i esdevenir un esquistosòmul (7). Aquest migra a través de la circulació venosa cap als pulmons, cor i fetge, on es desenvolupa i marxa de la via portal quan ha madurat (8, 9). Els adults, mascles i femelles, copulen i resideixen a les vècules mesentèriques (els humans som hosts definitius). En particular a les venes que drenen l'intestí prim (*S. japonicum*), intestí gruixut (*S. mansoni*), o el plexe venós

de la bufeta (*S. haematobium*). Les femelles dipositen els ous a les vènules i es mouen progressivament cap a l'intestí o els urèters (*S. haematobium*), i s'eliminen per la femta o orina, respectivament (figura 133).

Esquistosomes

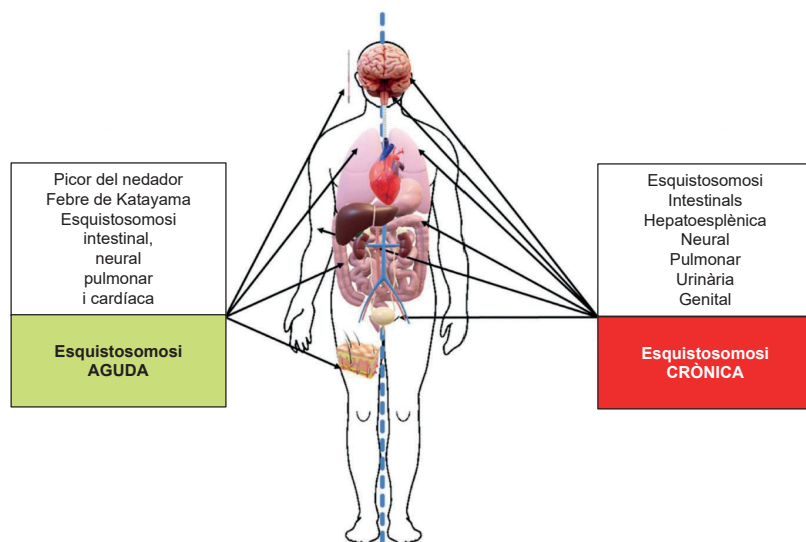
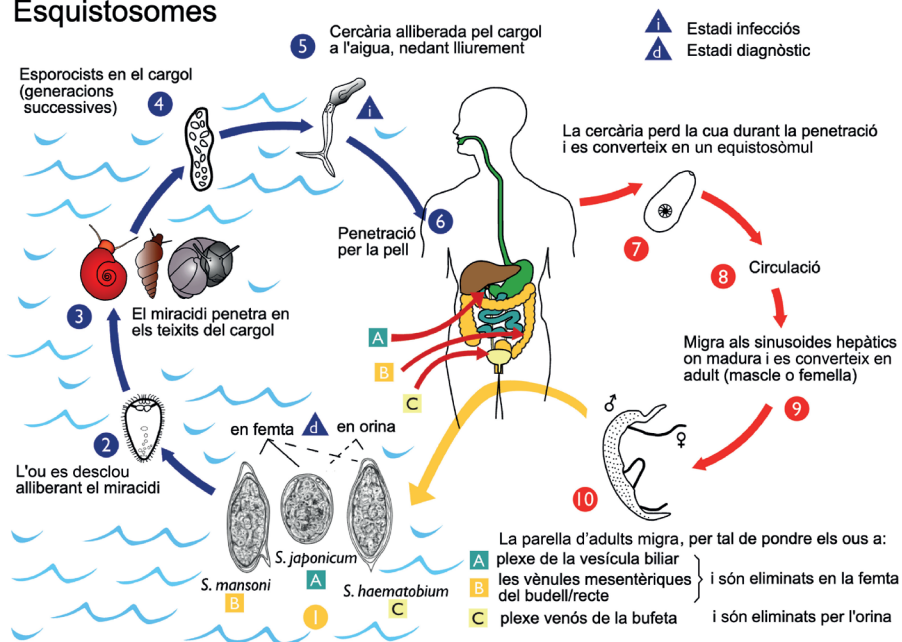


Figura 133. Cicle general de *Schistosoma* (CDC) i espectre clínic (Carbonell, 2021).

Clínica. Causen l'esquistosomosi o bilharziosi, en honor a Theodor Maximilian Bilharz (1825-1862), que va descobrir la doga sanguínia *S. haematobium*, a part d'altres parasitosis. Es considera el fundador de la medicina tropical.

Esquistosomosi aguda

Pot afectar un gran nombre d'òrgans (figura 133), com a conseqüència de la migració de l'esquistosòmul. **Síndrome de Katayama**, afecta el 25 % de turistes que tenen contacte amb aigua dolça infectada, genera un exantema papular pruriginós transitori (dermatitis del nadador). Posteriorment la clínica dependrà de l'espècie.

Esquistosomosi crònica

Genitourinària. Causada per *S. haematobium*, per dipòsit dels ous a la bufeta, causa lesions pseudotumorals (bilharziomes). A llarg termini poden causar hematúria, infeccions urinàries recurrents, fibrosi i calcificació de bufeta, on pot causar **càncer**. Es pot complicar amb uropatia obstructiva baixa i hidronefrosi. En genitals causa amenorrea, dismenorrea, dolor pelvià, flux vaginal o infertilitat. En homes també causa dolor en l'ejaculació o orquitis. Cal sospitar-la davant d'hematúria i eosinofília en immigrant subsaharià.

Digestiva. Causada per *S. mansoni*, amb dolor en fossa ilíaca esquerra i diarrees amb sang. Es pot complicar amb granulomes periportals, fibrosi hepàtica i **hipertensió portal presinusoidal**.

No cal oblidar que també hi pot haver manifestacions **pulmonars o neurals** (figura 133).

Diagnosi. Directa. Demostració d'ous en femta o orina per microscòpia. També es pot fer PCR, fins i tot en plasma, sobretot en la fase aguda.

Indirecta. La serologia a través d'EIA és el que s'utilitza més en zones on tenim immigrants amb esquistosomosi crònica, ja que en aquestes fases els paràsits ja no són viables, i les lesions són calcificades.

Tractament. Praziquantel.

Incidència

S. mansoni es troba a l'Àfrica subsahariana, i països sud-americans i caribenys, amb afectació esporàdica a la península Aràbiga.

S. haematobium es troba a l'Àfrica i Orient Mitjà.

S. japonicum es troba a la Xina i les Filipines.

Infecta més de 240 milions de persones a tot el món. Més de 700 milions de persones viuen en zones endèmiques. Provoca **12.000 morts** anualment.

A la zona **metropolitana nord de Catalunya** s'estima que hi ha uns 12.000 casos amb esquistosomosi crònica, amb el **20 % d'afectats de ciutadans provinents de països subsaharians**.

El problema és molt important, fet que ha generat diferents iniciatives ambientals per controlar-lo, amb diferents resultats (figura 134).

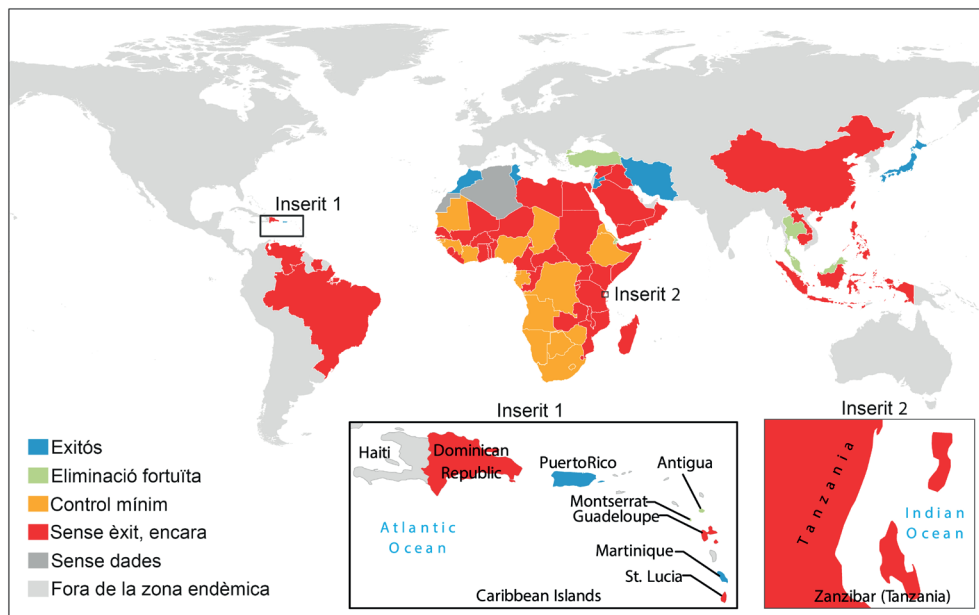


Figura 134. Esforços per al control de *Schistosoma* (Sokolov, 2016).

24

Nematohelminths: nematodes

També es coneixen com a «cucs rodons» a causa de la seva morfologia. Són més evolucionats que els platihelminths.

24.1. TRANSMESOS PEL SÒL

Sorgeixen com a conseqüència de la mala gestió de la femta humana. La seva disseminació s'afavoreix directament en aquelles zones geogràfiques en què no hi

ha un bon sistema d'evacuació de la femta humana. És a dir, on manquen els vàters. **Els humans som hostes definitius.** En països endèmics cal administrar **albendazole** un cop a l'any, sobretot en població infantil, com a profilaxi.

24.1.1. *Enterobius vermicularis*

Taxonomia. Anomenat *pinworm* per la cua llarga de la femella. També es coneixen com a *oxiürs*.

Font. Antropososi. S'ha descrit la infecció ocasional en ximpanzés.

Transmissió. Contacte amb superfícies, vestits, llençols, contaminats i autoinoculació quan els dits infectats toquen la boca.

Prevenió. En detectar-se un cas cal netejar amb profunditat tota la casa i tractar tots els convivents.

Patogènia (A). La femella gràvida migra i diposita els ous entorn de l'anus. Aquesta migració sol tenir lloc durant la nit i causa erupció, de manera que l'infectat es grata i els dits queden infectats. Un cop infectat la larva es desclou a l'intestí prim (3) i s'estableix al cec (4). Transcorre un mes entre la ingesta i la generació d'ous. La femella adulta mesura entre 8-13 mm. Un cop diposita els ous entorn de l'anus, aquests esdevenen infectius en 4-6 h (figura 135).

Clínica. Asintomàtica habitualment, però normalment genera prurit perianal, especialment a la nit, poden causar excoriacions per gratament i superinfecció bacteriana. També pot causar retruny de dents, enuresi, insomni, anorèxia, irritabilitat i símptomes similars a l'apendicitis. Pot generar oclusió intestinal i eosinofília.

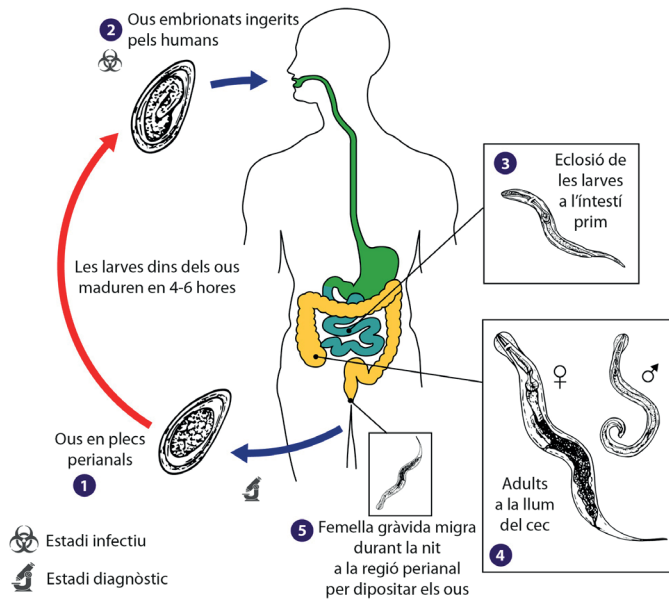


Figura 135. Cicle biològic d'*E. vermicularis* (CDC).

Diagnosi. Directa. Detecció d'ous a la **cinta de Graham**: enganxar un tall de cel·lofana a l'anús, extreure'l i enganxar-lo a un portaobjectes per observar al microscopi.

Tractament. Albendazole, mebendazole.

Incidència. És el nematode més prevalent als EUA. Sol afectar nens en edat preescolar i escolar. Afecta més de 200 milions de persones. És, doncs, el quart en el rànquing de prevalença d'infecció per helmints, però el més prevalent a Catalunya.

24.1.2. *Trichuris trichiura*

Taxonomia. Anomenat *whipworm* o *cuc fuet*, a causa de la seva morfologia.

Font. Antropoposi

Transmissió. 5F

Prevenió. Control de la femta humana i aliments. Neteja de mans.

Patogènia (A). Els ous no embrionats passen a la femta, i esdevenen embrionats en 15-30 dies mentre són al sòl (4). Un cop s'ingereixen, els ous es desclouen a l'intestí prim i alliberen la larva (5), que madura i s'estableix com a adulta al còlon. Els adults mesuren uns 4 cm i viuen al cec i còlon ascendent, on queden enganxats a la mucosa. Les femelles comencen a pondre ous al cap de 60-70 dies, i n'alliberen entre 3.000 i 20.000 al dia. Viuen aproximadament un any (figura 136).

Clínica. Asintomàtica habitualment. En nens petits poden causar dolor abdominal, diarrea i prolapse rectal, i interfereixen en el seu desenvolupament.

Diagnosi. Directa. Detecció d'ous en femta.

Tractament. Albendazole, mebendazole.

Incidència. 450 milions de persones infectades al món. El tercer en el rànquing de prevalença dels helmints.

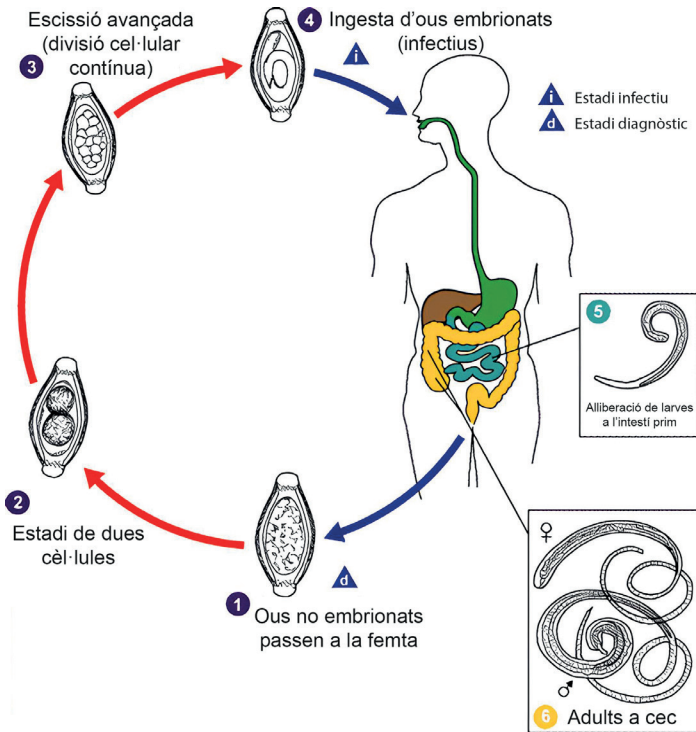


Figura 136. Cicle general de *T. trichiura* (CDC).

24.1.3. *Ascaris lumbricoides*

Taxonomia. Les dues espècies més importants són *A. lumbricoides* i *A. suum*, la variant que afecta els porcs. De fet, **els humans vam infectar els porcs quan els vam domesticar**. S'assemblen molt, i fins i tot s'han identificat híbrids entre ambdues espècies. Són **els nematodes més grans** (la femella fa entre 20 i 35 cm).

Font. Antroponosi i zoonosi (porcs, també poden infectar mones i goril·les). Si bé es poden trobar ous a les femtes dels gossos, no els infecten! Indiquen coprofàgia.

Transmissió. 5F

Prevenció. Control de la femta humana i aliments. Neteja de mans.

Patogènia (A). Els cucs adults viuen a l'intestí prim. La femella pot produir uns 200.000 ous cada dia, que passen a la femta (2). Aquests ous no són infectius, i cal que madurin al sol uns divuit dies, en un ambient càlid, humit i ombrívol. Un cop s'ingereixen els ous, la larva es desclou (5), envaeix la mucosa intestinal i arriba al **pulmó** via portal i circulació venosa. La larva madura al pulmó (10-14 dies), penetra les parets alveolars, puja per l'arbre bronquial a la gola i s'empassa (7). Un cop arriba a l'intestí prim esdevé adulta. Calen entre dos i tres mesos després de la ingesta dels ous per desenvolupar la femella adulta. Els adults viuen entre un i dos anys (figura 137).

Ascaris lumbricoides

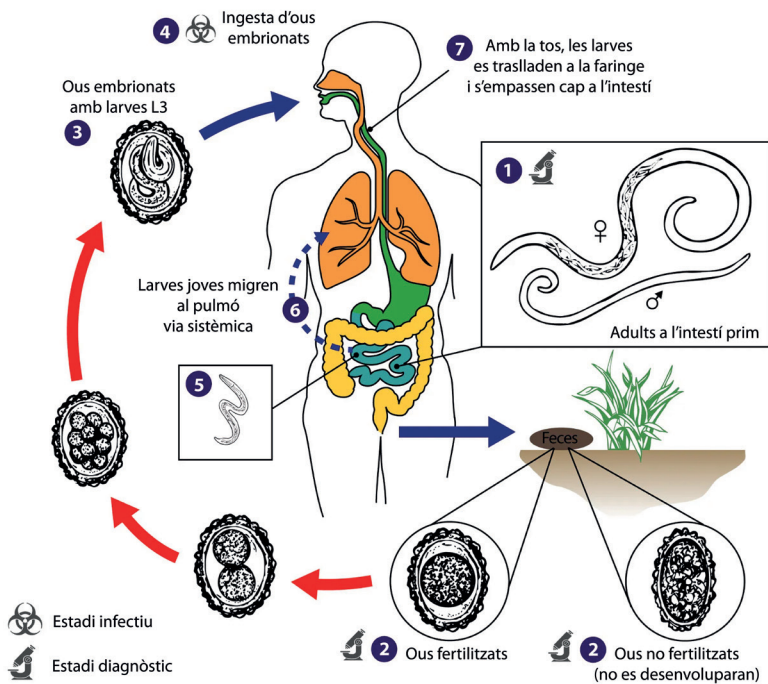


Figura 137. Cicle general d'*A. lumbricoides* (CDC).

Clínica. Normalment asimptomàtic, però poden causar malnutrició en nens. Sobretot en infeccions amb alta càrrega. En aquest cas també poden causar dolor abdominal, oclusió intestinal i potencialment perforació intestinal. Les larves migrants poden causar oclusió del tracte biliar, apendicitis o expulsió nasofaríngia. També poden generar infiltrats pulmonars (sense clínica) i eosinofília.

Diagnosi. Directa. Detecció d'ous en femta.

Tractament. Albendazole, mebendazole.

Incidència. És l'helmint que genera més infeccions a escala global: 800 milions de persones infectades. Una de les claus és que els seus ous són molt resistents al medi extern, i poden suportar temperatures extremes.

24.1.4. *Ancylostoma duodenale* i *Necator americanus*

Taxonomia. Anomenats *hookworms* perquè tenen ganxos a través dels quals s'adhereixen a l'epiteli intestinal.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Contacte del peu en superfícies humides on hi ha larves.

Prevenció. Protecció dels peus: utilitzar un bon calçat.

Patogènia (A). Els ous passen a la femta i en bones condicions ambientals (humitat, escalfor i ombra) les larves es desclouen per esdevenir formes lliures en el sòl contaminat (rabditiformes). Al cap de 5-10 dies es converteixen en larves **filariformes** (infectives) (3). Aquestes larves poden sobreviure entre tres i quatre setmanes en condicions favorables. La infecció és **a través de la pell**, normalment els peus, entrant a la circulació sistèmica, fins als **pulmons**, on travessen la paret alveolar, entren a l'arbre bronquial, faringe i s'empassen (4). La larva s'estableix al jejú, on s'adhereix a l'epiteli i causa **hemorràgies** (5). Habitualment s'eliminen en 1-2 anys, però poden restar-hi durant molts més (figura 138).

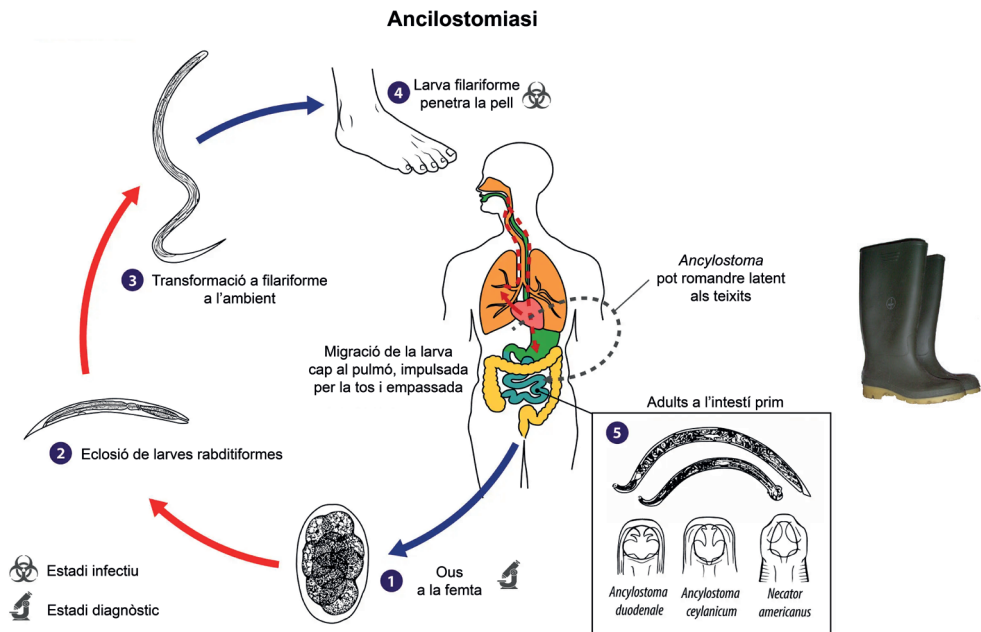


Figura 138. Cicle biològic d'*A. duodenale* i *N. americanus* (CDC).

Compte! Algunes larves d'*A. duodenale* un cop entren per la pell poden esdevenir **formes adormides** (a l'intestí o al múscul), i reactivar-se posteriorment.

Clínica. Afecta tant escolars com adults. El signe més important és l'**anèmia** i deficiència proteica, per les hemorràgies que causa. En nens pot provocar un endarreriment en el creixement físic i mental.

Diagnosi. Directa. Detecció d'ous en femta. Compte, cal dur a terme mètodes de concentració, perquè en infeccions lleus no es detecten.

Tractament. Albendazole, mebendazole.

Incidència. És el segon helmint en prevalença, i afecta 576-740 milions de persones. En el nostre entorn era molt habitual entre miners, fins que es van començar a utilitzar botes, les característiques katuskes (figura 138).

24.1.5. *Strongyloides stercoralis*

Taxonomia. Hi ha diferents espècies zoonòtiques, però només *S. stercoralis* afecta els humans.

Font. Antroponosi i zoonosi (gossos).

Transmissió. Via cutània. Contacte del peu en superfícies humides on hi ha larves.

Prevenció. Protecció dels peus: utilitzar un **bon calçat**.

Patògenia (A). Es considera que té dos cicles: el de vida lliure i el parasitari (figura 139).

Cicle de vida lliure. Les larves rabditiformes passen a la femta d'una persona infectada (1), generen una larva filariforme (6) o **larves adultes mascles i femelles** (2), que copulen i produeixen ous (3), dels quals es desclouen larves **rabditiformes** (4) i esdevenen **filariformes** (infectives) (5), que tenen capacitat d'infectar, penetrant la pell i iniciant el cicle parasitari (6). Aquestes larves no poden madurar i esdevenen larves adultes una altra vegada; **han de parasitar necessàriament** per poder seguir el cicle.

Cicle parasitari. Les larves **filariformes** penetren la pell i poden migrar **directament a l'intestí prim** (7). Aquesta migració pot ser també a través de la via limfàtica o sanguínia, a través dels pulmons, faringe i la deglució posterior. A l'intestí prim, després de dos cicles de muda, poden esdevenir **larves adultes femenines** (no es generen mascles adults!), que resten a la submucosa de l'intestí prim i produeixen ous per **partenogènesi**, i generen larves rabditiformes, que passen a les femtes o a generar autoinfecció (figura 139).

Clínica

Aguda. Genera una erupció eritematosa al punt d'infecció, i afectació pulmonar durant la migració (tos). Un cop instal·lada a l'intestí provoca diarrea, constipació, dolor abdominal i anorèxia.

Crònica. Asimptomàtica, però pot causar afectació cutània i gastrointestinal, i rarament artritis, arrítmies, malabsorció, obstrucció duodenal, síndrome nefròtica o asma recurrent. En un 75 % dels casos hi ha eosinofília lleu o nivells d'IgE alts.

Tractament. Ivermectina, tot i que l'albendazole i el mebendazole també es poden utilitzar.

Incidència. Hi ha entre 30-100 milions d'infectats (figura 140).

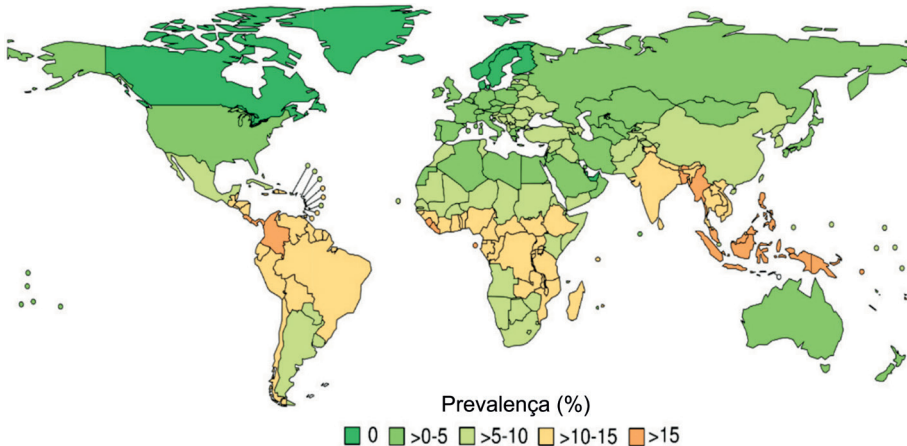


Figura 140. Distribució mundial de *S. stercoralis* (Buonfrate, 2020).

24.1.6. *Toxocara canis*

Taxonomia. Els gossos són hosts definitius de *T. canis*, que és l'espècie que més habitualment afecta els humans, tot i que *T. cati* (que afecta als gats) també ho fa, malgrat que no es tenen dades sobre la incidència. **Els humans som uns hosts accidentals.**

Font. Zoonosi (gossos i gats).

Transmissió. Ingesta de productes que han estat en contacte amb femta de gos. Ingesta de carn poc cuïta (vedella, xai, pollastre i ànec, sobretot el fetge).

Prevenció. Desparasitació dels gossos, neteja de mans sempre que es toca un gos.

Patogènia (A). Els ous no embrionats, un cop expulsats, han d'estar entre 1-4 setmanes a l'ambient per esdevenir infectius (larva L3) (2). En ser ingerits pels gossos, les larves migren als pulmons i s'empassen, i esdevenen adults a l'intestí prim, sobretot en gossos joves (8). En gossos adults les larves normalment s'encisten als teixits, i es poden reactivar en el cas de les femelles al final de la gestació, i poden infectar els seus fills via transplacentària o transmamària.

També poden infectar altres hosts mamífers. En ingerir els ous les larves penetren la paret gàstrica i poden infectar diferents teixits, on s'encisten.

Els humans ens infectem en ingerir els ous expulsats pels gossos o menjant carn poc cuïta d'aquests altres hosts infectats (9, 10), de manera que les larves travessen la paret intestinal i es disseminen per diferents òrgans (fetge, cor, pulmons, SNC, músculs o ulls) on s'encisten, i causen reaccions locals (figura 141).

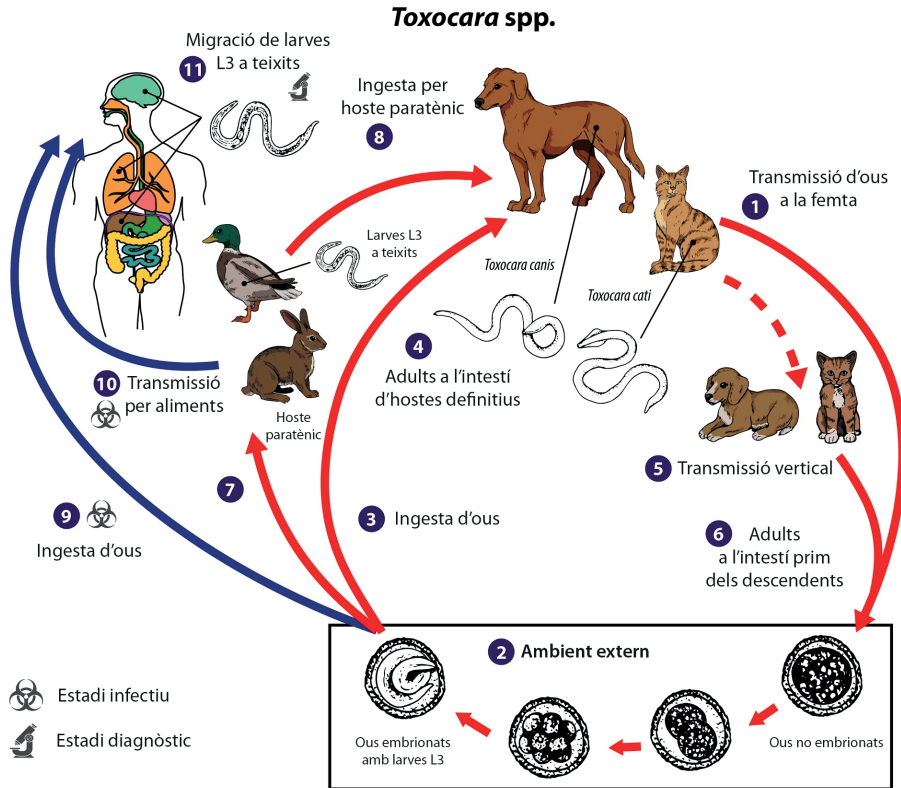


Figura 141. Cicle biològic de *T. canis* (CDC).

Clínica. Majoritàriament asimptomàtic.

Visceral amb larva migrans. En nens en edat preescolar, conseqüència de la invasió de diferents teixits, normalment fetge, pulmó, musculatura i de vegades miocardi. Genera símptomes no específics (febre, miàlgia, pèrdua de pes, tos, erupcions, hepatoesplenomegàlia) normalment acompanyat d'**hipereosinofília**.

Ocular amb larva migrans. Causa diferents lesions òptiques. Típicament unilateral, genera uveïtis, retinitis o endoftalmitis, i poden causar ceguesa. Sol afectar nens més grans o adults joves.

Neural amb larva migrans. Poc probable, genera meningoencefalitis eosinofílica. Pot causar la mort del pacient en cas d'afectació severa cardíaca, pulmonar o neural.

Diagnosi

Directa. Observació de larves en biòpsies; sol ser una troballa accidental.

Indirecta. El mètode més habitual, utilitzant un ELISA. Normalment els antígens de *Toxocara* excretats o secretats s'utilitzen per detectar **anticossos en sèrum**, també en mostres d'**humor vitri**.

Tractament. Dietilcarbamazina.

Incidència. És cosmopolita, especialment en països desenvolupats on hi ha molt contacte amb gossos i gats. La prevalença mundial en nens és del 30 %. Afecta més l'Àsia que Europa, Amèrica i l'Àfrica.

24.2. LIMFOTISSULARS

24.2.1. *Wuchereria bancrofti* i *Brugia malayi*

Taxonomia. Els adults són més petits en *Brugia* (femelles: 43-55 × 0,13-0,17 mm) que en *Wuchereria* (femelles: 80-100 × 0,24-0,3 mm).

Font. Antropososi.

Transmissió. Picada de mosquits: *Culex* (Amèrica), *Anopheles* (Àfrica), *Mansonia* i *Coquillettidia* per a *Wuchereria*; i *Mansonia* i *Aedes* (Pacífic i Àsia) per a *Brugia*.

Prevenció. Evitar la picada de mosquits i profilaxi amb ivermectina o dietilcarbamazina en zones endèmiques un cop a l'any.

Patogènia (A). En picar, el mosquit introdueix una filària L3 a la pell, i penetra a la ferida. Els adults es desenvolupen i viuen als vasos limfàtics, on generen microfilàries, que van circulant, tant pel sistema limfàtic com el sanguini, de manera que quan el mosquit pica la microfilària s'hi desenvolupa, i passa de L1 a L3, que migra a les glàndules salivals (figura 142).

Clínica. Asintomàtica. En un petit percentatge causa obstrucció dels vasos limfàtics, i causa limfedema, habitualment en extremitats inferiors, anys després d'haver estat infectats, que amb el temps provoca l'enduriment de la pell (**elefantiasi**). En el cas de *W. bancrofti* també causa **hidrocele** i inflamació de l'escrot, i pot arribar a tenir dimensions extraordinàries (50 kg).

Causa típicament la **síndrome d'eosinofília pulmonar**, típicament a l'Àsia, amb tos, dispnea i sibilàncies.

Diagnosi

Directa. Observació de **microfilàries en gota gruixuda**, per tinció de Giemsa. L'extracció s'ha de fer a la **nit**, coincidint en el moment que circulen.

Indirecta. Per serologia. Malgrat tot, com que moltes vegades el **limfedema** es desenvolupa anys després de la infecció, **els tests diagnòstics solen ser negatius**.

Tractament. Dietilcarbamazina.

Incidència. Afectació a escala tropical i subtropical. Hi ha 44 milions d'infectats. 25 milions d'homes amb hidrocele i 15 milions de afectats de limfedema. Hi ha 36 milions de persones amb afectació crònica. La majoria de les infeccions (90 %) estan causades per *Wuchereria*. Afecta la regió subsahariana, el sud d'Àsia (Índia inclosa), illes del Pacífic i, a Amèrica, la costa nord-est del Brasil, Guyana, Haití i la República Dominicana.

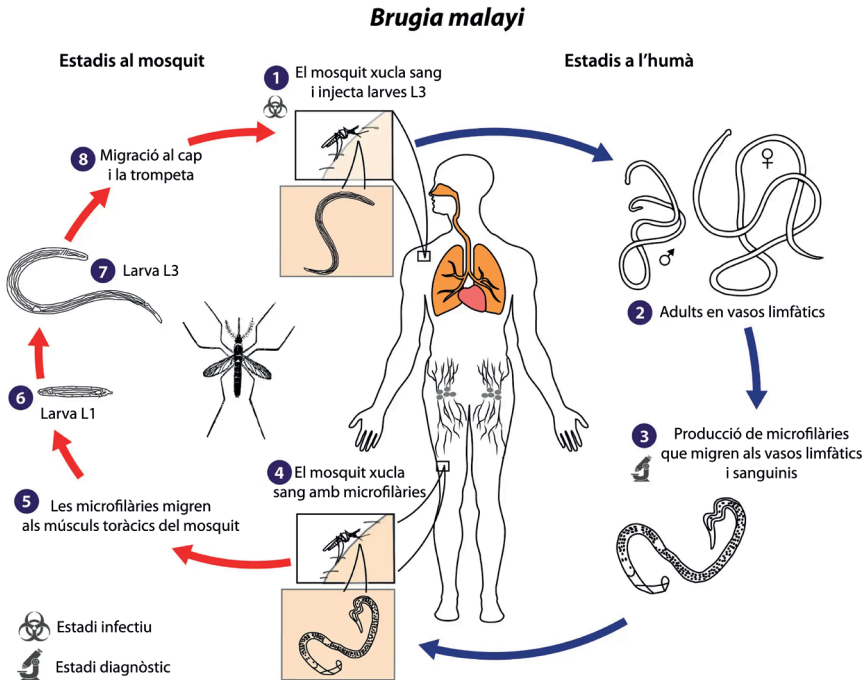


Figura 142. Cicle general de *Wuchereria* i *Brugia* (CDC).

24.2.2. *Onchocerca volvulus* i *Loa loa*

Taxonomia. *O. volvulus* causa oncocercosi, coneguda com a ceguera dels rius. *Loa loa* també es coneix com a cuc africà de l'ull.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Picada per la **mosca negra**, *Simulium*, en el cas d'*Onchocerca*, i la mosca *Chrysops*, en *L. loa*.

Prevenió. Evitar la picada de la mosca, que sovint té lloc al voltant dels rius.

Patogènia (A). Durant la picada la mosca introdueix una larva de filària tipus L3, que penetra la pell. A escala subcutània es desenvolupa la filària adulta, que sol residir en nòduls subcutanis, on poden viure durant uns quinze anys. Dins d'aquests nòduls, les femelles produeixen microfíl·lies durant uns nou anys, que alhora poden viure uns dos anys. Si bé es poden trobar a la sang, orina o esput, es troben típicament a la pell i en els vasos limfàtics (4). La mosca negra ingereix les microfíl·lies durant la picada, i s'hi desenvolupen (6-8) fins arribar a les glàndules salivals, on ja es troba en forma L3, infectiva (figura 143).

És molt interessant tenir en compte que la ceguera causada per *Onchocerca* és deguda en realitat a la resposta inflamatòria que causa una rickettsia que la infecta, *Wolbachia*. Per tant, el tractament antifilarial també s'ha d'acompanyar d'un trac-

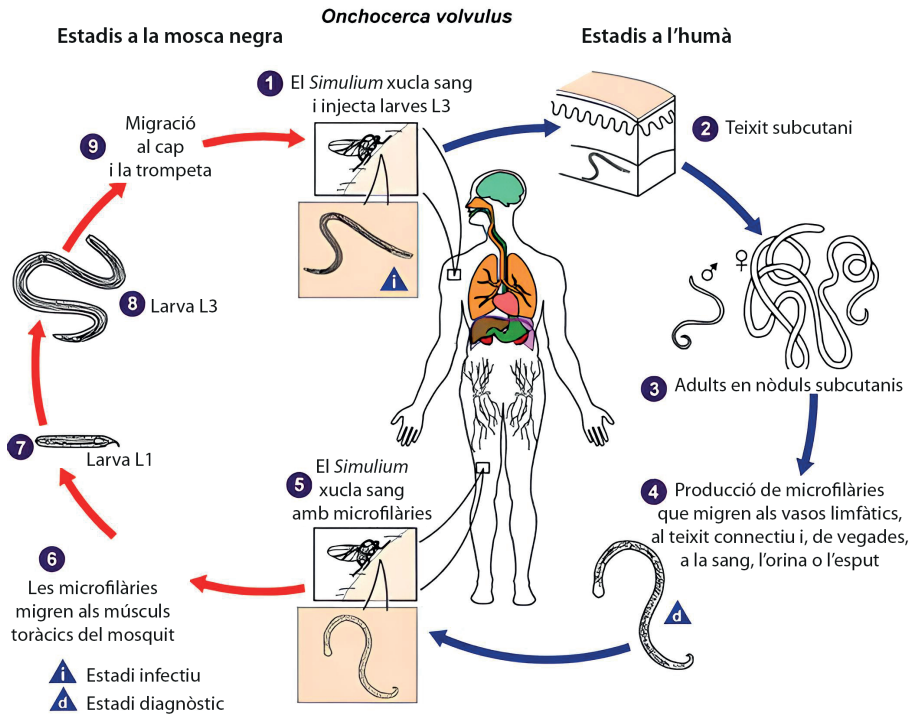


Figura 143. Cicle general d'*O. volvulus* (CDC).

tament antirickettsial, com ara la doxiciclina, per evitar una reacció inflamatòria a la còrnia que pot portar a la ceguera.

Clínica

Oncocercosi. Causa pruija, dermatitis, producció de nòduls subcutanis (oncocercoma) i limfadenopaties. La manifestació més seriosa és la ceguera causada per l'opacificació de la còrnia, com a conseqüència de la reacció inflamatòria causada per *Onchocerca* i *Wolbachia*, que la pot infectar. És l'anomenada ceguera dels rius.

Loa loa. Asimptomàtic, pot causar l'**edema de Calabar**, un angioedema migratori cutani transitori de 10 cm de diàmetre, que persisteix durant 2-4 dies. També causa una migració subconjuntival, si bé és transitòria i no causa ceguera.

Diagnosi. Directa. Extraure una petita mostra de teixit subcutani i dipositar-la en sèrum, amb observació microscòpica posterior de les microfilàries.

Tractament. Quirúrgic. Extracció dels nòduls subcutanis. **Farmacològic.** Suramina (adults), ivermectina (microfilària), tetraciclina (*Wolbachia*).

Incidència. *Onchocerca* afecta divuit milions de persones, majoritàriament a l'Àfrica (99 %), i puntualment a Amèrica del Sud i l'Orient Mitjà. Hi ha **1,15 milions de persones cegues o amb reducció de la visió** a causa d'aquesta infecció.

Loa loa només a l'Àfrica de l'Oest i Central, en una àrea on viuen 14,4 milions de persones; n'ha infectat un 40 %.

24.2.3. *Dracunculus medinensis*

Taxonomia. S'anomena també cuc de Guinea.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Ingesta d'aigua infectada amb copèpodes (petits crustacis) infectats amb larves de *D. medinensis*.

Prevenció. Beure aigua filtrada.

Patogènia (A). Un cop es beu l'aigua amb copèpodes, aquests es moren i alliberen la larva, que penetra l'estómac i la cavitat peritoneal (2). Un cop maduren a adults i copulen, els mascles es moren i les femelles (que mesuren entre 70 i 120 cm!) migren pel teixit subcutani. Un any després de la infecció la femella genera una ampolla a l'extremitat inferior distal, que genera molt desconfort, i en entrar en contacte amb l'aigua, la femella allibera les larves (4). Les larves són ingerides pels crustacis, dins dels quals, al cap de dues setmanes, ja han desenvolupat larves infectives (figura 144).

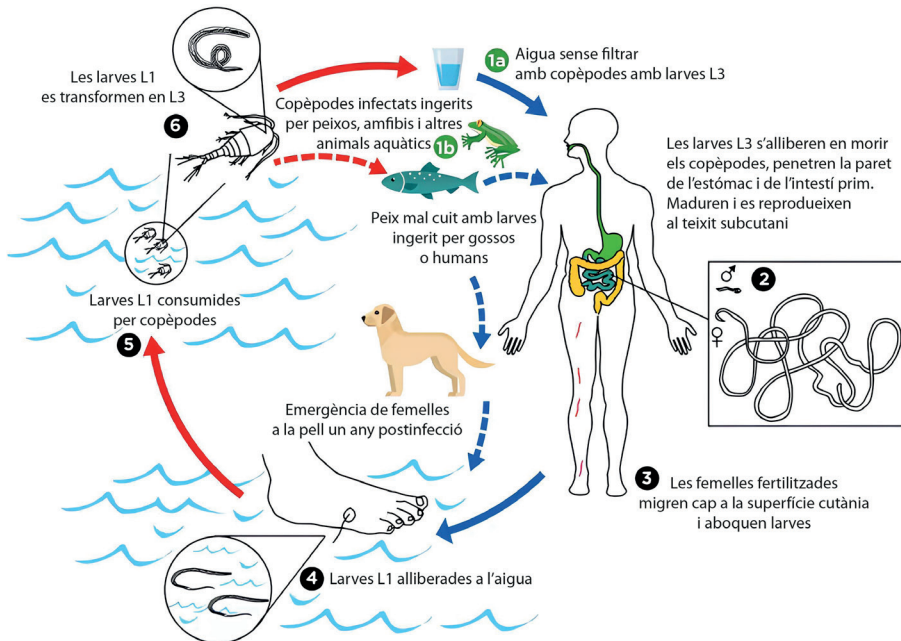


Figura 144. Cicle general de *D. medinensis* (CDC).

Clínica. Dracunculosi o malaltia del cuc de Guinea. És molt incapacitant: un cop ha esclatat el nòdul de sortida es genera una úlcera molt dolorosa, que fa que el qui la pateixi vulgui submergir l'extremitat a l'aigua, acompanyada d'inflamació i de sobreinfecció bacteriana.

Diagnosi. Directa. Observació del nòdul de sortida, i detecció del cuc a escala subcutània.

Tractament. Submergir la cama en aigua perquè esclati el nòdul, elimini les microfíl·lies amb extracció manual de la larva adulta enroscant-la amb un palet, diàriament, tenint cura de no trencar-la. És molt dolorós!

Incidència. Arribava a afectar 48 milions de persones/any, però gràcies a la **política d'erradicació** iniciada el **1980**, el **2022** només es van detectar **tretze casos**.

24.2.4. *Trichinella spiralis*

Taxonomia. El gènere *Trichinella* inclou diferents espècies que afecten diferents animals: *T. pseudospiralis* (mamífers i ocells), *T. nativa* (ossos àrtics), *T. nelsoni* (depredadors i carronyers africans), *T. papuae* (porcs domèstics i salvatges de Papua Nova Guinea i Tailàndia), fins i tot *T. zimbabwensis* (cocodrils africans).

L'espècie que afecta els humans, com a hoste definitiu, és *T. spiralis*, que es troba a tot el món, i afecta diferents animals omnívors i carnívors.

Font. Zoonosi (mamífers).

Transmissió. Menjar carn poc cuita.

Prevenció. Control veterinari de la carn. Consum de carn ben cuita.

Patogènia (A). Amb la ingesta de la carn infectada, amb cists en el teixit muscular, arriba a l'estómac, on l'àcid i la pepsina dissolen els cists i alliberen les larves (2). Les larves envaeixen la mucosa de l'intestí prim i es transformen en adultes. Al cap d'una setmana les femelles alliberen les larves, que migren sistèmicament i s'encisten a la musculatura estriada (figura 145).

Clínica. Inicialment causa símptomes gastrointestinals: nàusees, vòmits, diarrea i dolor abdominal. Posteriorment, dins les dues setmanes després de la ingesta, es genera una clínica, que pot durar fins a vuit setmanes, de dolor muscular, febre, edema facial (sobretot entorn de l'ull), debilitat, erupció, diarrea o constipació.

La clínica depèn del grau d'infecció. En cas que sigui important pot causar problemes cardíacs i de respiració. Pot arribar a causar la mort. La clínica es resol al cap de mesos.

Diagnosi

Indirecta. Serologia, detectant anticossos en sèrum.

Directa. Casual, per detecció de cists en biòpsies.

Tractament. Simptomàtic. Albendazole, mebendazole.

Incidència. Distribuïda globalment, es detecten uns 10.000 casos anualment.

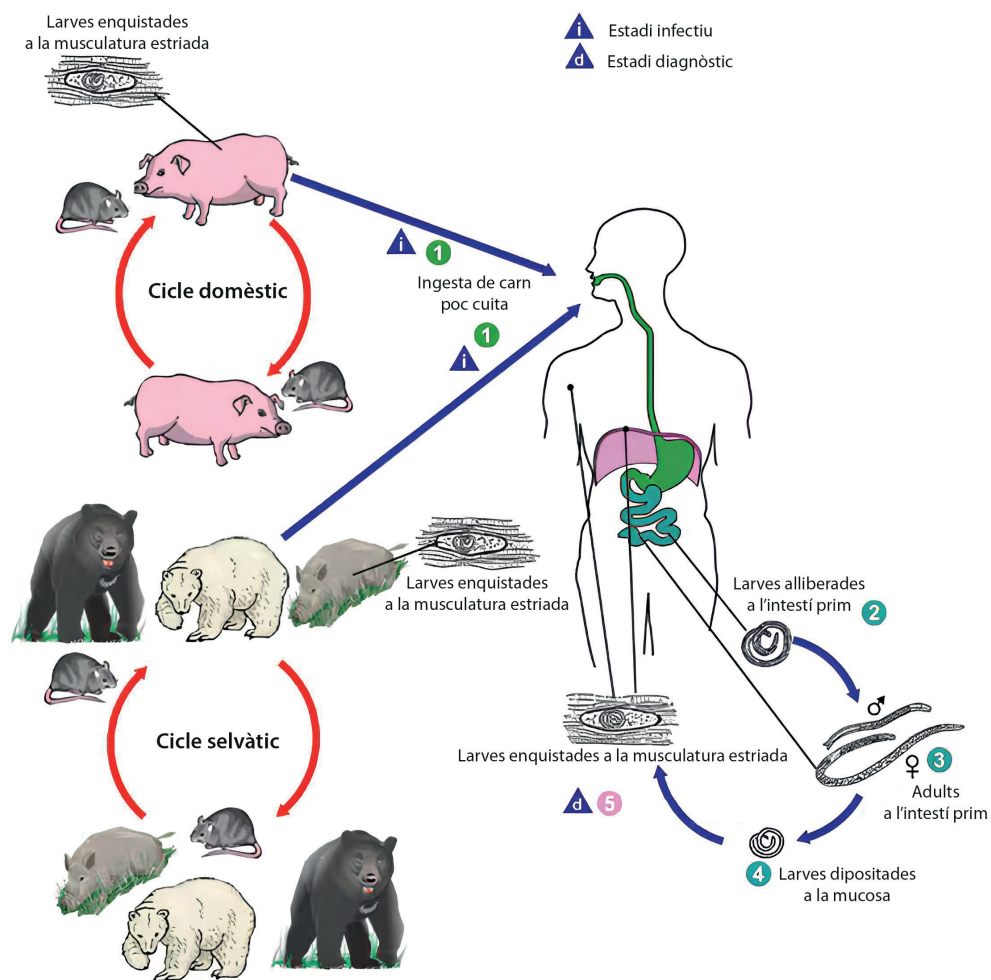


Figura 145. Cicle general de *T. spiralis* (CDC).

25

Epíleg: els àcars

25.1. *SARCOPTES SCABIEI*

Taxonomia. Àcar.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Directa perllongada amb la pell d'una persona infectada. Indirecta a través de llençols, roba de vestir i altres fòmits; els àcars poden sobreviure fora del cos humà entre tres i quatre dies en funció de la temperatura i la humitat.

Prevenció. Evitar el contacte amb la persona afectada. Neteja de tota la roba que ha estat en contacte amb el malalt amb aigua calenta, 10 min a 60 °C. La roba o material que no es pot rentar (sabates, abrics o mantes) s'ha de posar en bosses de plàstic ben tancades durant set dies i després ventilar-ho 24 h abans d'utilitzar-les.

Patogènia (A). Infestació nocturna. S'allotja sota la pell, entre la dermis i l'epidermis, fent caveres, i genera una reacció al·lèrgica als àcars, els ous i els residus, que generen la simptomatologia (figura 146).

Clínica. Provoquen la **ronya**, **sarna** o **escabiosi**, una picor intensa i severa, durant la nit o després d'un bany calent, en augmentar la temperatura corporal. Provoca una erupció a la pell que inclou butllofes i pústules que es trenquen en rascar-se. Gratar-se intensament pot causar una infecció secundària a la pell. L'erupció acostuma a presentar-se entre els dits, canells, colzes, peus, aixelles, melic i genitals, mentre que en nadons se sol presentar un èczema generalitzat al tronc.

La forma més greu és la **crostosa o noruega**, amb taques grans amb crostes de color vermell i protuberàncies a la pell. La picor no és tan intensa, i fins i tot no n'hi ha. És la forma més contagiosa.

Diagnosi. Observació de les lesions compatibles, i observació directa de raspats de la pell amb el microscopi, identificant els àcars, ous o residus.

Tractament. Pomada de **permetrina** al 5 % per tot el cos, durant la nit. Tractament amb **ivermectina**, oral, per assegurar l'acompliment del tractament. La picor pot persistir de dues a quatre setmanes després del tractament: calen antihistamínics.

Incidència. És més habitual en centres o institucions (50 %), com llars d'avis, centres sociosanitaris, de persones disminuïdes i escoles, en què hi ha més contacte amb persones. L'altre 50 % es transmet en l'entorn familiar. A Catalunya el 2021 es van detectar 121 brots, que van afectar unes mil persones. És una etiologia a l'alça.

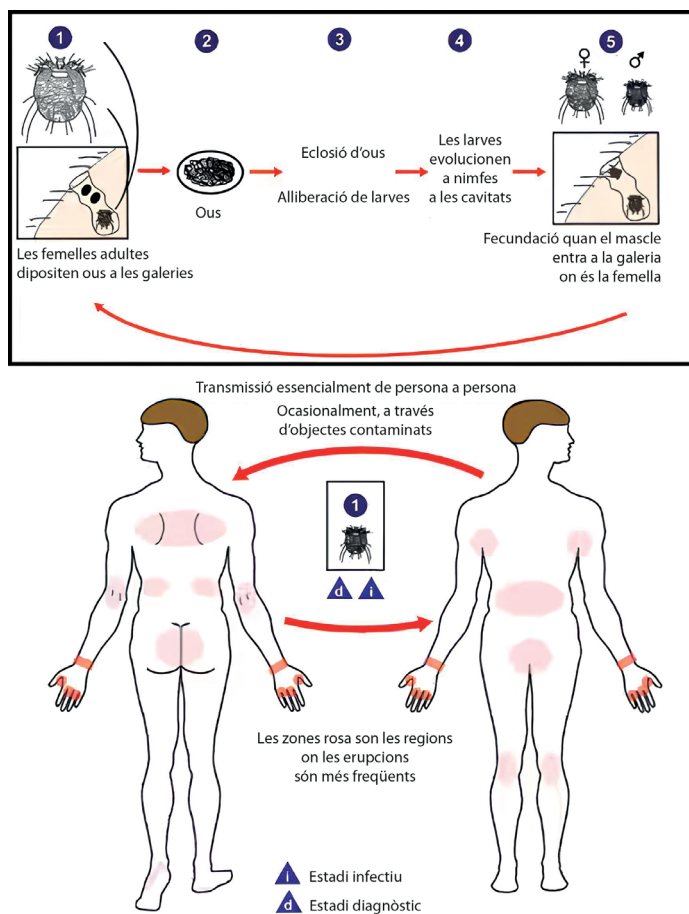


Figura 146. Cicle biològic de *S. scabiei* (CDC).

MICOLOGIA

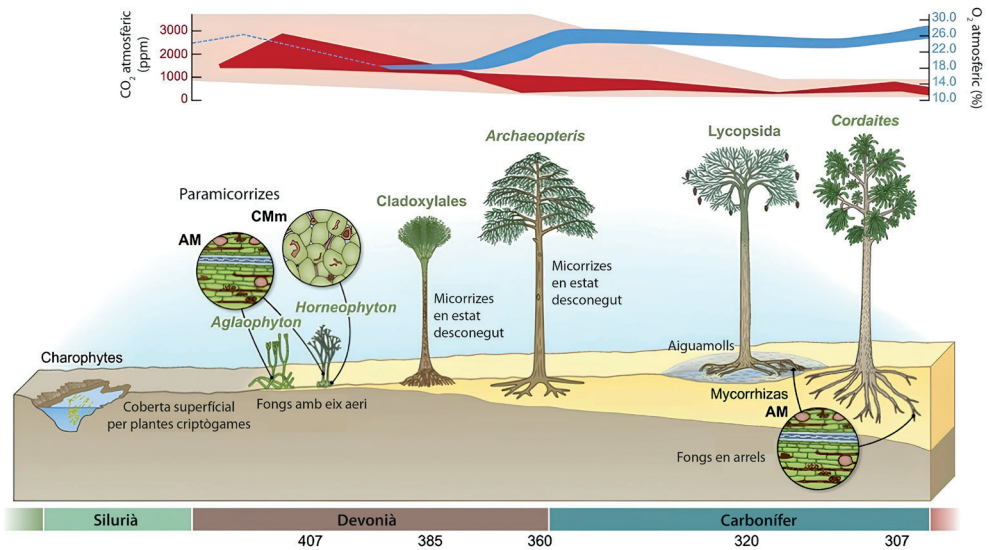


Figura 147. Evolució de la simbiosi de les micorrizes durant el paleozoic, des de les primeres plantes fins als arbres (Strullu-Derrien, 2008).

26

Característiques generals del fongs

26.1. INTRODUCCIÓ

Seguint el fil de Thomas Cavalier-Smith, ens traslladem a fa uns 900 Ga, quan s'esdevé el **primer gran fenomen mutualista** de la Terra: la generació de la **cèl·lula eucariota**.

Aquesta forma de protozou flagel·lat, l'**excavat**, evoluciona posteriorment envers els sarcomastigots, que alhora es diversifica posteriorment en les **cèl·lules animals** i els **fongs**. Per un altre cantó, l'excavat protagonitzarà el **segon gran fenomen mutualista**, en fagocitar un cianobacteri, que posteriorment esdevindrà un cloroplast: es genera, doncs, la **cèl·lula vegetal**.

Aquestes primeres cèl·lules, unicel·lulars, finalment es comencen a organitzar en formes pluricel·lulars. Comencen les cèl·lules vegetals en forma d'**algues**, en medi líquid, fins que finalment, fa uns 400 Ga, comencen a conquerir el medi terrestre, on es produeix precisament el **tercer gran fenomen mutualista**, que és la formació de les **micorrizes** (figures 147 i 148).

Hi ha mostres fòssils que demostren aquest fenomen, en forma d'un arbust, com *Homeophyton*, que té unes arrels que s'ancoren mínimament al sòl, i hi ha aquesta associació amb els fongs: la micorriza. L'evolució d'aquest arbust va donar lloc posteriorment als boscos de coníferes (fa 300 Ga), de pins (fa 200 Ga) i posteriorment a les flors (fa 150 Ga).

Quina és la característica de la micorriza? Es tracta de la invasió de les arrels dels vegetals per les **hifes** (o filaments) de fongs anomenats «inferiors», els glomeromicots i els mucoromicots, que els permet augmentar la resistència als bacteris patògens, per un cantó, i també els permet ser molt més eficients en la captació de nutrients inorgànics: aigua, amoni, zinc i fosfats. A part, les cèl·lules vegetals aporten molècules de carboni en forma de glucosa als fongs. En tot aquest conjunt també hi ha bacteris, com *Rhizobium*, que ajuden a captar el nitrogen atmosfèric (i que forma part de les rizobiàcies i els alfa proteobacteris, entre els quals es troben patògens coneguts com *Brucella* o *Bartonella*), però això és una altra història.

26.2. LA CÈL·LULA FÚNGICA

Per generar les micorrizes, i poder penetrar la dura paret cel·lular de cel·lulosa de les cèl·lules vegetals, la paret dels fongs conté una capa de **quitina**, molt més dura que la cel·lulosa, que li permet generar hifes entre les cèl·lules vegetals. La quitina és recoberta per **glucans** de tipus β (1,6), que en transformar-se en α (1,3) permeten infil-

trar-se per la **capa de cel·lulosa** (feta a base de glucans β (1,4)), juntament amb la desacetilació de la mateixa quitina, formant **quitosan**. D'aquesta manera es pot generar una **hifa invasora** dins la cèl·lula vegetal (figura 148).

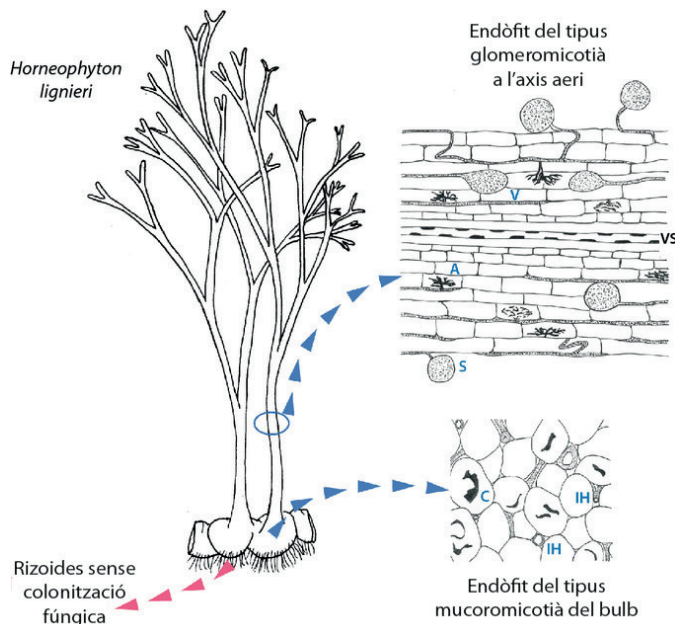


Figura 148. Il·lustració de la colonització fúngica dels glomeromicots (a l'arrel) i dels mucoromicots (a la tija) d'*Horneophyton lignieri*, una planta primerenca extingida, i que va existir a Aberdeen (Escòcia) fa uns 400 Ga. A: micorriza arbuscular; V: vesícula; VS: fil vascular; C: estructura en molla; IH: hifa intercel·lular.

Arribats a aquest punt, cal tenir en compte les relacions estructurals entre el peptidoglican, la quitina i la cel·lulosa:

El **peptidoglican** és una xarxa cristal·lina formada per cadenes de glucosa aminada (*N*-acetilglucosamina o **NAGA**, i àcid *N*-acetilmuràmic o **NAMA**) connectats per un enllaç β -(1,4)-glicosídic. Cada NAMA està unit per una **cadena curta d'aminoàcids** (4-5).

La **quitina** és una xarxa cristal·lina formada per cadenes de **NAGA** connectades per un enllaç β -(1,4)-glicosídic **connectat amb enllaços d'hidrogen** entre els polímers adjacents. També hi ha el **quitosan**, com a conseqüència de la desacetilació de la quitina.

La **cel·lulosa** és una xarxa cristal·lina formada per cadenes de **glucosa (glucans)** connectats per un enllaç β -(1,4)-glicosídic **connectats amb enllaços d'hidrogen** entre els polímers adjacents.

Finalment, la **quitina està embolcallada de glucans** amb enllaços glicosídics (covalents) β (quan els monòmers adjacents són en orientació oposada), com en el cas de la cel·lulosa, tot i que en el cas dels fongs els enllaços són entre molècules de carboni

diferents (1,3 i 1,6). Però també en tenen d' α (quan els monòmers adjacents són en la mateixa orientació), concretament amb enllaços 1,3.

Així doncs, la paret cel·lular es diferencia clarament de la bacteriana perquè genera una capa de glucoses aminades (NAGA): la **quitina**. I s'assembla a la de les plantes perquè s'embolcalla d'una capa de **betaglucan**, tot i que amb enllaços covalents diferents. De fet, el betaglucan representa fins al 50-60 % del pes de la cèl·lula.

La capa de betaglucan se sol embolcallar d'una capa de **mannà**, que és un polímer de mannos. La **mannosa** és un monosacàrid que es diferencia de la glucosa per ser un epímer en C2. I entremig s'hi entrellacen **glicoproteïnes** (figura 149).

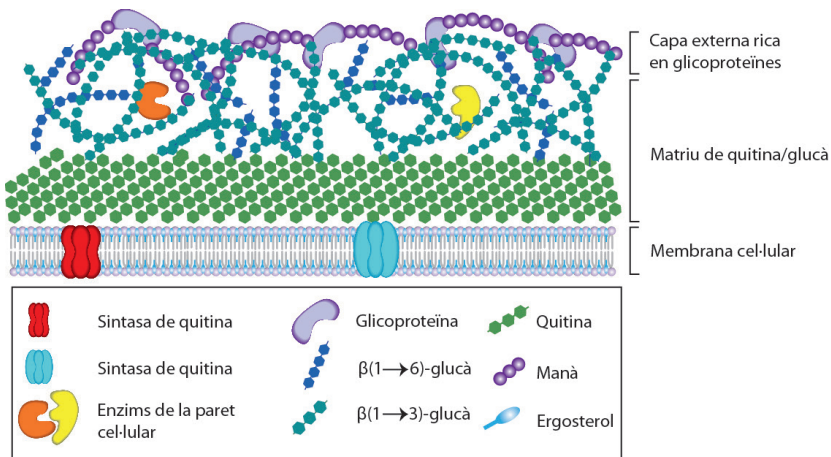


Figura 149. Esquema de la paret cel·lular dels fongs (Slavin, 2017).

Finalment, una de les característiques que acostava l'estructura dels fongs a la dels animals és la presència de molècules d'**ergosterol a la membrana plasmàtica**, fet que li dona rigidesa. L'ergosterol és una molècula molt similar al colesterol.

L'altra característica típicament eucariota és que els fongs tenen **cicles de reproducció** sexuals i asexuals.

26.3. ELS FONGS NO SÓN PATÒGENS HABITUALS DELS HUMANS, PERÒ PODEN FER SAPRONOSI

Repasat el seu origen, sembla clarament que la subsistència dels fongs no es basa precisament a obtenir recursos a partir dels humans. De fet, la massa vegetal és immensa, comparada amb la humana, i certament l'objectiu dels centenars de milers d'espècies de fongs no és el de colonitzar els humans. De fet, on es troben més és al sòl, les plantes, a l'aigua i finalment als animals, respectivament. La font, doncs, és clara: majoritàriament sapronosi.

De fet, les nostres superfícies estan colonitzades per fongs. A la pell *Malassezia* és un fong pràcticament indiscutible, si exclouem la planta del peu, on *Aspergillus* hi predomina. La cavitat oral és on hi ha més varietat i *Candida* predomina al còlon i a la vagina.

De fet, aquests fongs no ens causen malaltia perquè, a part de les barreres mecàniques dels nostres epitelis exteriors, les cèl·lules del sistema innat són capaces de reconèixer les molècules «estranyes» dels fongs, és a dir, la quitina, els betaglicans.

Aquestes cèl·lules basen la seva resposta en la promoció d'una **resposta de tipus Th17**, és a dir, afavorint la secreció d'IL-17 i l'arribada de PMN per fer-hi front. Això és cert en la majoria dels casos, menys en aquells fongs que tenen capacitat de persistència intracel·lular (*Cryptococcus*, *Pneumocystis* i microsporidis). En aquest cas la resposta protectora és de tipus **Th1**, dirigida a activar els macròfags infectats. En definitiva, la major part de les infeccions per fongs es deuen al trencament de barreres per **traumatismes**, disfuncions en el sistema immunitari o en **iatrogènesi** (administració d'antibiòtics d'ampli espectre), i rarament es desenvolupen en subjectes sans, tot i que cal anar molt amb compte amb els dimorfs. Sí que cal tenir en compte les superfícies amb una **temperatura més baixa** i que tenen estructures queratinoses, com **pell, cabells i ungles**. Aquí és on trobarem la major part de símptomes.

26.4. EL CAMÍ ENVERS LA PATOGÈNIA HUMANA

Tal com es pot observar en la figura 150, l'aparició de fongs patògens ha tingut múltiples orígens. Sí que inicialment els microsporidis, com a fongs unicel·lulars, centren la seva evolució envers la patogènia, però posteriorment sorgeixen les terribles **mucormicosis**, de fongs molt propers als que generen micorrizes, també entre els **basiidiomicots**, en què es troba *Malassezia*, habitant habitual de la nostra pell, però que pot causar dermatitis; o *Cryptococcus*, curiosament molt propers filogenèticament amb fongs macroscòpics com els rovellons o els ceps! El grup més abundant és els dels **ascomicots**, en què apareixen fongs com *Pneumocystis*, *Candida*, *Sporothrix* i *Fusarium*; també *Penicillium* i *Aspergillus*; els dimorfs i els dermatòfits.

La seva capacitat patogènica es basa en la seva **grandària**, que els fa difícils de fagocitar i d'eliminar; per la generació de càpsules polisacàrides, i la consegüent dificultat per a la fagocitosi. Igualment cal remarcar la **capacitat de formar hifes o pseudohifes a l'interior dels teixits**, que els permet expansionar-se i dificultar-ne l'eliminació.

Altres mecanismes estan relacionats amb la seva capacitat de **persistir intracel·lularment**, evitant la unió fagolisosoma, o de forçar l'escapament, mitjançant les pseudohifes, o fins i tot de reproduir-se formant les **cèl·lules tità**, en cas de poder forçar una resposta de tipus Th2 (*Cryptococcus*).

Molt interessant és la capacitat de **manipular la microbiota**. És el cas de la relació que té *Candida albicans* amb *Pseudomonas aeruginosa*, en què el bacteri es beneficia formant biofilms, que causen la mort del llevat, i el llevat alhora pot generar farnesol, per evitar que *P. aeruginosa* produeixi un factor de virulència com la piocianina.

Els fongs també generen **metabòlits secundaris** com la gliotoxina, proapoptòtica; la DH-melanina, que evita l'acidificació del fagosoma o la DOPA-melanina, que promou la formació de la càpsula. També poden generar **modulines**, per manipular el sistema immunitari o enzims, per fomentar la transcitosi i poder, per exemple travessar la barrera hematoencefàlica.

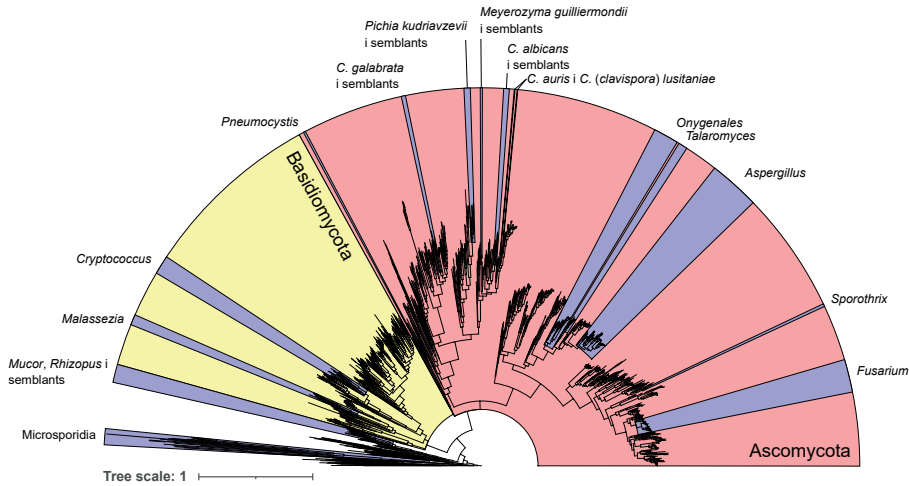


Figura 150. Evolució dels fongs envers la patògenia humana (realitzada per Toni E. Bordoy amb dades de Rokas, 2022).

26.5. LA CLASSIFICACIÓ CLÍNICA

Els fongs patògens els dividim segons característiques fàcils de distingir al laboratori (taula 39).

1. **Unicel·lulars:** aquells fongs que no formen filaments, incloent-hi els llevats.

2. **Fongs filamentosos**

2a. **Sistèmics:** que dividim entre els «superiors» o que fan hifes septades, i «inferiors», si són no septades.

2b. **Dermatòfits:** els que causen infeccions de pell, ungles i cabells.

3. **Dimorfs:** creixen en forma de filament quan estan a temperatura ambient (25-30 °C), i en entrar en contacte amb un hoste de sang calenta es transformen en unicel·lulars (llevats), a 37 °C, i poden exercir la seva capacitat de disseminació en els teixits.

26.6. LA DIAGNOSI

La identificació es pot fer a través de l'observació directa de la mostra, mitjançant la tècnica del **KOH**. Es fa servir habitualment la identificació de dermatòfits en pell, ungles i cabells.

En la major part dels casos es fa servir la inoculació en medi de cultiu. Concretament l'**agar Sabouraud**, amb un pH neutre i amb antibiòtics com cicloheximida, actidiona o cloramfenicol. El creixement se sol fer a temperatura ambient i és molt lent! **Les lectures de cultius es fan setmanalment.** La identificació es fa a partir de l'observació de les hifes amb blau de lactofenol i l'aspecte del miceli aeri.

Taula 39. Classificació clinicodiagnòstica dels fongs.

Unice·lulars	Microsporidis	Microsporidium		Rozel·lomicots
		Nosema		
		Encephalitozoon		
	Pneumocystis jirovecii			Ascomicots
	Llevats	Candida	C. albicans	
			C. no albicans	
Cryptococcus		C. neoformans	Basidiomicots	
		C. gatti		
Filamentosos	Sistèmics	Septats	Aspergillus	Ascomicots
			Fusarium	
		No-septats	Rhizopus	Mucoromicots
			Mucor	
			Absidia	
			Cuninghamella	
	Dermatòfits	Malassezia furfur		Basidiomicots
		Trichophyton		Ascomicots
		Microsporum		
		Epidermophyton		
Dimorfs	Sporothrix schenckii		Ascomicots	
	Histoplasma capsulatum			
	Blastomyces dermatitidis			
	Coccidioides immitis			
	Paracoccidioides brasiliensis			
	Penicillium marneffeii			

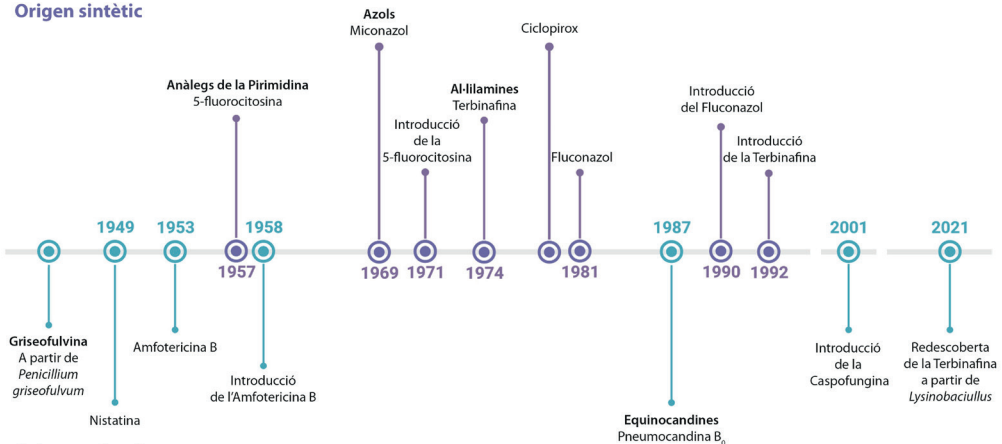
Per determinar fungèmies es pot fer servir la detecció del betaglucan; i en el cas d'aspergil·losi la de galactomannà.

Altres tècniques poden ser la utilització de PCR, tinta xinesa o d'antigen, en el cas de *Cryptococcus* quan el cerquem en l'LCR; o la tinció tricròmica en microsporidis; per a *Pneumocystis*, la millor opció és la PCR.

27 Els antifúngics

Contràriament a l'arsenal de què disposem d'antibacterians, el repertori d'antifúngics és limitat i amb alta toxicitat per a la cèl·lula eucariota, per la similitud d'alguns amb la membrana plasmàtica eucariota. Recordeu que conté **ergosterol** (figura 149), una molècula molt similar al colesterol. La progressió que comença amb el primer macròlid poliènic, la **nistatina** (figura 151), identificat per Elizabeth Lee Hazen i Rachel Fuller Brown (figura 152), obtingut a partir de *Streptomyces noursei*.

Origen sintètic



Origen natural

Figura 151. Desenvolupament dels antifúngics (van Reppelen, 2023).

A partir d'aquí es troben poques famílies més: la 5-fluorocitosina, els **azoles**, les **al·lilamines**, per acabar amb les **equinocandines**.

Aquesta és la «història oficial»! Estrictament, però, el primer antifúngic el descobrí el 1939 l'equip de penicil·lina d'Oxford, a partir del *Penicillium griseofulvum*.

27.1. GRISEOFULVINA

És un antifúngic natural, produït per *P. griseofulvum*. Bloqueja la tubulina interferint en l'acció dels microtúbuls polimeritzats, inhibint la divisió dels fongs.

Es pot administrar per via oral i es concentra en teixits queratinitzats. S'utilitza en *tinea capitis* (si hi ha querion) i onicomicosi.



Figura 152. La química Elizabeth Lee Hazen (1885-1975) i la microbiòloga Rachel Fuller Brown (1898-1980), descobridores i desenvolupadors del primer antifúngic no tòxic, la nistatina (Viquipèdia).

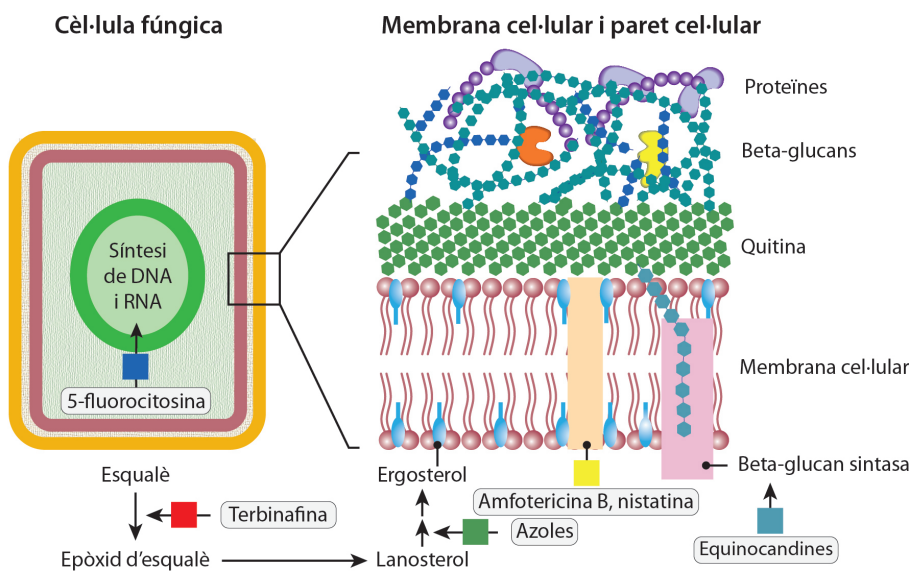


Figura 153. Mecanisme d'acció dels antifúngics.

27.2. ELS POLIENS

Actuen **formant porus** en l'**ergosterol**. Recordeu que és una molècula molt similar al colesterol i que dona rigidesa a la membrana plasmàtica, com en les cèl·lules dels animals. Aquesta similitud fa que sigui molt tòxica. Trobem la **nistatina**, que s'utilitza de forma tòpica, en moltes dermatosis.

L'**amfotericina B** s'utilitza de manera sistèmica, per **via endovenosa**, però té una toxicitat molt alta, sobretot renal. Actualment es pot donar liposomada, cosa que li permet més permeabilitat als teixits. Té l'avantatge que la **resistència és excepcional**. S'utilitza en **micosis greus**, en pacients immunodeprimits, en candidosi no *albicans*; aspergil·losi invasiva, mucormicosi i micosi per dimorfs disseminada.

27.3. FLUCITOSINA (O 5-FLUOROCITOSINA, 5-FC)

Actua **inhibint la síntesi de DNA i RNA**. Es generen resistències ràpidament. S'utilitza associada amb amfotericina B per al tractament de la criptococcosi.

27.4. AZOLES

Actuen inhibint la **síntesi de l'ergosterol**. Bloquegen l'enzim lanosterol 14 α -desmetilasa (Cyp51A). És un grup en creixement a causa del seu ampli espectre d'activitat i efectes adversos reduïts.

27.4.1. Imidazoles

Es donen per via tòpica, per infeccions cutànies de *Candida* o dermatòfits. Tenen molta toxicitat quan s'administren de manera sistèmica. **Clotrimazole, miconazole i ketoconazole** (VO).

27.4.2. Triazoles

Fluconazole. És el triazole més utilitzat en **candidosi** en malalts no neutropènics ni immunodeprimits. Es donen per via endovenosa o oral en infeccions fúngiques sistèmiques. Tenen una bona biodisponibilitat quan s'administren per via oral, i es difonen molt bé per l'LCR: les concentracions de fluconazole són del 70 % de les assolides en plasma. Té un volum de distribució (V_D) baix, s'elimina per via renal. Té bona activitat contra *C. neoformans*. Compte amb les *Candida* no-*albicans*, que poden ser resistents. No tenen activitat contra *Aspergillus*, mucormicosis o *Fusarium*.

Voriconazole. Amplia l'espectre del fluconazole en totes les infeccions per *Candida* i *Aspergillus*. **No té activitat contra la mucormicosis**. Té un V_D alt, es metabolitza al fetge. Els nivells pel que fa a l'LCR representen el 50 % dels plasmàtics. És

d'elecció en l'aspergil·losi invasiva. Es recomana **monitorar els nivells plasmàtics**, perquè té moltes interaccions farmacològiques.

Itraconazole. Té un V_D molt alt, les concentracions en teixits, pus i secrecions bronquials són més elevades que les plasmàtiques. És d'elecció en el tractament de **fongs dimorfs no disseminats**, aspergil·losi invasiva, i dermatomicosi.

Posaconazole. Té un V_D alt, s'utilitza com a profilàctic en pacients molt immuno-deprimits. Actiu contra *Candida*, *Aspergillus* i mucorals.

Isavuconazole. Té un espectre similar al voriconazole, i a més **és actiu contra els mucorals. No cal monitorar nivells plasmàtics**, ja que té menys interaccions farmacològiques.

27.5. AL·LILAMINES. TERBINAFINA I NAFTIFINA

Actuen inhibint la síntesi de l'ergosterol. Bloquegen l'enzim esqualè-monooxygenasa.

S'administra per via oral i tòpica. Tenen un bon volum de distribució i s'acumulen en teixits poc perfosos, com l'estrat corni de la pell i ungles. És tractament d'elecció per a les micosis cutànies causades per **dermatòfits**.

Taula 40. Mecanisme d'acció dels antifúngics.

FAMÍLIA	Mecanisme d'acció	Fàrmacs i utilització
Griseofulvina	Inhibició de la tubulina	Via oral, <i>tinea capitis</i> i <i>barbae</i>
Poliens	Interacció amb ergosterol	Nistatina (tòpica, dermatosi); amfotericina B , micosi sistèmica. Millor liposomada
5-Fluorocitosina	Inhibició de la síntesi d'RNA i DNA	Tt <i>Cryptococcus neoformans</i> combinada amb Amfotericina B i fluconazole
Azoles	Inhibició de l'ergosterol	Tòpics, per dermatosi; orals o EV. Fluconazole (<i>C. albicans</i>), voriconazole (totes candidosi) i aspergil·losi invasiva; itraconazole , en dimòrfiques no disseminades; isavuconazole , mateixa activitat que voriconazole i itraconazole (més segur i car).
Al·lilamines	Interferència en la síntesi d'ergosterol	Terbinafina , tòpica o oral, elecció en dermatòfits
Ciclopirox	Inhibició enzimàtica i reparació de DNA	Tt d'onicomicosi lleu-moderada en ungles de mans i peus en pacients immunocompetents
Equinocandines	Inhibició de la formació de beta-glucà	Caspofungina , EV, 2a elecció en aspergil·losi invasiva o candidiasi sistèmica

27.6. CICLOPIROX

Agent antifúngic sintètic d'ampli espectre introduït al mercat el 1980. Causa inhibició enzimàtica, altera la reparació del DNA i té activitat antiinflamatòria, que se sol administrar per al tractament dèrmic tòpic.

27.7. EQUINOCANDINES

Inhibeixen la síntesi dels betaglucans. Inhibeix l'enzim 1,3-betaglucan-sintasa.

Caspofungina, anidulafungina, micafungina i rezafungina. Són de segona elecció per al tractament d'aspergil·losi invasiva o en candidosi sistèmica en neutropències o immunodeprimits. **No són actives contra *C. neoformans*.**

27.8. ESTUDIS DE SENSIBILITAT

Es fan a través de l'Etest i amb microdilució. Cal tenir en compte la regla mnemotècnica: «**kg**» de «pesat», perquè tant *Candida krusei* com *Candida glabrata* són naturalment resistents al fluconazole.

28

Fongs unicel·lulars

28.1. MICROSPORIDIS

Taxonomia. Fongs unicel·lulars, patògens intracel·lulars. Hi ha descrites unes 800 espècies. Durant molt de temps es van classificar com a protozoous.

Font. Zoonosi (mamífers, ocells, peixos i insectes). **Antroponosi.**

Transmissió. A través de les espores, que poden persistir al medi ambient durant mesos. Es transmeten per ingesta, inhalació, contacte directe amb la conjuntiva, contacte amb animals o persona-persona.

Patogènia (B). Un cop penetra al tracte intestinal es desplega el tub polar que injecta l'esporeplasma infectiu dins la cèl·lula de l'hoste (figura 154). La patogènesi s'ocasiona per la proliferació dins del citosol o del fagosoma de cèl·lules epitelials, típicament de l'intestí, però també en cèl·lules musculars i conjuntiva ocular. També pot generar una infecció sistèmica. Afecta pacients immunodeprimits, típicament en el context de la sida.

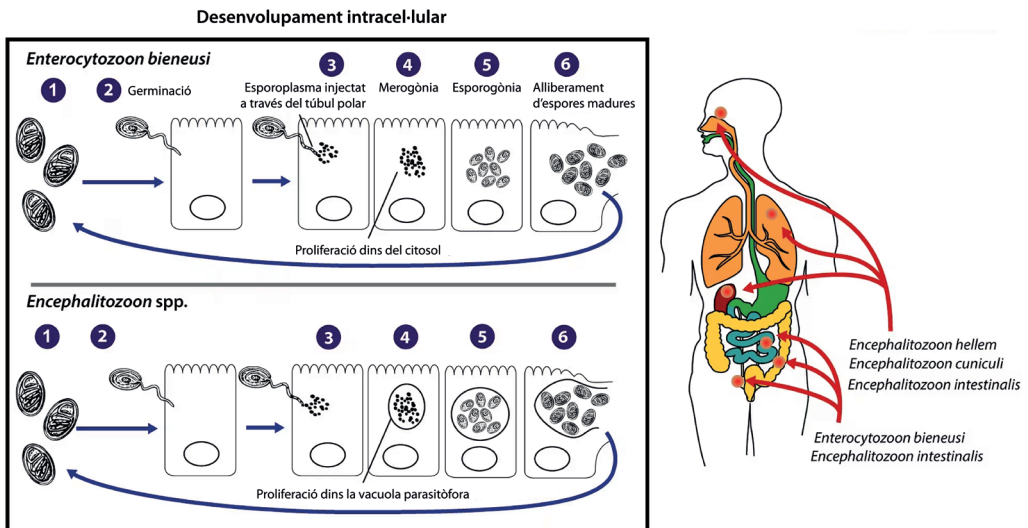


Figura 154. Cicle cel·lular d'Enterocytozoon i Encephalitozoon (CDC, 2022).

Clínica. La **diarrea** en pacients immunodeprimits és la manifestació clínica més habitual, seguida per la **queratoconjuntivitis**, que també pot afectar pacients immunocompetents que utilitzin **lents de contacte**.

Diagnosi. Microscòpia. Tinció de les femtes amb el mètode tricròmic; actualment el més utilitzat és el cromòtrop 2R, que tenyeix les espores i la seva paret d'un vermell brillant. També es pot utilitzar una **PCR**.

Tractament. Curiosament es tracten amb un antihelmíntic: l'**albendazole**.

Incidència. Mundial. La incidència ha davallat substancialment en els pacients amb sida, amb l'ús dels antiretrovírics.

28.2. *PNEUMOCYSTIS JIROVECHII*

Taxonomia. Fongs unicel·lulars de la divisió **ascomicots**. La seva membrana basal **no té ergosterol**, i la paret **tampoc té quitina**. El seu nom ve de *pneumo*, pel parasitisme del pulmó, i *cystis*, per la seva morfologia en forma de cist. Durant molt de temps es va classificar com a protozou.

Font. Antroponosi. Hi ha altres espècies, que són paràsits d'altres animals: *P. carinii* i *P. wakafieldiae* (rates). *P. murina* (ratolins) i *P. oryctolagi* (conills).

Transmissió. Aerosols de malalts amb pneumònia, infants amb infecció o pacients colonitzats (amb MPOC, professionals sanitaris en contacte amb casos, dones embarassades i pacients de més de 65 anys. Prevenció: aïllament del malalt i infectats. Quimioprofilaxi amb **cotrimoxazole** en pacients amb **sida (CD4 < 200 cel./mL)**, que probablement **caldria estendre a altres grups d'immunodeprimits no-VIH, especialment els que reben tractament amb corticoesteroides**.

Patogènia (B). Els trofozoïts inhalats s'adhereixen a les cèl·lules epitelials dels al·vèols (pneumòcits tipus I), on es multipliquen. És molt important saber que **el β -D-glucan només és present a la paret dels cists, no als trofozoïts!** Quan ho fan de manera sexuada es generen els **cists**, o esporozoïts tardans, amb vuit nuclis, que s'embolcallen de β -(1,3)-glucan, fet que activa la fagocitosi dels macròfags alveolars, que es transformen en tipus M2, i que per tant en permeten la multiplicació (figura 155).

Clínica. Febre, tos, dispnea i tos no productiva durant setmanes (sida) o durant dies (en altres pacients amb immunodepressió cel·lular).

Diagnosi. Placa de tòrax: infiltrats perihilars bilaterals i difusos. Es pot sospitar quan hi ha **nivells alts de β -D-glucan** al sèrum. El mètode de detecció més sensible és la **PCR** a partir d'espüt. Es pot detectar també per microscòpia, amb tinció de Giemsa.

Tractament. Es tracta amb **cotrimoxazole**. Hi pot haver resistències. Sovint cal afegir corticoesteroides en pacients amb hipòxia ($pO_2 < 70$ mm). És molt curiós que els antifúngics no hi tinguin cap mena d'activitat. Això és perquè a la seva membrana plasmàtica **tenen colesterol, no ergosterol!**

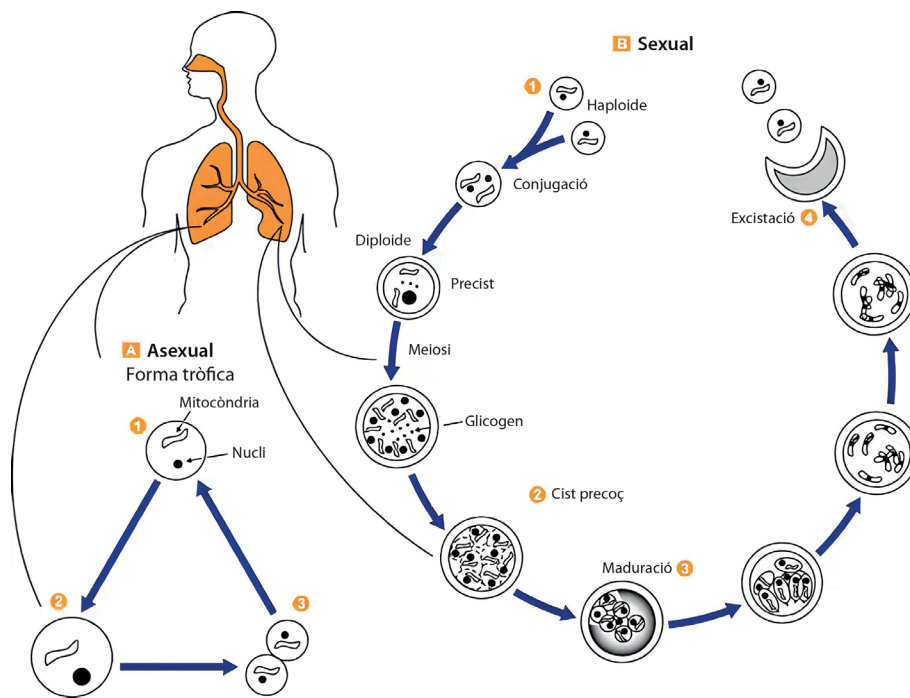


Figura 155. Cicle cel·lular de *P. jirovecii* (CDC).

Incidència. Mundial. La pneumònia per *Pneumocystis* és la malaltia definitiva de sida més freqüent en els països desenvolupats, amb una incidència de 400.000 casos i uns 50.000 morts.

28.3. *CRYPTOCOCCUS*

Taxonomia. Fongs unicel·lulars de la divisió **basidiomicots**. *Cryptococcus* vol dir ‘esfera oculta’. L’espècie més important és *C. neoformans*. La infecció per *C. gatti* és més rara i afecta zones subtropicals, i s’associa amb el contacte amb arbres (els eucaliptus).

Font. Zoonosi (ocells, especialment coloms), **sapronosi** (arbres, sobretot eucaliptus).

Transmissió. Inhalació d’espores o llevats deshidratats de materials vegetals o sòl i de femtes de coloms.

Patogènia (B). Té diversos mecanismes patogènics. La **càpsula**, feta de glucuronoxilomannà, sol activar les cèl·lules dendrítiques per estimular una resposta de tipus Th1, que permetrà l’activació dels macròfags que infecten, i se’n generarà la destrucció. Però també es poden reprogramar i afavorir una resposta Th2, que permetrà que es multipliquin i es generin les cèl·lules tità, que per la seva grandària fan que siguin difi-

cils de destruir i s'expulsin, i això farà que es dissemini la infecció. Aquest mecanisme li pot facilitar travessar la barrera hematoencefàlica a través de macròfags infectats (mecanisme de cavall de Troia), tot i que també ho pot fer a través de les unions hermètiques entre cèl·lules endotelials.

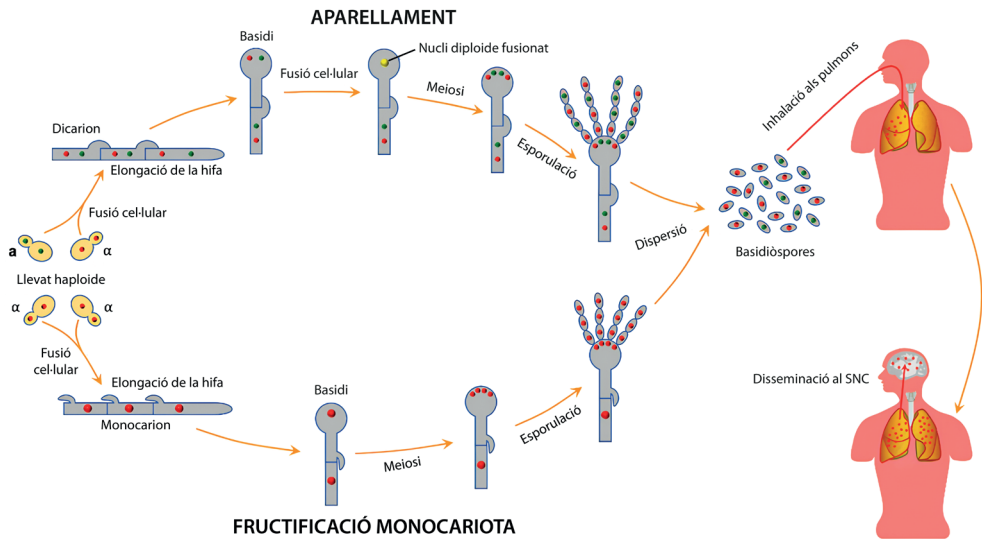


Figura 156. Cicles sexual i asexual de *C. neoformans* (Li, 2020).

Tenen un cicle cel·lular (figura 156) molt similar al dels rovellons, quant al cicle de reproducció sexual, però simplificat!

Clínica. La criptococcosi és una **malaltia oportunista determinant de sida** ($CD4 < 180 \text{ cel./mL}$). Dins dels pacients de risc s'inclouen els que tenen limfomes, tractaments perllongats amb corticoides o trasplantats d'òrgans sòlids. Provoca pneumònia o meningitis i pot afectar pell, ossos o vísceres. *C. gatti* pot afectar pacients immunocompetents.

Diagnosi. Cultiu en placa de Sabouraud. **Microscòpia:** en LCR, tinció amb tinta xinesa per posar de manifest la càpsula. També es pot utilitzar un mètode d'aglutinació per detectar antígens o PCR.

Tractament. Amfotericina B + 5-flucitosina + fluconazole (1 setmana) + fluconazole (8 setmanes).

Incidència. Hi ha uns 220.000 casos d'infecció a l'any, que causen 180.000 morts.

28.4. CANDIDA

Taxonomia. Fongs unicel·lulars de la divisió **ascomicots**. Es divideixen en *C. albicans* i *C. no-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*).

Font. **Antroponosi**, forma part de la microbiota orofaríngia, gastrointestinal i vaginal.

Transmissió. Contacte interpersonal, a través de fòmits (com ara maneguts de prendre la tensió). Inoculació per catèter venós central (especialment *C. parapsilosis*) o per nutrició parenteral (especialment *C. glabrata*).

Patògenia (B). Té la capacitat de provocar l'expulsió dels macròfags que l'han fagocitat o escapar-se mitjançant la formació de pseudohifes (*C. albicans*). Mitjançant la secreció de farnesol pot condicionar la formació de biofilms en bacteris integrants de la microbiota acompanyant, com *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *Staphylococcus aureus*. Igualment les *Candida* també poden formar biofilms, un aspecte important sobretot en infeccions de catèters i de pròtesis (dentials però també articulars).

Clínica

Candidosi vaginal. La majoria de vaginitis fúngiques són causades per *C. albicans*, que colonitza el 15-20 % de les dones no embarassades i el 20-40 % de les embarassades. Factors de risc: ús d'antibiòtics d'ampli espectre o corticoides, immunodeficiència o dispositius intrauterins, diabetis.

Infecció urinària. Especialment en pacients **sondats**.

Candidosi renal. Es dissemina per via hematògena amb focus gastrointestinal.

Infeccions cutànies (en plecs humits) o bucal (muguet), sobretot a causa d'un tractament antibiòtic d'ampli espectre.

Candidosi invasiva. Sistèmica, en pacients hospitalitzats i immunodeprimits. Afavorida per l'ús de **catèters** endovenosos centrals amb nutrició parenteral (especialment amb *C. parapsilosis*) o cirurgia. *C. tropicalis* s'associa amb la infecció en pacients **neutropènics** (taula 41).

Taula 41. Factors de risc per patir una candidèmia segons Champion et al., 2015.

Malaltia crítica, amb risc particular entre pacients amb estada prolongada a l'UCI
Cirurgia abdominal, amb risc particular entre pacients amb fuites anastomòtiques o que han tingut laparotomies repetides
Pancreatitis necrosant aguda
Malaltia hematològica maligna
Trasplantament d'òrgan sòlid
Tumors d'òrgan sòlid
Nounats, especialment aquells amb baix pes en néixer i prematurs
Ús d'antibiòtics d'ampli espectre
Presència de catèter vascular central, nutrició parenteral total
Hemodiàlisi
Ús de glucocorticoides o quimioteràpia per al càncer
Colonització per <i>Candida</i> , especialment si és multifocal (índex de colonització > 0,5 o índex de colonització corregit > 0,4)

Diagnosi

Vaginitis. Presència de símptomes i de pseudohifes o micelis en preparat fresc amb KOH i cultiu. **Cultiu:** medi Sabouraud, on forma colònies de llevats. Es poden utilitzar medis cromògens, per distingir entre *C. albicans* i no-*albicans*.

Candidèmies. Hemocultiu. També pot ajudar la determinació de **betaglucan en sèrum**, amb un bon valor predictiu negatiu.

Tractament. **Nistatina tòpica** o **fluconazole**. En cas d'infecció greu es pot administrar **amfotericina B**. Cal tenir en compte que es poden generar soques multiresistents, especialment en el cas de *C. auris*, protagonista de diferents brots hospitalaris. Cal tenir en compte la regla mnemotècnica «**kg**» de «pesat» perquè tant *C. krusei* com *C. glabrata* són naturalment resistent al fluconazole, i cal tenir present l'increment de resistències al fluconazole en *C. parapsilosis*.

Incidència. Mundial. Hi ha un increment de la incidència d'infeccions per *C. no-albicans* (figura 157).

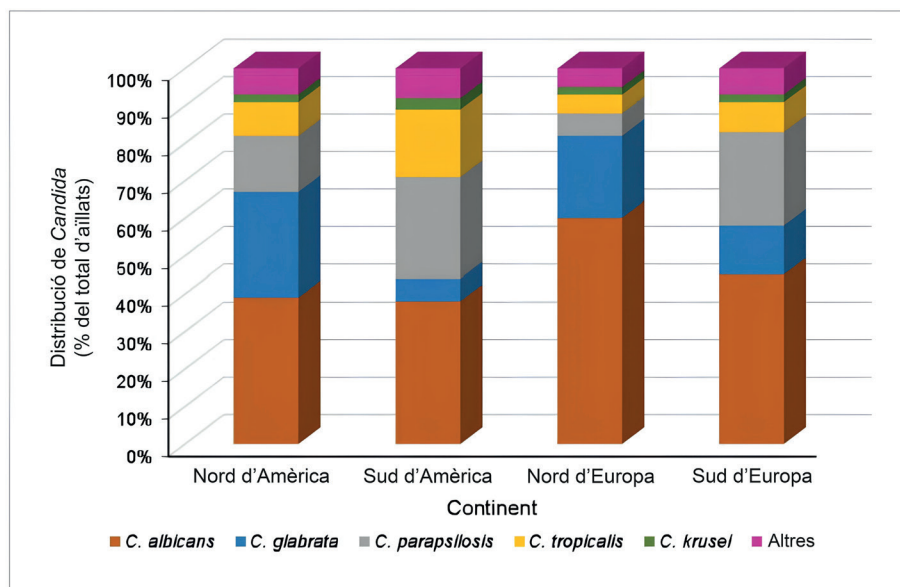


Figura 157. Distribució geogràfica de les diferents espècies de *Candida* (Parslow, 2022).

29

Fongs filamentosos sistèmics

Incloem els fongs que es caracteritzen per formar un **miceli aeri** quan es cultiven a temperatura ambient en agar Sabouraud i que tenen capacitat per envair teixits profunds i disseminar-se sistèmicament.

29.1. FONGS FILAMENTOSOS NO SEPTATS: MUCORALS

Taxonomia. Pertanyen a la divisió dels **mucoromicots**, en particular a la classe dels **mucorals**. Anteriorment s'anomenaven **zigomicets**, del grec *zygos*, o 'equilibri', entre els dos gàmetes que es fusionen per a la reproducció sexual. S'hi inclouen *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* i *Cunninghamella*. Es caracteritzen per tenir hifes no septades.

Font. Sapronosi, sòl, productes vegetals en descomposició o femta d'origen animal.

Transmissió. A través de les espores dispersades per l'aire, via inhalació o ingesta d'aliments contaminats.

Prevenció. Control de la malaltia de base. Utilització de mascareta per evitar la inhalació i control dels aliments.

Patògenia (B). Genera infeccions en **immunodeprimits**, sobretot en **neutropènics**. Les espores tenen capacitat per adherir-se a les cèl·lules epitelials de l'arbre respiratori, i generen quimiocines per atraure els PMN, que formen NET localment per destruir-les. Posteriorment es genera una resposta immunitària que combina les respostes Th1 i Th17. La **manca o malfunció dels PMN** evita la destrucció de les espores, que generen les hifes. Sol afectar pacients amb **malaltia hemàtica maligna** i en pacients **diabètics descompensats**, especialment quan hi ha cetoacidosi; trasplantats amb tractament immunosupressor i pacients amb **dosis altes de glucocorticoides**.

Clínica. Hi ha cinc formes clíniques de mucormicosi:

1. **Mucormicosi rinoorbitocerebral** (39-35 % en trasplantats). La clínica és de sinusitis aguda que no respon a antibiòtics. S'expandeix per contigüïtat a vasos i nervis, i afecta els ossos. Genera zones necròtiques en paladar i mucosa nasal. Finalment afecta l'òrbita ocular, passa a meninges i cervell. La simptomatologia inclou cefalea, dolor retroorbitari, oftalmoplegia, exoftàlmia, disminució del nivell de consciència, coma i èxitus.

2. **Mucormicosi pulmonar** (24-26 % en trasplantats). Poques vegades es diagnostica en vida. Genera necrosi amb invasió vascular i bronquial, afectació pleural i mediastínica.

3. Menys freqüents són les formes cutània (19-17 % en trasplantats), gastrointestinal (10 %) i disseminada (8-12 % en trasplantats).

Diagnosi. Cultiu en medi Sabouraud i identificació.

Tractament. Sense tractament quasi **sempre** és fatal. **Amfotericina B liposomada** és la primera opció, però no obstant això és menys efectiva contra *Cunninghamella* i *Rhizopus*.

Incidència. Mundial. Després de l'aspergil·losi i la candidosi, és la tercera malaltia fúngica més important en **pacients hematològics** (figura 158).



Figura 158. Aspecte d'un pacient afectat per una mucormicosi rinoorbitocerebral (Viquipèdia. Ran Yuping et al., 2016).

29.2. FONGS FILAMENTOSOS SEPTATS

29.2.1. *Aspergillus*

Taxonomia. Fong filamentós de la divisió **ascomicots** i de la classe **euromicets**. Dins d'aquest gènere s'inclouen unes 600 espècies. *A. fumigatus* causa el 90 % de les infeccions.

Font. Sapronosi al sòl, productes vegetals en descomposició o femta d'origen animal.

Transmissió. A través de les espores dispersades per l'aire, via inhalació o ingesta d'aliments contaminats.

Prevenió. Control de la malaltia de base. Utilització de mascareta per evitar la inhalació i control dels aliments.

Patogènia (C). Recordeu que genera un mecanisme patogènic sobretot en el context d'immunosupressió, moltes vegades en el context d'administració de **corticoides** i

neutropènia, en què s'accelera el procés de formació d'hifes i de destrucció del teixit. Cal tenir en compte també el paper de la infecció pel **virus influença** en pacients amb més de 65 anys.

Clínica. Depèn de l'estat primer del pacient (figura 159). Si no té cap malaltia de base, les espores inhalades són destruïdes. En cas que es tracti d'un pacient immunodeprimat, ja sigui amb neutropènia, tractament amb corticosteroides o quimioteràpia antineoplàstica, es pot desencadenar:

Aspergil·losi pulmonar invasiva (API). És extremament mortal! Es desenvolupa en pacients immunocompromesos. Hi ha germinació i creixement d'hifes amb capacitat invasiva dels teixits i de disseminació sistèmica.

Aspergil·losi pulmonar crònica (APC). En pacients amb una immunodepressió lleu. Hi ha creixement de les hifes local. Sovint hi ha altres patògens. Els conidis són reconeguts pels macròfags però no pels neutròfils.

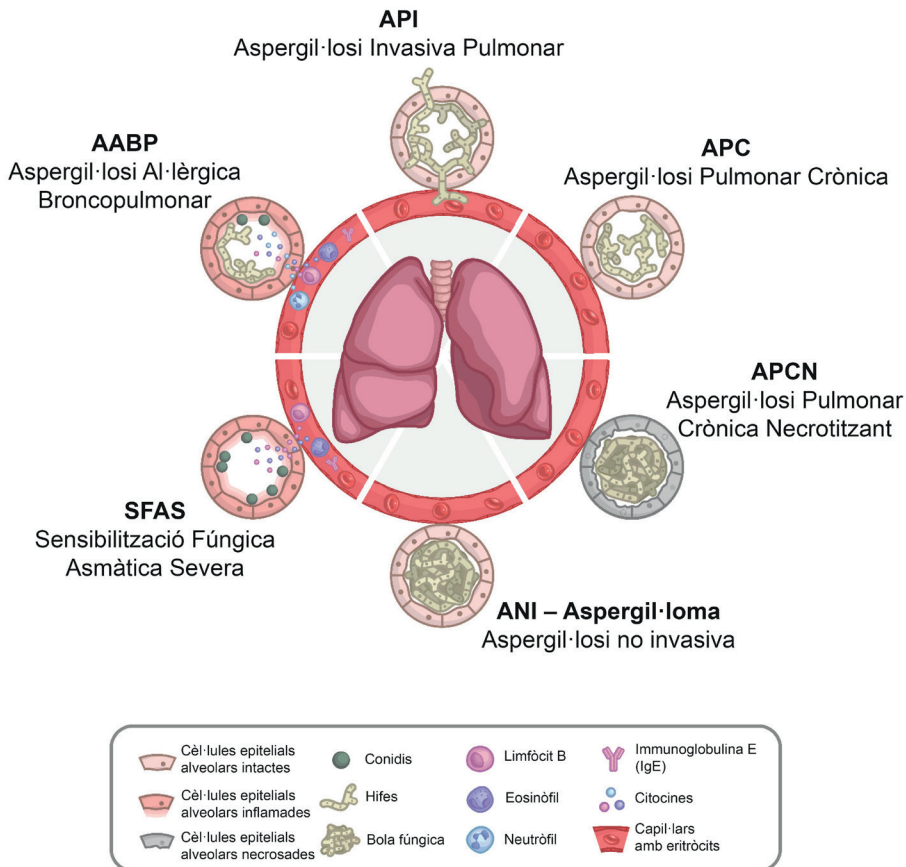


Figura 159. Espectre clínic de l'aspergil·losi (Verbarg, 2022).

Aspergil·losi pulmonar crònica necrosant (APCN). En pacients amb una immunodepressió lleu. Hi ha una colonització del teixit i un creixement com a aspergil·loma, que causa necrosi als teixits del voltant.

Aspergil·losi no invasiva o aspergil·loma (ANI). Pacients amb una malaltia pulmonar prèvia, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), fibrosi quística (FQ) o tuberculosi, amb o sense immunodepressió lleu. Els conidis són eliminats pels macròfags.

Sensibilització fúngica asmàtica severa (SFAS). Afecta pacients amb asma sense control o severa. Tenen IgE positives (400-1.000 UI/mL), no hi ha evidència radiològica i la reacció al·lèrgica s'associa als eosinòfils.

Aspergil·losi al·lèrgica broncopulmonar (AABP). Afecta pacients amb asma o amb immunodepressió. Hi ha infecció pulmonar, creixement d'hifes i infiltració amb eosinòfils i neutròfils, i es genera una reacció al·lèrgica. Hi ha resposta Th2 amb nivells alts d'IgE (>1.000 UI/mL) i una resposta elevada d'IgG. Dintre d'aquest grup s'inclouria el que s'anomena «pulmó del granger».

Micetomes a les extremitats, després d'un traumatisme o ferida.

Diagnosi. Com que hi ha espores d'*Aspergillus* per tot arreu, l'aïllament a partir d'una mostra no és suficient. Cal valorar l'estat immunitari del pacient, la clínica i la radiologia. Recentment s'ha demostrat que patir una grip pot afavorir l'adquisició d'una aspergil·losi invasiva. La detecció de l'antigen **galactomannà en sèrum** pot orientar envers una **aspergil·losi pulmonar invasiva (API)**, però només en el context d'una neutropènia, en què la sensibilitat és més alta (90 %). També hi pot haver falsos positius, en pacients tractats amb piperacil·lina-tazobactam o amoxicil·lina-clavulànic. La **sensibilitat de la detecció del galactomannà en el BAL és més alta** que en el sèrum (85 enfront de 47 %), tot i que es poden produir també falsos positius en pacients amb malalties de base. El galactomannà es pot fer servir també per valorar l'evolució del tractament (baixen els valors).

La detecció de **β -D-glucan** en plasma és més sensible, tot i que no pot distingir el tipus de fong.

També pot ajudar la detecció d'**hifes en teixits** obtinguts per cirurgia, o biòpsies, tot i que no ens dirà el gènere. En aquest cas cal fer una PCR.

Tractament. El tractament d'elecció de l'aspergil·losi pulmonar invasiva és el **vori-conazole**, i l'amfotericina B pot ser una bona alternativa.

Incidència. Mundial. És la primera causa de micosi invasiva en pacients amb malaltia hematològica maligna a Europa.

29.2.2. *Fusarium*

Taxonomia. *Fusarium* és un gènere de fongs filamentosos àmpliament distribuïts al sòl i associats amb plantes. Pertanyen a la divisió **ascomicots** i a la classe **sordariomycets**.

Font. **Sapronosi** al sòl, productes vegetals en descomposició de distribució cosmopolita i patògens facultatius de plantes. Es troben habitualment al sòl i sobre les plantes.

Transmissió. A través de les espores dispersades per l'aire, via inhalació o ingesta d'aliments contaminats.

Prevenció. Les mesures preventives contra les infeccions per *Fusarium* inclouen controlar l'exposició ambiental, especialment en persones immunodeprimides. S'ha implicat el sistema d'aigua dels hospitals com a font d'infecció, per la qual cosa és crucial mantenir nets aquests sistemes.

Patogènia (B). Les espècies de *Fusarium* produeixen nombrosos metabòlits secundaris tòxics, incloent-hi micotoxines, que poden provocar malalties en humans. Aquests fongs poden causar infeccions localitzades o disseminades, especialment en persones amb el sistema immunitari compromès. Sovint no se'n coneix el punt d'entrada, però la inhalació de conidis aerotransportats és una via comuna de transmissió.

Clínica. Les infeccions per *Fusarium* poden manifestar-se com:

Fusariosi superficial. Inclou onicomicosi (infeccions a les ungles) i queratitis (infeccions de la còrnia), sovint en individus amb petits traumatismes o que utilitzen lents de contacte.

Fusariosi cutània localitzada. Es presenta com lesions cutànies, habitualment en persones immunocompetents o amb una immunosupressió lleu.

Fusariosi disseminada. Afecta pacients immunodeprimits i pot implicar múltiples òrgans com els pulmons i el cervell, i provoca símptomes sistèmics.

Diagnosi

Infeccions superficials. Es diagnostiquen mitjançant exploració clínica i cultiu de mostres d'ungla o raspats corneals.

Infeccions disseminades. Requereixen hemocultius, proves d'imatge i, si cal, biòpsia dels teixits afectats.

La detecció de **β -D-glucan en plasma** és molt útil, ja que és molt sensible i pot augmentar abans que hi hagi símptomes clínics o un hemocultiu positiu. El problema és la manca d'especificitat, ja que altres infeccions fúngiques també poden donar un resultat positiu. Tècniques moleculars com la **PCR** poden ajudar a identificar espècies de *Fusarium*.

Tractament

1. Teràpia antifúngica:

Amfotericina B. Utilitzada en infeccions greus; es prefereixen les formulacions lipídiques per la seva toxicitat menor.

Voriconazole. Eficaz tant per a infeccions superficials com sistèmiques.

Posaconazole. Utilitzat com a teràpia de rescat en casos resistents.

2. Intervenció quirúrgica:

Pot ser necessària en casos de queratitis o infeccions localitzades per extirpar el teixit infectat.

3. Suport immunitari:

Millorar la resposta immunitària és fonamental, especialment en infeccions disseminades, ja sigui reduint la teràpia immunosupressora o mitjançant l'ús de factor estimulant de colònies de granulòcits (G-CSF).

Incidència. Les infeccions per *Fusarium* són relativament poc freqüents, però la seva incidència ha augmentat entre pacients immunodeprimits, com ara aquells amb càncers hemàtics o receptors de trasplantaments d'òrgans. La incidència de la fusariosi pot ser significativa entre els receptors de trasplantament al·logen de cèl·lules mare hematopoètiques.

30

Fongs filamentosos. Dermatòfits

Incloem aquells fongs que es caracteritzen per formar un **miceli aeri** quan es cultiven a temperatura ambient en agar Sabouraud i que només ocasionen infeccions **superficials** en pell, cabell i ungles

30.1. *MALASSEZIA*

Taxonomia. Fong filamentós de la divisió **basidiomicots** i de la classe **malasseziomicets**. Fou identificat inicialment per Louis-Charles Malassez el 1874. Posteriorment el dermatòleg i micòleg Raymond Sabouraud, el 1904, va identificar dues morfologies, una de levuriforme i una altra en forma de miceli. D'aquesta manera es va crear el gènere *Pityrosporum* per a la primera i es va mantenir el nom de *M. furfur* per a la segona. Posteriorment, Castellani i Chalmers van definir la forma oval com *P. ovale* i el 1951 Gordon va anomenar *P. orbiculare* els llevats esfèrics presents a la pell, amb o sense lesions. Posteriorment, el 1986 es va confirmar la inestabilitat del fong, i que *M. furfur* descrivia la fase miceliana i *P. ovale* i *P. orbiculare* n'eren les formes levuriformes. Des de llavors s'anomena *Malassezia* qualsevol forma del fong.

Font. **Antroponosi**, forma part de la microbiota habitual de la pell.

Transmissió. No es considera contagiosa.

Patogènia (B). Es desenvolupa en determinades condicions de temperatura, sudoració i humitat. Metabolitza els lípids secretats per les glàndules sebàcies. Quan es desenvolupa massa ràpid genera el seu estadi micelià, afecta la renovació natural de les cèl·lules, genera pruija i dona lloc a la **caspa**. El sobrecreixement a la pell pot filtrar els rajos del sol i els metabòlits generats pel fong inhibeixen la funció del melanòcit.

Clínica. És la causa més comuna de la formació de **caspa**. I pot ocasionar la **pitiriasi versicolor**, amb una hiperqueratosi que evita la pigmentació de la pell i forma clapes.

Diagnosi. Observació directa de les lesions, que són **fluorescents sota la llum ultravioleta** (amb la làmpada de Wood). Observació microscòpica directa posterior al tractament amb KOH o cultiu (figura 160).

Tractament. Derivats azòlics per via tòpica, o sulfur de seleni.

Incidència. Mundial. Es veu incrementada amb la humitat (hiperhidrosi), calor, cosmètics, factors hereditaris, hormones sexuals o desnutrició.

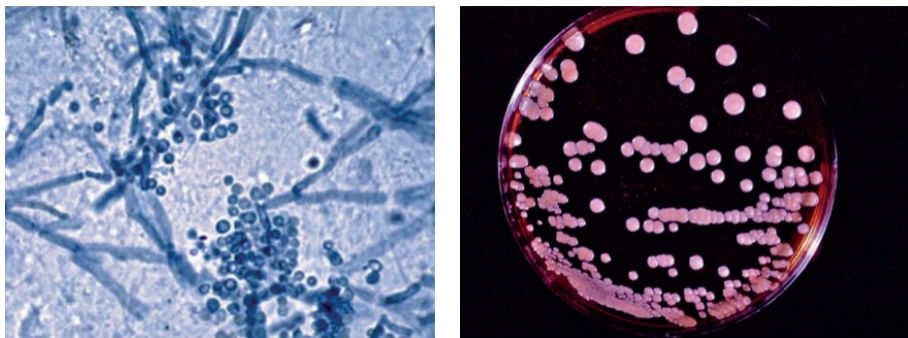


Figura 160. Aspecte microscòpic de mostra directa (en «salsitxes i mandonguilles»), i aspecte del cultiu de *Malassezia* (University of Adelaide, 2022).

30.2. *TRICHOPHYTON, MICROSPORUM, EPIDERMOPHYTON*

Taxonomia. Fongs filamentosos de la divisió **ascomicots** i de la classe **eurotiomicets**.

Font. **Antroponosi** (*T. interdigitale*, *T. rubrum* i *E. floccosum*), **zoonosi** (*M. canis* i *T. mentagrophytes*, que són hosts naturals de gossos, gats i conills) i **sapronosi** (*M. gypseum* i *M. fulvum*).

Transmissió. La *tinea pedis* es pot transmetre per contacte amb escames infectades en dutxes, piscines o també a través dels vestits. Una altra via de transmissió és per contacte amb animals domèstics.

Patogènia (B). Factors. Arthroconidi (espores asexuals), enzims (queratinasa, proteasa, lipasa) i mannan de la paret cel·lular dels fongs (figures 149 i 161).

Adhesió

L'arthroconidi s'adhereix a la superfície del teixit. *T. rubrum* s'adhereix a les cèl·lules epitelials mitjançant les adhesions específiques dels carbohidrats, que s'expressen a la superfície de les espores. S'han observat projeccions fibril·lars en *T. mentagrophytes* durant la fase d'adherència. A la superfície de la pell, fibril·les llargues i escasses (primes) connecten els arthroconidis fúngics amb els queratinòcits.

Aleshores, l'arthroconidi germina en hifa, i l'hifa entra a l'estrat corni (la capa més externa de l'epidermis). En la patogènesi de les dermatofitosis la interacció inicial entre l'arthroconidi i l'estrat corni es produeix 3-4 h després del contacte.

Penetració

Després de l'adhesió, els dermatòfits necessiten obtenir els nutrients per a la seva supervivència. Per utilitzar els nutrients, les proteïnes, el midó, la cel·lulosa i els lípids es degraden en compostos més petits. Aleshores, els dermatòfits segreguen diversos enzims com proteases, lipases, elastases, collagenases, fosfatases i esterases per degradar els compostos complexos en simples. Les queratinases degraden la queratina present als teixits hoste en oligopèptids o aminoàcids. Els enzims proteolítics degraden les proteïnes de la pell. Ajuda a la penetració de l'estrat corni.

Supressió de la resposta immunitària

Els dermatòfits tenen mannan, que suprimeix la resposta inflamatòria. També inhibeix la proliferació dels queratinòcits, la qual cosa permet establir la infecció persistent.

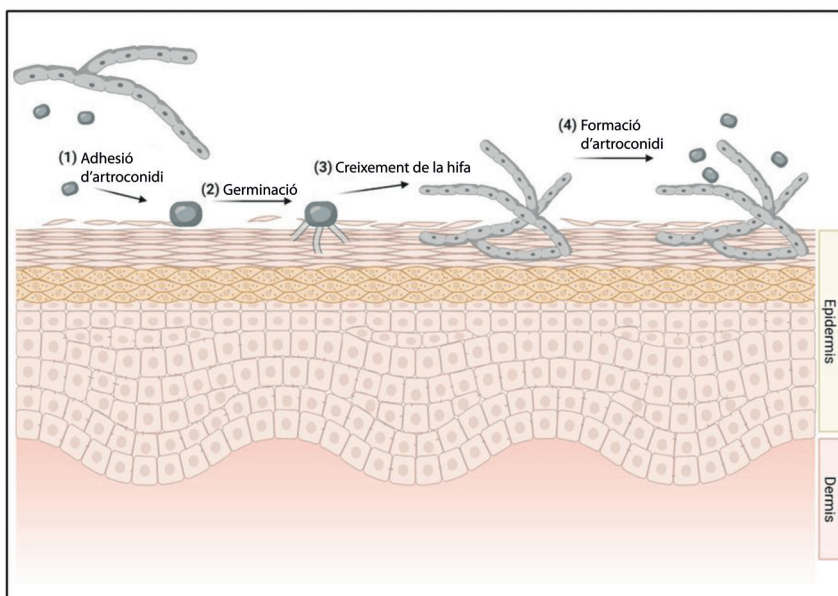


Figura 161. Inici de la infecció per un dermatòfit a la pell (Moskaluk, 2022). 1: l'artroconidi s'adhereix (2-6 h). 2: inici de la germinació a les capes més altes de la dermis, es formen els tubs germinals. 3: les hifes creixen fins a la dermis. 4: en set dies, el miceli ja s'ha format, i es repeteix el cicle.

Clínica

Taula 42. Localització i etiologia de les tines.

Gènere	Cabells	Pell	Ungles
<i>Trichophyton</i>	+	+	+
<i>Epidermophyton</i>	–	+	+
<i>Microsporum</i>	+	+	–

Recordeu: *Tri* pels tres; *hair* a prop de la *E*; *nails* a prop de la *M*.

Tinea pedis o peu d'atleta: tenen un curs crònic influenciat per l'absència de glàndules sebàcies, la secreció de les quals conté productes fungicides. Pot presentar-se com a crònica intertriginosa, papuloescamosa, vesicular o vesiculoampul·lar, i ulcerada.

Tinea cruris: amb afectació inguinal, incloent genitals, regió púbica i perianal. És una lesió pruriginosa, amb placa ben delimitada de marges elevats composta per múltiples pàpules i vesícules a la perifèria.

Tinea corporis o herpes circinat: inclou totes les infeccions de la pell llevat d'engonal, palmells i plantes. Es forma un marge actiu, eritematós, de vegades vesicular, mentre al centre es va curant.

Tinea barbae: afecta homes, a la barba o al bigoti. Sol ser d'origen zoonòtic. Pot donar lesions inflammatòries de tipus quèrion o no inflammatòries, superficials i circinades.

Tinea capitis: pot ser una antroponosi, zoonosi o sapronosi. Sol ser més habitual en medis rural i en nens entre quatre i catorze anys.

— Forma no inflammatòria: sol ser causada per fongs zoonòtics o sapronòtics. Creixen perifèricament afectant tots els pèls en el seu creixement. Només presenten quèrion en un 2-3 %.

— Forma inflammatòria, o quèrion de Cels, que s'acompanya de signes inflamatoris importants. Se sol associar a formes zoonòtiques. Es forma una fol·liculitis pustulosa, pruija, febre i dolor, amb adenopaties, i deixa una alopecia cicatricial.

— Forma fàvica. Actualment no es veu al nostre medi. És una infecció crònica, que causa crostes groguenques als fol·licles.

Onicomicosi o *tinea unguium*: és una infecció que afecta la placa unguial. Sol ser provocada per *T. rubrum*. Té una prevalença alta, fins al **3-4 % de la població adulta en té**. Augmenta amb l'edat avançada i els pacients immunodeprimits, en zones amb clima càlid i utilitzant sabates tancades.

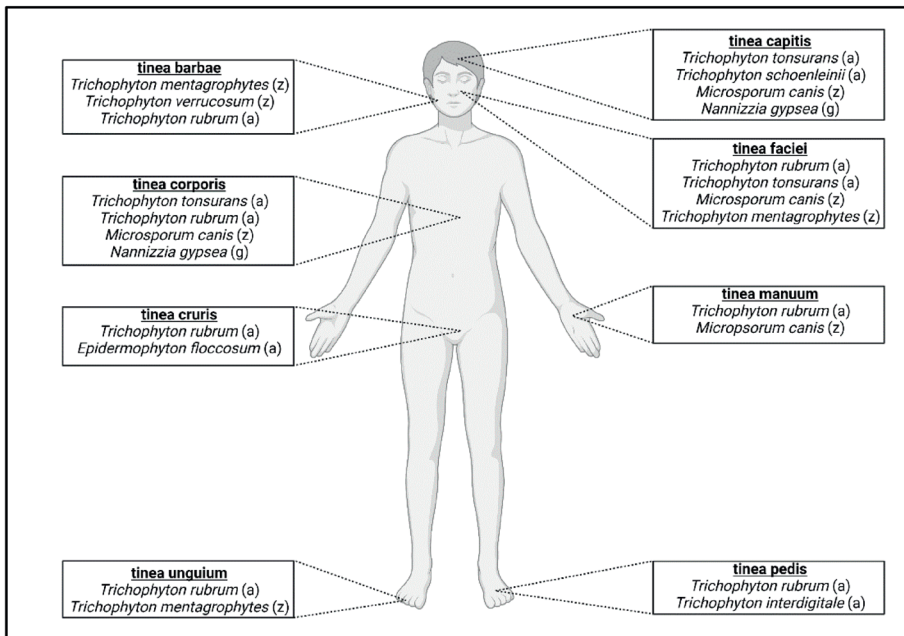


Figura 162. Espècies implicades en les dermatomicosis segons localització. Antroponosi (a); zoonosi (z); sapronosi (g, per dermatosi geòfila) (Moskaluk, 2022).

Diagnosi. Làmpada de Wood: dona una fluorescència amb coloracions diferents segons l'espècie. **Microscòpia:** observació microscòpica directa posterior al tractament

amb KOH. Cultiu i identificació a partir de la morfologia en agar Sabouraud. Actualment també es pot identificar per MALDI-TOF.

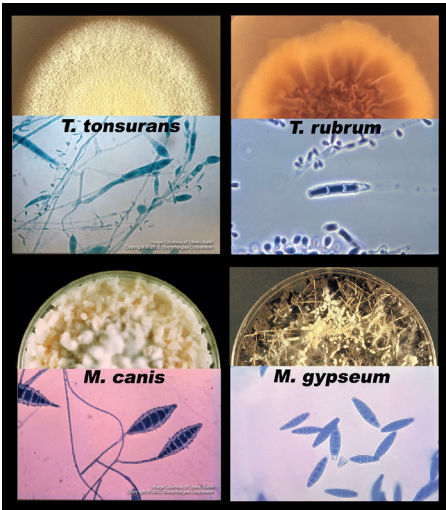


Figura 163. Aspecte microscòpic dels macro (a) i microconidis (b) dels dermatòfits. Recordeu que Epidermophyton són els únics que no tenen microconidis (Aneja, 2012).

Tractament

Taula 43. Tractament de les dermatomicosis (Pereiro Feirros, 2012).

Quadre clínic			Tractament
Tinea	Local	pedis	Terbinafina tòpica
		cruris	
		corporis	
	Extensa	pedis	Terbinafina oral
		cruris	
		corporis	
	barbae		Griseofulvina
	capitis		
Onicomicosi			Ciclopirox + itraconazole tòpic + terbinafina oral
Pitiriasi versicolor		Local	Ketoconazole tòpic
		Extensa	Itraconazole oral

Incidència. Mundial. Al nostre medi les més habituals són *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis* i *E. mentagrophytes*.

31

Fongs dimorfs

Són aquells fongs que es multipliquen en forma de **llevat** quan s'incuben a 37 °C, mentre que formen **hifes septades** quan s'incuben a temperatura ambient (25-30 °C). Per a una diagnosi correcta, cal saber en quines **zones geogràfiques** es troben.

31.1. MICOSIS LOCALS. *SPOROTHRIX SCHENCKII*

Taxonomia. Fong dimorf de la divisió **ascomicots** i de la classe **sordariomicets**.

Font. Sapronosi. Present al sòl, material vegetal viu i en descomposició.

Transmissió. Inoculació del fong a la pell a través d'objectes contaminats. Amb freqüència com antecedents s'expliquen punxades amb plantes amb espines (rosers), fusta, palla, esgarrapada de gat, picada de lloro, mossegada de gos, picada d'insecte, manipulació de peix, i ferides per material metàl·lic o altres traumatismes. També a través de roba contaminada. Infecció vinculada a la jardineria.

Patogènia (B). El principal mecanisme patogènic és la capacitat d'evitar la fagocitosi dels macròfags i l'estímul de la resposta Th17, que pot controlar la infecció.

Clínica. El quadre clínic més habitual és el **cutani** (75 % dels casos), que es caracteritza per l'aparició de nòduls ulceratius o verrucosos que afecten la pell, el teixit subcutani i el sistema limfàtic adjacent. Les **lesions no són doloroses**. La forma extracutània més freqüent és l'**osteoarticular**, que causa una artritis destructiva amb lesions osteolítiques, tenosinovitis i periostitis. Cursa amb inflamació, dolor i limitació motora progressiva. La forma **mucocutània** és poc freqüent, però pot afectar boca, faringe, cordes vocals i nas. Aquestes lesions són doloroses, i amb tendència a sagnar.

Diagnosi. Cultiu i identificació posterior del fong. Des del punt de vista histopatològic la lesió típica és la formació d'un «cos asteroide», és a dir, un conjunt de llevats envoltats per cèl·lules gegants de tipus cos estrany.

Tractament. El tractament d'elecció és l'**itraconazole** i l'amfotericina B si hi ha disseminació.

Incidència. Mundial. Més característiques de regions tropicals i subtropicals. A Mèxic és la causa més freqüent de micosi subcutània i profunda, i s'observa en manipuladors d'herba.

31.2. MICOSIS PER FONGS DIMORFS SISTÈMIQUES

Patogènia (C). Tots els casos es caracteritzen per estimular una resposta de tipus Th17, que pot ser més o menys equilibrada, fet que causa un control, en forma asimptomàtica, o la inducció d'una **forma pulmonar similar a la tuberculosi**.

Diagnosi. Microscòpia. Histopatologia, presenta un granuloma amb llevats envoltats de macròfags. **Cultiu** (nivell de bioseguretat 3), en què se'n pot demostrar el dimorfisme. Compte! **Triga entre 4-6 setmanes a ser positiu! PCR** a partir dels cultius o les biòpsies. Indirecta: **serologia**, pot donar falsos positius per immunitat creuada entre els diferents gèneres i falsos negatius en immunodeprimits.

Tractament. El tractament d'elecció és l'**itraconazole** i l'**amfotericina B** si hi ha disseminació.

31.2.1. *Histoplasma capsulatum*

Taxonomia. Fong dimorf de la divisió **ascomicots** i de la classe **eurotiomicets**. *H. capsulatum capsulatum* (EUA) i *H. capsulatum duboisii* (Àfrica).

Font. Sapronosi. Sòls nitrogenats (rics en femta de ratpenats i aus, als EUA).

Transmissió. A través de les espores, **via inhalatòria**.

Clínica. Molt similar a la **tuberculosi**!

Primoinfecció o infecció pulmonar aguda (7-21 dies). És asimptomàtica (90 %). En pacients immunodeprimits, molt ancians o que han rebut una alta càrrega pot fer una forma fulminant, amb insuficiència respiratòria.

Histoplasmosi pulmonar crònica. Similar a la TB cavitada. S'afavoreix si hi ha malaltia pulmonar prèvia (emfisema). Dispnea, febre, tos, pèrdua de pes o hemoptisi de setmanes d'evolució. Es resol espontàniament en un 10-60 % dels casos. Hi ha recaigudes.

Histoplasmosi disseminada. Criteri de sida! En la infecció per VIH genera una forma aguda. També pot sorgir com a reactivació. Genera febre, mal estat general, úlceres bucals, lesions dèrmiques, pneumopatia intersticial difusa.

Incidència. Climes càlids/humits. Especialment a **Estats del sud dels EUA, Amèrica del Sud, Àfrica Central i de l'Oest**, tot i que últimament s'han descrit casos provinents d'Àsia, i fins i tot Europa (figura 164).

31.2.2. *Blastomyces dermatidis*

Taxonomia. Fong dimorf de la divisió **ascomicots** i de la classe **eurotiomicets**.

Font. Sapronosi. Sòl, vegetació i matèria orgànica en descomposició.

Transmissió. A través de les espores, **via inhalatòria**.

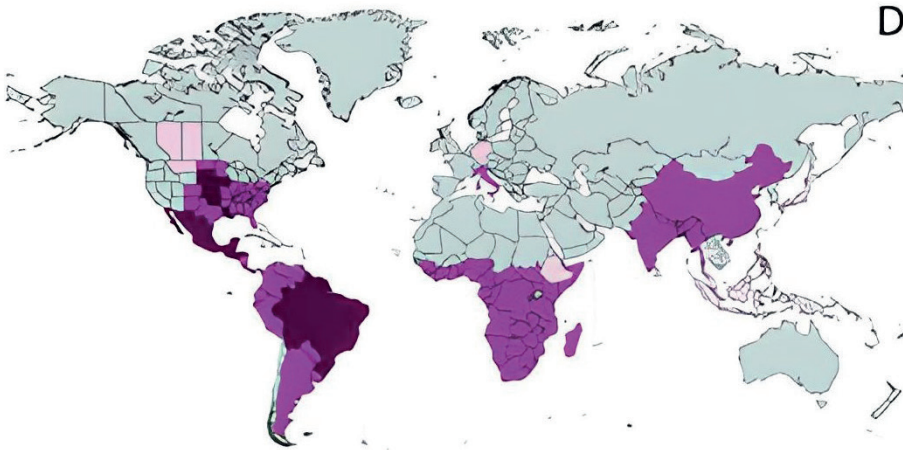


Figura 164. Localització geogràfica de l'histoplasmosi. Noteu la vinculació amb la femta de ratpenat (Garcia-Martin, 2024).

Clínica. Malaltia de Gilchrist / malaltia de Chicago.

Asimptomàtic (50 %). **Síndrome gripal.** **Pneumònia aguda** (focal, especialment als lòbuls superiors). **Disseminada:** lesions cutànies (60-80 %), microabscessos o lesions verrucoses. Úlceres a la boca o larinx, lesions als ossos, afectació de la pròstata (25 %). Es poden afectar altres òrgans.

Incidència. Climes càlids/humits. **Estats del sud dels EUA, Orient Mitjà, Àfrica i Índia** (figura 165).

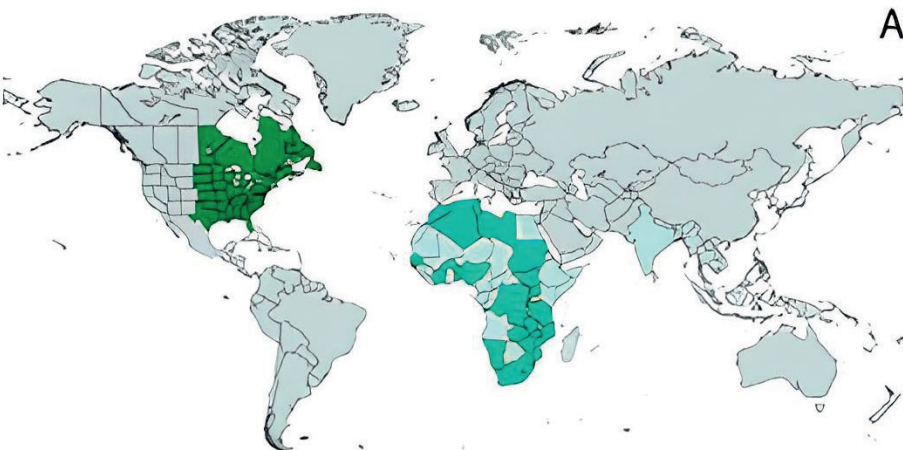


Figura 165. Localització geogràfica de la blastomicosi (Garcia-Martin, 2024).

Malaltia disseminada, amb lesions cutànies ulceratives, afectació de mucoses (boca, nas, laringe i orofaringe). Hi pot haver infiltració d'altres òrgans: melsa, fetge, ossos i tractes urinaris i gastrointestinals.

Incidència. Parts humides d'**Amèrica Central i del Sud**. Especialment al **Brasil**, i en homes (15:1, homes:dones). Més en treballadors agrícoles i forestals. Fumadors i alcohòlics (figura 167).



Figura 167. Localització geogràfica de les paracoccidioidomicosis (Garcia-Martin, 2024).

31.2.5. *Talaromyces marneffe*

Taxonomia. Prèviament inclòs en el gènere *Penicillium* amb un creixement dimorf de la divisió **ascomicots** i de la classe **eurotiomicets**.

Font. **Sapronosi.** Sòl. **Zoonosi.** Animals domèstics i salvatges. Les rates del bambú en són els hosts naturals.

Transmissió. A través de les espores, **via inhalatòria**.

Clínica

Talaromicosi. És un criteri de sida, apareix en $CD4 < 100$ cel./mL.

Pneumònia aguda o crònica, afecta lòbuls apicals preferentment, amb nòduls infiltrants, cavitació i fibrosi severa.

Malaltia disseminada, amb lesions cutànies ulceratives, afectació de mucoses (boca, nas, laringe i orofaringe). Hi pot haver infiltració d'altres òrgans: melsa, fetge i articulacions.

Incidència. A Europa se n'han diagnosticat trenta casos (figura 168).

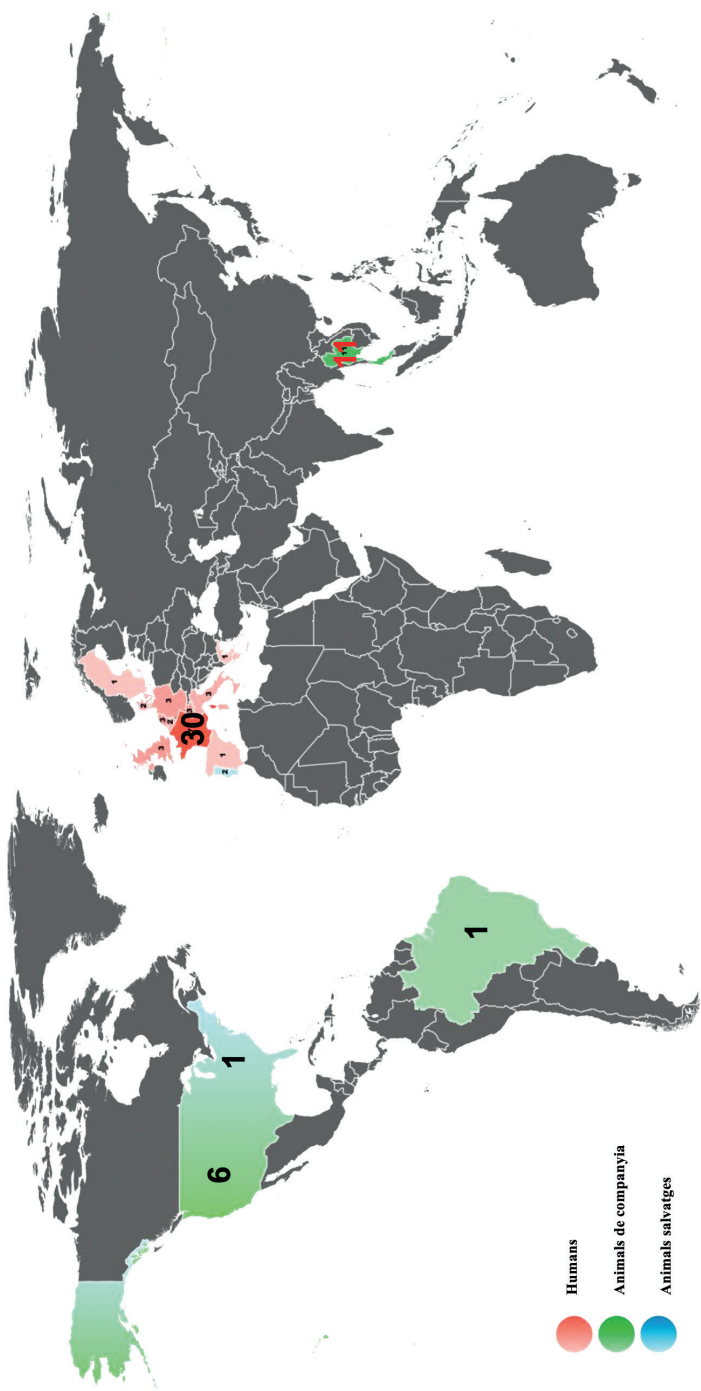


Figura 168. Clínica i localització geogràfica de la penicil·liosi (Alfonso, 2025).

ELS VIRUS

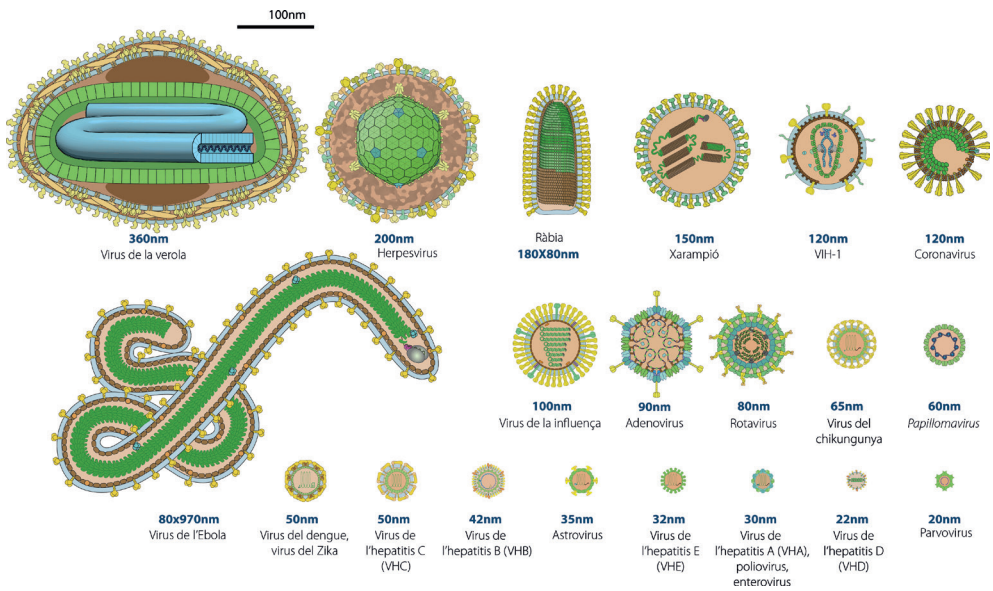


Figura 169. Classificació dels virus d'interès humà segons la mida (Swiss Bioinformatics).

En general, els microbiòlegs tendim a considerar el planeta Terra com un reialme dominat pels bacteris. Res més lluny de la realitat. La Terra és el planeta dels virus, o vi-rions, si considerem una partícula infecciosa vírica. Per veure la magnitud només cal comparar-ho amb el fet que es calcula que al nostre planeta hi ha 10^{18} grans de sorra i 10^{23} estels a l'Univers. Doncs bé, a la Terra s'estima que hi ha **un total de 10^{31} vi-rions, és a dir, deu vegades més que el nombre total de bacteris**, i per tant cal esperar que totes les cèl·lules del planeta en tinguin.

Precedents sobre la seva afectació en humans en tenim en escultures egípcies, que mostren casos de poliomièlitis que afecten les extremitats inferiors, o a les mateixes mòmies, amb lesions causades per la verola. Precisament aquest virus va ser el protagonista de les primeres pràctiques de profilaxi de les malalties infeccioses, abans fins i tot del naixement de la microbiologia. Parlo de la pràctica de la **variolització**, que es va desenvolupar a la Xina, però que es va conèixer a partir de la utilització als harems de turcs. Es tractava d'inocular a la pell el contingut de la vesícula verolosa d'un malalt. Aquesta pràctica podia tenir resultats erràtics i causar la verola al receptor, però en general semblava una tècnica prou fiable, que s'aplicava a les esclaves dels harems perquè mantinguessin la seva bellesa. El 1713 un metge de Constantinoble d'origen grec, **Emanuel Timonius**, envia un comunicat a la Royal Society en què explica la pràctica. Però fou **Lady Mary Montagu**, casada amb l'ambaixador britànic a Constantinoble, qui, sensibilitzada per aquella malaltia, atès que ella mateixa l'havia patida i que un germà seu n'havia mort, va variolar el seu fill el 1717 amb una practican grega especialitzada en la tècnica a Constantinoble. Posteriorment el 1721, ja a Anglaterra, fa variolar la seva filla amb el cirurgià amb qui havien coincidit a la capital de l'Imperi Turc (Charles Maitland). Dos anys més tard **James Jurin**, secretari de la Royal Society, publica un recull d'aquesta pràctica a escala multinacional, en què en demostra els beneficis comparant la mortalitat entre qui patia verola i qui prèviament s'havia variolat. La tècnica consistia a infectar una agulla amb una vesícula d'un malalt i punxar posteriorment la pell de qui es volia immunitzar.

En aquell moment ja s'havia observat que els muniyidors de vaques semblaven immunes a la verola, i hi ha diferents metges anglesos que inicien la pràctica d'immunitzar amb el líquid de les vesícules de la verola de les vaques, que era menys agressiva. Així, el 1765, **John Fewster** publica un article en què explica l'èxit d'aquesta pràctica. També es coneix que un granger de Dorset, **Benjamin Jesty**, va practicar la «vacunació» (perquè provenia de la vaca) a la seva dona i els seus dos fills, en el context d'un brot epidèmic el 1774. Aquest èxit era conegut popularment. Però no fou fins el 1796 que **Edward Jenner** vacuna 24 nens en risc d'infecció i després en segueix el

curs clínic. Fou també Jenner qui demostra que el líquid de la vesícula provocada per la vacunació es podia utilitzar per vacunar altres persones, i proporcionava protecció contra la verola. Per això a partir de llavors es va estendre aquesta pràctica. No calia anar a cercar vesícules de vaques.

Mentrestant, altres investigadors, experimentant amb el mosaic del tabac, una malaltia amb fortes implicacions econòmiques, demostren que es tracta d'un organisme viu que es pot obtenir filtrant fulles infectades amb el filtre de Chamberland. Per tant, no es tractava d'un bacteri. Aquesta primera observació la va fer **Adolf Mayer** el 1876, tot just quan Pasteur refutava la teoria de la generació espontània. Aquesta troballa fou corroborada posteriorment per Dimitri Ivanovski el 1892. Però fou **Martinus Beijerinck**, el 1898 (figura 170), qui va demostrar que aquest efecte no es devia a un tòxic, sinó a un agent que es podia replicar i multiplicar en plantes vives, i el va anomenar *virus*, per indicar la seva naturalesa no bacteriana. I va considerar que era alguna cosa «líquida» a la natura, un fluid viu contagiós (*contagium vivum fluidum*). Va caldre esperar fins el 1941 quan, gràcies a les anàlisis fetes amb la difracció de raigs X a partir de cristalls del virus, es va demostrar que els virus eren partícules.

Posteriorment **Rosalind Franklin** (figura 170), experta en aquesta tecnologia, que va contribuir a descriure correctament l'estructura en doble hèlix del DNA amb **Watson i Crick** (que van rebre el Premi Nobel el 1962), va demostrar l'estructura del virus del mosaic del tabac, i concretament que l'RNA era d'una sola cadena que s'estructurava amb les proteïnes de la càpsida formant un tub helicoidal. Malauradament, just després de publicar l'últim paper a *Nature* descrivint-ho, i un dia abans de presentar el model tridimensional en un congrés a Brussel·les, va morir prematurament com a conseqüència d'un càncer d'ovari (1958).

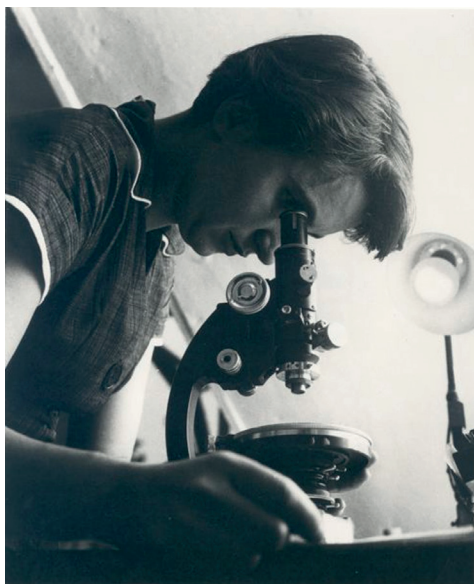


Figura 170. Martinus Beijerinck (1851-1931) i Rosalind Franklin (1920-1958).

32.1. ORIGEN I EVOLUCIÓ DELS VIRUS

Tal com ja es va esmentar al primer capítol, la vida sorgeix com a resultat de la tossuda determinació de les molècules d'RNA per perpetuar-se. És el que s'han anomenat «gens egoistes». Aquestes molècules d'RNA són capaces de replicar-se i tenen capacitat enzimàtica (els ribozims). L'RNA es va anar diversificant en forma de diferents molècules, com les RdRP (RNA-polimerasa dependent d'RNA), RCRE (endonucleasa d'iniciació de replicació en cercle rodant) o l'RT (transcriptasa inversa).

Aquests RNA es van començar a embolcallar en emulsions d'aigua i oli (liposomes) per protegir-se del medi extern. Posteriorment, en el període en què van començar a sintetitzar proteïnes, van generar les anomenades *proteïnes capsídiques*. La idea és que, en tenir una longitud limitada, les molècules d'RNA el que feien eren codificar una sola proteïna capaç d'autoassociar-se per generar un embolcall, una esfera, dins la qual la molècula d'RNA es podia protegir. La proteïna que va fer més fortuna fou la *jellyroll*, anomenada així en honor als pastissos suïssos (el nostrat *Tigretón*), perquè està formada per vuit formacions de tipus β que s'autoenrotllen. Aquesta esfera no és sinó un icosaedre. La majoria dels virus s'hi envolten i en la majoria de virus aquesta proteïna capsídica és la *jellyroll*, ja sigui de forma simple (SJR) o doble (DJR) en cas que el fragment d'RNA codifiqui dues d'aquestes proteïnes (figura 171).

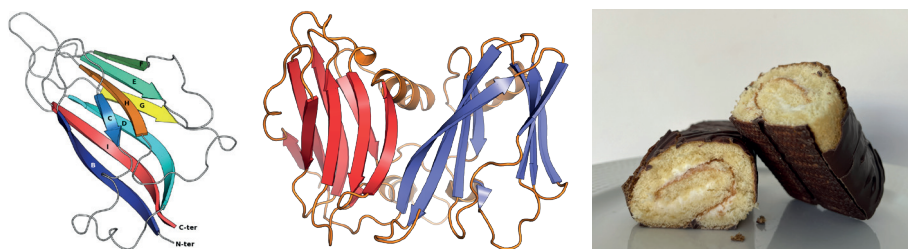


Figura 171. Estructura de les proteïnes *jellyroll* simple i doble, i d'un pastís suís.

Tal com es pot veure a la figura 172, la majoria dels virus s'embolcallen d'aquesta estructura icosaèdrica en el que s'anomena la fórmula de triangulació o T , de manera que tots els virus icosaèdrics responen a la fórmula $T \times 60$, és a dir, que el mínim de proteïnes de càpsida necessàries per fer un icosaedre és de seixanta.

Els primers virus eren, doncs, de tipus RNA, i concretament de cadena positiva (+ssRNA), o sigui, un homòleg dels mRNA, capaços de codificar proteïnes de manera immediata. És el món RNA-proteic. Posteriorment, aquestes molècules, gràcies a la formació d'RNA a través de la retrotranscriptasa o transcriptasa inversa (RT), van generar les molècules de DNA. Aquestes molècules són molt més estables, i cal esperar que es comencessin a formar els virus DNA amb RT (els retrovirus), per donar lloc posteriorment als virus de DNA de cadena doble (ds) i simple (ss) (figura 173).

Amb tot això van aparèixer els primordis de cèl·lules, el LUCA (per *last universal common ancestor*) i posteriorment els bacteris. En aquest ambient els virus DNA es van expandir molt, concretament els de doble cadena (dsDNA). Per què? Perquè el DNA en forma de doble cadena és molt més estable, i permet codificar més proteïnes i sofisticar la seva actuació. De fet, a causa de la seva maquinària replicativa deficitària,

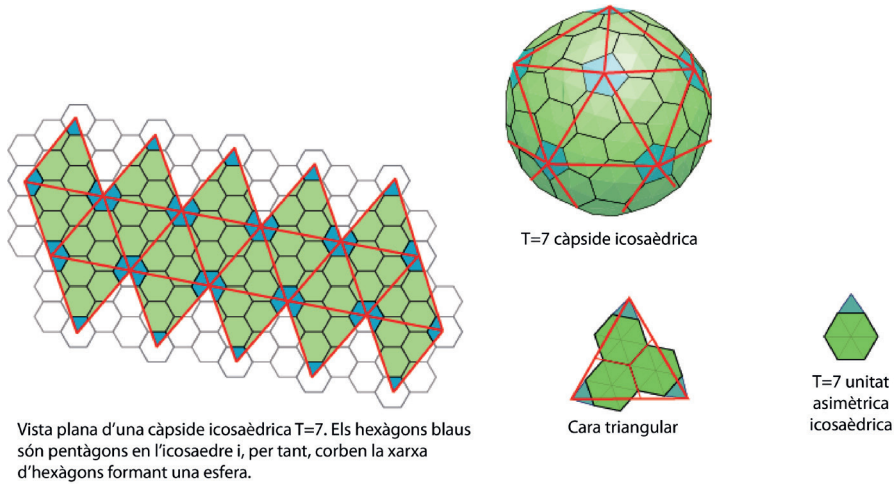


Figura 172. Formació dels virus icosaèdrics a partir de les proteïnes capsídiques. Veieu com s'estructuren a partir d'un pentàmer al qual es van afegint dímers de *jellyroll*, ja sigui per combinació de dues SJR o d'una DJR. Aquesta estructura sempre és un múltiple del factor de triangulació T i requereix un mínim de seixanta proteïnes (Viral Zone).

els virus RNA no poden passar d'una mida de 40 kb, mentre que els dsDNA poden arribar a tenir 2 Mb.

Ara bé, els bacteris, en col·laboració amb els arqueus, van donar lloc a les cèl·lules eucariotes, i aquí l'escenari va tornar a canviar. Recordeu que amb la generació de la cèl·lula eucariota ja van entrar els primers virus DNA. Eren bacteriòfags de les rickèties, de la família Tectiviridae, que va evolucionar cap als Polintovirus, que posteriorment evolucionen a Adenovirus i el gran grup de Megavirus, entre els quals hi ha els

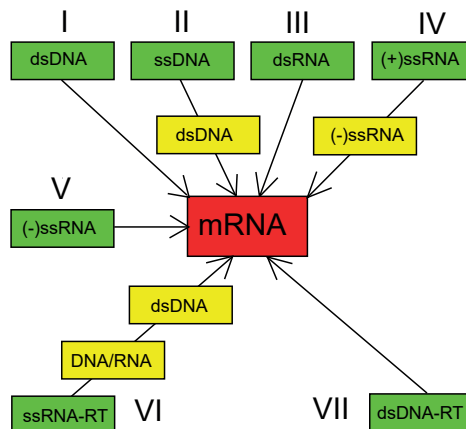


Figura 173. La interpretació evolutiva de la classificació de Baltimore (Viquipèdia).

Poxvirus. No obstant les eucariotes no tenen el DNA tan accessible com els bacteris (taula 44). A causa de la presència dels mitocondris, les eucariotes poden generar una quantitat d'energia molt més important que les procariotes, i per això el seu avantatge evolutiu, però també de generar productes tòxics que poden malmetre el DNA. D'aquí l'aparició de mecanismes com la reproducció sexual (sorprenent, perquè la cèl·lula progenitora només transmet un 50 % del seu DNA) i de l'embolcall nuclear. Per això, gràcies a les cèl·lules eucariotes, l'evolució fa un nou tomb i dona una altra oportunitat als virus RNA, que es poden replicar fàcilment dins del citoplasma.

Taula 44. La distribució de l'hoste en les set classes de virus de Baltimore, en què s'observa el predomini dels virus DNA en arqueus i bacteris i dels virus RNA en els eucariotes. La *n* indica el nombre de virus estudiat en cada cas (elaborat a partir de Koonin, 2021).

Hostes	<i>n</i>	Virus (%)						
		dsDNA	ssDNA	dsRNA	(+) ssRNA	(-) ssRNA	ssRNA-RT	dsDNA-RT
Arqueus	35	94,3	5,7	0	0	0	0	0
Bacteris	712	94,9	4,6	0,1	0,3	0	0	0
Eucariotes	726	18,7	11,6	6,9	35,5	21,8	3,4	2,1
Unicel·lulars	76	17,1	11,8	23,7	30,3	10,5	6,6	0
Animals	513	24	12,3	4,9	27,9	26,7	3,3	1
Plantes	137	0	8	4,9	68,1	10,5	1,5	7

En aquest nou escenari els virus DNA tenen moltes dificultats per replicar-se. O ho fan en una mena de «factories» de virus a dins del citosol, o se les han d'enginyar per entrar dins de l'embolcall nuclear.

Contràriament, les membranes internes de les cèl·lules eucariotes són un nínxol excel·lent per a la replicació dels virus RNA. Evolutivament aquests virus han passat d'ésser +ssRNA a -ssRNA, perquè poden fabricar ràpidament mRNA (figura 173) i perquè tenen la capacitat d'amagar-se dins del citoplasma embolcallant-se de càpsides o nucleocàpsides que els protegeixen del mecanisme d'immunitat innata d'aquestes cèl·lules: la interferència de l'RNA i la resposta de l'interferó. Un mecanisme que no tenen les plantes, per exemple, i per això en les plantes els virus +ssRNA són majoritaris.

32.2. CLASSIFICACIÓ DELS VIRUS

La classificació dels virus la va enunciar el Dr. David Baltimore, i es fa en relació amb el seu mecanisme de replicació (figures 174-176).

Un altre sistema de classificació, més pràctic, perquè inclou el concepte de la capacitat infectiva, és tenir en compte la forma de la seva càpsida i sobretot si s'embolcallen o no amb membranes del seu hoste (taula 45). **Recordeu: els virus embolcallats són menys resistents als ambients extrems.**

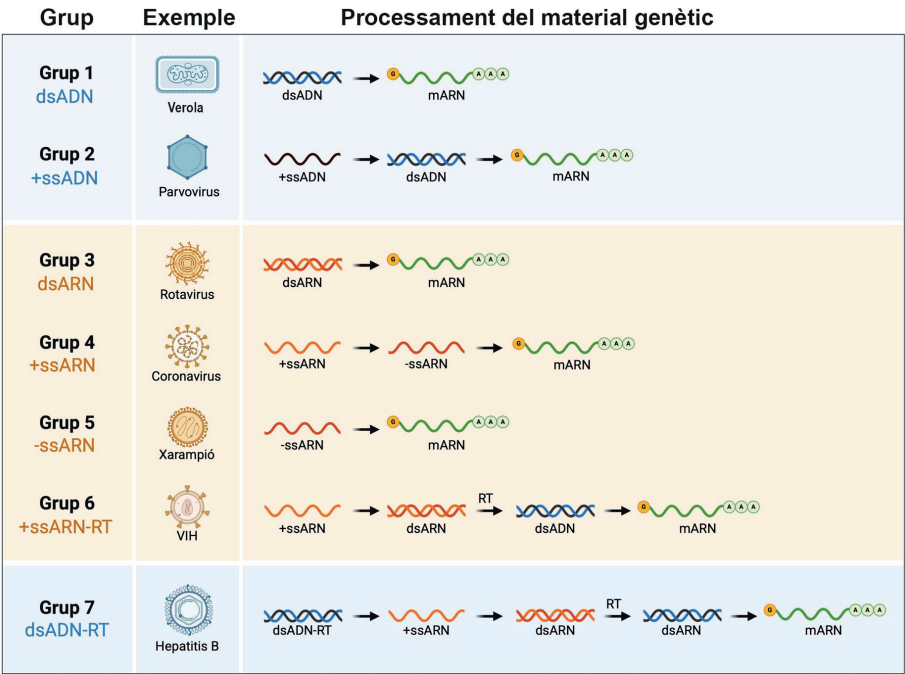


Figura 174. La classificació de Baltimore segons el material genètic, de I a VII (Biorender).



Figura 175. David Baltimore (1938-2025), que va descobrir les RT i va classificar els virus.

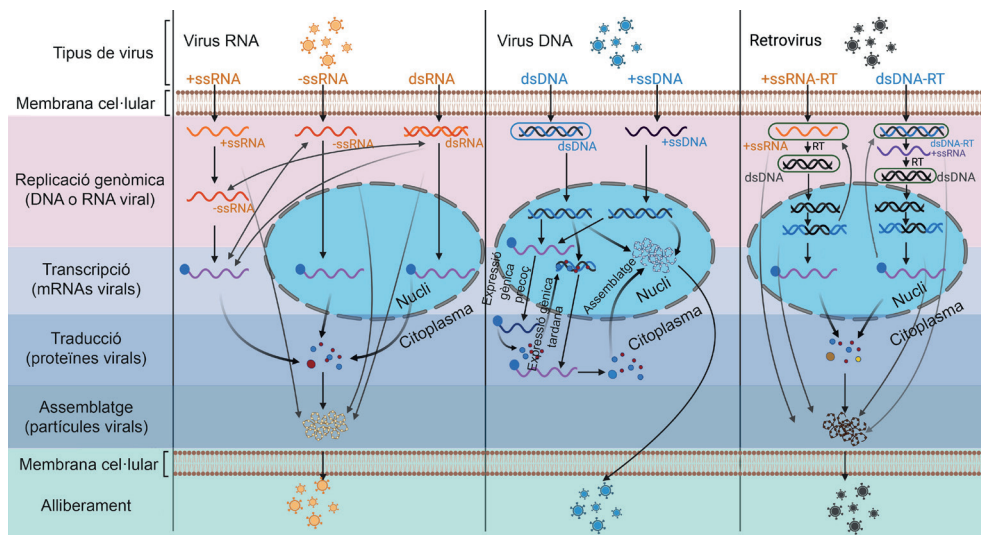


Figura 176. Cicles vírics. Entre parèntesis s'indiquen els grups de Baltimore. En aquest diagrama s'il·lustren les primeres passes en la replicació i la seva relació amb el nucli i el citoplasma (modificat de Bhattari i Holcik, 2022).

Així doncs, amb un cop de vista tenim una classificació que ens diu, per un cantó, si el virus tindrà més (RNA) o menys (DNA) capacitat de variació, i per un altre si té capacitat de transmissió fecal-oral (en els nus), perquè és capaç de resistir l'ambient extern sense replicar-se, i això ens orienta sobre la seva via de transmissió. Un altre aspecte evolutiu que cal tenir en compte és si el genoma del virus és **segmentat o no**. Aquesta característica la tenen alguns virus RNA, que encara fa incrementar més la seva capacitat de variabilitat, perquè en infectar una mateixa cèl·lula es poden generar virions amb segments de genoma homòlegs però que provenen de virus diferents, de manera que es poden generar virions amb un genoma extraordinàriament diferent. Aquesta variació sobtada és molt important perquè pot representar un canvi antigènic extraordinari, i afectar una població que de manera sobtada no té cap mena d'immunitat. Aquest mecanisme, per exemple, és el responsable de les grans pandèmies de grip.

32.3. FONTS DELS VIRUS, TRANSMISSIÓ I PREVENCIÓ

Tal com es pot veure en la figura 177, els virus, en ser patògens intracel·lulars obligats, s'originen a partir de cèl·lules humanes o animals, no es reproduïxen en el medi ambient, i per tant no es pot generar **sapronosi**.

El sistema de prevenció més important és la utilització de mesures no farmacològiques (higiene, mascaretes, contenció de la població), però tenim un mecanisme extraordinari, que són les vacunes i la capacitat de generar anticossos (estímul d'una **resposta de tipus Th2**). I aquí cal esmentar Maurice Hilleman com el gran productor de vacunes (fins a quaranta) (figura 178).

Taula 45. Classificació dels virus d'interès humà segons el material genètic, tipus de càpsida i embolcall.

dsDNA	ICOSAÈDRIC	nu	P	arvo	2	(ss)	B19, boca
			A	deno	1		Adenovirus
			P	apiloma	1		HPV
			P	olyoma	1		JC, BK
	embolcall		H	epadna	7	(RT)	VHB (hepatitis B)
			H	erpes	1		Simplex (1 i 2), varicel·la-zòster (3), Epstein-Barr (4), CMV (5), 6,7 i Kaposi (8)
	Comp.		P	ox	1	(citopl.)	small-, cow-, monkey-, mollusc contagiós
ssRNA	ICOSAÈDRIC ss+	nu	R	eo	3	(ds, seg)	Rotavirus
			P	icornia	4		Poliovirus; echovirus, rinovirus, coxsackievirus, VHA (hepatitis A)
			C	alici	4		Norovirus
			H	epe	4		VHE (hepatitis E)
		embolcall	R	etro	6	(RT, nucli)	HIV, HTLV (limfotrófic de cèl·lules T humanes)
			F	lavi	4		Nil occidental, Saint Louis, dengue, febre groga, Zika, HCV (hepatitis C)
			T	oga	4		Rubèola, equí oriental i occidental, chikungunya
	HELICOIDAL ss-	embolcall	C	orona	4	(ss +)	Coronavirus, SARS, MERS
			O	rthomyxo	5	(seg, nucli)	Grip
			P	aramyxo	5		Parainfluença, RSV, galteres, xarampió
			B	unya	5	(seg)	Hanta, Toscana, Crimea-Congo, encefalitis de Califòrnia, vall del Rift, Oropuche
			A	rena	5	(seg)	Lassa, LCMV (coriomeningitis limfocítica)
			D	elta	5		VHE (hepatitis D)
			F	ilo	5		Ebola, Marburg
			R	habdo	5		Ràbia

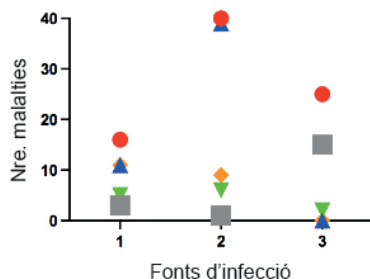
**Figura 177.** Font de les malalties causades pels virus. 1: antroponosi; 2: zoonosi; 3: sapronosi. Els símbols representen: en vermell els bacteris, en blau els virus, en taronja els protozoous, en verd els helmints i en gris els fongs (dades obtingudes a partir de Hubálek, 2003)



Figura 178. Prevenció de les virasis. Maurice Hilleman (1919-2005) és el tercer per l'esquerra. El gran productor de vacunes. Reproduïda amb el permís de l'*Smithsonian National Museum of American History*.

32.4. PATOGÈNIA I RESPOSTA IMMUNITÀRIA

La patogènia dels virus és molt fàcil d'entendre: **en multiplicar-se a l'interior de les cèl·lules utilitzen els seus recursos en forma de material genètic i proteic, les debilita i en causa la citòlisi**. De cada virus cal saber el seu **tropisme**, és a dir, a quin tipus de cèl·lules pot atacar. Aquest fet està determinat pel tipus de receptors que tingui a la seva càpsida, o a l'embolcall, que li permeti accedir a diferents cèl·lules. Aquest tropisme ens determinarà la clínica de cada virus!

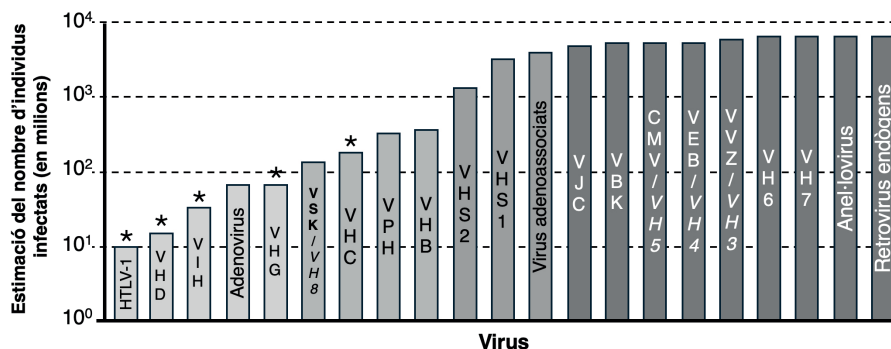


Figura 179. Patogènia. Capacitat de cronificació dels virus DNA. Els virus RNA estan marcats amb un * (modificat de Virgin, 2009).

Un altre aspecte molt rellevant, i que cal tenir molt en compte, és la capacitat dels virus de tipus DNA, o dels retrovirus, de mantenir-se dins del DNA de la cèl·lula receptora, en forma latent. Aquest fet fa que puguin «intentar» replicar-se durant tota la

vida, i que el sistema immunitari estigui constantment evitant que aquests «intents» fructifiquin. Com veieu a la figura 179, hi ha un gran percentatge de la població que ja té aquesta infecció latent. Sobretot de **retrovirus, que de fet formen el 50 % del nostre DNA i són una font de variació genètica transcendental**, i dels virus de tipus herpes. Aquest fet cal tenir-lo molt en compte, perquè també ens pot portar a confusions des del punt de vista diagnòstic.

Finalment tenir en compte que hi ha diversos virus amb **capacitat cancerígena**. Aquí cal remarcar l'inici de l'estudi d'aquesta patogènia amb el sarcoma de Rous, que fou estudiat per l'investigador català Francesc Duran i Reynals (figura 180).



Figura 180. Patogènia, la inducció de càncer. Francesc Duran i Reynals (1899-1958), metge microbiòleg català, format al Laboratori Municipal de Barcelona. Va acabar estudiant el sarcoma de Rous a la Universitat de Yale, i va demostrar que no era específic de les gallines. Reproduïda amb el permís del *Ken Heyman Archive*.

Quant a la resposta immunitària, cal tenir en compte el fenomen de la interferència, vehiculat per l'interferó de tipus I, que permet destruir l'mRNA. Tal com s'esquematitza en la figura 181, l'interferó de tipus I estimula una sèrie de gens, genèricament coneguts com a ISG (*interferon stimulated genes*), que eviten la replicació dels virus, però no només a la cèl·lula infectada, sinó a les cèl·lules veïnes. Aquest mecanisme és molt rellevant sobretot per als virus que infecten les mucoses, i sobretot per als respiratoris: ***és molt difícil infectar-se amb dos tipus de virus a l'hora, a causa del fenomen de la interferència!***

Quant a la resposta adaptativa, hem vist que les vacunes contra els virus es basen en la generació d'anticossos i, per tant, **sempre que estímulen una resposta específica de tipus Th2 estarem protegits**. Això no vol dir que no hi hagi altres cèl·lules que hi puguin participar. Sobretot dins la immunitat innata, les cèl·lules NK, que destrueixen les cèl·lules infectades, o a escala adaptativa els limfòcits CD8 o Th1, a partir

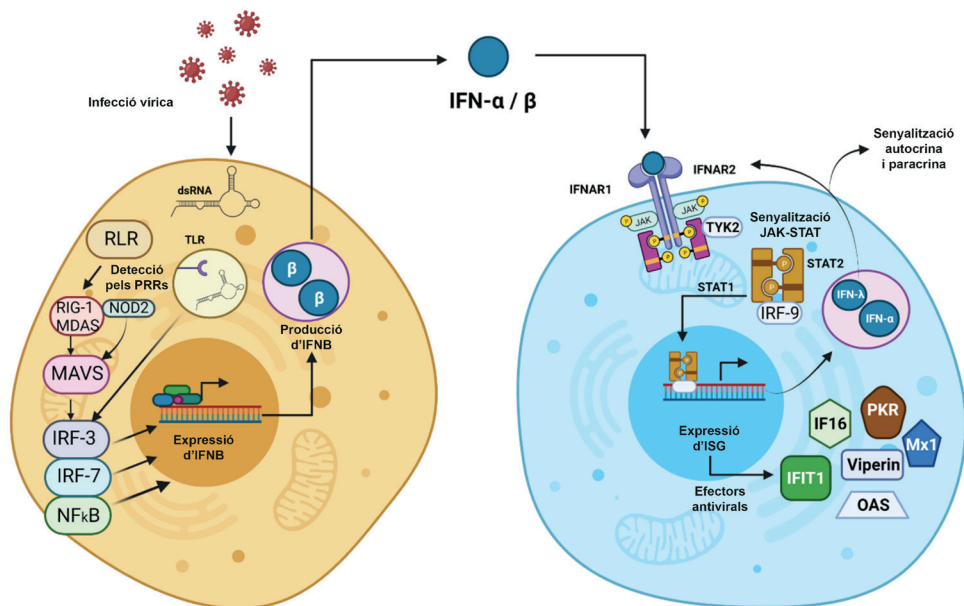


Figura 181. Mecanisme de la interferència contra la infecció vírica. La secreció d'interferó de tipus I fa la cèl·lula infectada i permet les del voltant generar ISG (gens activats per l'interferó) antivírics que permeten protegir-se contra la infecció (Ramos, 2021).

d'epítops que es presenten amb marcadors del complex d'histocompatibilitat principal de tipus I o II, respectivament, poden generar citòlisi i destruir les cèl·lules infectades. Però, com ja vam comentar, la destrucció de les cèl·lules feta pel sistema immunitari mateix és un mecanisme perdedor.

32.5. INCIDÈNCIA

Tal com mostràvem en els capítols inicials, els virus són el **segon grup de paràsits microbians que causen malalties infeccioses als humans (27 %)**. Dins del rànquing de mortalitat causada durant els últims 200 anys, destaquen la verola, ja erradicada, la grip, la sida i el COVID-19. Per tant, es tracta d'un grup d'una importància extraordinària, si a més afegim l'enorme impacte que causen els virus DNA, i la seva capacitat de persistir en el nostre material genètic, amb el perill latent de reactivació, i l'impacte, de moment desconegut, de la gran quantitat de retrovirus que té el nostre DNA.

Per finalitzar, sobre la polèmica de si són éssers vius o no, és ben clar que són l'origen de la vida i per tant ho són.

33 Antivírics

Taula 46. Progressió del nombre d'antivírics aprovats per a l'ús clínic, en relació amb la descoberta dels virus de l'hepatitis B (VHB), el papil·lomavirus humà (VPH), el virus de la immuno-deficiència humana (VIH) i l'hepatitis C (VHC). VHS: virus herpes símplex; VVZ: virus varicel·la-zòster; i VRS: virus respiratori sincicial (amb dades obtingudes de Clerck, 2016).

Any	Descoberta	VPH	VHS	VVZ	CMVh	VHB	VIH	VHC	Influença	VRS
1963	VHB	0	1	0	0	0	0	0	0	0
1965	VPH	0	1	0	0	1	0	0	1	0
1970		0	1	0	0	1	0	0	1	0
1975		0	2	1	0	1	0	0	1	0
1980		0	3	1	0	1	0	0	1	0
1983	VIH	0	3	1	0	1	0	0	1	0
1985		0	3	3	0	2	0	0	2	1
1989	VHC	0	3	3	0	2	0	0	2	1
1990		1	4	3	1	2	1	0	2	1
1995		1	6	5	2	3	4	0	3	1
2000		2	10	6	3	4	17	2	4	2
2005		2	10	6	3	4	22	4	4	2
2010		3	10	7	3	5	29	5	5	2
2016		3	10	7	3	8	41	18	8	2

La recerca per trobar antivírics es va iniciar a finals dels anys quaranta del segle xx d'una manera empírica, és a dir, provant compostos que s'utilitzaven per a altres malalties, sense tenir clar el mecanisme d'acció. Com a exemple, el compost que primer va mostrar una activitat antivírica fou un derivat de la sulfamida, les tiosemicarbazides, que tenien activitat contra *Mycobacterium tuberculosis* i que posteriorment es va veure que també inactivaven el virus de la verola (*smallpox*) (1949).

Després, dos equips, un de japonès (Nagano i Kojima) i un d'anglès (Lindenmann i Isaacs) van descobrir en paral·lel, entre el 1954 i 1957, una substància que causava la «interferència vírica», bàsicament l'habilitat d'un virus d'inhibir la replicació d'un altre virus. Concretament l'equip anglès va determinar que era una proteïna que es mantenia estable a un pH de 2, característica molt rellevant per distingir-los d'altres interferons que es van descobrir posteriorment. Es tractava de l'interferó α . El que era més interessant és que no era específic de virus. Actualment s'administra en forma d'IFN pegilat, que és una combinació amb polietilenglicol que l'ajuda a incrementar el temps de vida mitjana.

33.1. ELS ANÀLEGS DELS NUCLEÒSIDS (AN)

Després, es va començar a descobrir que la 5-iodo-2-desoxiuridina (IDU), un producte anticancerígen, també tenia activitat antivírica contra els virus herpes. Malauradament, era molt citotòxic, i es va limitar a l'ús tòpic (1959). Però aquest descobriment va estimular la recerca d'altres productes antivírics, que es van focalitzar per al tractament de les infeccions més rellevants: les causades per herpes, pòlio, verola i grip. A partir de llavors es van començar a cercar antivírics similars a l'IDU, que no era sinó un **anàleg dels nucleòsids**, i que en integrar-se en cadenes que es repliquen donen un senyal d'aturada a la DNA-polimerasa, i es para la replicació.

Els **anàlegs dels nucleòsids (AN)**, doncs, són actius potencialment contra tots els virus. El que és més interessant és que cal que es fosforilin perquè funcionin, i ho fan a través d'un enzim víric, la timidina-cinasa (**TK**). D'aquesta manera no s'atura la replicació del material genètic eucariota, si bé **no sempre és així i poden causar una mielotoxicitat**: neutropènia (ganciclovir) o anèmia (ribavirina).

Els AN més rellevants són l'aciclovir (1971) i el ganciclovir (1982), d'elecció en cas del tractament dels herpes citomegalovirus (**CMV**). El vanciclovir (1995) i el valganciclovir (2001) són prodrogues de l'aciclovir i el ganciclovir (afegint un residu de valina o un èster L-valil) que n'incrementa la biodisponibilitat, i augmenta l'absorció intestinal.

Un altre AN molt rellevant és la ribavirina (1972), el primer actiu contra un ampli espectre de virus RNA (hepatitis C, virus respiratori sincicial i grip). Es tracta, doncs, d'un **referent contra els virus RNA**.

Ara bé, hi ha virus que poden generar mutants en què s'afecti per exemple la TK i no puguin fosforilar els AN, i es generin **resistències**. Aquest fet és molt rellevant en pacients immunodeprimits, en què hi ha una gran replicació del virus.

33.2. ANÀLEGS DEL PIROFOSFAT (AP)

Per solucionar el problema de les resistències en els virus DNA, es va dissenyar un **inhibidor directe de la DNA-polimerasa**, el foscarnet (1979), que té, òbviament, molts més efectes secundaris.

33.3. LA PANDÈMIA DE LA SIDA

33.3.1. Els inhibidors de la retrotranscriptasa (RT) anàlegs i no anàlegs dels nucleòsids (ITIAN, ITINN). Els -ina

Amb el descobriment del virus del VIH (1983), es van impulsar lògicament els inhibidors de l'RT, el primer dels quals és la mítica azidotimidina (**AZT** o zidovudina, 1985) (figura 182), però el més utilitzat és la lamivudina (1995). Com a regla mnemotècnica serveix que la majoria acaben en *-ina*.

Ara bé, aquí ens trobem amb un problema enorme: l'altíssima taxa de mutació dels retrovirus i en especial del VIH. Es pot dir que el VIH «viu al límit» de la supervivència a causa de la seva gran ineficiència a l'hora de replicar-se (figura 183).



Figura 182. Gertrude Belle Elion (1918-1999), bioquímica i farmacòloga, va demostrar que la inhibició de la síntesi del DNA en les cèl·lules tumorals, bacterianes i víriques es podia aconseguir utilitzant anàlegs dels àcids nucleics. El 1948 va sintetitzar la diaminopurina i el 1951 la mercaptopurina, per al tractament de la leucèmia. El 1950 la pirimetamina, contra la malària, i el 1983 la zidovudina (AZT) contra el VIH. Reproduïda amb el permís dels *GSK Heritage Archives*.

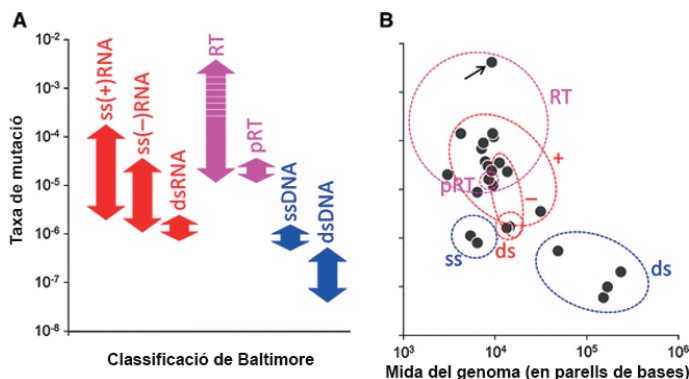


Figura 183. Ràtio de mutació dels virus segons la classificació de Baltimore (A) i segons la mida del genoma (B). Es pot observar l'alta taxa en els retrovirus (RT), en què cal diferenciar la mutació del VIH dins del DNA genòmic (amb una fletxa) i el que trobem al plasma (pRT) (Sanjuan, 2016).

Fent un càlcul ràpid veureu la magnitud de la tragèdia. Cada persona infectada per VIH genera cada dia 10^{10} virus nous, i si la taxa de mutació és de 10^{-4} vol dir que es generen 10^6 virus mutats cada dia!

Per desenvolupar resistència a dos fàrmacs calen $10^4 \times 10^4 = 10^8$ virus, i si en generem 10^{10} desenvoluparem 10^2 virus resistents.

Per desenvolupar resistència a **tres fàrmacs** calen $10^4 \times 10^4 \times 10^4 = 10^{12}$ virus. Aquí sí que podem evitar l'aparició de virus resistents.

Per tant, per evitar que sorgeixin virus VIH resistents cal un tractament diari amb tres fàrmacs durant tota la vida! Però això és al plasma!

33.3.2. Els inhibidors de la proteasa (IP). Els -avir

Les proteases són uns enzims vírics que hidrolitzen les proteïnes que ha codificat l'm-RNA víric, per fer-les més petites i acoblar-se posteriorment per formar la càpsida (l'icosaedre), o simplement per generar pèptids amb una activitat enzimàtica més important. Aquest tipus de fàrmac s'inaugura amb el saquinavir (1991), però el més important és el ritonavir (1995).

33.3.3. Els inhibidors de la integrasa (II). Els -gravir

Els virus que s'hagin integrat en el DNA encara tenen una ràtio de mutació més alta (10^2) (figura 183). És per això que cal evitar aquesta font de mutacions, i finalment es va aconseguir un inhibidor de la integrasa: el raltegravir (2005), el primer d'una sèrie de fàrmacs que acaben en *-gravir*.

33.3.4. Els antagonistes dels receptors (AR). Els -viroc

En aquest cas del que es tracta és d'evitar que les espícules del virus puguin entrar en contacte amb els receptors de les cèl·lules. Sabeu que perquè el virus entri calen dos coreceptors: el CD4 i el CCR5 o el CXCR4. Doncs bé, es va identificar un antagonista del coreceptor CCR5, el maraviroc (2005), que va iniciar aquest altre grup de fàrmacs.

33.3.5. TARGA i PPrE

En conclusió, els pacients amb VIH els hem de tractar per vida amb una combinació de diferents fàrmacs, per aconseguir que els nivells de virus en plasma siguin de menys de vint còpies. El còctel s'anomena TARGA (teràpia antiretrovírica de gran activitat) i utilitza tres fàrmacs amb dues dianes diferents, normalment dos inhibidors de l'RT (IRT) i un inhibidor de la integrasa (II) o de la proteasa (IP). Hi ha més de vint combinacions administrades en una sola píndola, i també per via muscular un cop al mes o cada dos mesos.

En persones amb un alt risc d'infecció per VIH (i seronegatives) es pot dur a terme la profilaxi preexposició (PPrE o **PrEP**, en anglès). L'únic aprovat és el Truvada (emtricitabina + tenofovir), és a dir, **dos inhibidors de l'RT** anàlegs dels nucleòtids.

33.3.6. Inhibidors de l'assemblatge

L'EMA acaba d'aprovar un fàrmac d'aquest grup (lenacapavir), que es pot administrar subcutàniament i té un efecte profilàctic protector de sis mesos. Segurament serà la nova estratègia PrEP.

33.4. INHIBIDORS DE LA NEURAMINIDASA: ELS -AMIVIR

Aquests són un tipus de fàrmacs orientats a una molècula també «estranya» a la cèl·lula eucariota, concretament la neuraminidasa, que és una de les espícules que utilitza el virus de la grip per entrar a les cèl·lules: el zanamivir (Relenza, 1995) i l'oseltamivir (Tamiflu, 1997).

Recordeu que, al cap i a la fi, només està aprovat l'ús d'antivírics per a molt pocs virus. Els **DNA**: herpes (simple, varicel·la-zòster i CMV) i hepatitis B. Els **RNA**: flavivirus (hepatitis C), paramixovirus (respiratori sincicial), ortomixovirus (grip) i retrovirus (VIH). A efectes pràctics, els antivírics es divideixen per la seva activitat contra el VIH (taules 47 i 48 i figura 184).

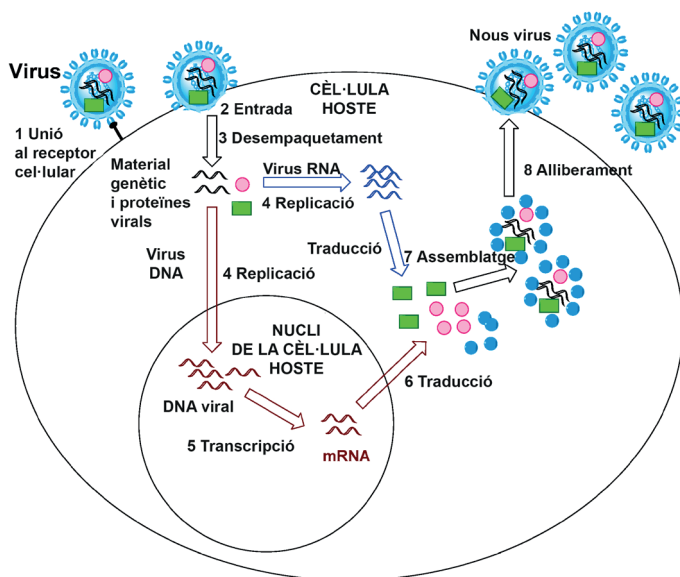
Taula 47. Antivírics contra virus no-VIH.

Mecanisme d'acció		Fàrmacs	Virus
Bloqueig de l'entrada vírica	Inhibidors neuraminidasa - <i>amivir</i>	Zanamivir Oseltamivir	INFLUENZA
	Amines tricíclics	Amantadina Rimantadina	
	mAbs antifusió	Palivizumab	VRS
Inhibició de la DNA-polimerasa	Anàlegs dels nucleòsids	Valaciclovir - ACICLOVIR	Herpes S i Z
		Valganciclovir - GANCICLOVIR	CMV
		Famciclovir - PENCICLOVIR	Herpes S i Z
		Cidofovir	CMV
		Adefovir	Hepatitis B
		Sofosbuvir	Hepatitis C
	Anàlegs pirofosfats	Foscarnet	CMV i HZ
Inhibició de la RNA-polimerasa	Anàlegs dels nucleòsids	Ribavirina	Hepatitis C
			VRS
		Remdesivir	SARS-CoV2
Inhibidors de la transcriptasa inversa	Anàlegs dels nucleòsids	Lamivudina	Hepatitis B
		Tenofovir	
Inhibidors de la proteasa NS3/4A - <i>previr</i>		Voxilaprevir Glecaprevir	Hepatitis C
Inhibidors de la proteïna no estructural 5A (NS5A)		Velpatasvir	
		Priveritasvir	
		Ledipasvir	

Taula 48. Antivírics contra el VIH.

Mecanisme d'acció	Fàrmacs
Inhibidors de l'entrada	Inhibidors de la fusió Enfuvirtida o pentafusida Tifuvirtida
	Antagonistes dels coreceptors (<i>-viroc</i>) Maraviroc Vicriviroc
Inhibidors de la transcripció inversa <i>-ina</i>	Anàlegs nucleòsids i nucleòtids (ITIAN) Lamivudina Tenofovir Emtricitabina Abacavir
	Anàlegs NO nucleòsids (ITINN) Nevirapina Efavirenz Delavirdina Etravirina Rilpivirina
Inhibidors de la integrasa (II) <i>-gravir</i>	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir
Inhibidors de la proteasa (IP) <i>-avir</i>	Ritonavir Saquinavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir Fosamprenavir Lopinavir Tipranavir Atazanavir Darunavir
Inhibidors de l'assemblatge	Lenacapavir

Cicle de replicació viral



Estratègies antivirals

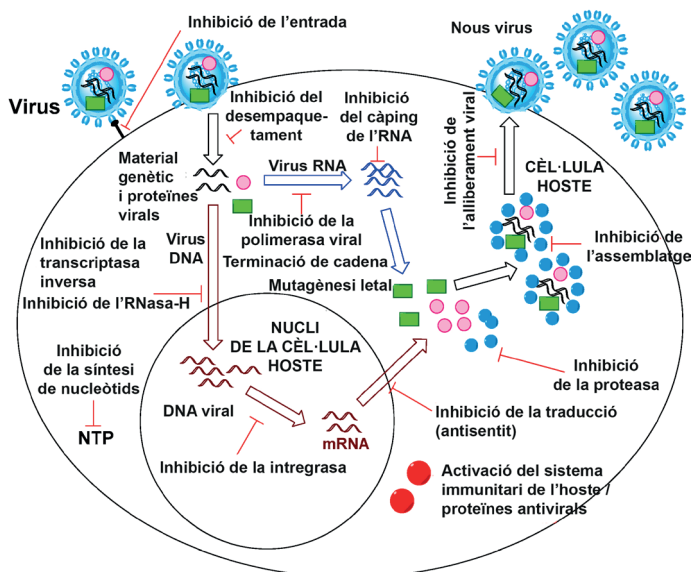


Figura 184. Cicle replicatiu dels virus (A) i estratègies antivirals (B) (Geraghty, 2021).

ELS VIRUS DNA

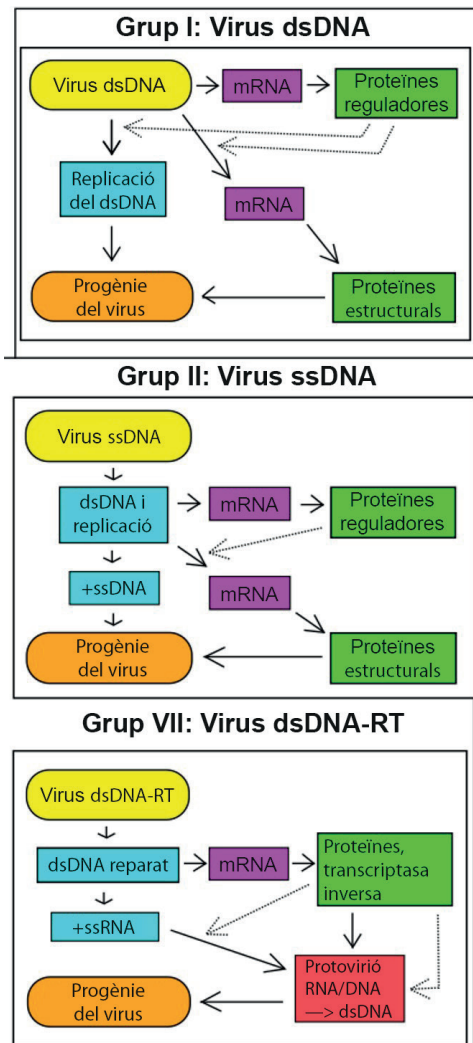


Figura 185. Cicles replicatius dels virus DNA (Viquipèdia. Franciscop2, 2008).

34

Virus DNA nus. PaPo

34.1. VIRUS DNA NUS. PAPILOMAVIRUS

Taxonomia. Virus DNA de doble cadena (ds) icosaèdric nus. **Classe de Baltimore I.** Hi ha 200 genotipus diferents. Els cancerígens d'alt risc són el 16 i el 18, que causen el 70 % de tots els càncers cervicals. Els genotips 6 i 11 són de baix risc, associats a berrugues genitals (condilomes acuminats). Mesura 60 nm de diàmetre (figura 186).

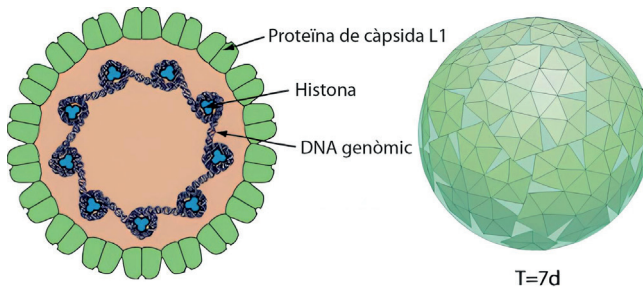


Figura 186. Estructura dels papil·lomavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Font. Antroponosi. Lesions mucoses o cutànies.

Transmissió. Contacte, via vertical i sexual.

Prevenició. **Berrugues:** utilització de xanquetes als vestuaris i piscines. No caminar amb el peu nu! Càncer: Hi ha una **vacuna** per prevenir els genotipus cancerígens d'alt risc **tetravalent** (6, 11, **16** i **18**) o **nonoalent** (6, 11, **16**, **18**, **31**, **33**, **45**, **52** i **58**) en què s'inclouen cinc genotips responsables d'un 20 % addicional de càncer de cèrvix. **Cribatge:** entre els 30-65 anys, cada cinc anys detecció per PCR dels genotips 16/18. Exèresi de lesions precanceroses.

Patogènia (C). Les **proteïnes E6 i E7** s'uneixen a les proteïnes p53 i Rb, eviten el control de la multiplicació cel·lular i permeten l'aparició de cèl·lules oncogèniques. Aquestes dues proteïnes també interfereixen en la via mTOR, AKT i PI3K interferint en la síntesi de proteïnes, biogènesi de ribosomes i regulació de l'autofàgia (figures 187 i 188).

Infecten cèl·lules epitelials basals o escamoses. Poden ser infeccions **lítiques** (benignes) o **latents** (per als genotips d'alt risc), en què **el virus s'integra** dins del genoma humà, que poden traspasar la membrana basal. Curació espontània del 70 %

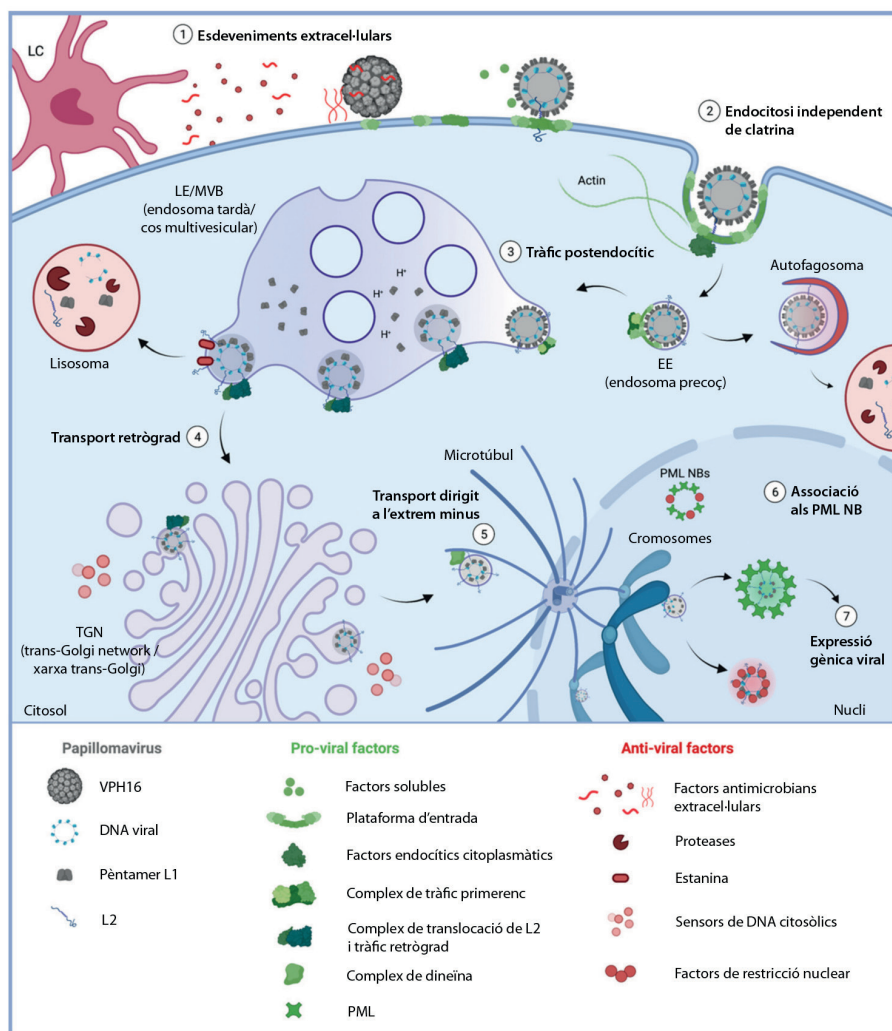


Figura 187. Cicle del papil·lomavirus. Primera fase. Virus de classe I de Baltimore (Mikulicik, 2021).

(primer any) i 90 % (segon any). **El virus és necessari però no suficient** per generar un carcinoma. Calen una sèrie de cofactors per desenvolupar-lo: el **genotípus**, la càrrega i integració; **immunitaris**: HLA, hormonal, coinfeccions (VIH, clamídia, etc.); **ambientals**: tabac, parelles múltiples, multiparitat i nutrició.

Clínica. **Genotípus cutanis**: berrugues cutànies. **Genotípus mucosos**: papil·lomatosis respiratòria (via vertical), condilomes acuminats. **Neoplàsies**: cervical intraepitelial (CIN), cervical de cèl·lules escamoses, adenocarcinoma.

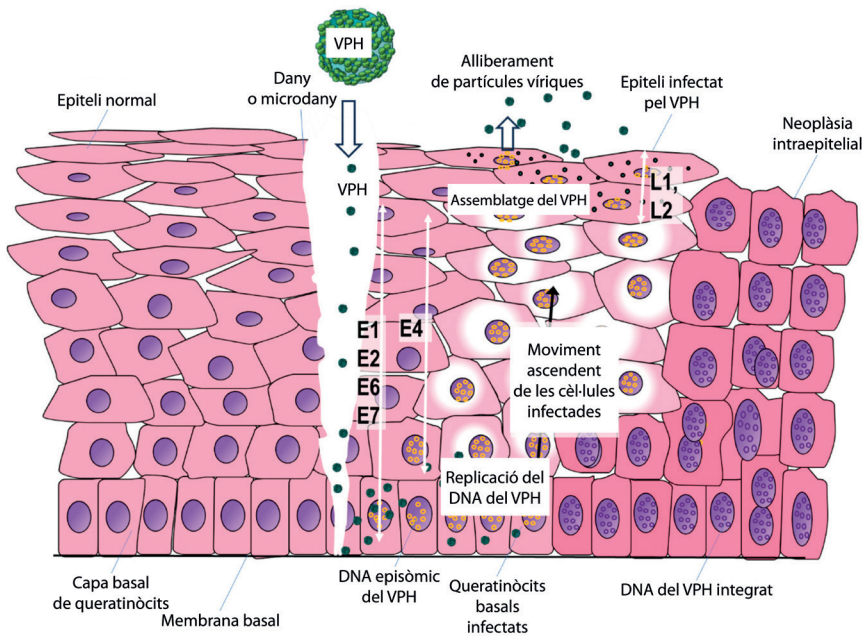


Figura 188. Patogènesi del papil·lomavirus. Expressió dels gens precoces *E1*, *E4*, *E2*, *E6* i *E7* i tardans *L1* i *L2* (Mlynarczyk-Bonikowska, 2024).

Diagnosi. PCR o captura per híbrids amb sondes d'RNA.

Tractament. Condilomes: antimitòtic, immunoestimulants (imiquimod). **Carcinoma cervical:** escissió (conització o histerectomia) o destrucció amb crioteràpia. **El 95 % dels casos tractats precoçment es curen.**

Incidència. Hi ha més del 5 % d'infectats crònics a la població. El 70 % de la població s'infecta amb l'inici de les relacions sexuals. La majoria asimptomàtics, només un 1 % de condilomes acuminats. Hi ha **300 milions de persones infectades al món**, la majoria amb el genotip 16 i 18. El càncer cervical és el tercer més prevalent en dones al món! El primer en països en vies de desenvolupament! 311.000 morts a l'any (730 a l'Estat espanyol). És un 1/20 dels càncers (1/10 en dones).

Objectiu 2030 de l'OMS: 90 % vacunació; 70 % cribratge; 90 % tractament, per reduir més de 62 milions de morts.

34.2. POLIOMAVIRUS

Taxonomia. Virus DNA bicatenari (ds) icosaèdric nus. **Classe de Baltimore I.** 50 nm de diàmetre (figures 189 i 190).

Font. Antroponosi. Orina infectada o lesions cutànies.

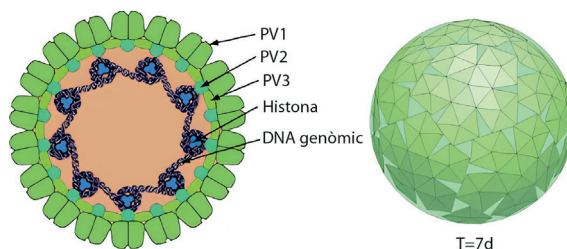


Figura 189. Estructura dels poliomavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

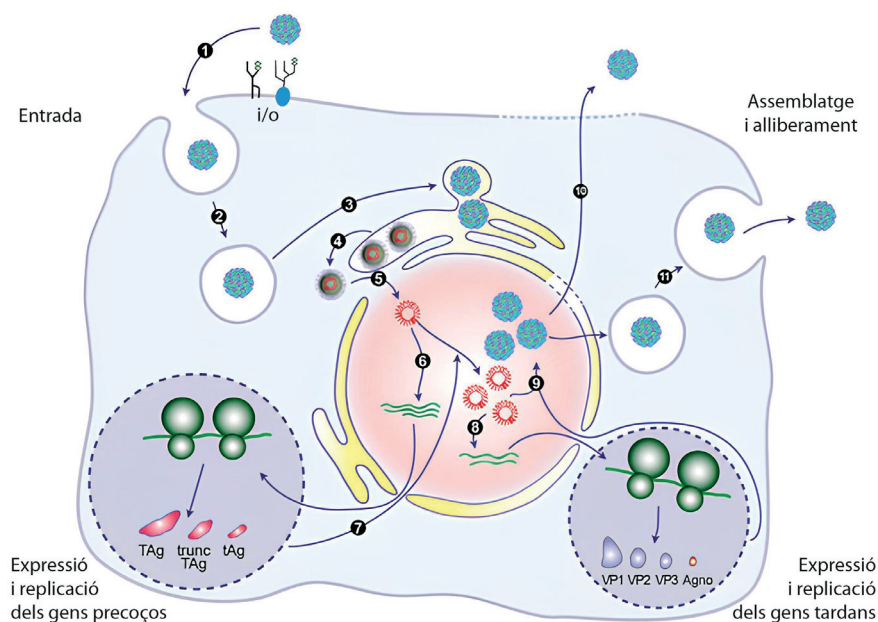


Figura 190. Cicle víric del poliomavirus BK. Virus classe de Baltimore 1 (Helle, 2017).

Transmissió. Fecal-oral, aliments i aigua contaminada, contacte amb orina infectada o lesions cutànies (poliomavirus núm. 5).

Prevenició. Higiene de mans, no hi ha vacuna. Detecció i seguiment en pacients immunodeprimits.

Patogènia (B i C - poliomavirus núm. 5). Els poliomavirus BK i JC tenen tropisme per les cèl·lules epitelials renals, on es poden multiplicar, i generen una infecció lítica, i per tant controlada en el temps, o latent (quan s'integren en el genoma). El JC a més té tropisme pels limfòcits B, de manera que pot penetrar la barrera hematoencefàlica. El poliomavirus núm. 5 té tropisme per les cèl·lules de Merkel, situades a l'estrat basal, entre la dermis i epidermis. Aquestes cèl·lules connecten amb els axons terminals, i reben la sensació de tacte.

En ambdós casos es produeix patogènia quan hi ha una immunodepressió severa (en trasplantament o sida). Sobretot amb depressió a escala de Th1.

Clínica. Sempre en pacients immunodeprimits.

BK: estenosi ureteral; nefropatia i cistitis hemorràgica.

JC: leucoencefalopatia multifocal progressiva, per destrucció de la mielina.

Poliomavirus núm. 5: carcinoma de Merkel, un tumor molt agressiu, relacionat amb l'exposició solar.

Diagnosi. PCR. En ser un virus DNA amb capacitat per cronificar cal determinar càrregues víriques per valorar l'evolució en orina i sang en el cas del BK. En el cas del JC farem determinacions en LCR. Visualització de **cèl·lules decoy** en l'orina (amb el nucli molt gran).

Tractament. BK: reducció de l'immunosupressor JC: millora de la immunodepressió; carcinoma de Merkel: difícil maneig, la resecció no és definitiva, es torna a reproduir.

Incidència. La infecció crònica sol ser del 72-98 %. Són malalties que cal tenir molt en compte en cas d'**immunodepressió severa**.

35

Virus DNA nus i poxvirus. PAP

35.1. PARVOVIRUS

Taxonomia. Virus DNA monocatenaris (ss) icosàedrics nus. **Classe II de Baltimore.** S'han identificat tres subfamílies, 26 gèneres i 126 espècies. Els més interessants són el **parvovirus B19** (anomenat també eritroparvovirus 1 dels primats) amb un ancestre de fa 12.600 anys, i el **bocavirus** (de bòvids i cànids, d'on provenen els virus originals). És el més petit: **18-26 nm** de diàmetre (figures 191 i 192).

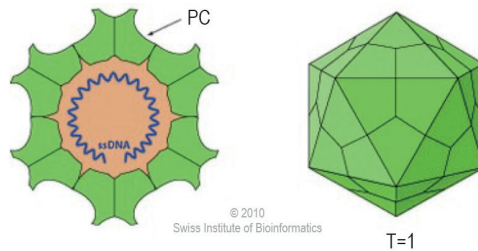


Figura 191. Estructura dels parvovirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Font. Antroponosi i zoonosi (boca). Lesions, productes biològics.

Transmissió. Aerosol i secrecions respiratòries per contacte íntim, vertical.

Prevenió. Mascareta i evitar el contacte. No hi ha vacuna.

Patogènia (A). En el cas del PB19 té tropisme per les cèl·lules progenitores dels eritròcits. La resposta humoral dona lloc a complexos antígen-anticòs que provoquen els eritemes (nens) i les poliartritis i anèmia hemolítica (adults).

Clínica

PB19: Eritema infeccios, o **cinquena malaltia eritematosa**, (típicament amb les dues galtes ben eritematoses (galtes bufetejades) i eritema en «punts de coixí» als braços o en guant/mitjó, en infants. Poliartritis (en adults), anèmia hemolítica, amb reticulocitopènia. Hidrop fetal, potencialment mortal.

Boca: Infecció respiratòria de vies baixes o gastroenteritis en infants de menys de quatre anys.

Diagnosi. PCR en plasma. La serologia ens indica si una persona ha estat infectada. L'IgM ens indica infecció aguda i l'IgG crònica.

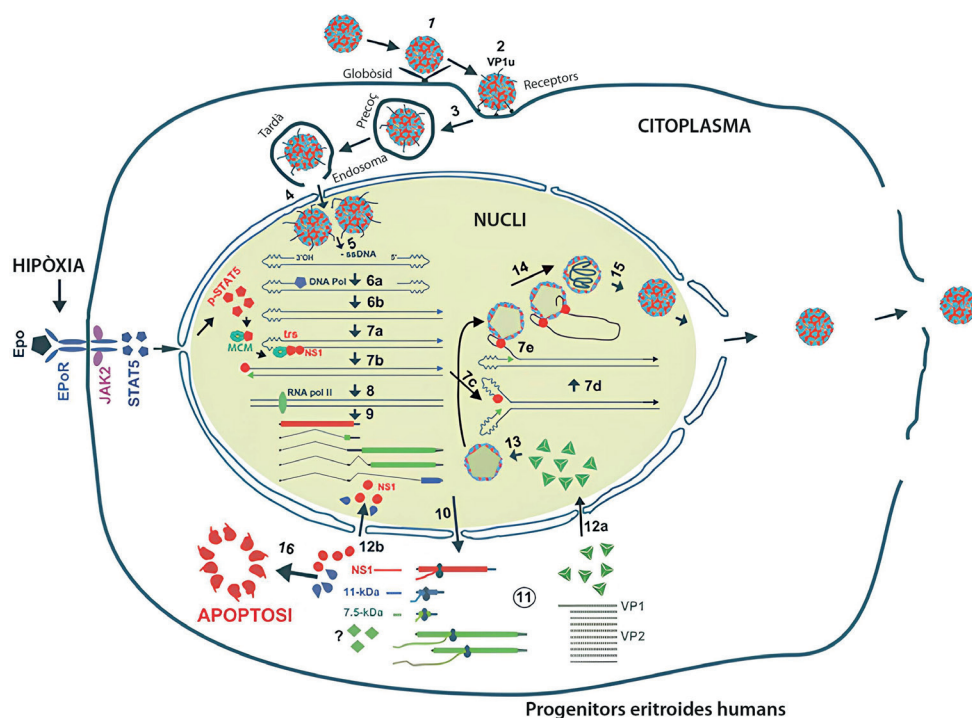


Figura 192. Cicle víric del parvovirus B19, de classe II de Baltimore.

Tractament. Simptomàtic.

Incidència. La infecció crònica sol afectar el 80 % de la població. Són malalties que cal tenir molt en compte en cas d'immunodepressió severa. Durant el 2024 i el 2025 s'ha vist un increment en la incidència a escala europea.

35.2. ADENOVIRUS

Taxonomia. **Virus DNA bicatenari (ds)** icosaèdric nus (figura 193). Classe I de Baltimore. S'han identificat més de cent serotips. N'hi ha 49 en humans, que es divideixen en sis grups (A-F), que integren fins a 67 serotips patògens. El subgrup A és oncogènica. Modificats genèticament es fan servir com a oncolítics.

Font. **Antroponosi.** Productes biològics, lesions.

Transmissió. Aerosol i fecal-oral; romanen en superfícies entre 3-8 setmanes.

Prevenió. Higiene de mans, mascareta, control de la cloració de les piscines. No hi ha vacuna.

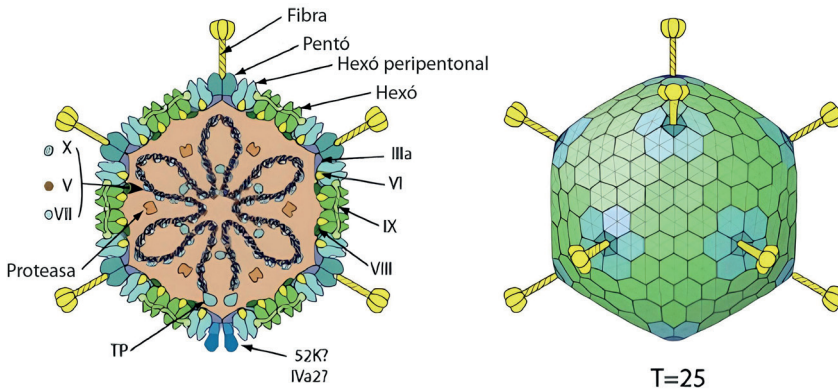


Figura 193. Estructura dels adenovirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Patogènia (A). Els adenovirus tenen la particularitat de tenir unes fibres proteiques lligades a un pentàmer que els permeten identificar els receptors CAR (*coxsackie adenovirus receptors*) competir-hi i trencar les unions intercel·lulars. Per entrar a les cèl·lules fan servir unes integrines. A part de les fibres i els pentàmers (que són immunògens i determinen el serotip) la càpsida també està formada per hexàmers. Els pentàmers i hexàmers estan formats per proteïnes *jellyroll* dobles (DJR).

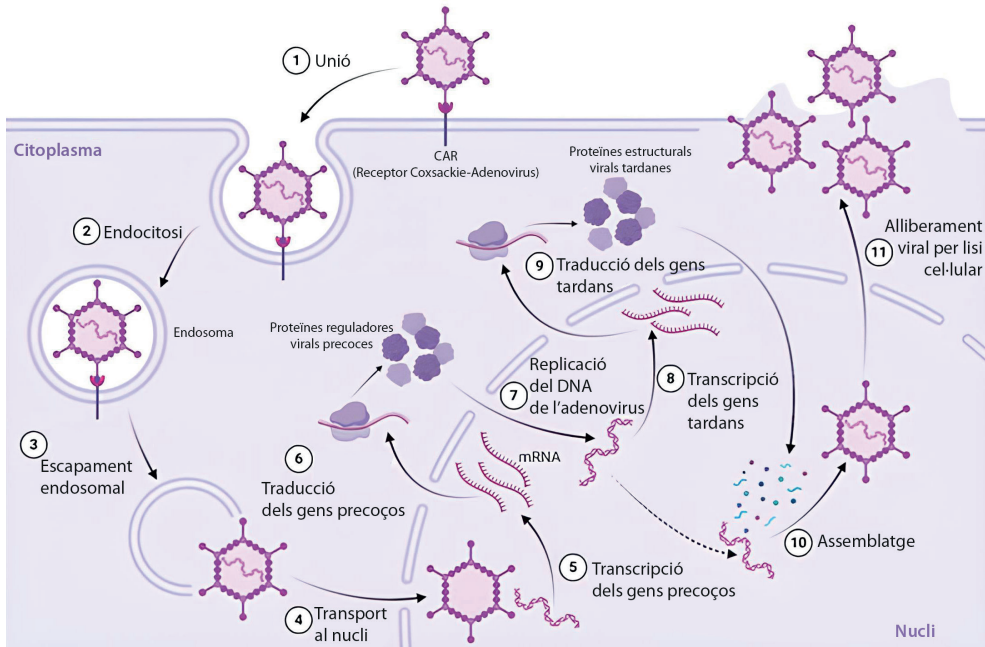


Figura 194. Cicle víric dels adenovirus, de classe I de Baltimore (Muravyeva, 2024).

D'aquesta manera els adenovirus poden penetrar els epitelis conjuntival, respiratori (superior o inferior) i gastrointestinal. En el cas d'afectar el nivell respiratori inferior es pot disseminar en forma de virèmia i afectar diferents òrgans, inclosa la pell. Poden causar una infecció lítica als epitelis, però també latent als limfòcits, poden persistir durant anys en teixits limfàtics. Alguns serotips poden ser oncogènics, ja que tenen la proteïna E1, que bloqueja la p53. El tropisme per diferents cèl·lules el defineixen altres proteïnes de la càpsida.

Clínica. Conjuntivitis, infecció respiratòria de vies altes i baixes (pneumònia), gastroenteritis, hepatitis, cistitis, infecció urinària i meningoencefalitis.

Diagnosi. PCR. Detecció d'antígens. La serologia ens mostra infecció prèvia.

Tractament. Simptomàtic. En immunodeprimits es pot utilitzar ribavirina (tot i que l'ús és motiu de controvèrsia).

Incidència. Infranotificada, al SIVIC es veu una incidència constant però baixa. Cal anar amb compte amb els brots nosocomials, en immunodeprimits i infants.

35.3. POXVIRUS

Taxonomia. Virus DNA bicatenari (ds) amb una càpsida complexa i embolcallats (figura 195). Classe I de Baltimore. El virus DNA més gran (240-300 nm de diàmetre), tant que **només es pot multiplicar al citoplasma** (figura 196).

Font. Antroponosi (verola, mol·lusc contagiós) i zoonosi: verola del mico (rosegadors), orf (ovelles i cabres), vacuna i verola bovina (vaques). Lesions, productes biològics.

Transmissió. Aerosol o contacte amb lesions cutànies

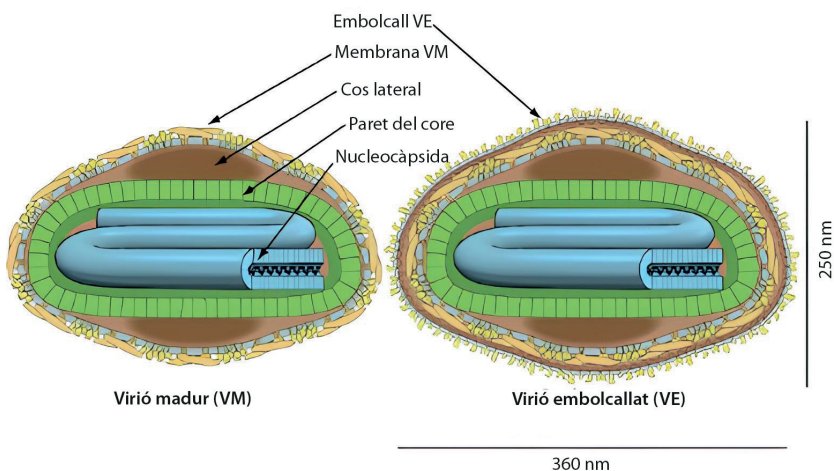


Figura 195. Estructura dels poxvirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

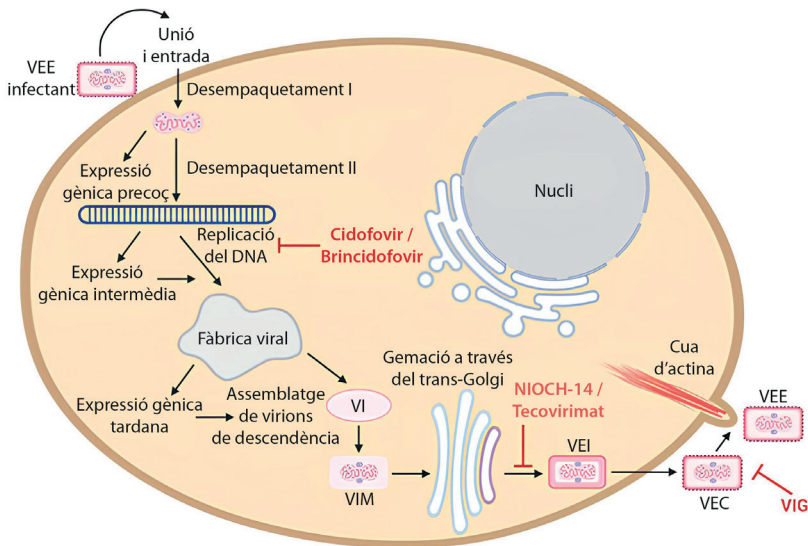


Figura 196. Cicle víric del virus de la verola del mico, de classe I de Baltimore (Harapan, 2022).

Prevençió. Mascareta i isolament de contacte. Hi ha una vacuna: la *modified vaccinia Ankara* (MVA). Recordeu l'expedició Balmis-Salvany del 1803, en què es reinoculava el líquid de les vesícules dels vacunats. La verola (*smallpox*) es va erradicar el 8/5/1980. L'MVA s'administra actualment en persones amb alt risc de contraure la verola del mico, essencialment homes que fan sexe amb homes.

Patogènia (A). Un cop ha envaït una cèl·lula posa en marxa moduladors intracel·lulars, bloquejant l'apoptosi i les proteïnes antivíriques. També secreta moduladors extracel·lulars que inclouen inhibidors de citocines. Per tant, genera **immunodepressió**. Transmesos a través d'aerosols, afecten la mucosa nasofaríngia, es disseminen als ganglis limfàtics i generen virèmia, i afecten la dermis.

Clínica. Verola: període d'incubació entre 10-14 dies. Generació d'erupcions cutànies amb caràcter centrífig, que evolucionen a màcula, pàpula i vesícula, acompanyades de febre, afecta palmells i plantes, i deixaven cicatrius i la cara desfigurada de qui la patia. Quan es generava una *variola major* la mortalitat era del 30 %, conseqüència d'una resposta inflamatòria massiva, xoc i fallada multiorgànica a la segona setmana de la malaltia. La **verola del mico** (*monkeypox*) té símptomes molt similars a la verola *minor*.

MoHusc contagiós: transmissió per contacte, genera lesions d'aspecte de perla en els punts de contacte vinculats a jocs infantils; o als genitals en cas de transmissió sexual.

Orf, vacuna i verola bovina: lesions cutànies **doloroses** vinculades al contacte amb cabres, ovelles o vaques.

Diagnosi. PCR. La serologia ens indica si una persona ha estat infectada.

Tractament. Simptomàtic. **Tecovirimat** en pacients amb verola del mico immunodeprimits, antagonista de la proteïna VP37 de la càpsida (figura 196).

Incidència. La verola està erradicada. Ha estat un dels principals assassins de la humanitat, després de la tuberculosi. El virus encara existeix en un laboratori d'Atlanta i un de Moscou. La **verola del mico** és endèmica a l'Àfrica subsahariana, i causa uns mil casos a l'any. El brot del 2022 (classe IIb) va causar 6.500 casos a l'Estat espanyol, per contacte i molt vinculats a conducta sexual de risc. L'OMS va declarar l'emergència global (87.000 infectats). A partir del setembre del 2023 va sorgir una nova epidèmia, amb el clade I. Al cap d'un any ja havia causat 800 morts, la majoria a la RD del Congo; a Europa ha causat un centenar de casos.

Pel que fa al mol·lusc contagiós, la prevalença és de 8.000/100.000 persones/any, sobretot en infants. Hi ha brots sovint relacionats amb transmissió a les piscines.

36

Virus DNA embolcallats. Hepadnavirus

Taxonomia. Virus DNA bicatenaris (ds) icosaèdrics embolcallats. **Classe VII de Baltimore.** Cal recordar que té retrotranscriptasa i DNA-polimerasa. És un dels virus embolcallats més petits (42 nm) (figura 197). Té una proteïna de la càpsida de tipus alfa-helicoidal, per conformar l'icosaedre (antigen *core* HBcAg) i un embolcall que incorpora glicoproteïnes de superfície (HBsAg) que poden ser *large*, *middle* o *small* (L, M i S); la majoritària és la S. La proteïna *pre-core* (HBeAg), que es genera a partir del polipèptid que codifica l'antigen *core*, no forma part dels virus complets (partícules de Dane) (figura 198 i 199), té una funció d'inducció de tolerància, i se secreta al plasma en un 80 %. Tenen 42 nm de diàmetre.

Font. Antroponosi. Sang i semen de pacients.

Transmissió. Parenteral, vertical (la més freqüent a nivell mundial), sexual.

Prevenió. Utilització de guants i agulles amb dispositiu de seguretat en la manipulació de sang de pacients. Bona praxi en la inserció de catèters. Hi ha vacuna basada en HBsAg. Recordeu la primera versió feta a partir de sèrum de pacients infectats, dissenyada per Maurice Hilleman. Profilaxi postexposició: sèrum hiperimmune.

Patogènia (C). Té tropisme pels hepatòcits, gràcies a la **forma large de l'HBsAg**, que permet la interacció amb els receptors de la superfície dels hepatòcits. La patogènia es

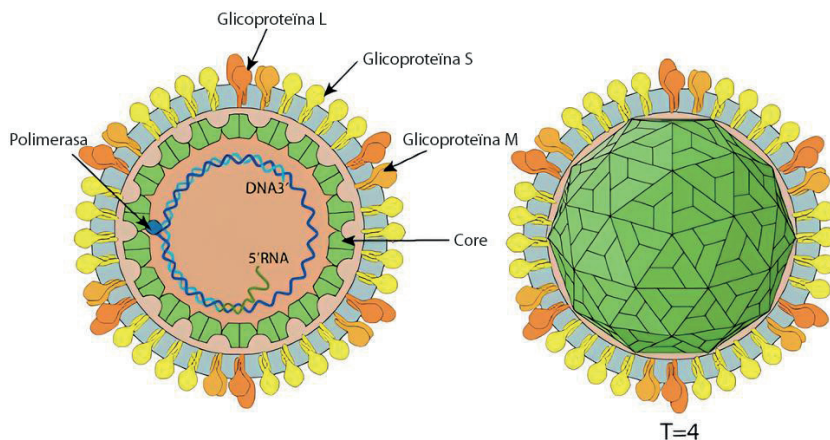


Figura 197. Estructura dels hepadnavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

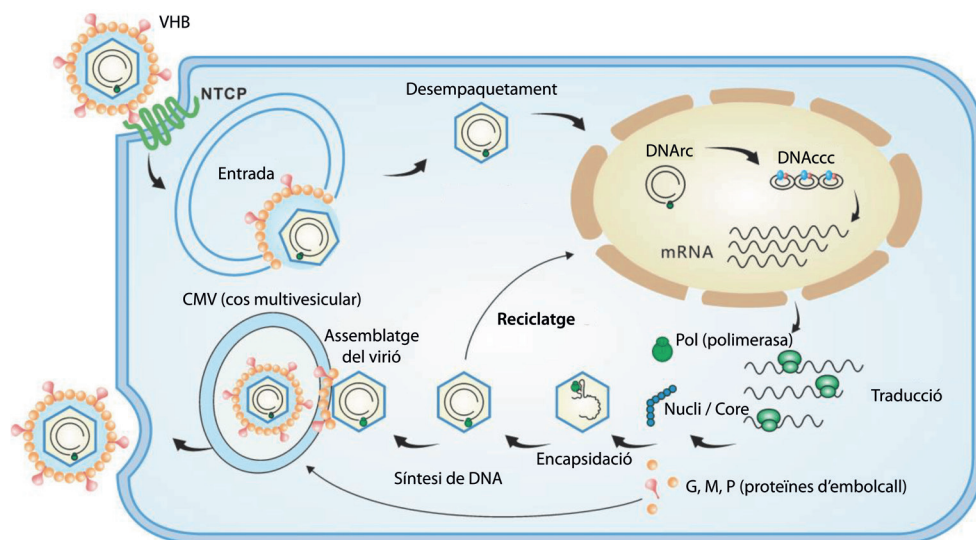


Figura 198. Cicle de replicació del VHB. Els virus infecten els hepatòcits mitjançant la interacció amb el receptor polipèptid cotransportador de taurocolat de sodi (NTCP). El DNA circular relaxat (crDNA) s'allibera als nuclis després de la descoberta de la nucleocàpsida. Amb l'ajuda dels factors de l'hoste, el crDNA es converteix en cccDNA, que serveix com a plantilla de transcripció de l'RNA víric. La nucleocàpsida productiva que conté el cDNA descendent o bé se segrega a través de la via del cos multivesicular (MVB) o es recicla als nuclis. L, M i S es refereixen a fragments de la càpsida grossos, mitjans o petits, respectivament, o antígens VHB_LAg, VHB_MAg o VHB_SAg (Hu, 2023).

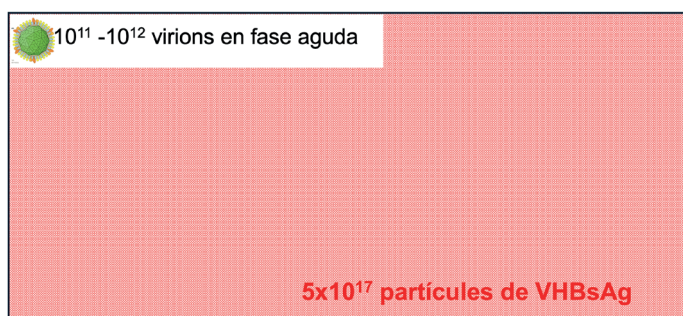


Figura 199. Comparativa sobre la concentració de virions i partícules per mL de sang.

genera per aquesta replicació i per la resposta immunitària. Aquesta resposta estimula limfòcits T citotòxics (CD8) que generen la majoria del dany hepàtic vinculat a la infecció, i que també elimina el virus. La protecció, però, ve de la via de la producció d'anticossos específics, que poden causar mecanismes autoimmunitaris. La secreció d'HBeAg (no es genera en cas d'integració del material víric) provoca tolerància pel que fa a la immunitat cel·lular (CD8) i persistència de cronicitat.

Clínica. El període d'incubació és de 4-28 setmanes.

Hepatitis aguda (90-95 %) és majoritàriament asimptomàtica (65-80 %). Els símptomes són els típics: anorèxia, malestar general i icterícia. Curació en el 94 % dels casos. Es pot acompanyar d'**afectació extrahepàtica**: poliarteritis nodosa, glomerulonefritis, crioglobulinèmia, meningitis, mielitis, síndrome de Guillain-Barré i pancitopènia. Pot evolucionar a hepatitis fulminant.

Hepatitis crònica (5-10 % en adults, 60 % en menors de cinc anys i 70-100 % en noutats). Els que són **HBeAg-negatius** tenen una afectació histològica més important. Pot derivar a cirrosi i hepatocarcinoma.

Diagnosi. Valoració al sèrum dels diferents marcadors (figura 200 i taula 49).

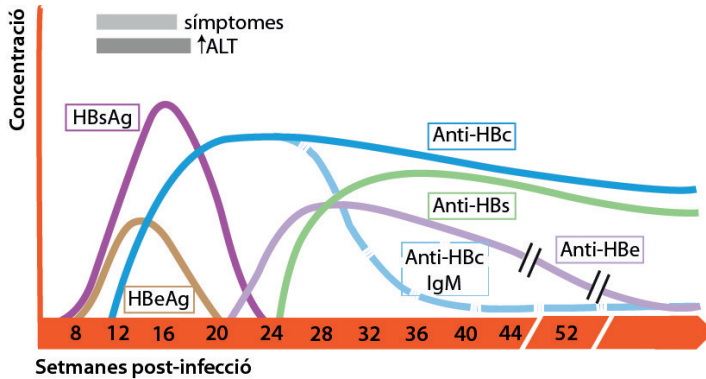


Figura 200. Cinètica dels diferents marcadors serològics (Pere Lluís León Celma, 2026).

Taula 49. Definició de les diferents formes d'hepatitis B segons els marcadors serològics.

	AGUDA	CRÒNICA	CURADA	VACUNADA
HBsAg	+	+	N	N
HBsAc	N	N	+	+
HBcAc IgG	+	+	+	N
HBcAc IgM	+	N	N	N
HBeAg	+	+/N	N	N
HBeAc	N	+/N	+	N
DNA	+	+	N	N

Tractament. Simptomàtic. Hepatitis crònica: **adefovir** o **tenofovir** (inhibidors de la DNA-polimerasa) o **lamivudina** (inhibidor de l'RT). És molt important fer el **test d'HBsAg** en embarassades. En cas de positivitat i càrrega vírica elevada (>200.000 còpies/mL) cal fer tractament amb **tenofovir** a partir de la setmana 24! En **nadons** de mares positives cal fer **vacunació** (quatre dosis), iniciant-la en les primeres dotze hores i amb una dosi de **gammaglobulina hiperimmune**.

Incidència. Actualment hi ha 350 milions de portadors. Es comptabilitzen 1,5 milions de morts/any a causa de la cirrosi o el carcinoma hepatocel·lular.

És la **primera causa d'hepatitis aguda** a l'Estat espanyol. A Europa, durant el 2019 es va estimar una incidència de 2,08 milions de casos d'hepatitis aguda; i una prevalença de **8,24 milions de casos de cirrosi** que van causar la **mort a 25.000 persones**. El càncer hepàtic causat pel VHB va causar la mort a 4.000 persones.

37

Virus DNA embolcallats. Herpesvirus

Taxonomia. Virus DNA bicatenari (ds) icosaèdrics embolcallats. Classe I de Baltimore. Tenen entre 150-200 nm de diàmetre (figures 201 i 202). Es divideixen en subfamílies (taula 50).

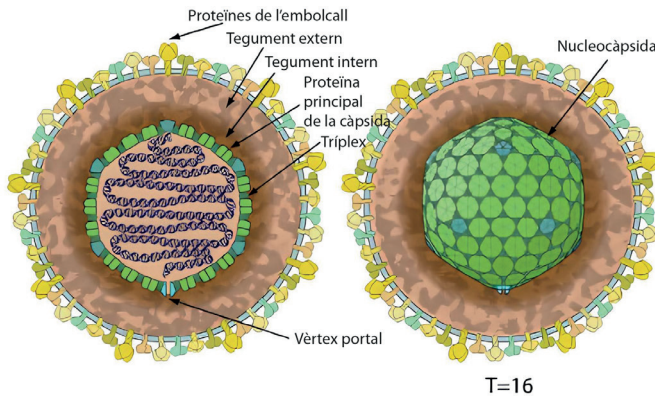


Figura 201. Estructura dels herpesvirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

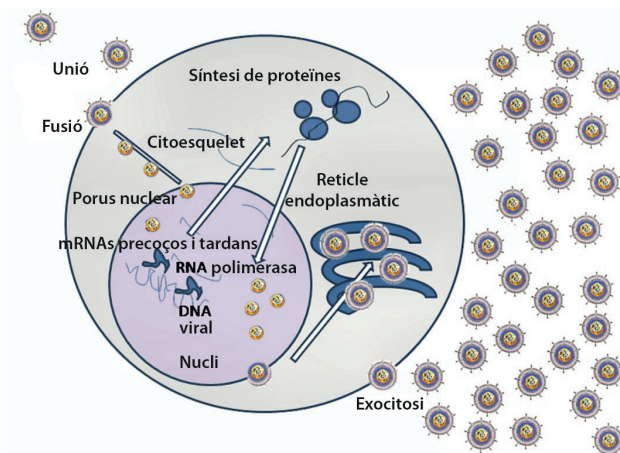


Figura 202. Cicle víric dels herpesvirus, de classe I de Baltimore, embolcallats (Viquipèdia. Graham Colm, 2007).

Taula 50. Classificació dels virus herpes.

Subfamília	Espècie	Nom
α	1	Herpes simple 1
	2	Herpes simple 2
	3	Varicel·la zòster
β	5	Citomegalovirus humà
	6	Herpesvirus humà 6
	7	Herpesvirus humà 7
γ	4	Epstein-Barr
	8	Herpesvirus humà 8

Font i via de transmissió. Antroponosi**Taula 51.** Font i vies de transmissió.

	Nafres	Boca	Pell	Fer sexe	Aerosols	Saliva	Llàgrimes	Llet mat.	Orina	Semen	Sang	Òrgans
VHS-1												
VHS-2												
VVZ												
CMV												
HVH-6												
HVH-7												
VEB												
HVH-8												

Prevenció. Higiene personal, precaucions en fer sexe, compte amb els objectes, com els raspalls de dents o vasos, en estar en contacte amb la saliva poden transmetre els virus (taula 51). **Només hi ha vacuna per al virus varicel·la zòster**, atenuada (per als infants), per evitar la varicel·la; i inactivada (per als de més de 65 anys), per evitar el zòster. En cas de primoinfecció per herpesvirus 1 o 2 en embarassada, cal realitzar plantejar una cesària per evitar la infecció del nadó.

Patogènia (C). Tots aquests virus es poden integrar en el genoma humà i hi poden romandre durant anys en latència. El sistema immunitari pot controlar les reactivacions periòdiques, però en cas d'immunodepressió pot generar dany cel·lular extensiu. De fet, el virus s'elimina contínuament, especialment en situacions d'estrès, de manera asimptomàtica. La transmissió és més freqüent durant la latència que en la infecció activa (excepte en el VVZ). Remarcable l'efecte immunosupressor generat per les proteïnes del tegument.

37.1. ALFAHERPESVIRUS

Clínica

Herpesvirus 1

Primoinfecció: lesions vesiculars a la boca, conjuntivitis follicular amb adenopaties, o queratitis, amb úlcera dendrítica corneal.

Infecció fetal o neonatal: forma generalitzada amb afectació del SNC; formes localitzades a l'ull.

Latència: els virus s'integren en neurones perifèriques sensorials.

Reactivació: afectació en pell i llavis; queratitis.

Formes greus: encefalitis herpètica; en primoinfecció i reactivació en immuno-deprimits.

Herpesvirus 2

Primoinfecció: lesions vesiculars en pell o mucoses genitals.

Infecció fetal o neonatal: forma generalitzada amb afectació del SNC; formes localitzades a l'ull.

Latència: els virus s'integren en ganglis sensitius dorsals i lumbosacres.

Reactivació: similars a VHS-1. Lesions genitals.

Formes greus: encefalitis herpètica; en primoinfecció i reactivació en immuno-deprimits.

Virus varicel·la-zòster

Primoinfecció: afectació en cèl·lules de la mucosa respiratòria. Posteriorment vi-rèmia i generació de lesions vesiculars en pell generalitzada.

Latència: els virus s'integren en ganglis sensitius dorsals i lumbosacres.

Reactivació: herpes zòster clàssic.

Immunodeprimits: afectació generalitzada amb afectació de pulmó i SNC.

Diagnosi. Biologia molecular: diagnosi amb PCR. La serologia és útil en infeccions primàries.

Tractament. Aciclovir (o valaciclovir), via tòpica o sistèmica. Ha fet minvar la mortalitat de les encefalitis herpètiques i malalties disseminades en immunodeprimits. La vidarabina només es fa servir per tractar la queratitis herpètica (tòpica).

37.2. BETAHERPESVIRUS

Clínica

Citomegalovirus

Primoinfecció: asimptomàtica o mononucleosi lleu.

Infecció fetal o neonatal: forma generalitzada amb afectació del SNC; afectació paucisimptomàtica: pèrdua de l'audició.

Latència: els virus s'integren en limfòcits, monòcits i cèl·lules epitelials de ronyó, pulmó i altres.

Reactivació: en immunodeprimits, corioretinitis, pneumònia (moltes vegades as-

sociada amb infecció per *Pneumocystis jirovecii*, hepatitis, colitis, sistema digestiu (esofagitis i colitis).

Diagnosi. Detecció d'antígens (pp65). Biologia molecular: PCR, millor fer-la quantitativa per valorar la càrrega vírica i poder fer el seguiment de la infecció i control del tractament antivíric en immunodeprimits (LCR, plasma, líquid amniòtic, sang seca...). La serologia és útil en infeccions primàries i per valorar els donadors d'òrgans. Sempre cal intentar creuar els donants seronegatius.

Tractament. Ganciclovir endovenós (o valganciclovir oral en casos lleus) o foscarnet (nefrotòxic). En embarassades infectades durant el primer trimestre l'administració de valaciclovir s'ha associat amb reducció de transmissió vertical.

Herpesvirus humà 6 i 7: causants de la rosèola infantil o exantema sobtat (sisena malaltia) en infants (majoritàriament l'HVH-6). L'HVH-6 pot causar **encefalitis** en pacients trasplantats, sobretot hematològics. En l'HVH-7 aquesta evidència no és tan clara.

L'HVH-6A es coneixia antigament com el "virus limfotròfic B humà", que ja ens orienta sobre el seu tropisme; mentre que l'HVH-6A és el relacionat amb la rosèola infantil. El genoma del HVH-6 pot ser 'heretat', a partir de gametòcits de pares amb el genoma del HVH-6 integrat als telòmers. En aquest cas totes les cèl·lules somàtiques de l'individu tenen el genoma del virus, cosa que es pot confondre amb una infecció primària persistent en detectar-se una gran quantitat de còpies del DNA víric al plasma i teixits.

37.3. GAMMAHERPESVIRUS

Clínica

Virus d'Epstein-Barr

Primoinfecció: asimptomàtica o mononucleosi infecciosa en adolescents o adults joves: fatiga, febre, faringitis exudativa-ulcerativa, adenopaties i hepatitis (1-4 setmanes) es pot complicar amb síndrome de Guillain-Barré i meningoencefalitis

Latència: els virus s'integren en limfòcits B, i se secreta intermitentment per la saliva.

Reactivació: en immunodeprimits es relaciona amb malalties limfoproliferatives.

Diagnosi.

Indirecte. Prova d'aglutinació directa (Ag de Paul-Bunnell en eritròcits de mamífer), compte amb els falsos negatius (50 % en menors de quatre anys) i falsos positius (2-3 % en hepatitis i limfomes, 10-15 % en CMV, HVH-6 i *Toxoplasma gondii*). Actualment s'utilitza poc.

Diagnòstic actual per ELISA: per antigen de la càpsida vírica (VCA), antigen precoç (EA), i antigen nuclear d'Epstein-Barr (EBNA) (taula 52).

Taula 52. Diagnosi de la infecció pel VEB.

<i>Interpretació</i>	<i>VCA-IgM</i>	<i>VCA-IgG</i>	<i>EA</i>	<i>EBNA</i>
Aguda	+	+	+/N	N
Aguda o recent	+/N	+	+	+/N
Infecció passada recent	N	+	+/N	+
Infecció passada distant	N	+	N	+
Infecció crònica/reactivació	N	+	+	+/N

Directe. Per PCR, sobretot en immunodeprimits.

Tractament. Simptomàtic.

Incidència. La prevalença dels herpesvirus en la població és molt alta. Igualment, la infecció per CMV és la més alta de les infeccions congènites.

La infecció per herpes simple és la primera causa d'encefalitis vírica.

ELS VIRUS RNA

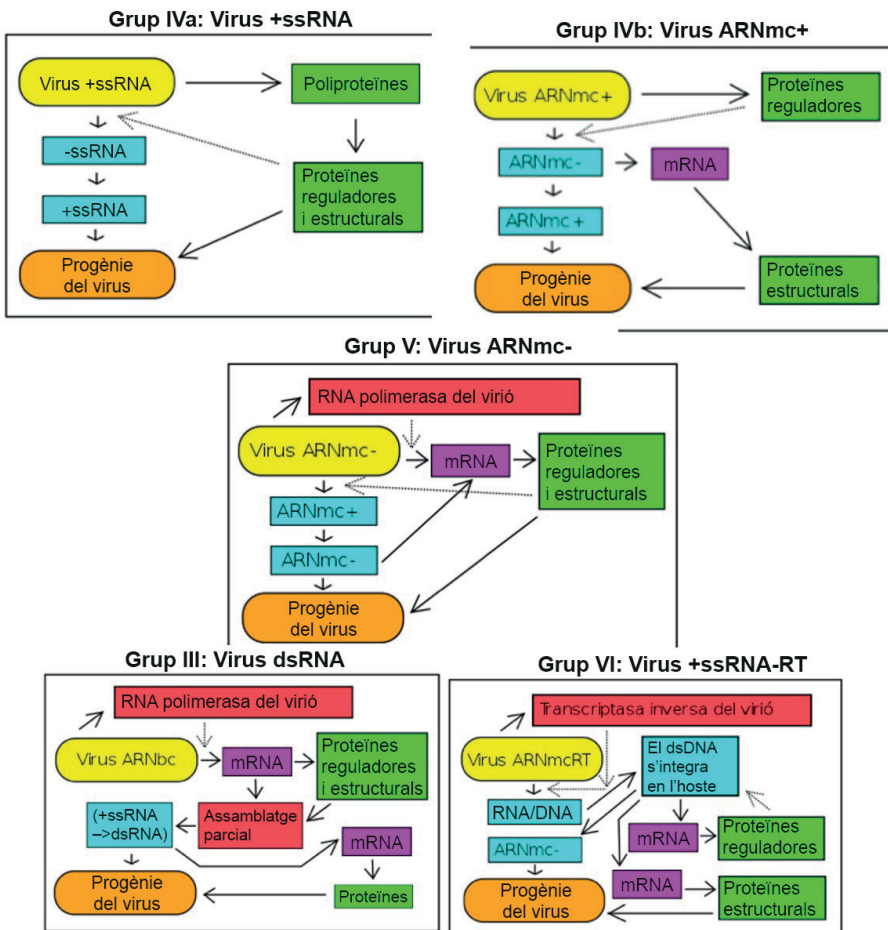


Figura 203. Cicles i classificació dels virus RNA d'interès humà segons el tipus de material genòmic, càpsida, embolcall i classificació de Baltimore (Viquipèdia. Franciscosp2, 2018).

38 Virus RNA nus

38.1. REOVIRUS (ROTAVIRUS)

Taxonomia. Virus RNA de **cadena doble (ds)** amb **genoma segmentat**, icosaèdric (doble) nus. **Classe III de Baltimore**. 70-80 nm de diàmetre. Amb doble càpsida icosaèdrica (figures 204 i 205). La proteïna VP6 classifica els rotavirus en els subgrups A-G. Les proteïnes externes (VP4 i VP7) en determinen els serotips. Molt important de cara a dissenyar vacunes! La proteïna VP4 és la responsable d'interaccionar amb els receptors de la cèl·lula hoste, i es desencadena l'endocitosi mitjançant la clatrina.

Font. Antropososi. Els excrements de les persones poden contenir $>10^{12}$ virus/g. És molt estable al medi ambient. Poden sobreviure setmanes a l'aigua recreacional o de beguda. Fins a 4 h a les mans.

Transmissió. Fecal-oral, menjar i aigua contaminats.

Prevenió. **Hi ha vacuna.** A Catalunya els **nounats es vacunen a partir del 2025**. Les mesures sanitàries contra bacteris, protozous i helmints són inefficients. **La incidència de rotavirus és similar en països amb nivell sanitari alt i baix.** Són molt resistents a condicions ambientals (dessecació), detergents i pH extrems (3 a 10).

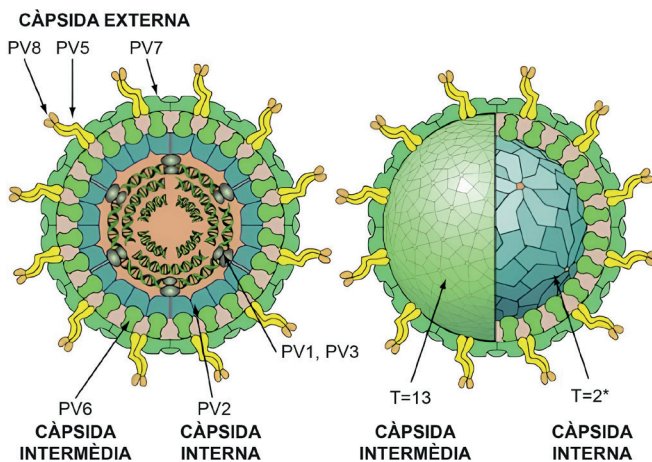


Figura 204. Estructura dels rotavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

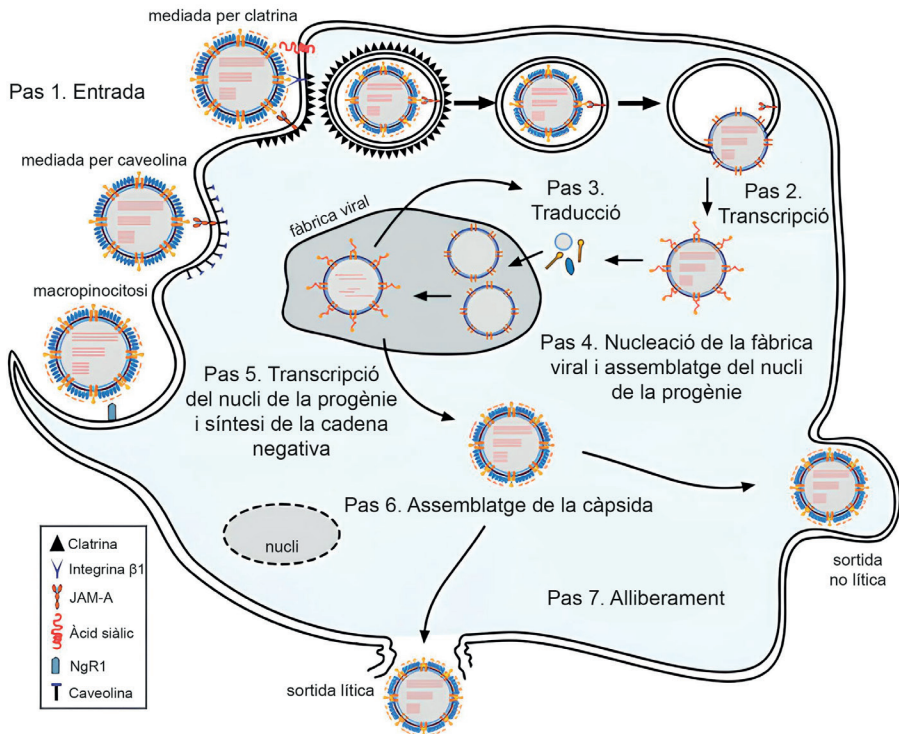


Figura 205. Cicle víric dels rotavirus, de classe 3 de Baltimore (DeAntoneo, 2022).

Patogènia (A). La dosi infectiva és molt baixa (deu virus). Hi ha expulsió a la femta dos dies (fins a 10^{12} virus/g) abans que aparegui la simptomatologia (en infants). La malaltia es deu a diversos mecanismes. Des de la destrucció dels enteròcits que provoca **malabsorció** i dèficit de producció de lactasa i ocasiona **intolerància a la llet**, fins a l'acció de la toxina que secreten, la proteïna no estructural 4 (NSP4), que interfereix en l'absorció de l'aigua; augmenta la mobilitat intestinal i estimula la 5-HT (serotonina) i provoca un **estímul vagal** que indueix el vòmit.

Clínica. Període d'incubació de 2-4 dies. Provoca febre, vòmits, dolor abdominal i diarrea aquosa de 3-8 dies.

Diagnosi. Detecció d'antígens o RNA per RT-PCR en femta.

Tractament. Suport vital. Beguda isotònica si és lleu.

Incidència. És la causa més freqüent de diarrea infantil a l'hivern. El 30-50 % de diarrees en menors de dos anys requereixen ingrés hospitalari. A escala mundial va causar la mort a 215.000 nens/any (figura 206). S'associa a brots en llars d'infants, residències de tercera edat i intrahospitalaris (lactants).

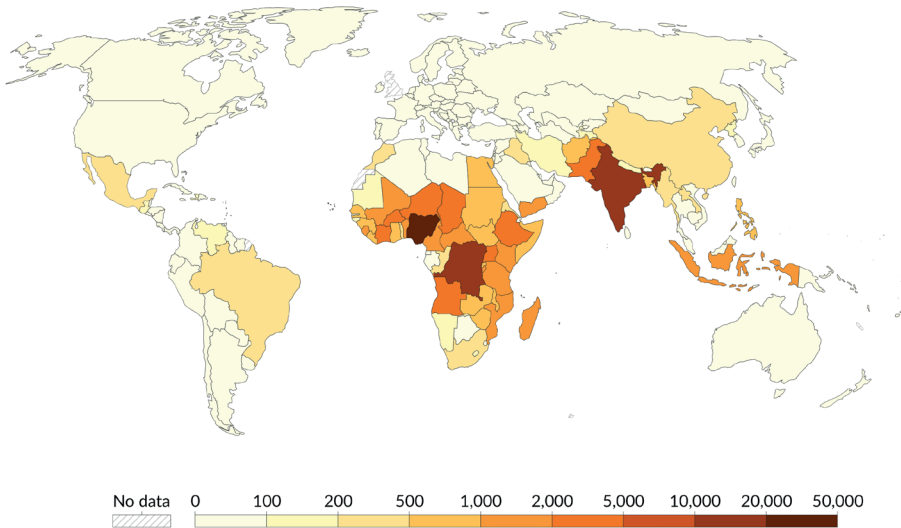


Figura 206. Mortalitat causada per rotavirus en nens de menys de cinc anys (215.000). Any 2016. Dades de Troeger, 2018 (Oneworld data).

38.2. PICORNAVIRUS. «PERCH»

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple positiva (ss+), icosaèdric nus. **Classe IV de Baltimore.** Són petits («pico»), mesuren 30 nm de diàmetre. Amb **dobla càpsula icosaèdrica**. La càpsida està formada per quatre polipèptids. El VP4 configura la part interna de la càpsida (figures 207 i 208). Per entrar a les cèl·lules hi ha un canvi de conformació de la càpsida que allibera el VP4, que **genera un porus a la membrana** de l'hoste que permet que entri l'RNA. Es divideixen segons el seu tropisme o primer punt d'entrada, en enterovirus (dividits en pòlio i no-pòlio), parecovirus i cardiovirus (tracte gastrointestinal), hepatovirus (fetge) o rinovirus (tracte respiratori superior).

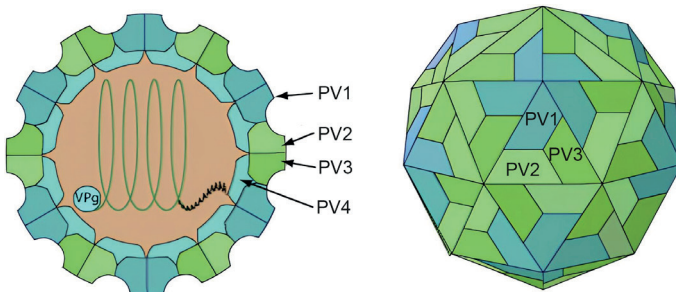


Figura 207. Estructura dels picornavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

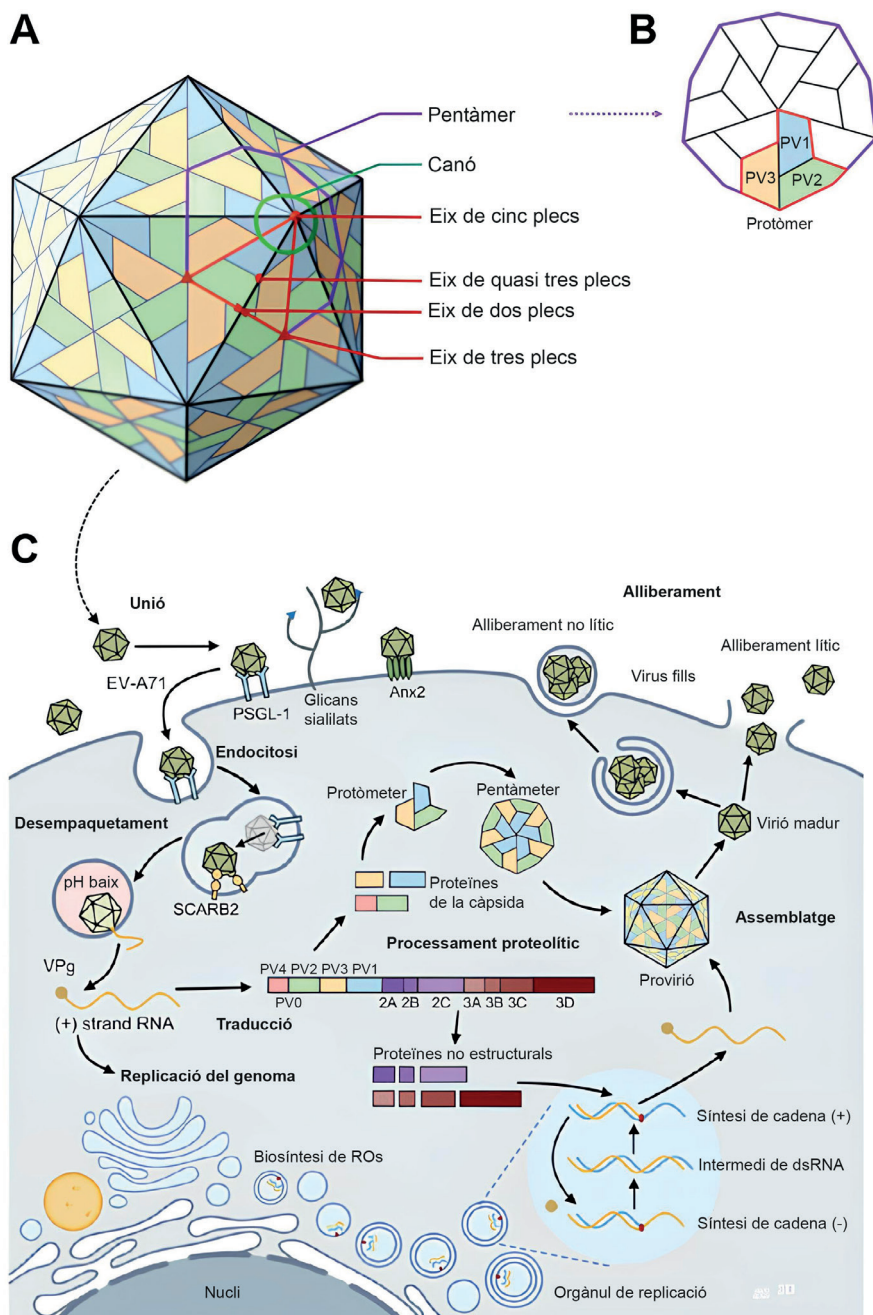


Figura 208. Cicle víric dels enterovirus, de classe 4 de Baltimore. Estructura del virus (A) i cicle natural (C) (Liu, 2025).

38.2.1. Poliovirus

Taxonomia. Hi ha tres serotips: PV1 (Mahoney), PV2 (Lansing) i PV3 (León). **El PV1 és el més habitual (85 %). És un enterovirus.**

Font. Antroponosi. La infecció està limitada pel receptor CD155, que també es troba en cèl·lules de primats superiors, però el poliovirus és estrictament humà.

Transmissió. Fecal-oral.

Prevenició. Higiene. **Hi ha vacuna.** La injectable (IPV), inventada per Jonas Salk (1914-1995), que té els tres serotips dels virus inactivats, disponible des del 1953, i l'oral (OPV) inventada per Albert Sabin (1906-1993), que disposa dels tres serotips de manera atenuada. Malauradament, l'erradicació del serotip salvatge de la VP2 (el 1999), va permetre evolucionar l'atenuat de la vacuna de Sabin, que va començar a provocar igualment la poliomièlitis paralítica, associada a la vacunació. El 2016 es va solucionar administrant l'OPV bivalent, sense el serotip VP2 atenuat. Actualment a Catalunya ens vacunem amb l'IPV, que forma part de la vacuna hexavalent.

Patogènia (C). En un 5 % el virus entra al SNC i es replica a la motoneurona ubicada a la medul·la espinal, tronc cerebral o còrtex motor, i provoca la destrucció selectiva de les neurones motores, amb paràlisi temporal o permanent. També pot causar aturada respiratòria i mort. Hi ha dues hipòtesis que expliquen aquesta entrada al SNC. 1: el virus passa directament a la sang i entra al SNC travessant la barrera hematoencefàlica sense unir-se al receptor cel·lular CD155. 2: el virus es transporta del múscul a la medul·la espinal a través d'un transport axonal retrògrad. **En ambdós casos el virus ha d'estar a la sang.** De fet, es pot replicar als monòcits (fent de «cavall de Troia»). En tot cas provoca la inflamació (-itis) de la matèria gris (*polio*) de l'asta anterior de la medul·la espinal (*myelos*).

Clínica

Asintomàtica (90 %).

Malaltia minor o poliomièlitis abortiva (5 %), en què es nota febre, malestar i dolor a la gola, als 3-4 dies després de la infecció.

La **malaltia major o poliomièlitis**, als 8-30 dies després de la infecció:

Poliomièlitis no paralítica (1-2 %): meningitis asèptica o encefalitis.

Poliomièlitis paralítica (3-4 %): Poliomièlitis espinal (98 %)
Poliomièlitis bulbar (2 %)

La poliomièlitis espinal: provoca una paràlisi flàccida asimètrica, ràpida (<48 h, sense alteració de la sensibilitat i amb febre alta), afecta més extremitats inferiors, i és més greu en adults que en nens. La paràlisi progressa en 1-7 dies i provoca debilitat permanent. Les seqüeles són irreversibles, però s'han d'esperar sis mesos per avaluar la recuperació.

La poliomièlitis bulbar: provoca una paràlisi flàccida als músculs implicats en la deglució i la parla i pot provocar dificultats per respirar i empassar.

Síndrome postpòlio: debilitat i miàlgia dècades després degudes a la pèrdua de neurones motores. Les neurones restants intenten compensar aquesta mancança.

Diagnosi. Detecció d'RNA per RT-PCR en gola, femtes o LCR.

Tractament. Simptomàtic. Pròtesis. Ventilació mecànica en cas de pòlio bulbar.

Incidència. És un patògen antic, les esteles egípcies ja en mostren la incidència. Fins fa 200 anys, però, no hi ha hagut una disseminació mundial, i al segle xx és quan s'han generat les epidèmies més importants. Sembla que és perquè habitualment infectaven els noutats quan encara tenien anticossos de la mare. Aquesta immunització natural protegia els infants. Amb el desenvolupament de les condicions higièniques, aquesta protecció natural va desaparèixer. Gràcies a la vacunació la incidència ha davallat dramàticament (figures 209 i 210), i va estar a punt de ser extingida el 2011.

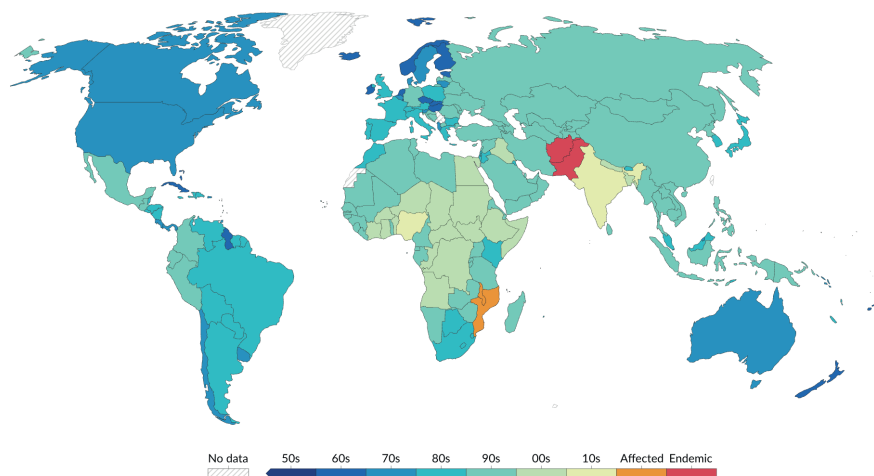


Figura 209. Dècada en què es va notificar l'últim cas de poliomielitis paralítica per país (OurWorldInData, dades de l'OMS).

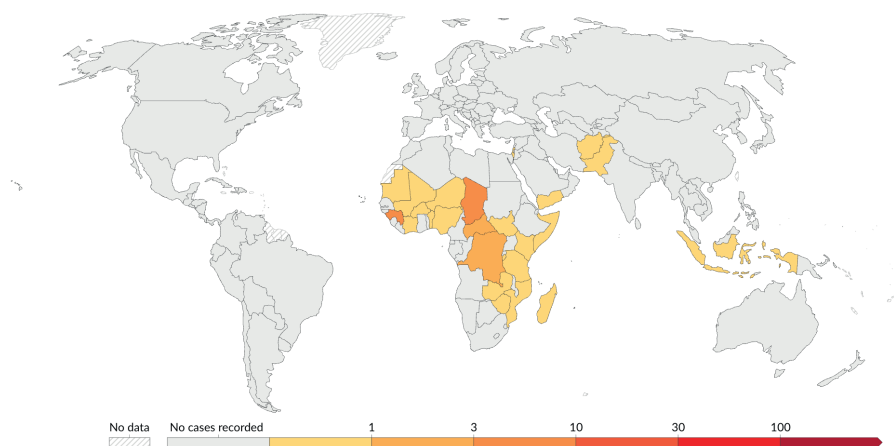


Figura 210. Casos de poliomielitis paralítica el 2023 (OurWorldInData, dades de l'OMS, 2024).

38.2.2. Enterovirus no-pòlio: coxsackievirus, echovirus, E68 i E71

Taxonomia. **Coxsackie** és una ciutat de l'estat de Nova York (figura 211), on es van aïllar aquests enterovirus per primer cop. **ECHO** vol dir (*enteric cytopathic human orphan*) i són enterovirus aïllats a la dècada del 1950.

Serotips: coxsackievirus A (23), coxsackievirus B (6), echovirus (31), altres enterovirus (61-71).

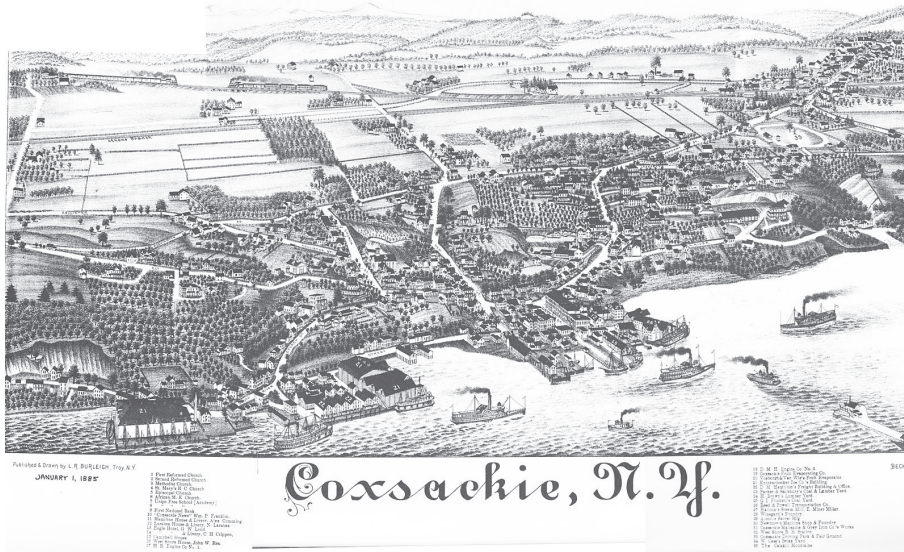


Figura 211. Vila de Coxsackie el 1885, al comtat de Greene de l'estat de Nova York (Viquipèdia. L.R. Burleigh of Troy, 1885).

Font. Antroponosi.

Transmissió. Fecal-oral.

Prevenció. Higiene.

Patogènia (C). Es repliquen a la mucosa de l'orofaringe i als intestins. Es poden detectar a la femta mesos després d'haver-se resolt la infecció. Afecten els teixits limfàtics (també plaques de Peyer i amígdals) des d'on es disseminen a la sang, poden provocar miocarditis, pancreatitis i afectació del SNC. Poden induir dany al SNC provocant apoptosi i autofàgia. La resposta immunitària també pot contribuir al dany. Els coxsackievirus tenen la particularitat de tenir unes fibres proteiques lligades a un pentàmer que els permeten identificar els receptors CAR (*coxsackie adenovirus receptors*) competir-hi i trencar les unions intercel·lulars, fet que els facilita el trencament d'epitelis i la disseminació.

Clínica.

Totes cursen amb síndrome febril i poden causar meningitis asèptica. Habitualment causen simptomatologia en vies respiratòries altes.

- Coxsackie A: **Febre aftosa humana**, o malaltia eritematosa «**boca-mà-peu**».
Herpangina: afectació en boca i amígdals en forma de màcula-vesícula i úlcera, deguda a afectació de les cèl·lules epitelials.
 Conjuntivitis.
- Coxsackie B: **Sèpsia neonatal**
 Encefalitis
 Miopericarditis
 Pleurodínia: dolor de musculatura intercostal, confós amb pleuritis.
- Echovirus: **Sèpsia neonatal**
Exantema sobtat. Rosèola infantil o sisena malaltia. Eritema amb taques rosades al tronc i posteriorment a les extremitats. Es pot acompanyar de catarro.
 Conjuntivitis
- Enterovirus 68: **Paràlisi flàccida aguda**
 Insuficiència respiratòria aguda pediàtrica
 Conjuntivitis
- Enterovirus 71: **Febre aftosa humana**, o malaltia eritematosa «**boca-mà-peu**».
 Conjuntivitis.

Diagnosi. Detecció d'RNA per RT-PCR en femta, fins mesos després de patir la infecció. També es pot provar en mostra respiratòria, plasma o LCR.

Tractament. Suport vital.

Incidència

La **sèpsia neonatal** té una incidència de 7/1.000, amb una incidència similar a la bacteriana. Els enterovirus a més provoquen meningitis en un 70 % dels casos.

La **paràlisi flàccida aguda** causada per l'EV-68 és una entitat descoberta el 1962, i que ha anat generant brots als EUA, Filipines, Japó i la UE, amb un total de 699 casos. El primer cas a la Península fou el 2015. A Catalunya el 2016 hi va haver un brot amb 112 casos. Es considera una malaltia emergent.

La **meningitis asèptica** té una incidència anual molt important, de fins a 70/100.000 infants abans del primer any; 5,2/100.000 en infants entre 1-14 anys; i 7,6/100.000 en adults a la UE. Té una incidència més alta a l'estiu. Es considera que **més del 50 % són degudes a enterovirus no-pòlio**, seguit de l'herpes simple de tipus 1.

38.2.3. Rinovirus

Taxonomia. Hi ha tres subtipus, (A-C) i un total de 110 serotips diferents, definits pels epítops continguts en les regions PV1-PV3.

Font. Antropososi. Secrecions respiratòries.

Transmissió. Aerosols-Contacte.

Prevenió. Mascareta, mans, contacte. No hi ha vacuna, massa serotips.

Patogènia (A). La temperatura freda endarrereix la producció d'interferó α a l'epiteli respiratori. És per això que és més comú en els mesos freds. Cal recordar que el fenomen d'interferència protegeix tota la mucosa, de manera que la infecció per un virus respiratori normalment evita la infecció d'un altre. Aquest fenomen s'ha estudiat recentment entre diferents virus respiratoris (figura 195).

Clínica. Refredat comú, amb faringitis, rinitis, congestió nasal, tos i esternuts. De vegades s'acompanya de miàlgia, fatiga, malestar general, cefalea, debilitat muscular o pèrdua de gana.

38.2.4. Parechovirus (PeV)

Inicialment inclosos en el enterovirus, ara formen part d'un gènere independent dels picornavirus. Provoquen simptomatologia respiratòria i intestinal. Poden infectar el SNC en nens. Hi ha regions en què ha sobrepassat en incidència els enterovirus, com és el cas del PeV-A3 a Kansas City entre 2007 i 2016.

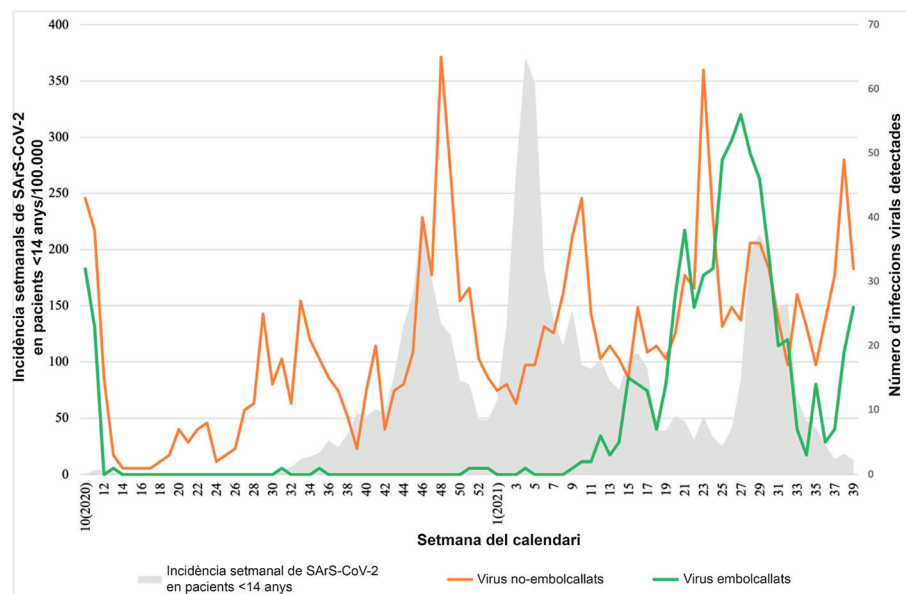
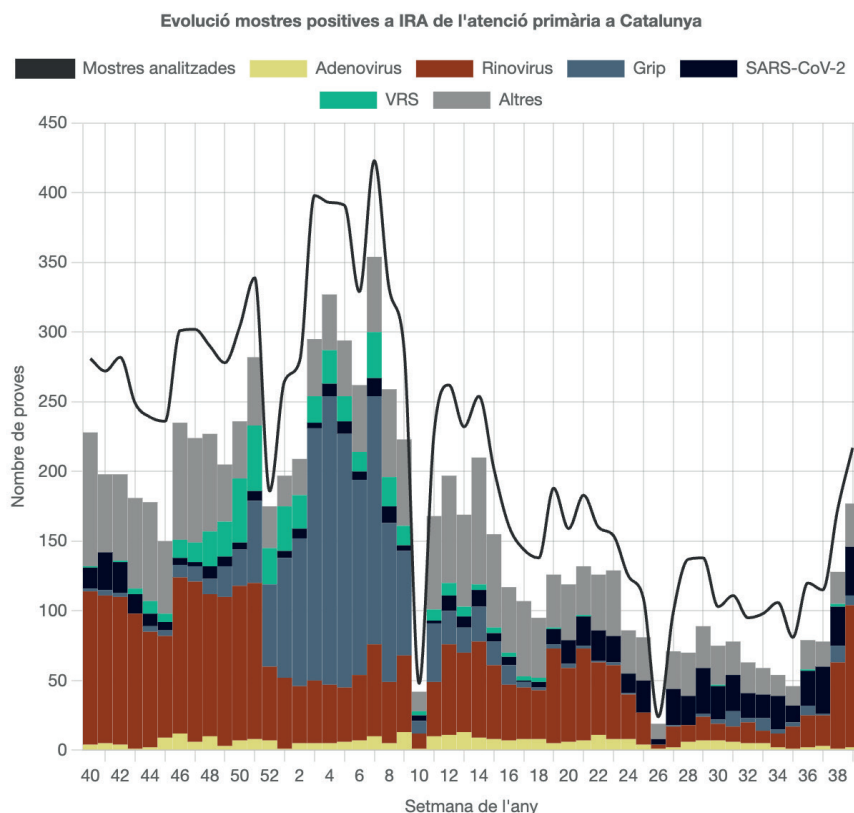


Figura 212. Fenomen d'interferència entre diferents virus respiratoris. Detecció de virus sense embolcall (adenovirus, rinovirus, enterovirus i parechovirus) i virus amb embolcall (grip, VRS, coronavirus humà, metapneumovirus i parainfluença) a Astúries des de la setmana 10 del 2020 fins a la setmana 39 del 2021. En gris es mostra la incidència de set dies SARS-CoV-2 en menors de catorze anys per cada 100.000 habitants a Astúries (<https://obsaludasturias.com/obsa/niveles-covid-19/>) (consultat el 8 de juny de 2022, Garcia-Garcia, 2022)

Diagnosi. Detecció d'RNA per RT-PCR en mostra nasal.

Tractament. Simptomàtic.

Incidència. Els infants poden arribar a tenir entre sis i dotze refredats a l'any. A Catalunya en fem un seguiment setmanal a través del programa SIVIC (<https://sivic.salut.gencat.cat/>) (figura 213).



Font: Mostres recollides pels centres sentinel·la d'atenció primària.

Figura 213. Detecció de virus respiratoris a Catalunya entre el 2024-2025 (SIVIC Gencat).

38.2.5. Virus de l'hepatitis A. Enterovirus E72

Taxonomia. Hi ha tres genotips (I-III) dividits en subtipus A i B (per tant, sis), definits a partir de la regió VP1-2A. El genotips més estesos són IA (66 %), IB (14 %) i IIIB (21 %); aquest últim és prevalent sobretot a l'Àsia Central. Alguns es poden trobar en forma quasiembolcallada.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Fecal-oral, menjar contaminat, via sexual.

Prevenió. Higiene. Control de la indústria alimentària. Sexe segur. Hi ha vacuna, a l'Estat espanyol **només es vacuna sistemàticament a Catalunya, Ceuta i Melilla.**

Patogènia (A). Són molt estables a l'ambient, poden aguantar la dessecació fins a seixanta dies en superfícies a temperatura ambient, als sòls i aigua diverses setmanes. Infecta els hepatòcits, però no se sap com hi arriba. Sembla que es replica inicialment als enteròcits i fa transcitosi a través de les cèl·lules M. El virus és capaç de bloquejar la generació d'IFN I. L'hepatitis fulminant s'associa al subgenotip IIIA (41 %).

Clínica. Sovint la infecció és asimptomàtica o suau, especialment en infants de menys de cinc anys. En adults l'inici és sobtat, amb febre, malestar, desconfort abdominal. La **icterícia** és el símptoma més important. Analíticament, hi ha un increment de **transaminases** (ALT). Els símptomes duren d'una setmana a mesos. Hi pot haver episodis d'hepatitis recurrents durant un any en un 15 % dels casos. **No cronifica.** Pot generar una hepatitis fulminant. La mortalitat és d'un 0,2 %, però és més alta (1,8 %) en adults de més de cinquanta anys o persones amb malaltia hepàtica crònica.

Diagnosi. IgM. Es pot detectar RNA per RT-PCR en plasma i femta durant cinc setmanes després.

Tractament. Simptomàtic.

Incidència. A la UE la notificació anual està en els mil casos, si bé, atenent a l'experiència als EUA, la incidència potser és del doble. És la **quarta causa d'hepatitis aguda**. Ara bé, entre el 2016 i 2018 hi va haver un brot relacionat amb el sexe entre homes (figura 214). Globalment hi ha **1,5 milions de casos anuals** (OMS).

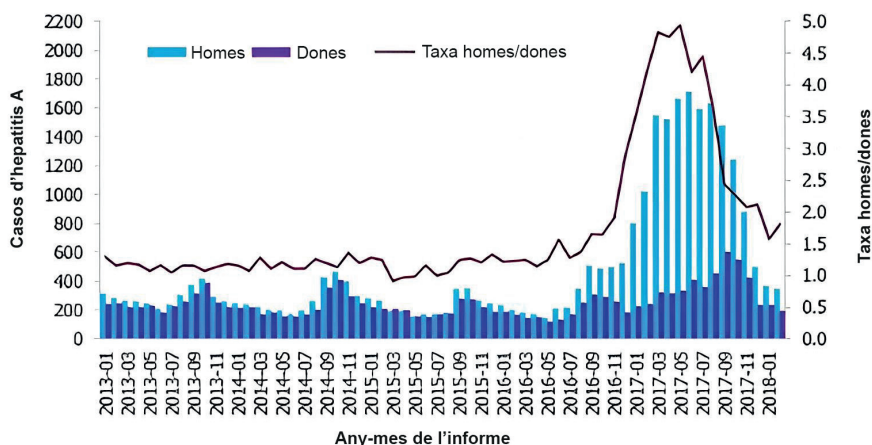


Figura 214. Increment de l'hepatitis A entre 2016-18, relacionada amb la transmissió entre homes que tenen sexe amb homes (ECDC2018).

38.3. CALICIVIRUS. NOROVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple positiva (ss+), icosaèdric nus. **Classe IV de Baltimore.** Amb càpsida icosaèdrica simple (figura 215). Es distingeixen dos gèneres, que reben el nom d'on es van aïllar. El virus **Norwalk** (que té sis genogrups; els I, II i IV són els que afecten els humans) i el **Sapporo**.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Fecal-oral, contacte personal, a través d'aliments, aerosols a partir de vòmits.

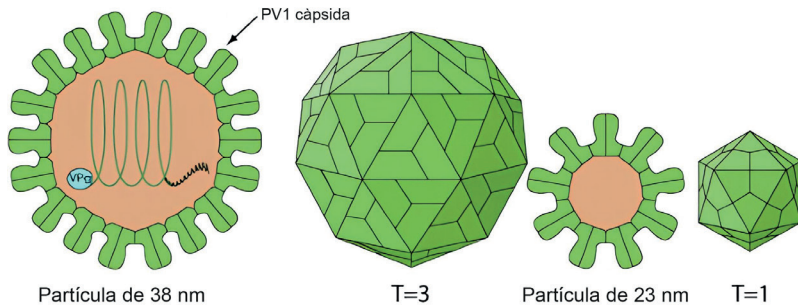


Figura 215. Estructura dels calicivirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Prevenió. Higiene. No hi ha vacuna (de moment en fase III).

Patogènia (A). Pot sobreviure temperatures altes (60 °C) i concentracions altes de clor (10 ppm), molt més altes que les recomanades en l'aigua potable (2 ppm). Sobreviu molt temps en diferents superfícies. Requereix una dosi infectiva molt baixa (10-100). L'eliminació de virus continua fins a dues setmanes després de finalitzar la clínica. Les persones amb un grup sanguini 0 tenen més risc de ser infectades.

Clínica. S'anomena la malaltia dels vòmits d'hivern o **grip estomacal**. Causa vòmits, diarrea i dolor gàstric, normalment sense febre, tremolor o mal de cap. Els vòmits es generen de sobte, abundants. La incubació és de 12-48 hores, i els símptomes no duren més d'una setmana. La mortalitat és rara a casa nostra.

Diagnosi. Detecció d'RNA per RT-PCR en femta. La **detecció antigènica no es pot fer** per baixa dosi!

Tractament. Simptomàtic. Hidratació amb begudes isotòniques.

Incidència. Es relaciona amb brots epidèmics, sobretot en hospitals, escoles, llars d'infants, residències i creuers. Però se sospita que és la primera causa de gastroenteritis vírica en adults en el nostre medi. Amb la implementació sistemàtica de la detecció, per l'abaratiment de la tècnica de PCR, es podrà validar la sospita.

Globalment hi ha **685 milions de casos/any** i causa la mort de **50.000 infants de menys de cinc anys/any**, sobretot en països en desenvolupament.

Els brots són entre novembre i abril.

38.4. HEPEVIRUS. VIRUS DE L'HEPATITIS E

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple positiva (ss+), icosaèdric nus. **Classe IV de Baltimore.** Amb càpsida icosaèdrica. 32-34 nm de diàmetre (figura 216). Quan circulen a la sang poden estar en forma quasiembolcallada. S'internalitza a les cèl·lules a través d'endocitosi mitjançant clatrina. Pot infectar animals i persones. Els genotips que infecten només humans són el VHE-1 i el VHE-2, mentre que el VHE-3 i el VHE-4 infecta humans i animals.

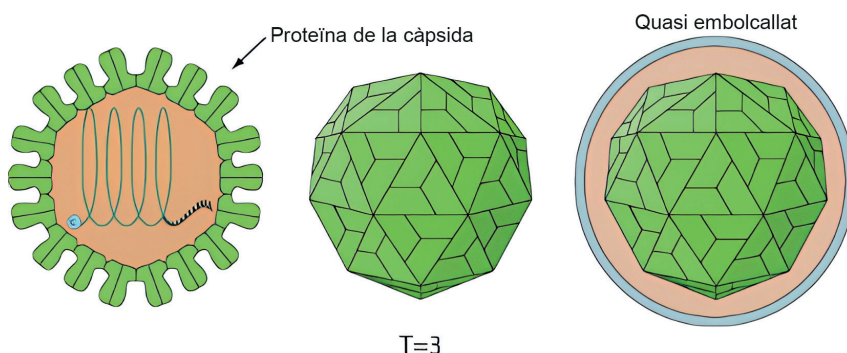


Figura 216. Estructura dels hepevirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Font. Antroponosi i zoonosi (Molt important! És l'únic picornavirus zoonòtic!). La majoria de porcs n'estan infectats.

Transmissió. Fecal-oral, carn de porc, també de caça, poc cuïta, marisc o vegetals (VHE-3 i VHE-4). En països en desenvolupament la transmissió més habitual és fecal-oral.

Prevenió. A la UE el reservori més important és la **carn de porc** i de porc senglar, que cal coure bé. No hi ha vacuna comercialitzada a la UE.

Patogènia (A, C). Són molt estables a l'ambient, poden aguantar la dessecació fins a seixanta dies en superfícies a temperatura ambient, als sòls i aigua diverses setmanes. Infecta els hepatòcits, però no se sap com hi arriba.

Clínica. La majoria de les infeccions són asimptomàtiques o lleus. Els casos aguts generen hepatitis autolimitades que afecten majoritàriament adults masculins de més de seixanta anys. Rarament causen hepatitis fulminant amb fallada hepàtica.

Cal anar amb compte en pacients immunodeprimits, atès que pot causar simptomatologia neurològica (síndrome de Guillain-Barré, amiotròfia neuràlgica, neuropatia perifèrica i encefalitis). També pot causar desordres hemàtics i en altres òrgans.

Diagnosi. IgM contra VHE (compte amb els falsos negatius en infecció aguda, per competició amb IgG). Detecció d'RNA per RT-PCR en plasma.

Tractament. Simptomàtic. Ribavirina en immunodeprimits.

Incidència. Durant els últims deu anys els casos d'hepatitis E han augmentat a la UE. Sobretot del genotip VHE-3. **És la segona causa d'hepatitis aguda a Catalunya! Hi ha vint milions d'infeccions anuals al món, amb 3,3 milions de casos simptomàtics (OMS).**

Virus RNA embolcallats. Els retrovirus. Virus de la immunodeficiència humana (VIH)

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple (ss) icosaèdrics embolcallats amb transcriptasa inversa (RT). **Classe VI de Baltimore.** 80-100 nm de diàmetre (figures 217 i 218). La glicoproteïna SU (gp120) permet enganxar-se al receptor CD4 i interaccionar posteriorment amb el coreceptor de quimiocina (CXCR4 o CCR5). La internalització es fa mitjançant la clatrina i la glicoproteïna TM (gp41). N'hi ha de dos tipus: els VIH-1, majoritari, originat a partir de l'evolució del VIS (virus de la immunodeficiència en simis) en micos de la República Democràtica del Congo, subtipus A-J (el B és el més habitual a la UE i els EUA), i el VIH-2 de VIS de micos de l'Àfrica de l'Oest, menys virulents.

Font. Antroponosi.

Transmissió. Parenteral, via sexual, especialment en homes que tenen sexe amb homes (HSH) (figura 219). Perinatal: gestació (2-30 %), part (50 %), lactància (20 %).

Prevenió. Sexe segur. PrEP. Control de l'embaràs.

Patogènia (A). En primer lloc cal diferenciar els dos tipus principals de virus quant a tropisme: els que reconeixen el CCR5 (els **R5**), que tenen tropisme per monòcits i macròfags i es transmeten per les mucoses, i els que reconeixen el receptor de quimiocines CXCR4 (els **X4**), que tenen tropisme pels limfòcits T i no es poden transmetre per les mucoses. En tot cas ambdós poden integrar-se en limfòcits CD4 naïf o de memòria (perquè tenen ambdós receptors).

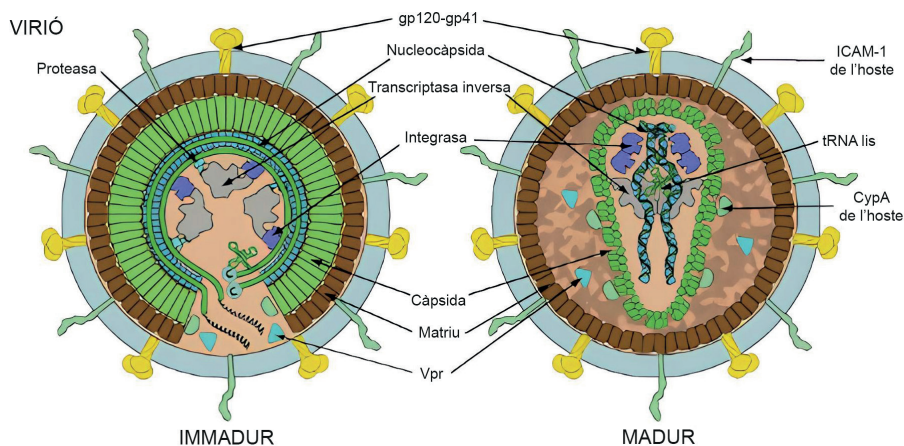


Figura 217. Estructura del VIH (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

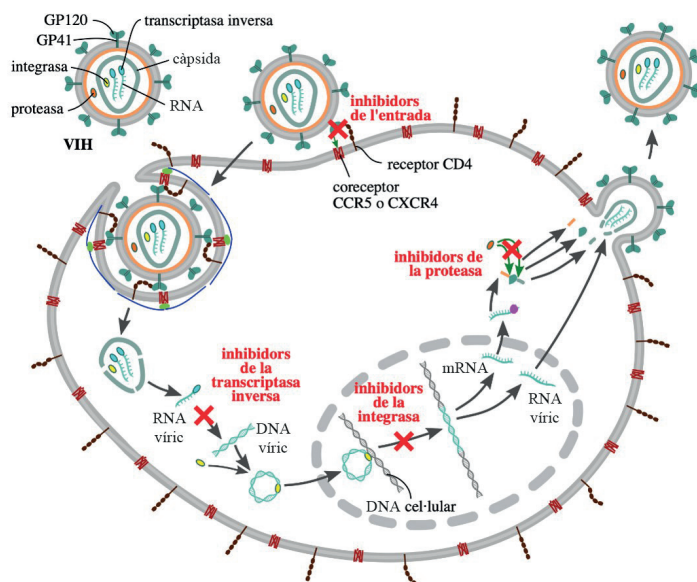


Figura 218. Cicle víric del VIH, de classe VI de Baltimore. S'indiquen les dianes dels antivírics (Viquipèdia).

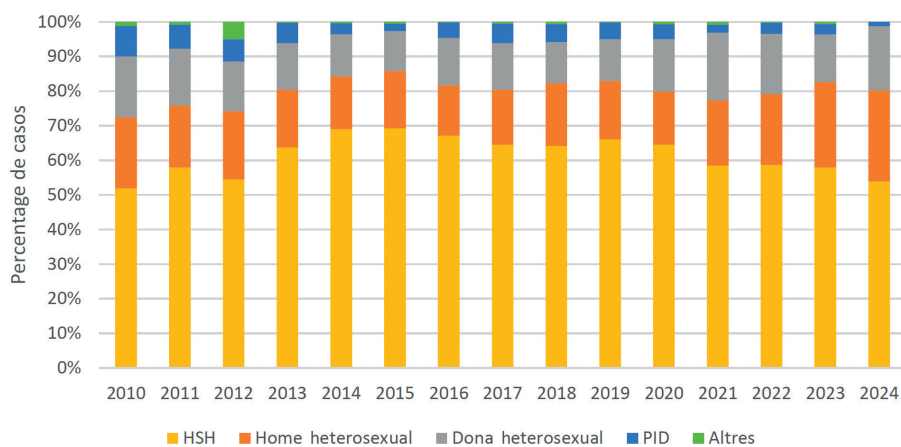


Figura 219. Grups d'infecció de VIH a Catalunya 2010-2024 (CEEISCAT 2025). HSH: homes que fan sexe amb homes; PID: persones que s'injecten drogues.

La infecció, doncs, comença amb virus amb **tropisme R5** i van evolucionant envers **X4**. El punt d'infecció habitual és la mucosa rectal, vaginal o penis. A partir d'allà es transporten als ganglis limfàtics locals. És molt important el paper de les cèl·lules dendrítiques, capaces de interaccionar amb la gp120, i facilitar la infecció dels limfòcits CD4 i la seva destrucció (figura 220).

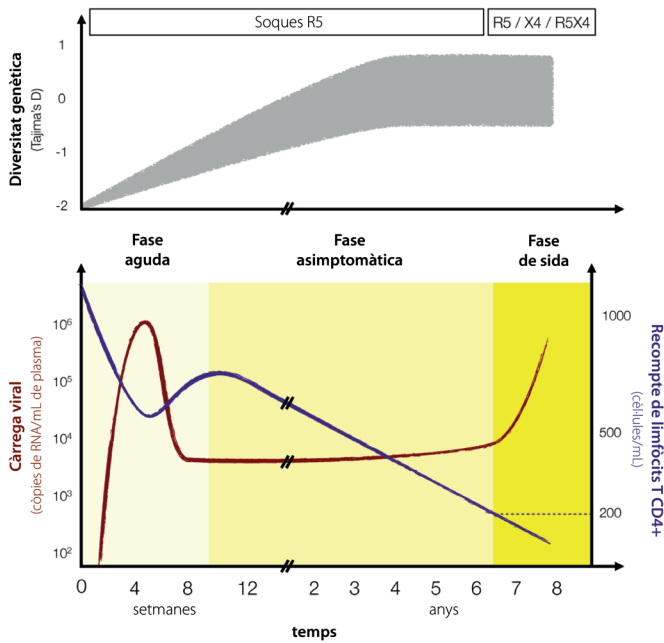


Figura 220. Progressió envers la sida (Alizon, 2012).

Clínica

La infecció pot generar una simptomatologia gripal, però pot passar desapercebuda, i el nombre de CD4 va davallant, i es va generant una immunodepressió que facilita la infecció feta per altres microorganismes. Hi ha una sèrie de malalties indicatives de sida. Com es pot veure a Catalunya, la primera causa de diagnosi actual es fa majoritàriament amb una pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* (figura 221).

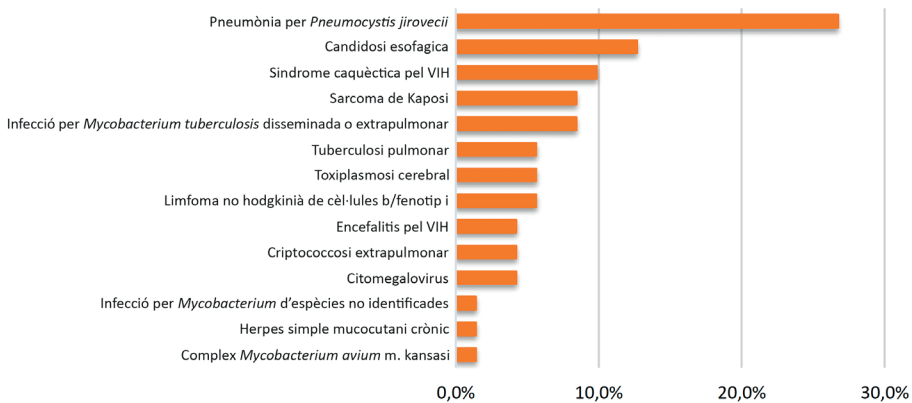


Figura 221. Malalties indicatives de sida a Catalunya. 2024. Els percentatges s'han mantingut estables entre 2010 i 2024 (CEEISCAT, 2025).

La classificació de la infecció per VIH té en compte el nombre de CD4 circulants i les categories clíniques (taula 53):

Taula 53. Classificació de la infecció per VIH. A: asimptomàtic; B: no A no C; C: malaltia indicativa de sida. En vermell, les categories diagnòstiques de sida.

Recompte de limfòcits CD4 / μ L	Categories clíniques		
	A	B	C
>500	A1	B1	C1
200-500	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

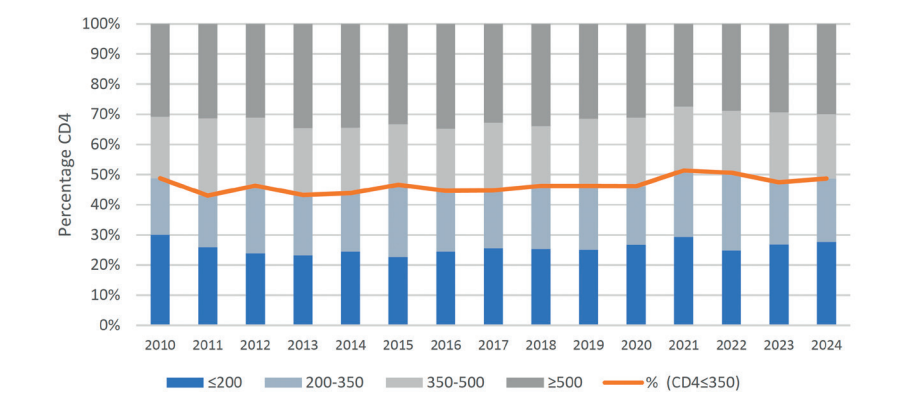


Figura 222. Evolució del percentatge del recompte de CD4 en el diagnòstic de VIH, Catalunya 2010-2024 (CEEISCAT, 2025).

Diagnosi. Es fa mitjançant la detecció d’anticossos específics (metodologia POC). Al laboratori es fa el sistema de **quarta generació** en què es determinen simultàniament anticossos específics i l’Ag de la càpsida (p24), evitant el període finestra, i són quasi tan sensibles com la detecció d’RNA per RT-PCR (**càrrega vírica**). Posteriorment cal fer la recomprovació per **transferència Western**, que detecta anticossos contra els antígens p24, gp41 i pg160/gp120, en què cal detectar positivitat contra almenys dos antígens. La recomprovació és molt important perquè en el test POC la sensibilitat és molt alta i l’especificitat molt baixa. **Hi pot haver fins a un 10 % de falsos positius!** Per diferents raons! Cal recordar que en cas de no detectar-se anticossos contra l’antigen p31 indica infecció recent (menys de tres mesos) i que cal notificar-ho a Salut Pública per fer un estudi de contactes.

Tractament. Els pacients amb VIH els hem de tractar per vida amb una combinació de diferents fàrmacs, per aconseguir que els nivells de virus en plasma siguin de menys de vint còpies. El còctel s’anomena **TARGA** (teràpia antiretrovívica de gran activitat) i utilitza tres fàrmacs amb dues dianes diferents, normalment dos inhibidors de l’RT (IRT) i un inhibidor de la integrasa (II) o de la proteasa (IP). Hi ha més de vint

combinacions administrades en una sola píndola, i també per via muscular un cop al mes o cada dos mesos.

En persones amb un alt risc d'infecció per VIH (i seronegatives) es pot donar la profilaxi preexposició (PPrE o **PrEP**, en anglès). L'únic aprovat és el Truvada (emtricitabina + tenofovir), és a dir, dos inhibidors de l'RT anàlegs dels nucleòtids. La nova esperança és l'ús del lenacapavir, que administrat subcutàniament cada sis mesos també confereix protecció. Cal veure com es desplegarà. Seria molt interessant en països amb alta incidència i pocs recursos.

Incidència. Globalment ja han mort 24 milions de persones a causa de la infecció per VIH (taula 54 i figura 223).

Taula 54. Resum de l'epidèmia global de VIH. Estimacions per al 2024 fetes abans de les retallades en ajut internacional del govern de Trump (OMS, 2025). En gris, les forquilles de la previsió.

Categoria	Persones que viuen amb VIH	Persones que adquireixen el VIH	Persones que moren per causes relacionades amb el VIH
Total	40.800.000 [37.000.000-45.600.000]	1.300.000 [37.000.000-45.600.000]	630.000 [490.000-820.000]
Adults (>15 anys)	39.400.000 [35.700.000-44.000.000]	1.200.000 [950.000-1.500.000]	550.000 [430.000-720.000]
Dones (>15 anys)	21.000.000 [19.000.000-23.500.000]	530.000 [410.000-710.000]	240.000 [180.000-320.000]
Homes (>15 anys)	18.500.000 [16.500.000-20.700.000]	650.000 [530.000-830.000]	320.000 [240.000-410.000]
Infants (<15 anys)	1.400.000 [1.100.000-1.800000]	120.000 [82.000-170.000]	75.000 [53.000-110.000]

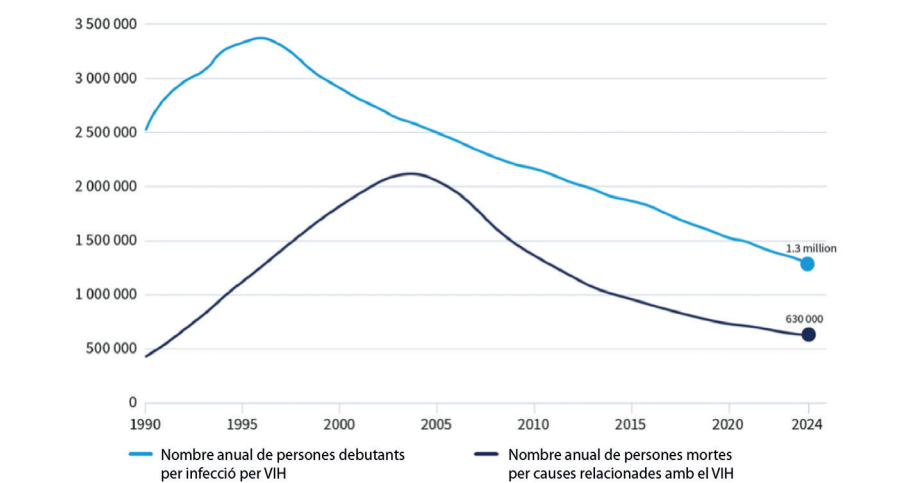


Figura 223. Evolució global del VIH. Estimacions per al 2024 fetes abans de les retallades en ajut internacional del govern de Trump (OMS, 2025).

A Catalunya la incidència de sida ha davallat notòriament des del 1997, si bé la tendència d'infecció per VIH es manté. Probablement la davallada experimentada el 2020 i 2021 es deu a la pandèmia de la COVID-19 (figures 224 i 225).

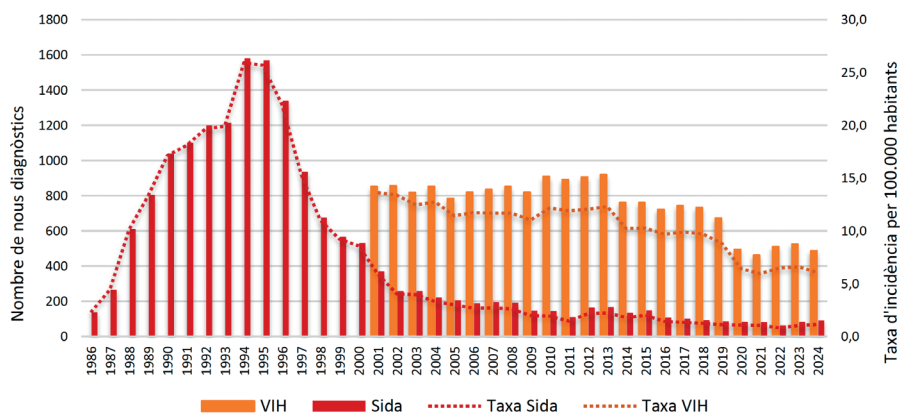


Figura 224. Evolució dels nous diagnòstics de VIH i sida notificats a Catalunya durant el període de 1986-2024 (CEEISCAT, 2025).

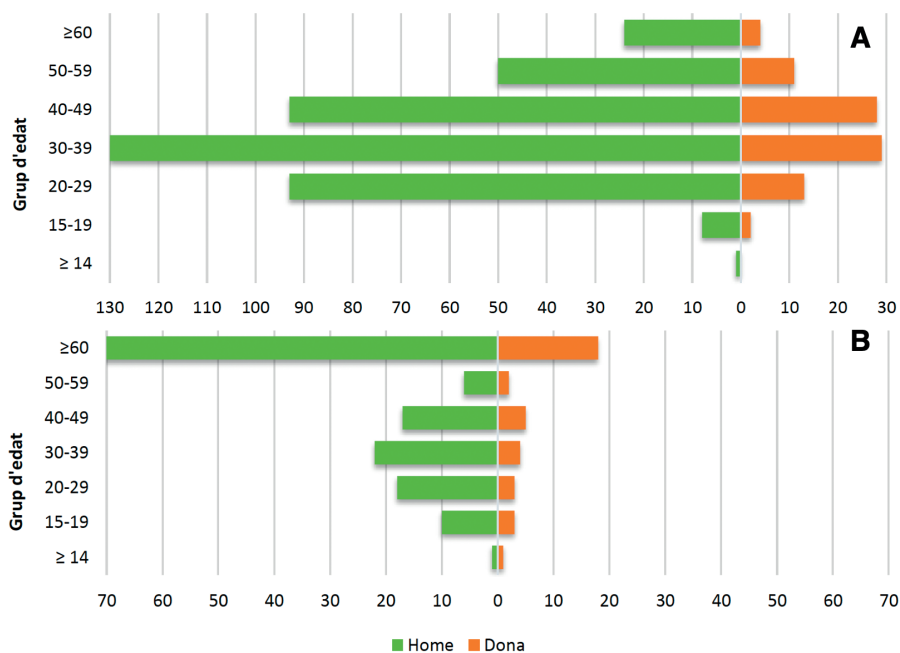


Figura 225. Distribució dels nous diagnòstics de VIH (A) i sida (B) segons grup d'edat i sexe, Catalunya, 2024 (CEEISCAT, 2025).

40

Virus RNA embolcallats. Flavi i togavirus

Important: el dengue, el Zika i el chikungunya són arbovirosi vigilades a Catalunya.

40.1. ELS FLAVIVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple positiva (ss+), icosaèdric embolcallat. **Classe IV de Baltimore.** Són petits: 50 nm. La proteïna de l'embolcall (E) s'articula amb la M i fa una espícula, responsable de la interacció amb els receptors de l'hoste (figura 226).

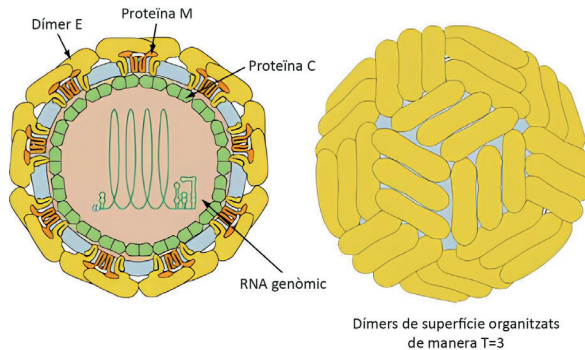


Figura 226. Estructura dels flavivirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

40.1.1. Flavivirus arbovirus

Font. Antropososi i zoonosi: cicle selvàtic en què l'hoste intermediari són els primats no humans (febre groga i dengue), ocells en el virus del Nil occidental (Nil occidental).

Transmissió. Són virus transmesos per **artropodes**, principalment dels gèneres *Aedes* i *Culex* (en el Nil occidental). Sexual i vertical (Zika).

Prevenió. Prevenió de la picada dels artropodes. Hi ha vacuna contra la febre groga (**protecció per a tota la vida amb una sola dosi**) i el dengue. Cal recordar en Carlos

Finlay, que fou qui primer va demostrar la transmissió de la febre groga a través dels *Aedes* (1881), confirmat després per Walter Reed (1900). Cal tenir en compte que a Europa s'està disseminant *Aedes albopictus* (mosquit tigre) i que per tant hi pot haver casos de transmissió autòctona.

Patogènia (A, C). La majoria causen dany a escala visceral, amb fracàs hepàtic, síndromes hemorràgics i compromís vascular, que porten a la mort (febre groga, dengue i Zika). El Zika a més pot infectar els òrgans reproductius masculins i femenins, i es pot transmetre verticalment. El Zika i el Nil occidental a més són neurotròpics i poden causar encefalitis. Tots són capaços d'antagonitzar el sistema d'interferència de les cèl·lules de l'hoste. Els limfòcits CD8 poden generar protecció o malaltia immunitària.

Clínica

Febre groga. Fa febre hemorràgica, incubació de 3-6 dies. Inici: febre i mal de cap, astènia i vòmits, que degenera a la fase tòxica, en què hi ha hemorràgies (boca, nas, ocular o gàstrica), fallada renal i dolor abdominal, que pot portar a la mort.

Dengue. Fa febre hemorràgica. Febre, erupció cutània amb hemorràgies (dengue greu), sobretot en nens i embarassades, que porten al xoc i la mort.

Zika. Febre, síndrome de Guillain-Barré. Microcefàlia (congenita).

Nil occidental. Febre, amb meningitis, encefalitis i paràlisi flàccida aguda.

Diagnosi. Serologia: compte, pot haver-hi reaccions creuades. Sempre cal valorar si hi ha vacunació per febre groga. PCR de plasma. **En tota síndrome febril provinent d'un país endèmic primer hem de descartar la presència de malària i posteriorment la de dengue,** fent serologia (IgM) i detecció posterior per RT-PCR en plasma. Actualment hi ha una IPC que inclou detecció d'Ac/Ag. Donada la baixa incidència,

Taula 55. Arbovirus (*arthropod borne viruses*) i febres hemorràgiques. És important tenir en compte que no tots els arbovirus fan febres hemorràgiques.

			Arbovirus	Vector	Febre hemorràgica	Encefalitis	
Icosaèdrics	Flavivirus	Febre del Nil occidental	Sí	mosquits	No	Sí	
		Encefalitis de Saint Louis	Sí	mosquits	No	Sí	
		Dengue	Sí	mosquits	Sí	No	
		Febre groga	Sí	<i>Aedes</i>	Sí	No	
		Zika	Sí	<i>Aedes</i>	No	Sí	
	Toga	Encefalitis equina occidental	Sí	mosquits	No	Sí	
		Encefalitis equina oriental	Sí	mosquits	No	Sí	
		Chikungunya	Sí	<i>Aedes</i>	No	Sí	
	Helicoidals	Bunyavirus	Hantavirus	No	Rates	Sí	No
			Toscana	Sí	<i>Phlebotomus</i>	No	Sí
Crimea-Congo			Sí	Paparra dura	Sí	No	
Encefalitis de Califòrnia			Sí	mosquits	No	Sí	
Febre de la vall del Rift			Sí	mosquits	Sí	Sí	
Oropuche			Sí	mosquits	No	Sí	
Arena		Febre de Lassa	No	Rates	Sí	No	
	LCMV	No	Ratolins	No	Sí		
Filo	Marburg i ebola	No	No	Sí	Sí		

des del 2024 ja no cal determinar IgM i càrrega vírica en plasma per Zika a totes les embarassades asimptomàtiques que hagin viatjat a un país endèmic!

Tractament. Simptomàtic

Incidència

Febre groga. Àfrica i Amèrica del Sud. 130.000 casos/any; 50 % mortalitat.

Dengue. Zones tropicals. 390 milions d'infectats/any. 30-50 % simptomàtics. És l'arbovirosi més important. En un pacient amb febre que vingui del tròpic el paludisme i el dengue representen el 50 % dels casos.

Zika. De milers a milions, fins al 2013.

Nil occidental. Més de 10.000 casos/any.

40.1.2. Flavivirus no arbovirus. Hepatitis C

Font. Antroponosi.

Transmissió. Sang (agulles contaminades), teixits, semen, vertical.

Prevenció. Sexe segur, disminució de riscos en persones que s'injecten drogues (PQID).

Patogènia (A, C). És molt rellevant l'alta capacitat de variabilitat del genoma a mesura que es va reproduint dins del mateix hoste, de manera que dificulta el control fet pel sistema immunitari. El dany cel·lular es genera a través de l'estrès oxidatiu, i indueix la formació d'espècies reactives d'oxigen (ROS) als hepatòcits, que provoquen el dany hepàtic. A més té una alta capacitat de generar mutacions a escala de p53 als hepatòcits, i per això la seva capacitat oncogènica.

Clínica. L'hepatitis aguda és de ràpida resolució. La majoria evolucionen a hepatitis crònica (75-85 %) amb una ràpida evolució a fibrosi hepàtica, cirrosi i a neoplàsia hepatocel·lular (figura 227). L'alcohol facilita l'evolució.

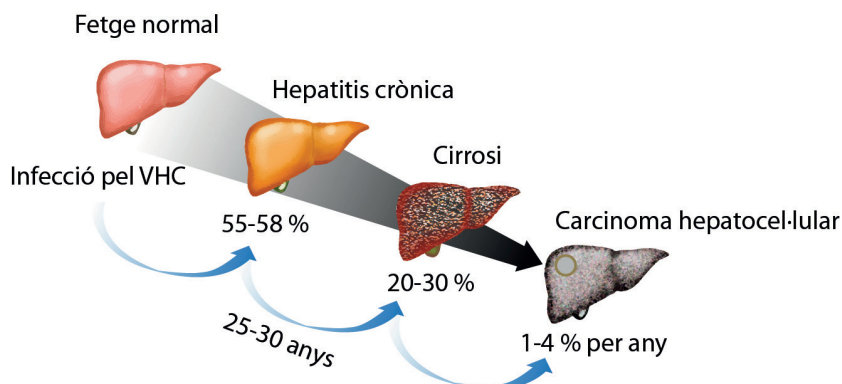


Figura 227. Evolució de la infecció pel virus de l'hepatitis C (Lingala, 2015).

A escala extrahepàtica pot provocar vasculitis (crioglobulinèmia), glomerulonefritis, diabetis mellitus, aterosclerosi i tiroïditis. Pot provocar limfoma no-Hodgkin de cèl·lules B.

Diagnosi. Serologia. Càrrega vírica en plasma (compte amb les reinfeccions!).

Tractament. Glecaprevir i pibrentasvir, via oral. Molt bona evolució. Compte, però, amb les reinfeccions!

Incidència. Tercer causant d'hepatitis aguda a Catalunya. A Catalunya, el 2022 es va detectar serologia positiva en 65.000 persones (1,1 % de ciutadans de més de dinou anys). **66 % en persones que s'injecten drogues**, 26 % en VIH+. Sobretot en persones que han nascut entre el 1950 i el 1980. Exposició: 7,1 % a l'Europa de l'Est, 5,3 % a l'Hindustan, 3,1 % subsaharianes i africanes.

40.2. ELS TOGAVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple positiva (ss+), icosaèdric embolcallats. **Classe IV de Baltimore.** 70 nm de diàmetre (figura 228).

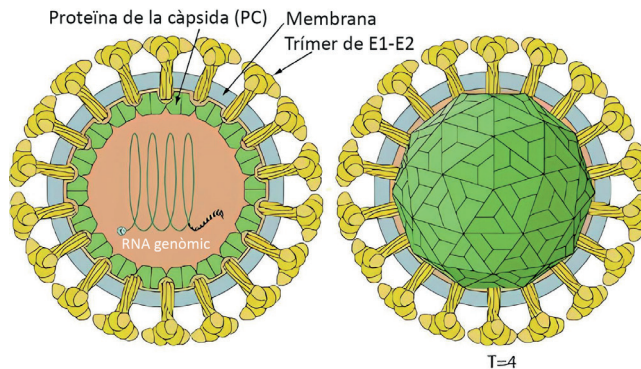


Figura 228. Estructura dels togavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

40.2.1. Els togavirus arbovirus

Font. Antropososi i zoonosi (ocells en encefalitis equina d'est i oest).

Transmissió. Transmesa per *Aedes* i mosquit tigre, *Culiseta* (encefalitis equina) o *Culex* (encefalitis equina de l'oest).

Prevenició. Evitar picades de mosquits.

Patogènia (A, C). Es replica en cèl·lules epitelials, endotelials, fibroblasts, miòcits i macròfags. Genera una resposta inflamatòria molt important, responsable del dany cel·lular. Provoca virèmia, responsable de la disseminació a SNC i músculs.

Clínica

Chikungunya. Vol dir ‘el que es doblega’ en llengua makonde, entre Moçambic i Tanzània, on es va descriure per primer cop el 1952, en relació amb el dolor intens a articulacions. **Pot fer febre hemorràgica, però és atípic.** Febre i cefalea amb afectació muscular, artràlgies i tenosinovitis. Provoca trombocitopènia. A escala cutània, erupció i eritema. Pot cronificar i generar una artritis crònica amb destrucció de l’articulació. Pot generar una síndrome de Guillain-Barré, meningitis, encefalitis i neuropatia.

Encefalitis equina d’est i oest. Encefalitis.

Diagnosi. Serologia-detecció d’IgM i càrrega vírica en plasma.

Tractament. Simptomàtic.

Incidència

Chikungunya. Zones tropicals. EUA. Tres milions de casos/any.

Encefalitis equina d’est i oest. Brots a la costa est o oest dels EUA. Poc freqüent.

40.2.2. Togavirus no arbovirus. Rubèola

Font. Antroponosi.

Transmissió. Aerosol, contacte amb fòmits (mocadors, vasos, mans), vertical.

Prevenció. Mascaretes i higiene. Hi ha vacuna, feta de virus atenuats, inclosa dins la triple-vírica (des del 1967).

Patogènia (A, C). Infecció de l’epiteli respiratori, ganglis limfàtics, virèmia, i afectació de la dermis. La immunitat és per a tota la vida (no hi ha reinfeccions).

Clínica. Febre amb erupció cutània, eritema maculopapular indistingible del xarampió, parvovirus B19, HHV-6, coxsackievirus, echovirus, adenovirus o dengue. Limfadenopatia cervical, occipital o postauricular. Les complicacions són molt rares: encefalitis en 1/5.000 casos, trombocitopènia en 1/3.000 i poliartritis-artràlgia en adolescents i adults.

Congènita: malformacions o mort fetal.

Diagnosi. Serologia IgM/IgG. Càrrega vírica en plasma.

Tractament. Simptomàtic.

Incidència. Últim brot als EUA entre 1964 i 1965, amb 20.000 nens amb defectes congènits i 10.000 avortaments. A la UE 38.000 casos (2013), el 99 % a Polònia. El 2020 s’ha notificat l’erradicació al 50 % dels països del món gràcies a la vacunació dels infants. El 2020 es fan notificar 10.000 casos, la majoria a l’Àfrica (figura 229).

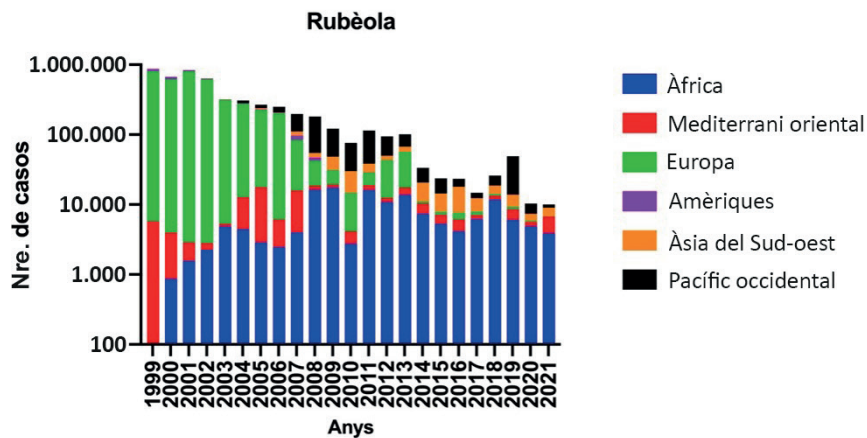


Figura 229. Casos de rubèola notificats al món el 1999-2020 (OMS-Statista).

41

Virus RNA embolcallats. Els coronavirus

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple positiva (ss+), **helicoidal embolcallats**. **Classe IV de Baltimore.** 120 nm de diàmetre. La proteïna (S) és l'espícula que permet interaccionar amb el receptor de l'enzim conversor de l'angiotensina 2 (ACE2) i penetrar a la cèl·lula epitelial (figures 230 i 231). A part del SARS-CoV-2 hi ha altres virus, com els coronavirus estacionals, SARS-CoV-1 i MERS.

A causa de la imperfecció de l'RNA-polimerasa dependent d'RNA (RpRd), en multiplicar-se el virus (fins a 10^{10} virions/dia) es van generant mutacions que donen lloc a variants, que han anat guanyant més capacitat de disseminació, fins arribar a l'o, que és la que té més capacitat. Les diferents variants, si són més eficients, van desplaçant les prèvies, tal com es pot veure en el gràfic obtingut a l'Estat espanyol (figura 232).

Font. Antroponosi i zoonosi (cas del MERS, contacte amb camells).

Transmissió. Aerosol i contacte.

Prevenió. Mascareta, distància i higiene de mans. Vacunació. Les vacunes més eficients han estat les basades en mRNA. Cal destacar el paper de la Dra. Katalin Karikó, que va idear la manera d'estabilitzar mRNA perquè fos eficient provocant la síntesi de proteïnes un cop injectades mentre era professora a la Universitat de Pennsilvània. Els seus treballs van començar el 1990 i va obtenir la primera patent el 2012 (figura 233).

Posteriorment la biotecnològica alemanya BioNTech (Dra. Özlem Türeci i Dr. Uğur Şahin) que treballava per fer vacunes contra el càncer, la grip i l'Ebola, en va

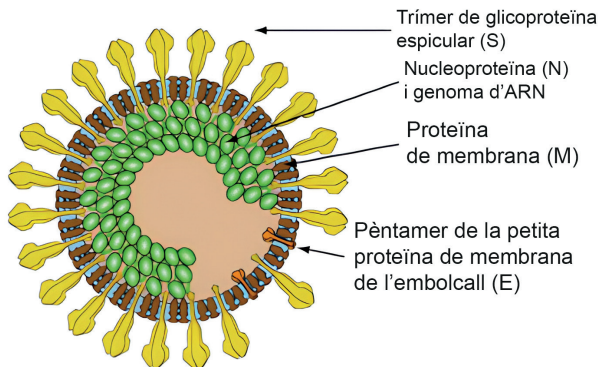


Figura 230. Estructura del SARS-CoV-2 (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

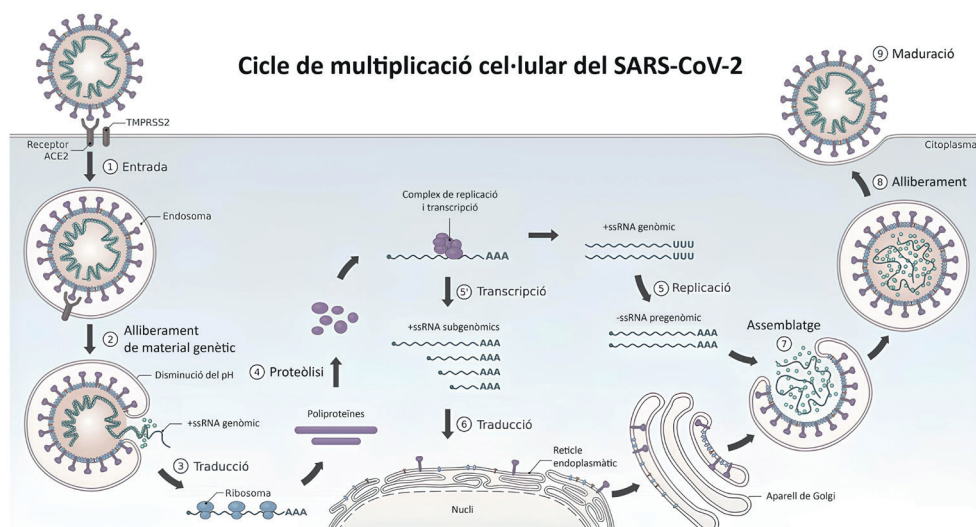


Figura 231. Cicle víric del SARS-CoV-2, de classe IV de Baltimore (Viquipèdia. Ignacio López-Goñi, 2016).

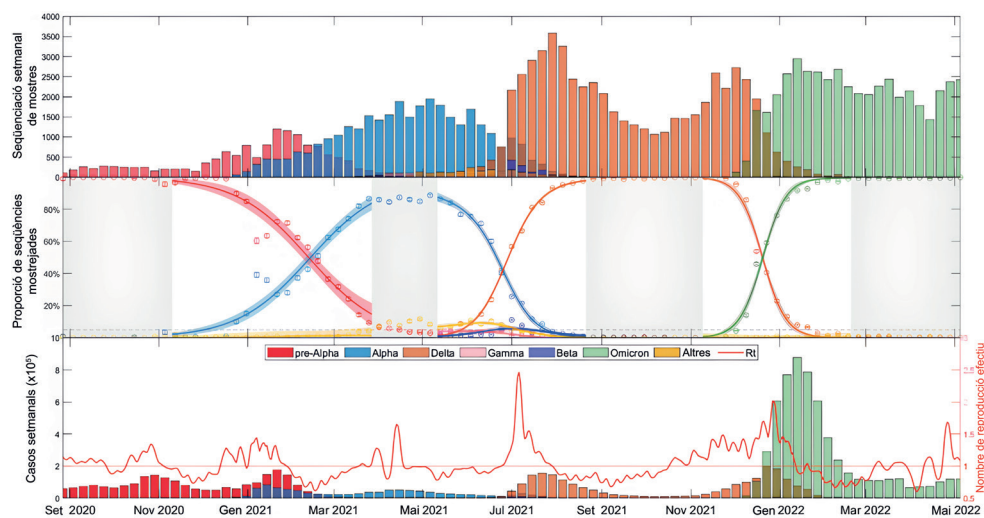


Figura 232. Onades amb les diferents variants de SARS-CoV-2 a l'Estat espanyol (Lopez de Roja, 2023).

dissenyar una contra la proteïna S. Pfizer va posar el capital i la logística per fer els assajos clínics ràpidament. La biotecnològica Moderna també va fer servir la mateixa aproximació.

Patogènia (A, C). El receptor principal és l'ACE-2, que es distribueix majoritàriament a l'intestí (sobretot a l'intestí prim) i també en situació renal i miocàrdica. Final-



Figura 233. Katalin Karikó. (1955-), bioquímica que va desenvolupar mRNA transcrit *in vitro* per al desenvolupament de vacunes. Premi Nobel 2023! (Fotografia cedida generosament per la Dra. Karikó).

ment també n'hi ha a l'aparell respiratori superior, i amb menys concentració a l'aparell respiratori inferior. Un cop ha entrat a la cèl·lula, s'activa el sistema d'interferència (IFN tipus I o III). D'aquesta activació depèn el curs de la malaltia. Si és suficientment intensa d'entrada es pot controlar la replicació del virus i atura la progressió de la COVID-19. Quan s'endarrereix és quan empitjora (figura 234). Cal tenir en compte que hi ha factors de l'hoste que promouen la severitat: l'edat, sexe masculí, obesitat, malaltia respiratòria, renal o cardíaca cròniques, diabetis mellitus o fumar. És interessant tenir en compte que la concentració del virus no determina el fet que la infecció sigui simptomàtica. Per tant, hi ha persones que són naturalment tolerants a la presència d'altres concentracions del virus (figura 235).

La variant o té una capacitat de disseminació basal (Ro) de 9-18, similar a la del xarampió, en població sense infectar ni vacunar.

La **síndrome de destret respiratori agut** associada al coronavirus 2 (SARS-CoV-2) s'inicia amb la infecció de les cèl·lules ciliades del conducte respiratori superior. Si no es controla amb la generació d'interferons (figura 236) es pot transmetre fins als alvèols, i afectar les cèl·lules alveolars de tipus 2 (AT2), productores de surfactant. En necrosar-se es trenca l'epiteli alveolar, i activa la cascada de la coagulació i el dipòsit de fibrina, provoca hipòxia, i promou l'entrada de monòcits i neutròfils que promouen més la resposta inflamatòria. Al final en resulta un patró local conegut com a destret respiratori agut.

Clínica. El SARS-CoV-2 té un període d'incubació de 4-5 dies abans que apareguin els símptomes (si apareixen). Se sol manifestar amb clínica respiratòria moderada, amb **tos, febre, mal de cap, pèrdua de gust i olfacte, miàlgies** i diarrea. Al cap d'una

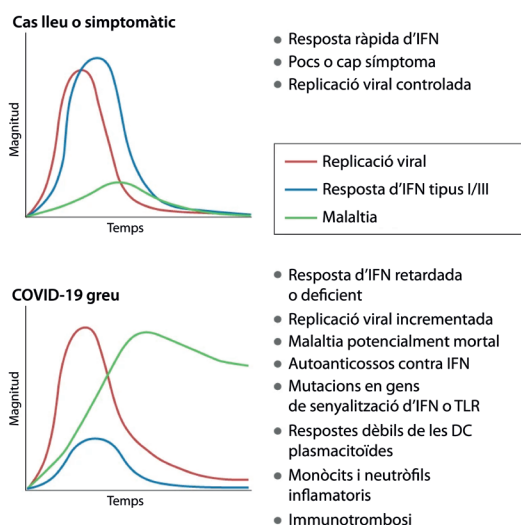


Figura 234. Patogènia de la COVID-19 (Lamers, 2022).

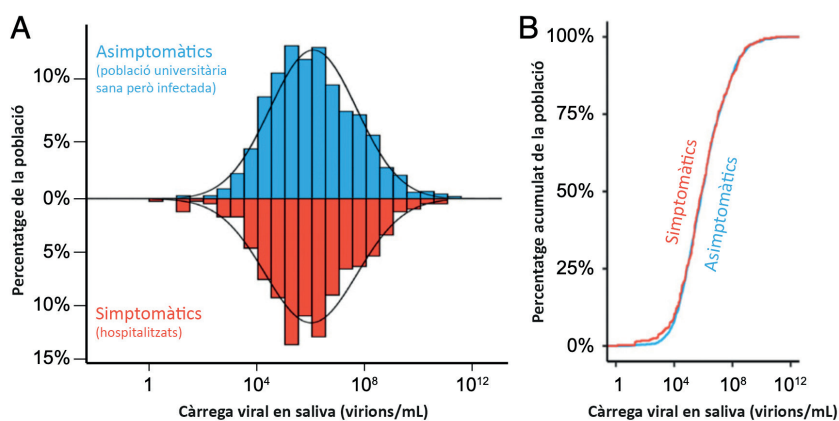


Figura 235. Relació entre la concentració del virus i la simptomatologia (Yang, 2021).

setmana es pot presentar una simptomatologia més severa com a conseqüència de la hipoxèmia, amb dispnea i un patró d'ocupació alveolar al pulmó. A escala hemàtica s'objectiva una elevació dels marcadors de la inflamació (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α), dímer D, ferritina i proteïna C reactiva (PCR). La COVID-19 severa es pot acompanyar de simptomatologia intestinal, i dany agut en situació renal, hepàtica i cardíaca, i causar arrítmies, rabdomiòlisi, coagulopatia i xoc. La mortalitat és d'un 2 %. Posteriorment hi ha un 10 % de població que pot patir una **covid persistent**, majoritàriament en **dones entre 45-50 anys**. A Catalunya se n'han diagnosticat 15.000. S'han identificat fins a 200 símptomes relacionats, i els més freqüents són: fatiga, tos, ofec, dolors articulars i musculars, boira mental, cefalea, dolor al pit, ansietat, depressió,

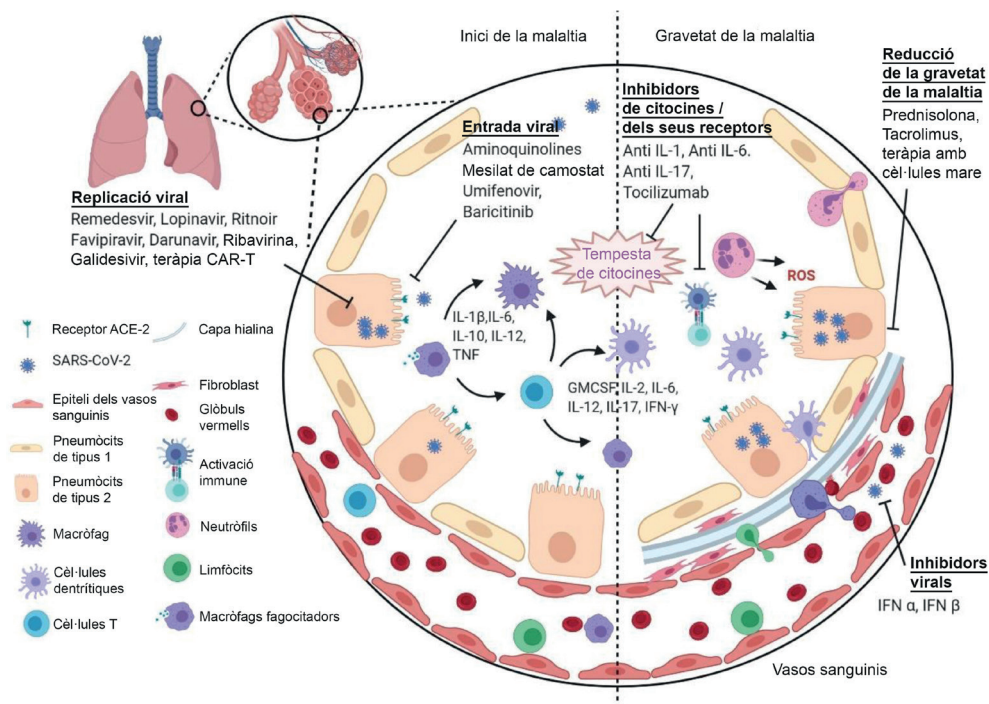


Figura 236. Fisiopatologia del destret respiratori agut en la COVID-19 (Singh, 2020).

mareig i vertigen, febre intermitent, alteracions menstruals, insomni, formigueig, símptomes gastrointestinals i palpitations.

Diagnosi. Es basa en la detecció d'antígens o d'RNA en les mostres nasofaríngees. La detecció d'Ag és menys sensible i la positivitats desapareix ràpidament. La detecció d'RNA és més sensible i es perllonga en el temps (figura 237). La serologia té la utilitat de saber si has estat prèviament infectat o vacunat.

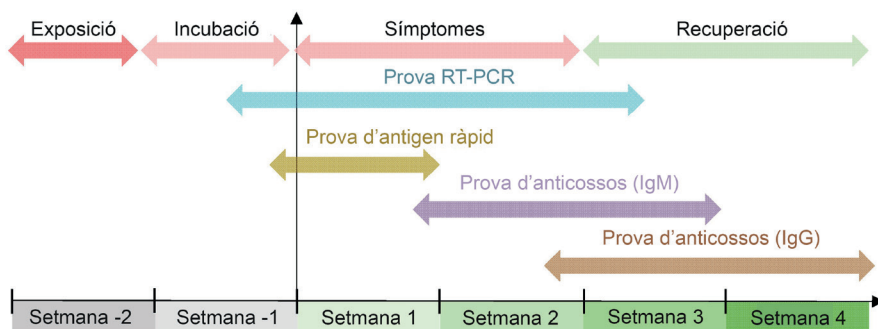


Figura 237. Diagnosi de la COVID-19 (Benda, 2021).

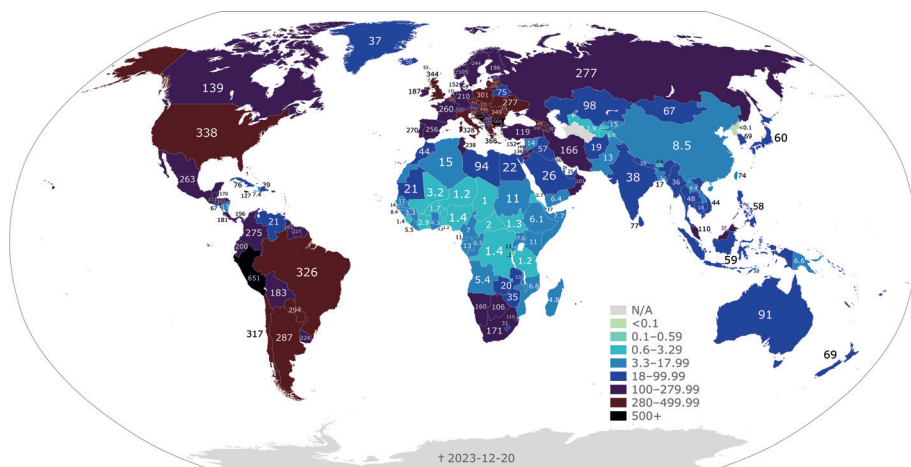


Figura 238. Casos de morts de COVID-19 per milió d'habitants (desembre 2023) (Viquipèdia. Dan Polansky, 2020).

Tractament. Es basa en l'administració de **dexametasona**, per reduir la inflamació i **remdesivir** (anàleg nucleòtid) en pacients greus. També es poden donar anticossos monoclonals contra la proteïna S. En pacients immunodeprimits es pot donar una fórmula oral que conté nirmatrelvir (que inhibeix proteases) i potenciar la farmacocinètica amb ritonavir, un antiretrovíric, que aquí no té acció antivírica.

Incidència. El brot de Covid-19 sorgeix a la ciutat xinesa de Wuhan al desembre de 2019, com a conseqüència d'un salt d'un coronavirus d'un ratpenat. A partir de llavors es va anar disseminant i va causar una pandèmia mundial. A Catalunya el primer hospitalitzat fou a l'HUGTiP, i va morir el 6 de març de 2020. A partir del 13 de març es va iniciar el confinament a casa nostra. Al febrer del 2023 es van comptabilitzar 759.408.703 casos, i 6.866.434 morts (figura 238).

Prèviament s'havien descrit els coronavirus estacionals, als EUA (1967), que causaven refredats. El 2003 va sorgir el SARS-CoV-1 a Hong Kong, però tenia molt baixa capacitat de disseminació, i a part d'afectar Hong Kong i Taiwan, es van enregistrar casos sobretot al Canadà. En global uns 4.000 casos, amb una alta mortalitat... vora el 15 %.

A l'Orient Mitjà hi ha un altre virus similar, el MERS, identificat el 2012, que sol afectar els camells i que es transmet als seus curadors, amb una capacitat limitada de transmissió entre humans. En total s'han enregistrar uns 2.500 casos, ara bé, amb una mortalitat alta, fins un 30 %.

42

Virus RNA embolcallats helicoidals. Els orto i paramixovirus

42.1. ORTOMIXOVIRUS. EL VIRUS DE LA GRIP (O INFLUENÇA)

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss⁻), helicoidal embolcallat. **Genoma segmentat.** Es repliquen al nucli, malgrat ser virus RNA! **Classe V de Baltimore.** 80-120 nm de diàmetre. Té dos tipus d'espícules, l'hemaglutinina (HA), que permet interaccionar amb els receptors cel·lulars que contenen àcid siàlic (figura 239), i la neuraminidasa (NA), que permet alliberar els virus de la cèl·lula, i afavorir-ne la disseminació.

Hi ha **quatre tipus** de virus de la grip. **A:** causant de grip estacional i pandèmies; **B:** causant de grip estacional; **C:** causant de grip lleu i que no és capaç de causar epidèmies, i **D:** que afecta ramats d'animals domèstics.

Hi ha 198 subtipus dins del tipus A (malgrat que només se n'han detectat 131) definits per les variacions en les espícules HA (18) i NA (11).

Els virus tipus **B** tenen només dos llinatges: el **Victoria** i el **Yamagata**.

Com que es tracta d'un virus RNA i que l'RNA-polimerasa dependent d'RNA (**RpRd**) té una capacitat de còpia tan deficient, es generen sovint diferents **mutacions** dins de les espícules HA i NA, que defineixen els subtipus A que hem esmentat, divuit per a l'HA i onze per a la NA. En aquest cas parlem de les **variacions menors** (figura 241). Aquestes variacions són les responsables de les **grips estacionals**.

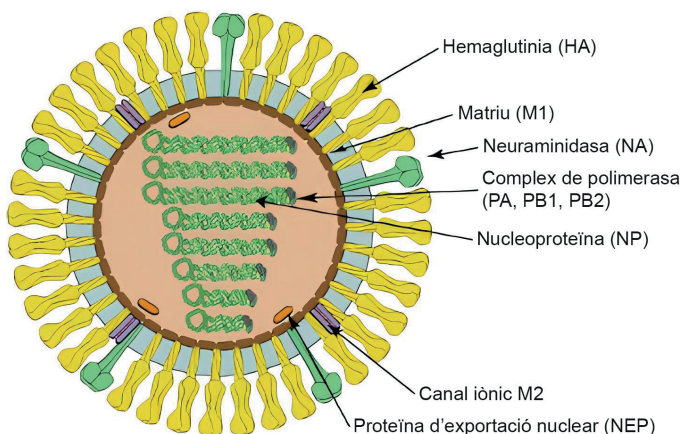


Figura 239. Estructura dels ortomixovirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics)

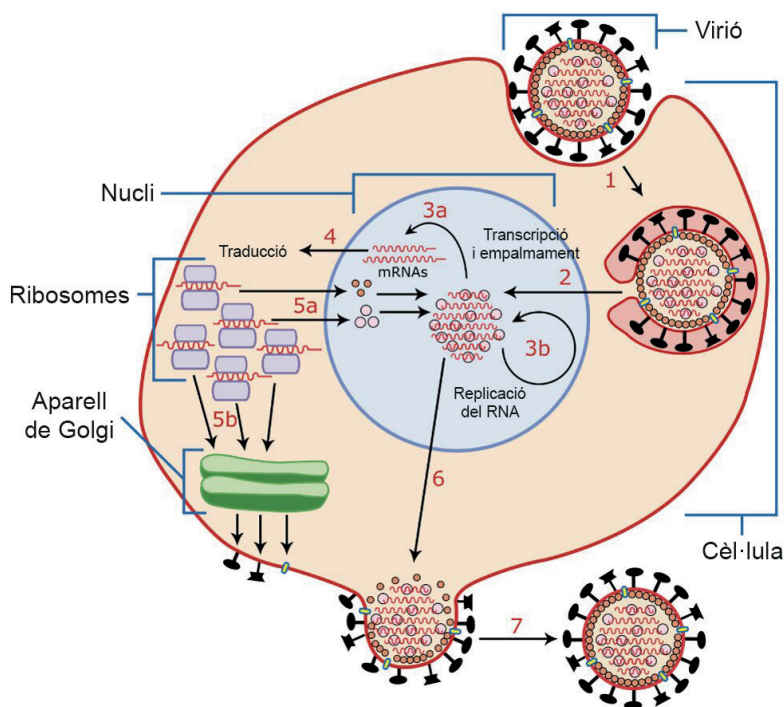


Figura 240. Cicle víric del virus influença, de classe V de Baltimore (Viquipèdia. David Hobson, 2002).

Les **variacions majors** es deuen a un altre fenomen vinculat al genoma segmentat, en què si una mateixa cèl·lula es veu infectada per dos subtipus diferents, es poden intercanviar segments sencers, i **provocar pandèmies**, perquè els canvis antigènics poden ser molt importants. Aquestes variacions s'afavoreixen amb el contacte entre espècies. Amb els ocells salvatges, especialment. Una de les activitats que sempre han estat sospitoses d'afavorir aquests contactes són les **granges agrícoles integrades**, que barregen la producció de bestiar i peix, molt esteses a l'Àsia, a causa de la seva eficiència energètica.

Font. Antroponosi i zoonosi (afecta porcs i potencialment tots els mamífers i aus).

Transmissió. Aerosol i contacte amb objectes contaminats per gotes respiratòries.

Prevenició. Mascareta, distància i higiene de mans. Vacunació en més grans de seixanta anys, immunodeprimits i personal essencial. Tradicionalment es fan servir cultius en ous embrionats mesclant un subtipus circulant amb un virus d'alta eficiència en creixement als ous (mètode Hilleman). Actualment també es fan servir cultius cel·lulars o proteïnes recombinants (figura 242).

Cada any es determina el subtipus circulant i se sol fer una vacuna que inclou dos subtipus de grip A i un o dos de grip B. La composició per a les vacunes de l'he-

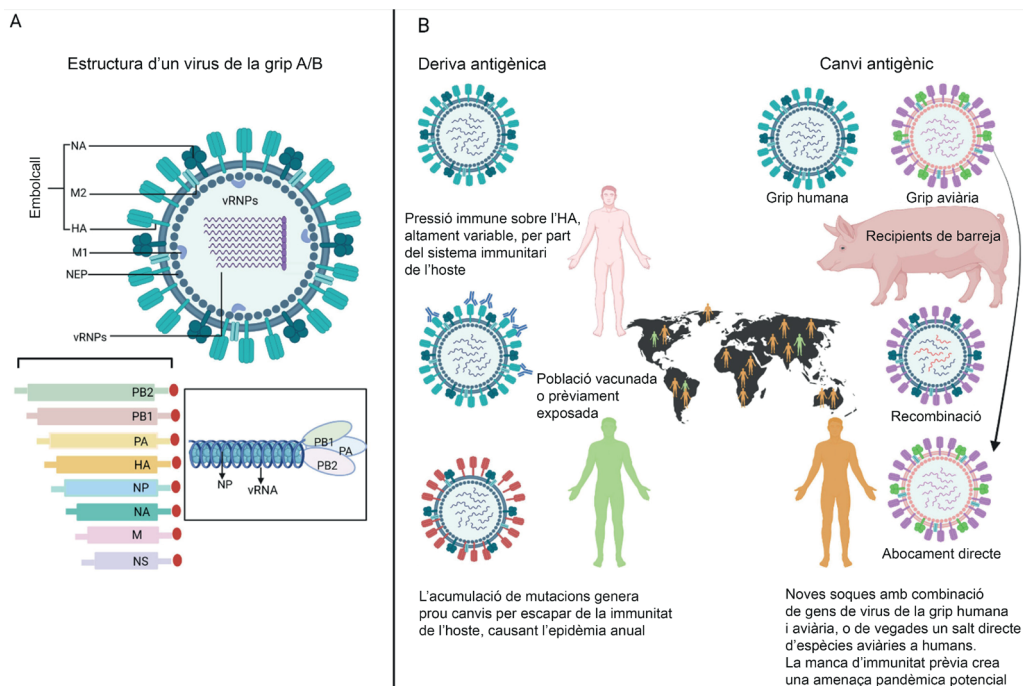


Figura 241. Les **variacions** dels virus de la grip. **Majors** (intercanvi de fragments de genoma) i **menors** (mutacions en els gens HA i NA) (Muraduzzaman, 2022).

misferi nord o sud les determina l'OMS anualment. Les soques utilitzades s'identifiquen indicant:

Tipus de virus / on s'ha isolat / núm. de soca / any d'isolament / subtipus.

Ex.: A/Croatia/1036RV/2023 (H3N2) (taula 56).

Per tant, l'estratègia es basa a utilitzar els subtipus que han causat les variacions majors i per tant les **gran pandèmies** (desplaçament o *shift* antigènica / variació major). L'**H1N1 pdm09** indica que és el subtipus que va causar la **pandèmia (pdm) del 2009**, d'origen porcí, per diferenciar-la de l'H1N1, que va causar la gran pandèmia del 1918. El subtipus **H3N2** és el mateix que va causar la pandèmia de 1968 a Hong-Kong i és el que presenta més variació (deriva antigènica o *drift* antigènica / variació menor), i per tant el que s'ha anat canviant més en els últims quatre anys, perquè ocasiona **epidèmies estacionals** (taula 56).

Per un altre cantó tenim els virus B, causants d'epidèmies estacionals, que experimenten pocs canvis. Des del 2022 ens vacunem amb una soca del subtipus B Victoria del 2021. En relació amb el subtipus Yamagata, ens vacunem amb una soca del 2013. De fet, aquesta és opcional, donat que des del 2020 no es detecta, i forma part de la vacuna tetravalent.

Patogènia (A). La replicació s'esdevé especialment a l'epiteli traqueobronquial, després que l'espícula HA interacciona amb els receptors d'àcid siàlic i en genera la destrucció malgrat l'estímul de producció d'interferons de tipus α (I/III) i l'estímul proinflamatori i dels limfòcits T (que provoquen la simptomatologia). Es produeixen anticossos neutralitzants que reconeixen l'HA. Afavoreixen les sobreinfeccions bacterianes. El fred redueix la capacitat d'interferència als epitelis respiratoris, fet que provoca l'increment de la incidència a l'època hivernal.

Clínica. Típicament febre alta, amb artràlgies i miàlgies d'una setmana d'evolució, que pot causar pneumònies en pacients immunodeprimits.

Diagnosi. PCR de mostres nasofaríngies.

Tractament. En pacients immunodeprimits, inhibidors de la NA (zanamivir, oseltamivir) a l'inici de la infecció.

Incidència. Ha causat grans pandèmies. Les més recents:

- 1918. H1N1 (espanyola): 50 milions de morts
- 1957. H2N2 (asiàtica): 1-4 milions de morts
- 1968. H3N2 (Hong-Kong): 1-4 milions de morts
- 1977. H1N1 (Russa): 0,7 milions de morts.
- 2009. H1N1pdm09 (porcina): 18.000 morts

Les gripes estacionals poden causar mortalitats molt importants a la UE:

- 2012-2013: 46.000 morts
- 2014-2015: 121.728 morts
- 2016-2017: 100.775 morts
- 2017-2018: 122.054 morts

A Catalunya, des del maig del 2022, se'n pot fer el seguiment a través del programa SIVIC.

42.2. PARAMIXOVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss-), helicoïdal embolcallat.

Classe V de Baltimore. Es repliquen al citoplasma. 150 nm de diàmetre. L'espícula glicoproteica hemaglutinina-neuraminidasa (HN) és la responsable d'interactuar amb els receptors de les cèl·lules per replicar-se al seu interior. En el cas dels pneumovirus (virus respiratori sincicial) no existeix la HN; és una glicoproteïna també però s'anomena G (figura 243).

Font. Antroponosi.

Transmissió. Aerosol i contacte amb objectes contaminats per gotes respiratòries.

Prevenió. Mascareta, distància i higiene de mans. Hi ha vacuna, són atenuades, contra el xarampió i la parotiditis (produïdes per Hilleman). També contra el virus respiratori sincicial (VRS), que potser s'administrarà en adults de més de 65 anys a partir de la campanya 2026-27. Des de l'octubre de 2023 es fa **immunització passiva** dels

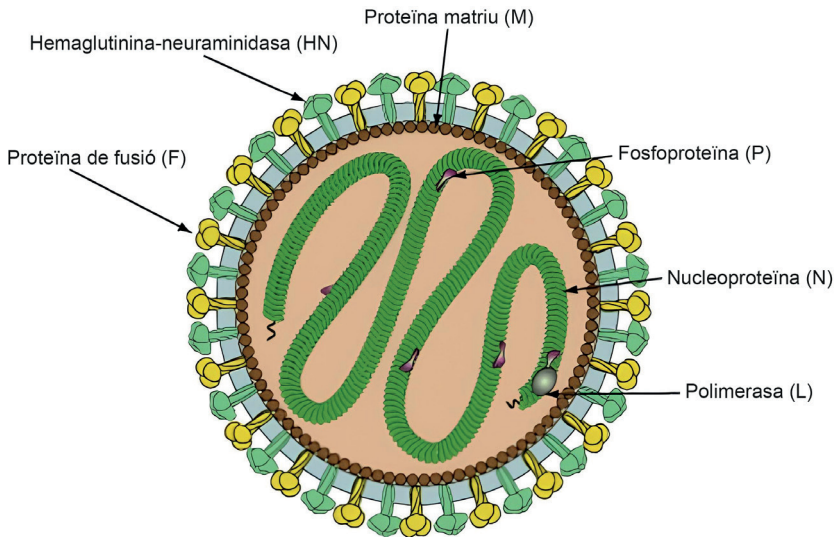


Figura 243. Estructura del paramixovirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

nadons inoculant-los anticossos monoclonals específics contra VRS (nirsevimab). S'administra a infants de menys de dotze mesos. Concretament en nascuts abans de l'inici de la temporada epidèmica (entre abril i setembre); i nascuts durant la temporada epidèmica de VRS (d'octubre a març), en aquest cas abans de l'alta al naixement.

Compte: en cas de Dx de xarampió cal isol·lar els contactes immediatament i vacunar-los!

Patogènia (C). Són molt infecciosos. Estimulen la producció d'interferó I/III, que permet el **fenomen d'interferència** i s'estimula la resposta cel·lular i la resposta humoral. La resposta inflamatòria i immunitària és la que causa la simptomatologia. S'adquireixen per infecció de l'epiteli respiratori superior. Afavoreixen les sobreinfeccions bacterianes. El fred redueix la capacitat d'interferència als epitelis respiratoris, fet que provoca l'increment de la incidència a l'època hivernal. Tenen diferent tropisme, especialment el virus del xarampió, amb capacitat de provocar virèmia i infectar cèl·lules dèrmiques, i provoca un eritema maculopapular. **El xarampió és la malaltia infecciosa amb més capacitat d'infecció, amb una Ro de 9-18.**

Clínica

Parainfluença: pot generar infecció respiratòria superior i inferior, i causar crup, per afectació a la laringe; bronquitis, bronquiolitis i pneumònia.

Virus respiratori sincicial: primer causant de bronquiolitis en infants de menys d'un any. També pot causar malaltia en més grans de 65 anys i en immunodeprimits.

Parotiditis (galteres): inflamació de les glàndules paròtides. Pot ocasionar orquitis i mastitis també. Ocasionalment meningitis/encefalitis.

Xarampió: febre, tos, conjuntivitis, típicament taques de Koplik a la cavitat bucal (com grans de farina). Genera un eritema maculopapular. Complicacions, sobretot en

adults, immunodeprimits i malnodrits: diarrea, otitis mitjana, pneumònia, crup, bronquitis i úlcera corneal. Pot provocar una encefalitis, típicament encefalomièlitis aguda disseminada o **panencefalitis esclerosant subaguda**, de naturalesa autoimmunitària, i per això es considera un patògen de tipus C.

Diagnosi. Serologia IgM, i PCR en mostres nasofaríngies. La serologia ens permet avaluar l'estatus vacunal. El xarampió és una malaltia de declaració individualitzada, **s'ha de declarar a Salut Pública davant la simple sospita clínica.**

Tractament. Simptomàtic. L'RSV en immunodeprimits es tracta amb ribavirina.

Incidència

De xarampió, el 2014 encara es van notificar 100.000 morts. Les dades del 2019 encara reflecteixen un elevat nombre de casos en països on la coberta vacunal és baixa (figura 244). El 2024 es van notificar un gran nombre de casos al Marroc, Romania i Alemanya!

L'impacte de la immunització passiva contra VRS en nadons ha significat una reducció de fins el 82,4 % de les hospitalitzacions per bronquiòlitis greu (figura 245).

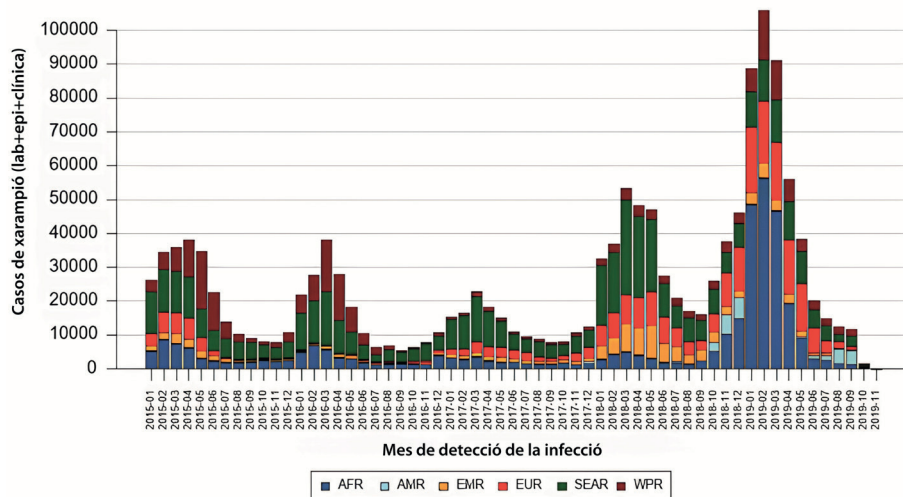


Figura 244. Incidència del xarampió. Anys 2015-2019. Les diferents regions indicades són l'africana (AFR), americana (AMR), mediterrània de l'est (EMR), europea (EUR), asiàtica del sud-est (SEAR) i pacífica occidental (WPR) (OMS).

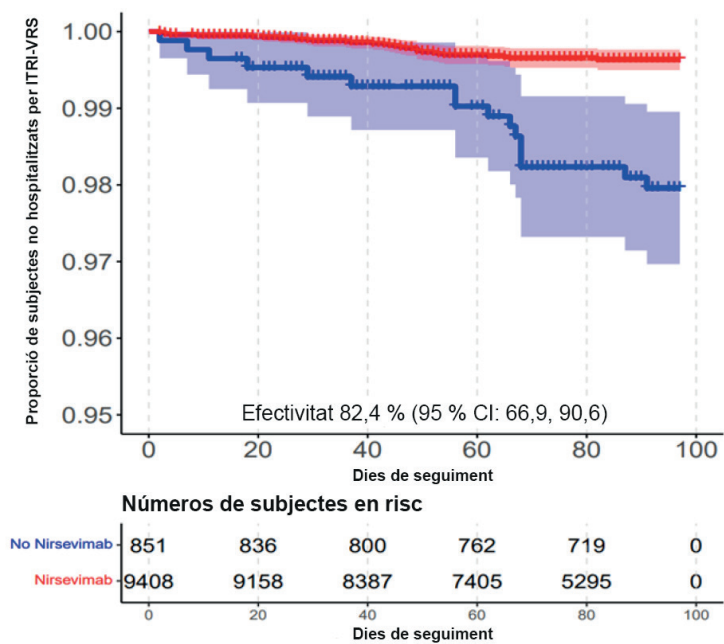


Figura 245. Pauta d’immunització passiva contra el VRS en nens de més de 12 anys (A). Impacte a Galícia pel que fa a hospitalització d’infants (B) (Ares-Gomez, 2024).

43

Virus RNA embolcallats helicoidals. Els bunya, arena i deltavirus

43.1. BUNYAVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss-), helicoidal embolcallat. **Classe V de Baltimore.** Amb **genoma segmentat**. Es repliquen al citoplasma. 80-120 nm de diàmetre. L'espícula és formada pel dímer de glicoproteïnes Gn i Gc, a través de la qual s'adhereix als receptors de la cèl·lula hoste (figures 246 i 247).

43.1.1. Bunyavirus no-arbovirus. Els hantavirus

Taxonomia. El nom ve del riu Hantan, a Corea del Sud, on es van identificar per primer cop. Els primers brots s'identifiquen a Àsia i Europa el 1930. Se'n coneixen uns quaranta tipus diferents.

Font. Zoonosi (ratolins de camp).

Transmissió. Es transmeten a través de la femta dels **ratolins de camp** aerosolitzada en forma de pols. **Es pot transmetre de persona a persona** a través d'aerosols.

Prevenció. Control dels ratolins. Compte amb la neteja d'estances on hi ha hagut ratolins i sobretot amb l'ús d'aspiradors! (figura 248)

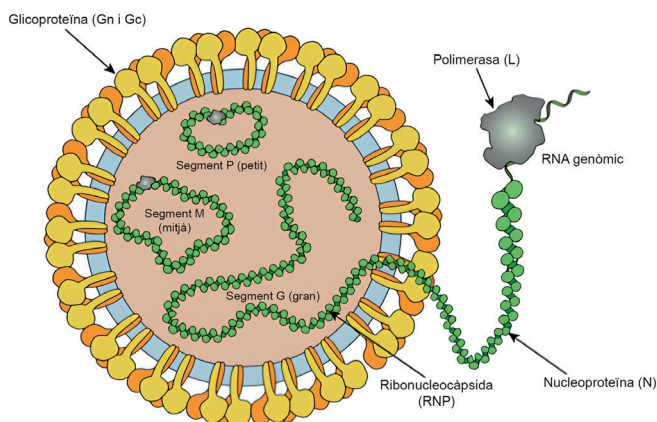


Figura 246. Estructura d'un bunyavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

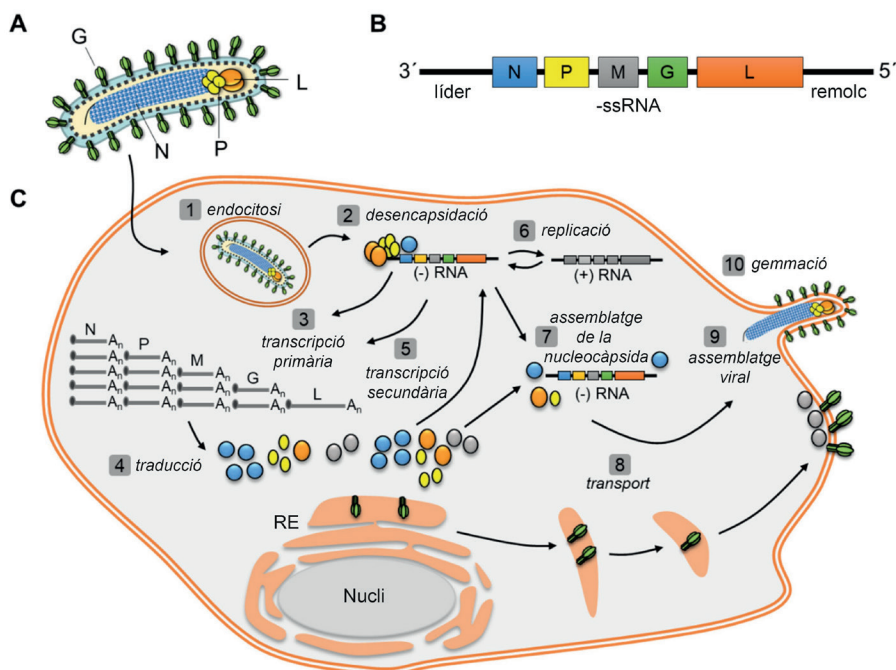


Figura 247. Cicle víric dels bunyavirus, classe 5 de Baltimore (Donik, 2021).



Figura 248. Mecanisme de transmissió dels hantavirus (Pere Lluís León Celma, 2026).

Patogènia (C). Com en la majoria de virus, els hantavirus intenten replicar-se de manera inadvertida en el seu hoste natural, en aquest cas els ratolins. Cal considerar la infecció als humans com un «accident», atès que no està especialitzat per passar inadvertit en humans. L'acció patogènica més important és a les cèl·lules endotelials. És curiós que no hi causa cap dany citopàtic, i el que ocasiona és un increment de la per-

meabilitat capil·lar, que s'anomena *fuga vascular*, i és l'origen de les manifestacions hemorràgiques. D'aquesta manera el virus es dissemina en una gran quantitat d'òrgans: pulmons, cor, ronyons, pàncrees, glàndules adrenals i múscul esquelètic. Els hantavirus tenen la capacitat d'**endarrerir el fenomen de la interferència**, és a dir, d'evitar la producció d'IFN I, i d'aquesta manera es pot replicar a les cèl·lules endotelials. Aquest endarreriment fa que en els casos severes es pugui causar la necrosi de les cèl·lules endotelials, i es generi una resposta inflamatòria, l'arribada de monòcits i neutròfils, que causen la «tempesta citocínica» (vegeu el SARS-CoV-2).

Clínica. Hi ha dues formes clíniques:

Síndrome cardiopulmonar. Febre, astènia, artromiàlgies i en un terç dels casos símptomes gastrointestinals. Dona pas a una fase cardiopulmonar, amb inici brusc d'edema pulmonar i hipoxèmia amb xoc. La fase de convalescència es caracteritza per la poliúria. Té una mortalitat del 35-40 %.

Febre hemorràgica amb síndrome renal. Els símptomes apareixen les 3-8 setmanes posteriors a l'exposició al virus. S'inicia amb febre, mal de cap, dolor a l'esquena, abdominal i visió borrosa. Finalment pot provocar fuga vascular, xoc agut i afectació renal, amb proteinúria, hematúria i fallada renal aguda. Mortalitat d'un 10 %.

Diagnosi. Serologia IgM/IgG contra la nucleoproteïna. Detecció d'RNA en plasma per RT-PCR.

Tractament. Suport vital.

Incidència

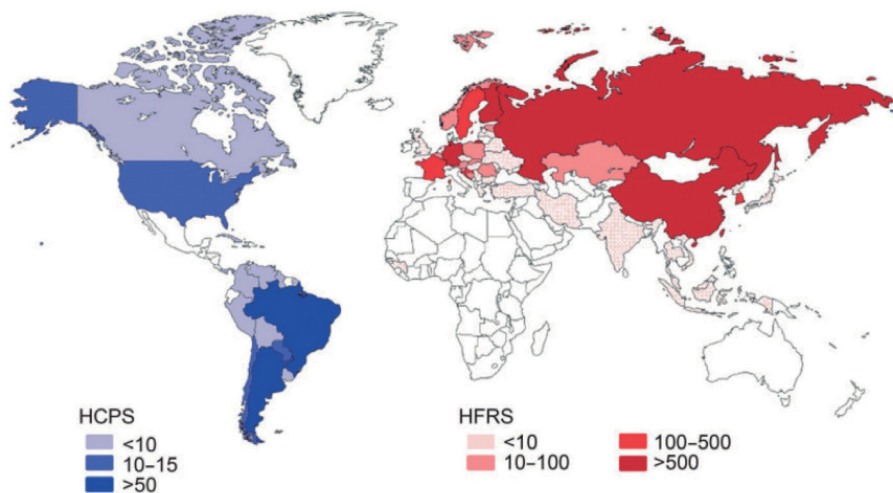


Figura 249. Distribució mundial del hantavirus en casos/any. HCPS: síndrome cardiopulmonar. HFRS: febre hemorràgica amb síndrome renal (Marcelo Barclay, 2019).

Des del 1993 s'han diagnosticat entre 700-800 casos d'**HCPS** als EUA i 3.000 casos a Amèrica del Sud, especialment a Xile i l'Argentina. Cada any hi ha uns 10.000 casos d'**HFRS**. El 90 % a la Xina. **A Europa es diagnostiquen 10.000 casos/any** (cap a la

península Ibèrica... sospitós). A Escandinàvia l'HFRS s'anomena *nefropatia epidèmica* causada pel virus Puumala i hi ha una seroprevalença d'un 8,9 % al nord de Suècia (figura 249).

43.1.2. Bunyavirus arbovirus

Font. Zoonosi. Crimea-Congo es transmet a diversos mamífers, inclosos rosegadors; encefalitis de Califòrnia en rosegadors; febre de la vall del Rift en bestiar boví, búfals, ovelles, cabres i camells; Toscana en cabres i gossos; Oropuche en peresosos, primats no humans i ocells.

Transmissió. Són arbovirosis, es transmeten per la picada de mosques de sorra (Toscana), paparres (Crimea-Congo) o mosquits (encefalitis de Califòrnia, febre de la vall del Rift i d'Oropuche). **En el cas del Crimea-Congo Es pot donar una transmissió entre persones en casos de contacte estret amb sang, secrecions, òrgans o altres líquids corporals dels infectats.**

Prevenció. Evitar la picada d'artròpodes. Hi ha vacuna contra el virus de Crimea-Congo.

Patogènia (C). Poc estudiats a causa de la seva perillositat. Cal suposar un mecanisme similar als hantavirus.

Clínica

Toscana: encefalitis, hepatitis, trombocitopènia i leucopènia.

Crimea-Congo: febre hemorràgica, icterícia, dolor abdominal i vòmits. Letalitat fins al 40 %.

Encefalitis de Califòrnia: encefalitis, especialment en menors de setze anys. Mortalitat: 1 %.

Febre de la vall del Rift: febre hemorràgica, encefalitis, ceguera.

Febre d'Oropuche: causa encefalitis.

Diagnosi. Serologia IgM/IgG contra la nucleoproteïna. Detecció d'RNA en plasma.

Tractament. Suport vital.

Incidència

Toscana: endèmic a l'àrea mediterrània. Seroprevalença molt alta (8 %).

Crimea-Congo: endèmic a Europa de l'Est, àrea mediterrània, Àfrica i Índia.

Encefalitis de Califòrnia: endèmica de l'oest dels EUA.

Febre de la vall del Rift: endèmica als països subsaharians. Recordeu que la vall del Rift és una esquadra de 4.800 km que s'estén des d'Eritrea fins a Moçambic, seguint la ruta dels grans llacs africans.

Febre d'Oropuche: endèmica a Amèrica del Sud. El 2024 va causar 8.000 casos al Brasil.

43.2. ARENAVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss-), helicoidal embolcallat. **Classe V de Baltimore.** Es repliquen al citoplasma. 60 a 300 nm de diàmetre (figura 250). La glicoproteïna (GP) permet el contacte amb els receptors cel·lulars i l'endocitosi.

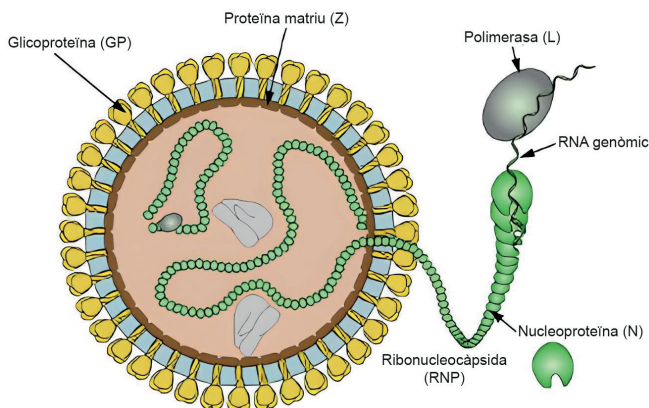


Figura 250. Estructura d'un arenavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Font. Zoonosi. Lassa: rates; coriomeningitis: ratolins o hámsters. **No son arbovirus!**

Transmissió. Orina i femta de rates i rosegadors, contacte directe, aerosols o a través de menjar contaminat.

Prevenió. Control de rosegadors.

Patogènia (C). Poc coneguda, similar a la dels hantavirus. La febre de Lassa fou estudiada en part per un investigador català, el Dr. Jordi Casals Ariet (1911-2004).

Clínica

Febre de Lassa: desenvolupa **febre hemorràgica**. Entre 2-21 dies després del contacte amb el virus es genera febre, mal de cap, dolor toràcic i muscular, nàusees i vòmits i hemorràgies en boca, nas, vagina o tracte gastrointestinal.

Coriomeningitis limfocitària: síndrome gripal amb artràlgies importants que pot evolucionar a meningitis.

Diagnosi. Serologia IgM/IgG contra la nucleoproteïna. Detecció d'RNA en plasma o LCR (en la coriomeningitis).

Tractament. Suport vital. Administració de ribavirina.

Incidència

Febre de Lassa: Lassa és una localitat de Nigèria. Hi ha entre 100 i 300.000 casos i 5.000 morts anualment a l'**Àfrica de l'Oest**. A diferents àrees de Sierra Leone i Libèria, entre el 10-16 % de les persones admeses als hospitals tenen febre de Lassa.

Coriomeningitis limfocitària: Europa, Amèrica, Austràlia i Japó. Pot haver-hi una prevalença de fins el 2-5 % en població general.

43.3. DELTAVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss–), helicoidal embolcallat. **Classe V de Baltimore.** Molt petit, 22 nm de diàmetre. Construeix la seva càpsida a partir de les glicoproteïnes S, M i L del virus de l’hepatitis B, és a dir, de l’antigen de superfície (HBsAg) (figura 251).

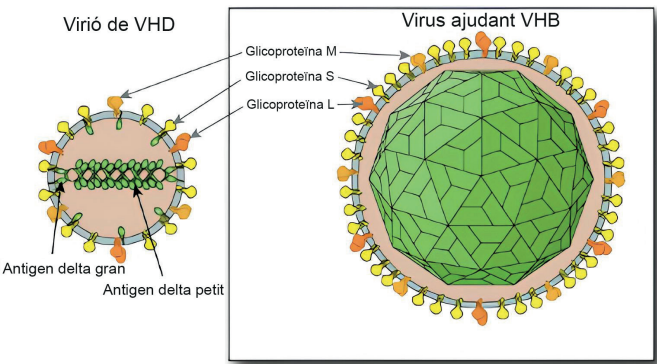


Figura 251. Estructura dels deltavirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Font. Antroponosi.

Transmissió. Parenteral, sexual, vertical.

Prevenció. Mitigació de riscos en inoculació parenteral. Sexe segur. Control de les embarassades, vacunació de l’hepatitis B.

Patogènia (C). Necessita coinfectar (5 %) o superinfectar cèl·lules que també s’infecten amb el virus de l’hepatitis B.

Clínica

Coinfecció amb VHB: normalment inici lent, no es pot replicar fins que no ho faci el VHB. Se sol autolimitar. Pot fer un quadre d’hepatitis fulminant, amb encefalopatia i necrosi hepàtica.

Superinfecció del VHB: s’inicia ràpidament, fa una exacerbació de la clínica del VHB, pot ser fulminant. És molt més greu!

Taula 57. Comparativa entre els diferents virus que causen hepatitis.

Virus hepatitis	Família	Genoma	Transmissió	Incubació (interval - dies)		Cronicitat	Tractament antivíric	Vacuna
B	Hepadnavirus	dsDNA	Parenteral	45	160	10 %	Sí	Sí
A	Picornavirus	+ssRNA	Entèrica	15	45	No	No	Sí
E	Hepevirus	+ssRNA	Entèrica	15	60	No	No	No
C	Flavivirus	+ssRNA	Parenteral	15	150	>50 %	Sí	No
D	Deltavirus	–ssRNA	Parenteral	30	60	<5 %	Sí	No

Diagnosi. RNA en plasma en pacients amb infecció per VHB.

Tractament. Suport vital. S'administra IFN- α a altes dosis durant dotze mesos. Actualment s'assaja un anticòs monoclonal anti-HBsAg (brelovitug) per fer el tractament.

Incidència. A la taula 58 es mostra l'etiologia de les **hepatitis víriques agudes** a l'Estat espanyol; la D és clarament minoritària. Globalment afecta un 0,8 % de la població mundial, i un 13 % dels infectats crònicament amb VHB. Els països amb més incidència són la Xina, Índia i Nigèria (figura 252).

Taula 58. Etiologia de l'hepatitis aguda a l'Estat espanyol (Llaneras, 2021).

	VHB	VHE	VHC	VHA	VEB	VHD
Percentatge (%)	28	18	17	14	14	1
Gènere masculí (%)	79	67	53	86	NC	NC
Edat mitjana (anys)	48	53	45	38	NC	NC
Principal factor de risc	HSH	Alimentació	PID	Alimentació	NC	NC
Hospitalitzacions (%)	43	61	60	36	NC	NC
Cronificació (%)	18	No	41	No	NC	NC
Defuncions (%)	4	6	NC	No	NC	NC

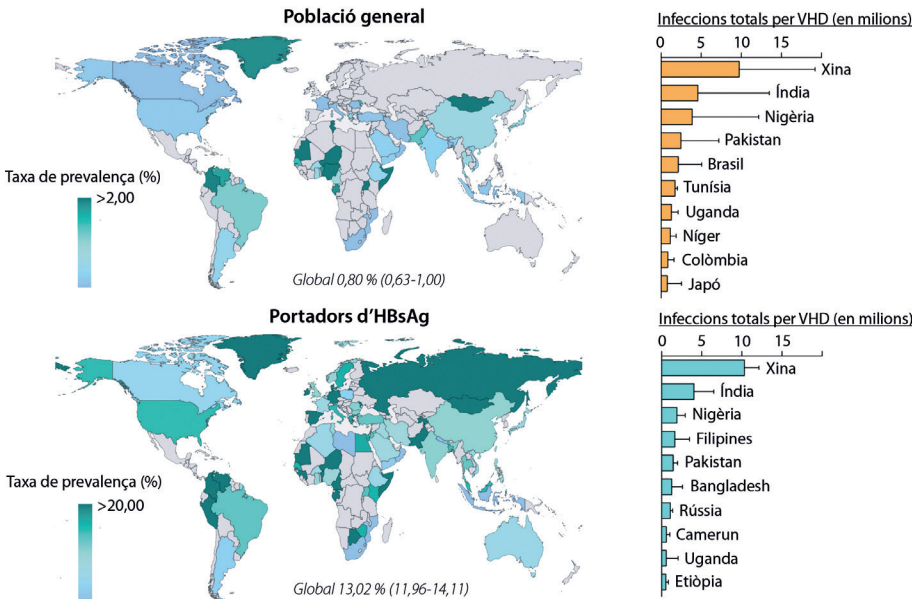


Figura 252. Prevalença del deltatvirus al món (Miao, 2020).

44

Virus RNA embolcallats helicoidals. Els filo i rabdovirus

Els filovirus i rabdovirus són els que tenen una taxa de mortalitat més elevada!

44.1. FILOVIRUS: MARBURG I EBOLA

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss-), helicoidal embolcallat.
Classe V de Baltimore. Es repliquen al citoplasma. 80 nm de diàmetre i de llargada 790 o 900 nm per al Marburg i Ebola, respectivament (figura 253). Els noms venen de les zones on es van aïllar per primer cop: en un laboratori de Marburg (Alemanya) que utilitzava macacos provinents del Congo, com a animals d'experimentació, i a la zona del riu Ebola, afluent del riu Congo, a la regió de la vall oest del Rift, al nord-est de la República Democràtica del Congo. Hi ha diferents variants del virus Ebola o espècies: Ebola Zaire, Sudan, Costa d'Ivori i Bundibugyo. La glicoproteïna GP és molt rellevant per entrar a la cèl·lula a través del transportador intracel·lular de colesterol 1, conegut com la proteïna de Niemann-Pick C1.

Font. Antroponosi i zoonosi (macacos i ratpenats).

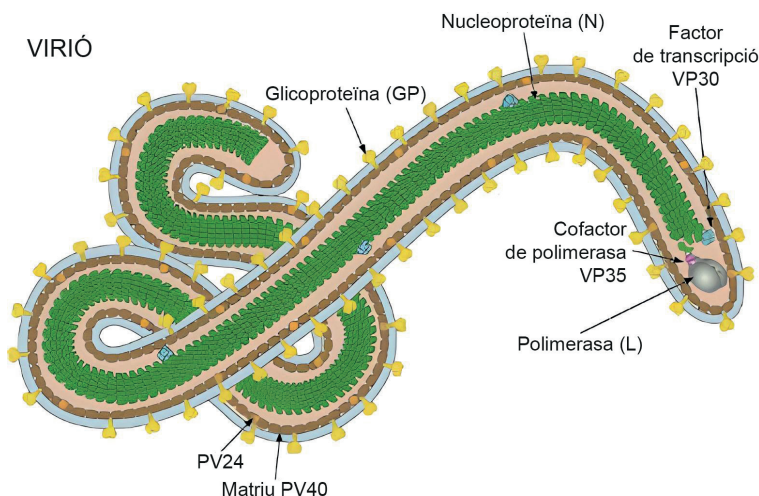


Figura 253. Estructura del filovirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Transmissió. A través de fluids corporals, per via aerosol, cutània, parenteral i oral, especialment a partir de pacients morts, que són els que tenen la càrrega vírica més elevada.

Prevenció. Evitar el contacte amb els malalts, **especialment amb els morts**. És un tema molt rellevant, atès que en les cultures animistes la vetlla dels morts pot durar fins a quinze dies, en què els que els sobreviuen els solen petonejar i acaronar. **Actualment hi ha diferents vacunes** amb una eficàcia molt alta. Una de les que té una eficàcia molt alta es produeix a través de la introducció d'un fragment del genoma del virus que codifica la glicoproteïna de superfície (GP) en un virus no replicatiu de l'estomatitis vesicular (un rhabdovirus). Aquesta vacuna genera anticossos neutralitzants contra la GP.

Patogènia (A). Afortunadament té una capacitat de disseminació molt baixa (R_0 entre 1,2 i 1,9), similar a la grip, però! Les cèl·lules que pot infectar prioritàriament són els monòcits, macròfags i cèl·lules dendrítiques. Això fa que es pugui disseminar fàcilment cap als ganglis limfàtics, fetge i melsa. Un cop infectades, aquestes cèl·lules s'activen i secreten citocines proinflamàtores (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α) i provoquen el reclutament de noves cèl·lules, que alhora també són susceptibles. Aquesta resposta finalment ocasiona el trencament de les cèl·lules endotelials, amb l'entrada de fluid intravascular intersticial, fet que provoca edemes i xocs hipovolèmics. Pel que fa a resposta immunitària, provoca la supressió del CMH II, fet que provoca una hiporesposta dels limfòcits T CD4, i això facilita infeccions secundàries, hipotensió, coagulopatia disseminada i fallada multiorgànica.

Clínica. El període d'incubació és de 2-21 dies. La mitjana és de 6 ± 2 dies. El curs clínic és força previsible: febre, fatiga, anorèxia, dolor abdominal, diarrea i miàlgia, posteriorment erupció i manifestacions hemorràgiques. A partir de 6-10 dies els pacients ja presenten deshidratació i fuga vascular. **Es important remarcar que no tots els pacients presenten hemorràgies o febre.** Durant la fase terminal, a causa de la hipoperfusió i la fuga vascular, es presenta una disfunció multiorgànica amb fallada respiratòria i renal. També pot provocar una meningoencefalitis, miocarditis i pericarditis. La mortalitat augmenta amb la coinfecció per *Plasmodium*.

Diagnosi. A Catalunya, davant qualsevol sospita epidemiològica, cal notificar-ho a Salut Pública i enviar el pacient a l'Hospital Clínic (figura 254). Vista l'alta freqüència de **coinfecció amb *Plasmodium***, cal sempre descartar-la. La diagnosi ha de ser ràpida i es fa detectant RNA en plasma, líquid amniòtic, llet materna, llàgrimes, saliva, fluid seminal, femta, suor, orina, o fluid vaginal, fins i tot quan en plasma el test sigui negatiu. També es fan servir tests antigènics, menys sensibles.

Tractament. Suport vital. Cal organitzar un sistema de cribratge i de classificació de pacients molt curós, i proveir d'equips de protecció personal els professionals (figura 255). Els supervivents tenen moltes seqüeles: en articulacions, neurals i mentals.

Incidència. Normalment els filovirus provocaven brots que s'autolimitaven, per l'alta mortalitat, entre el 1976 i el 2012. El primer, que es va anomenar Zaire (1976), amb 66 casos (49 morts). Després al Sudan del Sud, Nigèria, Mali i Senegal. Però el 2014 va sorgir un brot a Guinea, tocant la frontera amb Sierra Leone i Libèria, que es va expan-

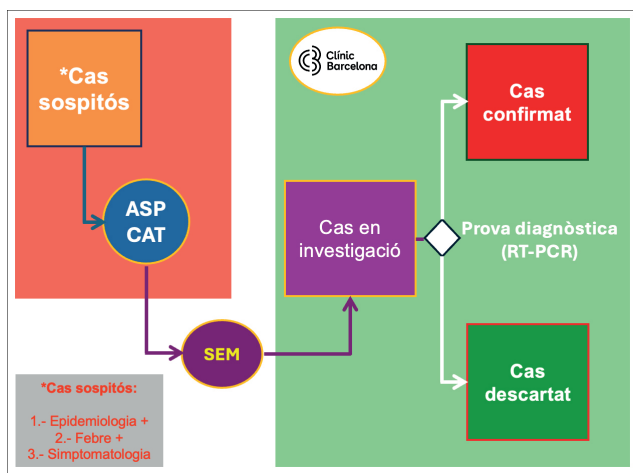


Figura 254. Esquema general de l'actuació davant d'un cas de febre hemorràgica a Catalunya (Agència de Salut Pública de Catalunya).



Figura 255. Instal·lació per al tractament de pacients i contactes del virus Ebola (Janke, 2017).

dir ràpidament i va arribar a afectar més de 22.000 persones, amb 9.000 morts (figura 256). El 2019 va haver-hi un altre brot a la República Democràtica del Congo (RDC), a la frontera amb Uganda, amb 3.000 infectats, 2.000 morts i 220.000 persones vacunades. El 2021 es van declarar onze casos entre la RDC i Guinea. Recentment (febrer de 2025) hi ha un brot a Uganda. Afortunadament aquests brots es poden controlar amb les vacunes.

Recentment, el 2024 hi va haver un brot de Marburg a Guinea Equatorial, a la zona oest, en frontera amb el Gabon, amb setze casos confirmats i vuit morts.

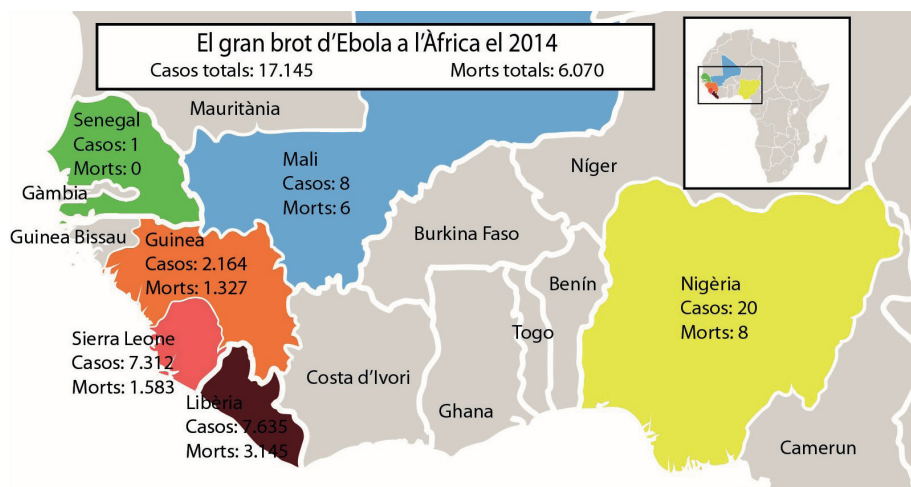


Figura 256. Incidència del gran brot d'Ebola a l'Àfrica el 2014 (Viquipèdia. Autor: Mikael Häggström, 2014).

44.2. RABDOVIRUS

Taxonomia. Virus RNA de cadena simple negativa (ss-), helicoidal embolcallat. **Classe V de Baltimore.** Es repliquen al citoplasma. Tenen forma de bala, amb un diàmetre de 75 nm i una llargària de 180 nm. La glicoproteïna (G) permet interactuar amb els receptors de l'hoste i generar una endocitosi a través de la clatrina (figura 257).

Font. Zoonosi. Qualsevol mamífer pot tenir ràbia. **El 99 % dels casos és provocat per queixalades de gos.** Compte amb els ratpenats!

Transmissió. Queixalada i contacte de la ferida amb saliva infectada.

Prevenió. Vacunació dels animals domèstics. Desenvolupada per primer cop per Louis Pasteur, a partir de medul·la espinal de conill infectada, secada i polvoritzada. Jaume Ferran va inventar el mètode «superintensiu» per generar vacunes més ràpidament. Actualment es produeixen a partir d'ous embrionats o cultius cel·lulars. Cal netejar molt bé la ferida amb aigua i sabó, valorar bé el tipus de ferida, amb sang o no, a través de roba o no (figura 258). Davant el dubte, cal iniciar la vacunació terapèutica.

Cal anar amb compte amb els ratpenats, que moltes vegades estan infectats i també la poden transmetre.

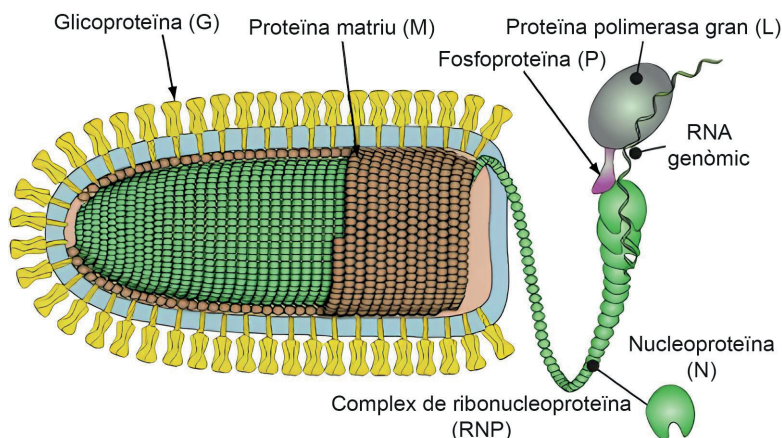


Figura 257. Estructura dels rabdovirus (ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

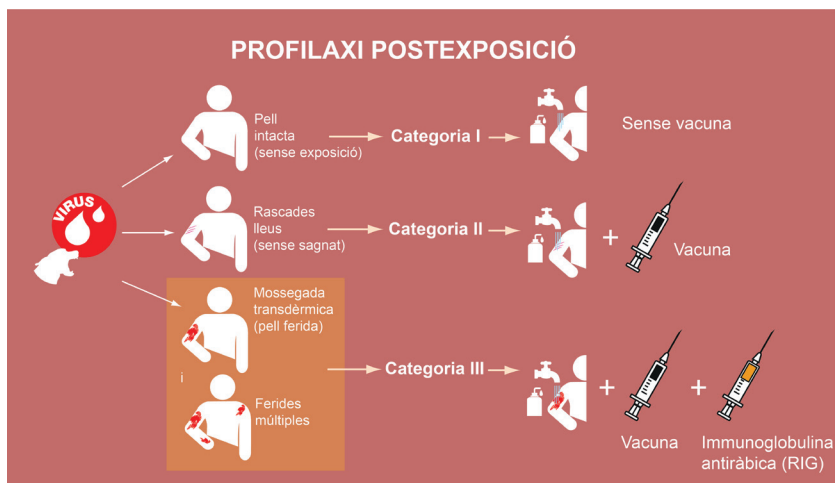


Figura 258. Profilaxi segons el tipus de ferida (OMS). RIG: sèrum hiperimmune.

Patogènia (A). El virus entra per endocitosi a la membrana presinàptica i es transporta de manera retrògrada a través de l'axó amb un motor de dineïna. Al soma s'allibera la ribonucleoproteïna i amb l'RNA-polimerasa comença la transcripció del +ssRNA (figura 259). El virus genera mecanismes d'evasió del sistema immunitari, i atura la formació d'IFN- α . També provoquen l'apoptosi dels limfòcits T activats.

Clínica. La fase final es pot confondre amb una síndrome de Guillain-Barré o malària cerebral! Cal anar amb compte! Es considera que hi ha dos tipus de manifestació clínica: la «furiosa» i la «paralítica» (figura 260). No es poden distingir fins arribar a la

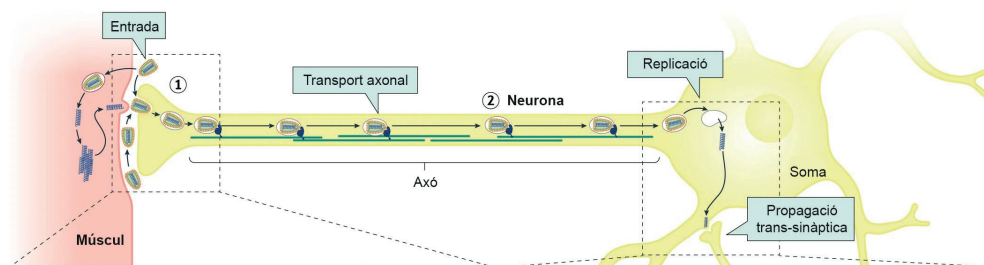


Figura 259. Evolució de la infecció a través de les neurones motores (Fooks, 2017).

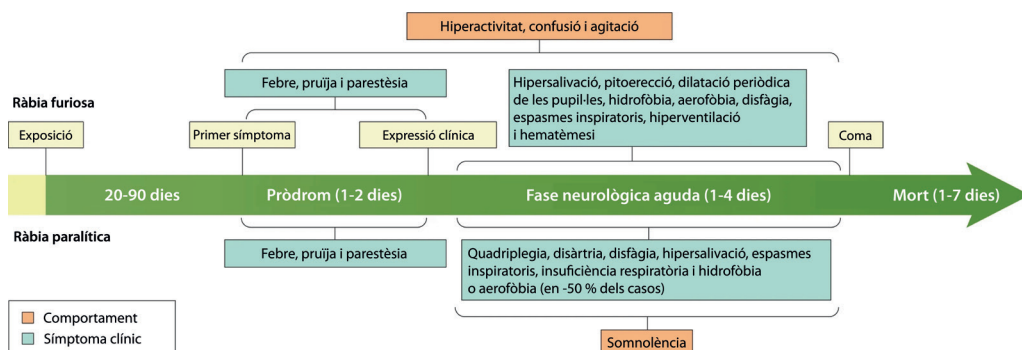


Figura 260. Manifestacions clíniques de la ràbia (Fooks, 2017).

fase neurològica aguda. A partir de llavors **la mort és inevitable** (vuit dies en la forma «furiosa» i onze en la «paralítica»). Des del 1970 s'han descrit només tretze supervivents. El pas a la fase neurològica depèn de la localització de la mossegada: si és al coll és molt més ràpid que si és a la cama!

Diagnosi. *Ante mortem*, s'han utilitzat fol·licles pilosos o pell per detectar-hi RNA, per RT-PCR. *Post mortem*, clàssicament es detectaven els cossos de Negri en mostres cerebrals. Actualment es fa servir la detecció d'antigen per immunofluorescència indirecta o immunohistoquímica als teixits. Tècnicament caldria identificar el gos, i tenir-lo en observació.

Tractament. Es pot intentar induir el coma. Hi ha el protocol de Milwaukee, que va salvar una noia després d'onze setmanes de coma, el 2005.

Incidència. La ràbia causa 60.000 morts/any, el 40-50 % són nens de menys de quinze anys. La figura 261 mostra la distribució mundial de ràbia humana transmesa per queixalada de gos i la figura 242 el nombre de casos de ràbia en guineus i animals domèstics en 28 països de la UE. Es pot veure el gran impacte que ha tingut el programa de distribució de vacunes orals destinades a les guineus, des de 1990 (figura 262).

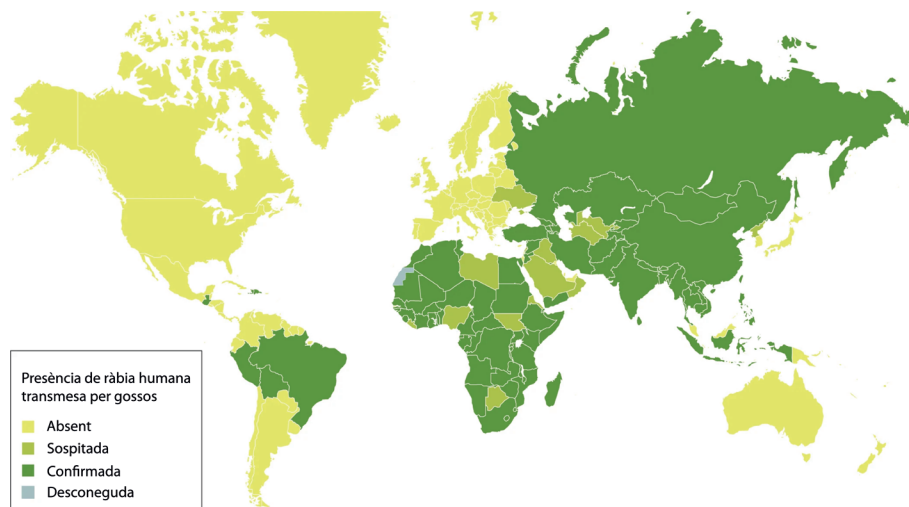


Figura 261. Presència de ràbia humana transmesa per gossos (Fooks, 2017).

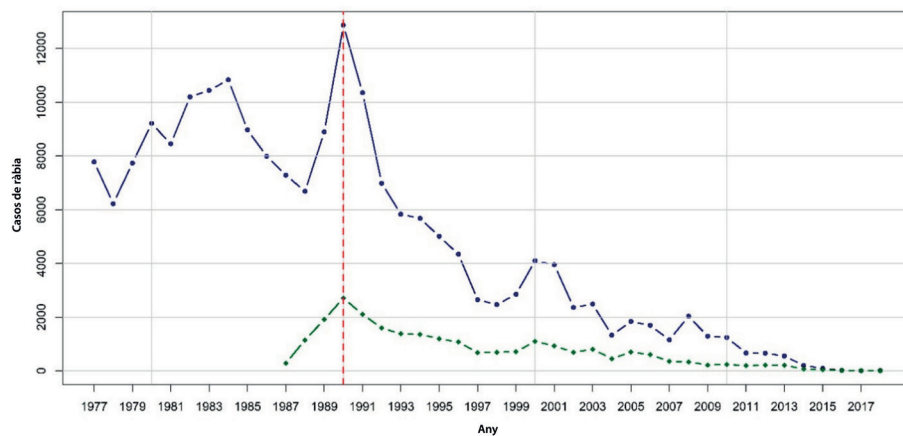


Figura 262. Nombre de casos de ràbia en 28 països de la Unió Europea. En blau en guineus i en verd en animals domèstics. La línia vermella indica l'inici de vacunació oral de guineus (Robar-det, 2017).

Epíleg
Prevenió d'infecció vertical en embarassades

Microorganisme		Forma de transmissió	Infecció en la gestant	Patologia en el nadó	Risc de transmissió		Tt. IP.	Vacuna	Serologia	
Gramnegatius	<i>Treponema pallidum</i>	Transplacentària / Intrapart	Primària o secundària	Sífilis congènita	75 %	Sí	No	No	Sí	
			Latent primerenca		40 %					
			Latent tardana		10 %					
			3r TRIM.		Conjuntivitis d'inclusió - Pneumònia					
Grampositius	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Intrapart	3r TRIM.	Ophthalmia neonatorum - ceguesa	10 %	Sí	No	No	No	
			1r TRIM.		40 %					
			2n TRIM.		75 %					
			3r TRIM.		Sèpsia					
Grampositius	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Intrapart	3r TRIM.	Tuberculosi congènita	VIH-NEG	Sí	No	No	No	
			Tuberculosi activa		VIH-POS					Alt
			Transplacentària / Intra i post-part		Viremia baixa					Baix
					Crònica					Virèmia alta
Flagel·lats	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Transplacentària / Intrapart	Aguda	Chagas congènita	14 %	No	No	No	Sí	
			Crònica		59 %					
Protozoous	<i>Toxoplasma gondii</i>	Transplacentària	1r TRIM.	Toxoplasmosi congènita	65 %	Sí	No	No	No	
			2n TRIM.		59 %					
			3r TRIM.		65 %					
			VIH-NEG		Baix					
Apicomplexa	<i>Plasmodium falciparum</i>	Transplacentària -placenta infectada	Malària activa	Malària congènita	VIH-POS	Sí	No	No	No	
					VIH-POS					Alt

Virus										
DNA										
B2	Parvovirus B19	Transplacentària	Primoinfecció	Pèrdua fetal / hidrop fetal	<4s	0 %	No	No	No	
					5-16s	15 %				
					>16s	50 %				
					>36s/ PART	45 %				
	Virus herpes simple 1 i 2	Transplacentària / Intrapart	Primoinfecció	Herpes neonatal		2 %	No	No	No	
						2 %				
						9 %				
	B1	Virus varicella zòster	Transplacentària / Intrapart	Primoinfecció	Varicella congenita	<28s	9 %	No	Sí	No
						28-36	25 %			
						>36	50 %			
12s						30 %				
Citomegalovirus	Transplacentària	Primoinfecció	CMV congenit	24s	40 %	No	No	No		
				>24s	60 %					
		Reactivació o reinfecció			0,50 %					
				Intrapart/Postpart	CMV perinatal				Part/LAC.	35 %
					B7				Virus de l'hepatitis B	Intrapart
HBeAg (+)	90 %									
B6	VIH	Transplacentària / Intrapart	Virèmia	SIDA pediàtric / VIH	Tt NO	25 %	Sí	No	Sí	
					Tt SI	5 %				
B4	Virus Zika	Transplacentària / Intrapart	1r TRIM. 2n TRIM. 3r TRIM.	Síndrome Zika congenita	47 %	No	No	No	No	
					28 %					
					25 %					
	Virus de l'hepatitis C	Intrapart	Virèmia elevada	Hepatitis C	VIH-NEG	7 %	No	No	No	
					VIH-POS	25 %				
					3-12s	85 %				
	Rubèola	Transplacentària	Primoinfecció	Rubèola congenita	13-16s	35 %	No	Sí	Sí	
>16s					mínim					
RNA										

Referències

- Achtman M. How old are bacterial pathogens? *Proc Biol Sci.* 2016 Aug 17;283(1836).
- Afonso P, Cardoso L, Soares AS, Matos M, Quintas H, Coelho AC. *Talaromyces marneffeii* Outside Endemic Regions: An Overlooked Mycosis Under a One-Health Lens. Vol. 70, *Acta Microbiologica Hellenica* (Switzerland). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
- Alizon S, Magnus C. Modelling the course of an HIV infection: Insights from ecology and evolution. Vol. 4, *Viruses*. 2012. p. 1984–2013.
- Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, Alvar Ezquerro J. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Editorial Médica Panamericana; 2006.
- Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, Ali A, Waldor MK, Qadri F, et al. *Vibrio* spp. infections. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 12;4(1):8.
- Barclay CM. Síndrome cardiopulmonar por Hantavirus luego del brote de Epuyén, Argentina: la necesidad de investigar nuevas formas de intervención terapéutica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2019;53(2):245–51.
- Barka EA, Vatsa P, Sánchez L, Gaveau-Vaillant N, Jacquard C, Klenk HP, et al. Taxonomy, Physiology, and Natural Products of *Actinobacteria*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016 Mar;80(1):1–43.
- Benda A, Zerajic L, Ankita A, Cleary E, Park Y, Pandey S. COVID-19 testing and diagnostics: A review of commercialized technologies for cost, convenience and quality of tests. Vol. 21, *Sensors*. MDPI; 2021.
- Berriatua E, Gossner CM. *Surveillance, prevention and control of leishmaniases in the European Union and its neighbouring countries*. Stockholm: ECDC; 2022 Jun. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf>
- Bhattacharai K, Holcik M. Diverse roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in viral life cycle. Vol. 2, *Frontiers in Virology*. Frontiers Media SA; 2022.
- Boutal H, Moguet C, Pommès L, Simon S, Naas T, Volland H. *The Revolution of Lateral Flow Assay in the Field of AMR Detection*. 2022.
- Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020 Mar 16;25(6).
- Brook I. Treatment of anaerobic infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Jul 11];5(6):991–1006.
- Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, et al. The global prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection. *Pathogens*. 2020 Jun 1;9(6):1–9.

- Büttner D. Protein export according to schedule: architecture, assembly, and regulation of type III secretion systems from plant- and animal-pathogenic bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Jun;76(2):262–310.
- Cai S, Kumar R, Singh BR. *Microorganisms Clostridial Neurotoxins: Structure, Function and Implications to Other Bacterial Toxins*. 2021 doi.org/10.3390/microorganisms9112206.
- Carbonell C, Rodríguez-Alonso B, López-Bernús A, Almeida H, Galindo-Pérez I, Velasco-Tirado V, et al. Clinical spectrum of schistosomiasis: An update. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
- Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (English ed). 2018 Jan;36(1):38–46.
- Cardona PJ. What We Have Learned and What We Have Missed in Tuberculosis Pathophysiology for a New Vaccine Design: Searching for the “Pink Swan.” *Front Immunol*. 2017 May 15;8:556.
- Cardona PJ, Català M, Prats C. The Origin and Maintenance of Tuberculosis Is Explained by the Induction of Smear-Negative Disease in the Paleolithic. *Pathogens*. 2022 Mar 17;11(3).
- Cardona Iglesias PJ. El Dr. Jaume Ferran i Clua, el primer vaccinòleg. In: Bruguera Cortada M, Campins Martí M, editors. *Jaume Ferran i Clua (1851-1929) En homenatge*. Barcelona: Col·legi de Metges de Barcelona; 2021. p. 95–106.
- Cardona PJ. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*. 2009 Apr;37(2):80–6.
- Cardona Iglesias PJ. *L'inici de la lluita antituberculosa a Catalunya*. Gimbernat [Barcelona]. 2024;81:47–66.
- Casadevall A, Pirofski L-A. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2003 Oct;1(1):17–24.
- Cavalier-Smith T. Deep phylogeny, ancestral groups and the four ages of life. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010 Jan 12;365(1537):111–32.
- Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i SIDA de Catalunya C. *Informe de Vigilància epidemiològica del VIH i la SIDA – Informe anual 2025*.
- Cheng AG, DeDent AC, Schneewind O, Missiakas D. A play in four acts: *Staphylococcus aureus* abscess formation. *Trends Microbiol*. 2011;19(5):225–32.
- Clark NJ, Soares Magalhães RJ. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: A systematic review and critical appraisal of evidence. *BMC Infect Dis*. 2018 May 15;18(1).
- Collins CD, Bookal RS, Malani AN, Leo HL, Shankar T, Scheidel C, et al. Antibiotic Use in Patients with β -Lactam Allergies and Pneumonia: Impact of an Antibiotic Side Chain-Based Cross-Reactivity Chart Combined with Enhanced Allergy Assessment. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan 1;9(1).
- Combes C. *The art of being a parasite*. University of Chicago Press; 2005. 291 p.
- Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors*. 2010 Feb 1;3(1):5.
- Crenshaw BJ, Jones LB, Bell CR, Kumar S, Matthews QL. Perspective on Adenoviruses: Epidemiology, Pathogenicity, and Gene Therapy. *Biomedicine*. 2019 Aug 19;7(3).

- Darwin C, Peretó JG, Moya A, Puche C, Barrachina C, Institut d'Estudis Catalans, et al. *L'origen de les espècies*. Universitat de València; 2009.
- Deantoneo C, Danthi P, Balachandran S. Reovirus Activated Cell Death Pathways. Vol. 11, *Cells*. MDPI; 2022.
- De Clercq E, Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):695–747.
- De Kruif P. *Microbe hunters*. 1926. 357 p.
- DeMuri GP, Gern JE, Eickhoff JC, Lynch S V, Wald ER. Dynamics of Bacterial Colonization With *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* During Symptomatic and Asymptomatic Viral Upper Respiratory Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Mar 19;66(7):1045–53.
- De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jun 17;33(3).
- De Rioja VL, Perramon-Malavez A, Alonso S, Andrés C, Antón A, Bordoy AE, et al. Mathematical modeling of SARS-CoV-2 variant substitutions in European countries: transmission dynamics and epidemiological insights. *Front Public Health*. 2024;12.
- Diricks M, Maurer FP, Dreyer V, Barilar I, Utpatel C, Merker M, et al. Genomic insights into the plasmidome of non-tuberculous mycobacteria. *Genome Med*. 2025 Dec 1;17(1).
- Dolnik O, Gerresheim GK, Biedenkopf N. New perspectives on the biogenesis of viral inclusion bodies in negative-sense rna virus infections. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
- Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends Microbiol*. 2018 Nov;26(11):913–28.
- Downs WG. The Rockefeller Foundation virus program: 1951–1971 with update to 1981. *Annu Rev Med*. 1982;33:1–29.
- Duchêne S, Ho SYW, Carmichael AG, Holmes EC, Poinar H. The Recovery, Interpretation and Use of Ancient Pathogen Genomes. *Curr Biol*. 2020;30(19):R1215–31.
- Ecdc. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2022 - 2020 data. EUCAST Breakpoint Tables.
- Fakharian F, Asgari B, Nabavi-Rad A, Sadeghi A, Soleimani N, Yadegar A, et al. The interplay between *Helicobacter pylori* and the gut microbiota: An emerging driver influencing the immune system homeostasis and gastric carcinogenesis. Vol. 12, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media SA; 2022.
- Fernández-Bravo A, Figueras MJ. An Update on the Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Epidemiology, and Pathogenicity. *Microorganisms*. 2020 Jan 17;8(1).
- Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1997 Jun;61(2):136–69.
- Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, et al. Rabies. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 30;3(1):17091.
- Gajdács M, Urbán E. Prevalence and Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2019;6:2333392819870774.

- Ganaie SS, Qiu J. Recent advances in replication and infection of human parvovirus B19. Vol. 8, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media SA; 2018.
- García-García E, Rodríguez-Pérez M, Melón García S, Fernández Montes R, Suárez Castañón C, Amigo Bello MC, et al. Change on the Circulation of Respiratory Viruses and Pediatric Healthcare Utilization during the COVID-19 Pandemic in Asturias, Northern Spain. *Children*. 2022 Oct 1;9(10).
- García-Martín JM, Muro A, Fernández-Soto P. Diagnosis of Human Endemic Mycoses Caused by Thermally Dimorphic Fungi: From Classical to Molecular Methods. Vol. 10, *Journal of Fungi*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
- Gazzinelli-Guimaraes PH, Nutman TB. Helminth parasites and immune regulation. *F1000Res*. 2018;7.
- Geraghty RJ, Aliota MT, Bonnac LF. Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
- Giacaman Salvo S. Estudios bioquímicos y moleculares sobre la leucina aminopeptidasa de *Fasciola hepatica*. 2012. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/12971/1/uy24-15504.pdf>
- Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature*. 1986 Feb;319(6055):618–618.
- Giménez M, Sopena N, Viñado B, Cardona PJ, Pedro-Botet ML, Coroleu W, et al. [Invasive *Streptococcus agalactiae* infections at a general university hospital over a 10-year period]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996;
- González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S, Gorvel JP. Brucella: Reservoirs and Niches in Animals and Humans. *Pathogens*. 2021 Feb 9;10(2).
- Gordon MD, Ayres JS, Schneider DS, Nusse R. Pathogenesis of listeria-infected *Drosophila* wntD mutants is associated with elevated levels of the novel immunity gene edin. *PLoS Pathog*. 2008 Jul;4(7):e1000111.
- Guerrero R, Margulis L, Berlanga M. Symbiogenesis: the holobiont as a unit of evolution. *Int Microbiol*. 2013 Sep;16(3):133–43.
- Guillonneau R, Baraquet C, Molmeret M. Marine Bacteria Display Different Escape Mechanisms When Facing Their Protozoan Predators. *Microorganisms* [Internet]. 2020;8(1982).
- Harapan H, Ophinni Y, Megawati D, Frediansyah A, Mamada SS, Salampe M, et al. Monkeypox: A Comprehensive Review. Vol. 14, *Viruses*. MDPI; 2022.
- Helle F, Brochot E, Handala L, Martin E, Castelain S, Francois C, et al. Biology of the BKPyV: An update. Vol. 9, *Viruses*. MDPI AG; 2017.
- Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: From Prevention to Treatment, a Narrative Review. Vol. 10, *Microorganisms*. MDPI; 2022.
- Henríquez FL, Mooney R, Bandel T, Giammarini E, Zeroual M, Fiori PL, et al. Paradigms of Protist/Bacteria Symbioses Affecting Human Health: *Acanthamoeba* species and *Trichomonas vaginalis*. *Front Microbiol*. 2020;11:616213.
- Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012 May 1;3(3):243–50.
- Hu JL, Huang AL. Dynamics of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA: A Mini-Review. Vol. 11, *Microorganisms*. MDPI; 2023.
- Hubálek Z. Emerging Human Infectious Diseases: Anthroponoses, Zoonoses, and Sapronoses. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003 [cited 2023 Nov 21];9(3):403–4.

- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207–14.
- Hurley JC. Antibiotic-induced release of endotoxin. A therapeutic paradox. *Drug Saf*. 1995 Mar;12(3):183–95.
- Hurley D, McCusker MP, Fanning S, Martins M. *Salmonella*-host interactions – modulation of the host innate immune system. *Front Immunol*. 2014;5:481.
- Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):19–32.
- Iskandar K, Murugaiyan J, Halat DH, Hage S El, Chibabhai V, Adukkadukkam S, et al. *Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race*. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
- Johnson MD, Moore WJ. Current Antifungals and the Developing Pipeline. *Infect Dis Clin North Am*. 2025;39(1, Supplement):e1–31.
- Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Feb;2(2):123–40.
- Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005 Aug;23(2):165–75.
- Koonin E V, Dolja V V, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*. 2015 May;479–480:2–25.
- Koonin E V., Krupovic M, Agol VI. The Baltimore Classification of Viruses 50 Years Later: How Does It Stand in the Light of Virus Evolution? *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2021 Aug 18;85(3).
- Krupovic M, Koonin E V. Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Mar 21;114(12):E2401–10.
- Kumar N, Sharma S, Barua S, Tripathi BN, Rouse BT. Virological and Immunological Outcomes of Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Oct;31(4).
- Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Vol. 20, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 270–84.
- Léveillé AN, Baneth G, Barta JR. Next generation sequencing from *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Coccidia: Adeleorina): Complete apicoplast genome and multiple mitochondrion-associated sequences. *Int J Parasitol*. 2019;49(5):375–87.
- Li YH, Liu TB. Zinc finger proteins in the human fungal pathogen *cryptococcus neoformans*. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
- Liao C, Huang X, Wang Q, Yao D, Lu W. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:926758.
- Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Dec;44(4):717–34.
- Liu Q, Long JE. Insight into the Life Cycle of Enterovirus-A71. Vol. 17, *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
- Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, Marcos-Fosch C, Roade L, Velázquez F, et al. Etiologies and Features of Acute Viral Hepatitis in Spain. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(5):1030–7.
- Marchese L, Nascimento J de F, Damasceno FS, Bringaud F, Michels PAM, Silber AM. The Uptake and Metabolism of Amino Acids, and Their Unique Role in the

- Biology of Pathogenic Trypanosomatids. *Pathogens*. 2018 Apr 1;7(2). Margulis Lynn, Sagan Dorion, Thomas L. *Microcosmos : quatre mil millions d'anys d'evolució des dels nostres ancestres microbians*. Publicacions i Edicions UB; 2008.
- Martín Casabona N, Rosselló Urgell J. [Environmental mycobacteria in Spain: isolations in the 1976-1996 period]. *Med Clin (Barc)*. 2000 Nov 18;115(17):663–70.
- Matthews PC. *Tropical Medicine Notebook*. Oxford: Oxford University Press; 2017.
- McFadden G. Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Mar;3(3):201–13.
- Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012 Feb 24;335(6071):936–41.
- Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2020 May 15;221(10):1677–87.
- Mikuličić S, Strunk J, Florin L. Hpv16 entry into epithelial cells: Running a gauntlet. Vol. 13, *Viruses*. MDPI; 2021.
- Miller MB, Bassler BL. Quorum Sensing in Bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2001 Oct 28;55(1):165–99.
- Mitchison DA. Chemotherapy of Tuberculosis: A Bacteriologist's Viewpoint. *Br Med J*. 1965;1(5446):1333–40.
- Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle*. 1985;66(3):219–25.
- Mitjà O, Godornes C, Houinei W, Kapa A, Paru R, Abel H, et al. Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1599–607.
- Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
- Moberg CL. *René Dubos, friend of the good earth : microbiologist, medical scientist, environmentalist*. ASM Press; 2005. 260 p.
- Moskaluk AE, VandeWoude S. Current Topics in Dermatophyte Classification and Clinical Diagnosis. Vol. 11, *Pathogens*. MDPI; 2022.
- Moya A, Peretó J. *Simbiosis. Seres que evolucionan juntos*. Madrid: Síntesis; 2011.
- Muraduzzaman AKM, Illing PT, Mifsud NA, Purcell AW. Understanding the Role of HLA Class I Molecules in the Immune Response to Influenza Infection and Rational Design of a Peptide-Based Vaccine. Vol. 14, *Viruses*. NLM (Medline); 2022.
- Muravyeva A, Smirnikhina S. Adenoviral Vectors for Gene Therapy of Hereditary Diseases. Vol. 13, *Biology*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
- Nyongesa S, Weber PM, Bernet È, Pulido F, Nieves C, Nieckarz M, et al. Evolution of longitudinal division in multicellular bacteria of the *Neisseriaceae* family. *Nat Commun*. 2022 Aug 22;13(1):4853.
- Osterloh A. *Vaccination against Bacterial Infections: Challenges, Progress, and New Approaches with a Focus on Intracellular Bacteria*. 2022; doi.org/10.3390/vaccines10050751
- Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076.

- Parslow BY, Thornton CR. Continuing Shifts in Epidemiology and Antifungal Susceptibility Highlight the Need for Improved Disease Management of Invasive Candidiasis. Vol. 10, *Microorganisms*. MDPI; 2022.
- Pernthaler J. Predation on prokaryotes in the water column and its ecological implications. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Jul;3(7):537–46.
- Porfírio S, Carlson RW, Azadi P. Elucidating Peptidoglycan Structure: An Analytical Toolset. *Trends Microbiol*. 2019 Jul;27(7):607–22.
- Qiu, J, Luo, ZQ. *Legionella* and *Coxiella* effectors: strength in diversity and activity. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10).
- Quillin SJ, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Apr;16(4):226–40.
- Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard M V, Yang XF. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Dec;14(12):744–59.
- Rajaram S, Boikos C, Gelone DK, Gandhi A. Influenza vaccines: the potential benefits of cell-culture isolation and manufacturing. Vol. 8, *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*. SAGE Publications Ltd; 2020.
- Ramos TI, Villacis-Aguirre CA, Santiago Vispo N, Santiago Padilla L, Santana SP, Parra NC, et al. Forms and methods for interferon's encapsulation. Vol. 13, *Pharmaceutics*. MDPI; 2021.
- Ridley D, Jopling W. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Journal of leprosy*. 1960;34(3):255–73.
- Rivera-Pérez JI, González AA, Toranzos GA. From Evolutionary Advantage to Disease Agents: Forensic Reevaluation of Host-Microbe Interactions and Pathogenicity. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1).
- Robardet E, Bosnjak D, Englund L, Demetriou P, Martín PR, Cliquet F. Zero endemic cases of wildlife rabies (Classical rabies virus, RABV) in the European Union by 2020: An achievable goal. Vol. 4, *Tropical Medicine and Infectious Disease*. MDPI AG; 2019.
- Rokas A. Evolution of the human pathogenic lifestyle in fungi. Vol. 7, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 607–19.
- Rolfe RD, Finegold SM. Comparative in vitro activity of new beta-lactam antibiotics against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1981 Nov [cited 2023 Jul 11];20(5):600–9.
- Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec 12;5(1):21.
- Ryan F. *Tuberculosis : the greatest story never told : the human story of the search for the cure for tuberculosis and the new global threat*. Swift Publishers; 1992. 446 p.
- Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. Vol. 13, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2014. p. 759–80.
- Salje J. Cells within cells: Rickettsiales and the obligate intracellular bacterial lifestyle. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jun;19(6):375–90.
- Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Dec;73(23):4433–48.

- Schenk H, Schulenburg H, Traulsen A. How long do Red Queen dynamics survive under genetic drift? A comparative analysis of evolutionary and eco-evolutionary models. *BMC Evol Biol.* 2020 Dec 13;20(1):8.
- Schmid-Hempel P. *Evolutionary Parasitology*. Oxford University Press; 2021.
- Scurtu LG, Jinga V, Simionescu O. Fascinating Molecular and Immune Escape Mechanisms in the Treatment of STIs (*Syphilis*, *Gonorrhea*, *Chlamydia*, and *Herpes Simplex*). *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 24;23(7).
- Seitz S, Habjanič J, Schütz AK, Bartenschlager R. The Hepatitis B Virus Envelope Proteins: Molecular Gymnastics Throughout the Viral Life Cycle. *Annu Rev Virol.* 2020 Sep 29;7(1):263–88.
- Sheikh SS, Amir AA, Amir BA, Amir AA. Leishmaniasis. In: Pacheco GAB, Kamboh AA, editors. *Parasitology and Microbiology Research*. Rijeka: IntechOpen; 2020. doi.org/10.5772/intechopen.90680
- Singh D, Yi S V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. Vol. 53, Experimental and Molecular Medicine. *Springer Nature*; 2021. p. 537–47.
- Slavin YN, Bach H. Mechanisms of Antifungal Properties of Metal Nanoparticles. Vol. 12, *Nanomaterials*. MDPI; 2022.
- Sokolow SH, Wood CL, Jones IJ, Swartz SJ, López M, Hsieh MH, et al. Global Assessment of Schistosomiasis Control Over the Past Century Shows Targeting the Snail Intermediate Host Works Best. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Jul 21;10(7).
- Sonnenborn U. *Escherichia coli* strain Nissle 1917-from bench to bedside and back: history of a special *Escherichia coli* strain with probiotic properties. *FEMS Microbiol Lett.* 2016 Oct;363(19).
- Sorbara MT, Philpott DJ. Peptidoglycan: a critical activator of the mammalian immune system during infection and homeostasis. *Immunol Rev.* 2011 Sep;243(1):40–60.
- Stokes JM, Lopatkin AJ, Lobritz MA, Collins JJ. Bacterial Metabolism and Antibiotic Efficacy. *Cell Metab* [Internet]. 2019 Aug 6 [cited 2023 Jul 11];30(2):251–9.
- Strullu-Derrien C, Selosse MA, Kenrick P, Martin FM. The origin and evolution of mycorrhizal symbioses: from palaeomycology to phylogenomics. Vol. 220, *New Phytologist*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1012–30.
- Svejgaard EL. Epidemiology of dermatophytes in Europe. *Int J Dermatol.* 1995 Aug;34(8):525–8.
- Tamarozzi F, Legnardi M, Fittipaldo A, Drigo M, Cassini R. Epidemiological distribution of *Echinococcus granulosus* s.l. infection in human and domestic animal hosts in european mediterranean and balkan countries: A systematic review. Vol. 14, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2020. p. 1–23.
- Tanner JR, Kingsley RA. Evolution of *Salmonella* within Hosts. *Trends Microbiol.* 2018 Dec;26(12):986–98.
- Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019:1356540.
- Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N, Bueno SM, Kalergis AM, González PA. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:127.
- Toman K, Frieden TR, World Health Organization. Toman's tuberculosis : case detection, treatment, and monitoring : questions and answers. 2nd ed. Frieden TR, editor. Geneve: WHO; 2004. 1–332 p.

- Tomás AM, Castro H. Redox metabolism in mitochondria of trypanosomatids. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(7):696–707.
- Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr*. 2018 Oct 1;172(10):958–65.
- Urban K, Chu S, Scheufele C, Giesey RL, Mehrmal S, Uppal P, Delost GR. The global, regional, and national burden of fungal skin diseases in 195 countries and territories: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *JAAD Int*. 2020;2:22–27.
- Van der Zwaluw K, De Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, De Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123690.
- Vanreppelen G, Wuyts J, Van Dijck P, Vandecruys P. Sources of Antifungal Drugs. Vol. 9, *Journal of Fungi*. MDPI; 2023.
- Van Schaik EJ, Chen C, Mertens K, Weber MM, Samuel JE. Molecular pathogenesis of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Aug;11(8):561–73.
- Van Valen L. A new evolutionary law. *Evolutionary Theory*. 1973;1:1–30.
- Vasilakis N, Tesh RB, Popov VL, Widen SG, Wood TG, Forrester NL, et al. Exploiting the Legacy of the Arbovirus Hunters. *Viruses*. 2019 May 23;11(5).
- Verburg K, Van Neer J, Duca M, de Cock H. Novel Treatment Approach for Aspergilloses by Targeting Germination. Vol. 8, *Journal of Fungi*. MDPI; 2022.
- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining Chronic Viral Infection. Vol. 138, *Cell Elsevier B.V.*; 2009. p. 30–50.
- Walsh KP, Mills KHG. Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation. *Trends Immunol*. 2013 Nov 1;34(11):521–30.
- Walters RW, Freimuth P, Moninger TO, Ganske I, Zabner J, Welsh MJ. Adenovirus fiber disrupts CAR-mediated intercellular adhesion allowing virus escape. *Cell*. 2002 Sep 20;110(6):789–99.
- Wan Z, Zhang Y, He Z, Liu J, Lan K, Hu Y, et al. A Melting Curve-Based Multiplex RT-qPCR Assay for Simultaneous Detection of Four Human Coronaviruses. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
- Warren MR, Sun H, Yan Y, Cremer J, Li B, Hwa T. Spatiotemporal establishment of dense bacterial colonies growing on hard agar. *Elife*. 2019 Mar 11;8.
- WHO. People living with HIV People acquiring HIV People dying from HIV-related causes. Geneva; 2025.
- Wilson JW, Schurr MJ, LeBlanc CL, Ramamurthy R, Buchanan KL, Nickerson CA. Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgrad Med J*. 2002 Apr;78(918):216–24.
- Woodruff HB. Selman A. Waksman, winner of the 1952 Nobel Prize for physiology or medicine. *Appl Environ Microbiol*. 2014 Jan;80(1):2–8.
- Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e254–62.

- Yang Q, Saldi TK, Gonzales PK, Lasda E, Decker CJ, Tat KL, et al. Just 2% of SARS-CoV-2-positive individuals carry 90% of the virus circulating in communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 May 25;118(21).
- Yang S, Zeng J, Yu J, Sun R, Tuo Y, Bai H. *Insights into Chlamydia Development and Host Cells Response*. Vol. 12, *Microorganisms*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
- Young KD. The Selective Value of Bacterial Shape. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2006 Sep;70(3):660–703.
- Young KT, Davis LM, Dirita VJ. *Campylobacter jejuni*: molecular biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Sep;5(9):665–79.
- Zachar I, Boza G. The Evolution of Microbial Facilitation: Sociogenesis, Symbiogenesis, and Transition in Individuality. Vol. 10, *Frontiers in Ecology and Evolution*. Frontiers Media SA; 2022.
- Zingue D, Bouam A, Tian RBD, Drancourt M. Buruli Ulcer, a Prototype for Ecosystem-Related Infection, Caused by *Mycobacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(1). 29237707

