



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como Académico de Número

LA LUCHA CONTRA EL PALUDISMO: SPE VIX

**ILMA. SRA. DRA.
M^a CRISTINA ARIAS FERNÁNDEZ**

Discurso de contestación

EXCMO. SR. DR. ANSELMO CORCHEIRO RIBE



Santiago de Compostela

Marzo de 2011

Imprime: NINO-Centro de Impresión Digital
Rosalia de Castro, 58
Santiago de Compostela

Maquetación: Miguel A. Suárez

Depósito Legal: C 622-2011

*A mi hija Natalia, mi esperanza, que borra
las sombras que nublan mi alma y
remonta mi vida*

INDICE

1.- LA RETÓRICA Y LA CREACIÓN DE TEXTOS	7
2.- AGARIMOS E LEMBRANZAS	9
3.- PARÁSITOS, PARASITISMOS Y BOTICARIOS	11
4.- PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES.....	15
4.1. Principales Enfermedades Tropicales.-	15
4.2.- Centro Nacional de Medicina Tropical (CNMT)	16
4.3.- Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET).....	18
5.- EL PALUDISMO.....	21
6.- ¿CUÁL ES EL PRESENTE Y EL FUTURO DE LA LUCHA CONTRA EL PALUDISMO?.....	23
6.1.- Reducir población de hospedadores definitivos y/o evitar su picadura.....	24
6.2.- Impedir el desarrollo en el hospedador definitivo.....	24
6.3.- Impedir o interrumpir el desarrollo en el ser humano:.....	27
6.3.1. Prevención de la Malaria en los viajes Internacionales	28
6.3.2. Tratamiento farmacológico de la enfermedad	28

7.- CONSIDERACIONES FINALES.....	41
8.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
8.1.- Bibliografía Científica.-	43
8.2.- Otros Textos	48
8.3.- Soporte electrónico: páginas web.....	49
9. DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	51

La lucha contra el paludismo: *spe vix*

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia.

Ilustrísimos Sres. Académicos

Dignísimas autoridades.

Señoras y Señores

Queridos amigos

Quiero comenzar mi intervención haciendo una breve referencia a

1.- La retórica y la creación de textos

Para la creación de un texto en general, ya sea literario o pragmático, hay que seguir determinado proceso que se encargó de estudiar la Retórica desde los tiempos de Gorgias. Dicho proceso consta de cinco fases, según canonizó Cicerón: **La Inventio o Heuresis; La Dispositio o Taxis; La Elocutio o Lexis; La Actio o Hipócrisis y La Memoria o Mneme.**

A **La Dispositio o Taxis** le atañe el orden dispositivo de los episodios del discurso, además de cómo estos habrán de articularse. Usualmente la *Dispositio* articula el discurso en cuatro partes: *el Exordio*, donde tiene lugar la *captatio benevolentiae* o captura del interés y afecto del público: es la introducción del discurso, donde se intenta interesar al público; *la Narratio*, o relato expositivo de los temas previstos; *la Confirmatio*, o valoración de los argumentos y *la Peroratio*, donde se concluye el discurso y se dispone al auditorio para el fin previsto.

Este es, pues, el ordenamiento general que me propongo seguir, con el conocimiento de que la palabra discurso procede del latín *discursus*. Esta palabra tiene varias acepciones, la que en este caso nos compete es: *Exposición sobre un asunto serio hecha en tono ilustrativo por una persona a otras.*

A lingua, esa capacidade de nos expresar por medio de símbolos, é sen dúbida a característica que mellor nos define e diferencia aos seres humanos.

Como individuos sociais que precisamos vivir en comunidade, os humanos empregamos a lingua para comunicarnos entre nós, e non só para contar como as cousas son ou como foron, tamén para imaxinar como poderían ter sido, e cales son os sentimentos, desexos ou temores que nos suscitan.

Pero ademais os seres humanos temos necesidade de beleza, de recrear a realidade e producir arte. Así o son convertese en Música, o movemento en Danza, a pedra en Escultura, as cores en Pintura... e a palabra en Literatura.

Ao longo dos séculos de historia da humanidade, mesmo antes da aparición da escrita, os homes e as mulleres gozaban co poder suxeridor da palabra, co pracer estético que produce crear utilizando a lingua coma materia artística e sendo receptores das creacións doutros.

Así somos nós, pero non teríamos de ser así, sen os homes es as mulleres que estiveron, están e estarán ao noso carón. Por iso, este Exordio coa *captatio benevolentiae* eu vou traducilo a unha das miñas linguas nai, coma:

2.- Agarimos e Lembranzas

Có que quero amosar a miña gratitude. Gratidade que non ten nada que ver coa cortesía. A cortesía e política, a gratitude é un sentimento que xorde *Ab imo pectore*.

A cotío lembro o día que coñecín a Isaac, xa podo dicir o noso Presidente. Grazas Isaac, porque escribes el guión de tu vida sobre los renglones de la honestidad y la sencillez.

Lembro agora cando cheguei a Santiago para estudar na Universidade. Coñecín moita xente nova, mozos e mozas. Un daqueles mozos chamábase e chámase Angel Concheiro. Ángel, ¡Que boas lembranzas!

Teño que falar tamén, con moito agarimo, do mozo mais famoso da Facultade, coñecido por toda las promocións. O que facía onte, non o vou dicir agora. Hoxe é o Doutor Puga Pereira.

E como non falar tamén con amizade do Doutor Floro Andrés, un bo boticario e non un deses dos que falaba D. Francisco de Quevedo.

Prezados membros da Academia de Farmacia de Galicia, moitos de vós meus profesores. O abeiro de todos aprendín sen darme de conta. A vós polos bos momentos, e a todos polo voso apoio, unha sinxela palabra. Grazas.

Non podó deixar de lembrar o director da miña Tese Doutoral, o Doutor Antonio R. Martínez Fernández, un dos mellores docentes. ¡Canto rifabamos mentras eu facía a Tese, po la culpa dos parasitos!

Que doado foi sempre para min traballar, primeiro no departamento de Parasitoxía da Facultade de Farmacia, con todos os meus compañeiros, Floro, Elvira, Aurita, Tere, Esperanza, e dende 1987, no laboratorio de Parasitoxía da Universidade de Vigo co meu equipo de Análise e Diagnóstico en Parasitoxía. Meu agarimo a todos.

Permitídemme agora lembrar en cadriños pequeniños, feitos segundo as informacións dignas de confianza, a historia dun bo señor. Naceu hai pouco tempo nun pequeno pobo o carón de Galicia. Cando mozo chegou a Santiago de Compostela para estudar a carreira de Farmacia. Foi un excelente alumno, aínda que ás veces alporizaba moito a unha profesora pola letra tan pequeniña que facía nos exames. Rematou os estudos e chegou a ser un bo profesor, mellor compañeiro, que non tiña medo no coro dos parásitos, o que se di unha boa persoa.

Unha mañá houbo grande escándalo na rúa silenciosa, parsimoniosa, como poboada de avaros e de costumes ríxidos. Aquela mañá de outono, os amigos descubriron que o home bo e xeneroso, marchara. ¡Foise dixeron todos!. Foise sen facer barullo “con el canto del gallo”, era o noso ben querido PACO ORALLO.

Agora que tanto se fala da igualdade entre homes e mulleres, e semella que estamos a esquencer a xenerosidade de moitos homes, eu quero facer un pequeno recoñecemento de fonda gratitude aos homes mais importantes da miña vida, sen eles non sería o que son.

Ao meu pai Antonio, que non puido ver como eu remataba os estudos de Farmacia. Ao meu home Gerardo, unha persoa *Ad extremum diem*. Ao meu ben querido Dr. Sanmartín, un home polifacético, multiprofesional e como el ben di, un home universal. Ao Doutor Garrido Vázquez, ponderado e bo conselleiro. Ao Doutor Leiro Vidal, xeneroso e traballador, e como non, aos Doutores García Estévez e Iglesias Blanco, Profesores Titulares de Parasitoxía no meu grupo investigador na Universidade de Vigo, ¡uns heroes!.

Para rematar agarimos e lembranzas desexo dedicar este discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de Galicia, a mi hija Natalia, mi esperanza, que borra las sombras que nublan mi alma y remonta mi vida.

El tema de este discurso es: *“La lucha contra el Paludismo: spe vix”*.

¿Por qué he escogido este tema?. Para contestar a esta pregunta he de comenzar hablando de,

3.- Parásitos, Parasitismos y Boticarios

Hace tanto tiempo que el término parásito perdió su significado original que ya hemos olvidado lo que era realmente ser un parásito.

Parásito proviene del latín *parasitus*, que literalmente significa “**comensal**”, y estos eran unos peculiares personajes de la antigua Roma cuyo oficio consistía en comer y además... **de balde, de gorra o por la patilla**, según el lugar de España en el que hablemos.

Fueron los griegos quienes, cuando celebraban los festines en honor de Hércules, a los primeros que invitaban a los banquetes eran a los parásitos, considerados personas sagradas y que estaban puestas bajo la protección del mismo Hércules.

Los romanos adoptaron esta costumbre aunque con su especial idiosincrasia. En un principio cualquier buen anfitrión romano que se preciara de serlo debería invitar a su mesa a uno o varios de estos parásitos. Esto era algo de obligado protocolo si querías asegurar que los dioses te acompañaran y que el banquete discurriera de forma satisfactoria. Era pues **el Parasitismo una relación intraespecífica positiva, en la que los dos integrantes de la asociación: parásito y hospedador, se beneficiaban.**

Como era de esperar, esta costumbre no tardó en irse un poco de las manos y pronto el puesto de parásito empezó a atraer a gente de dudosa catadura moral.

En su mayoría eran gente que acudía a Roma a “buscarse la vida” y que prefería hacer cualquier cosa antes que trabajar. También abundaban entre los parásitos gente, sobre todo jóvenes, que habían dilapidado su fortuna o herencia en juegos y orgías y que ahora pululaban de banquete en banquete.

Se distinguían tres clases de parásitos:

Los parásitos aduladores: se esforzaban por caer simpáticos.

Los parásitos sufretormentos: eran el blanco de todas las bromas.

Los parásitos burlones: se mofaban de todo y eran expertos cotillas.

Estos personajes no tardaron en caer de categoría. El parasitismo, antes un acto simbólico y sagrado, acabó convertido en un oficio cualquiera donde abundaban los sinvergüenzas.

No es complicado imaginar cómo la palabra Parásito llegó a tener el sentido que hoy en día tiene.

Dicho de un organismo animal o vegetal: Que vive a costa de otro de distinta especie, alimentándose de él y depauperándolo sin llegar a matarlo. Se establece ya que el Parasitismo es una relación interespecífica negativa. Estos son los parásitos y el tipo de Parasitismo que estudiamos los Parasitólogos.

Sin embargo, no nos podemos sustraer al hecho de que existe otro concepto de Parásito y de Parasitismo y que probablemente sean estos, los que realmente recogen la evolución de los términos grecolatinos. En este caso el parásito es: *Persona que vive a costa ajena* y, por lo tanto, el **Parasitismo es una relación intraespecífica negativa**. Como dije, estos parásitos nunca han sido objeto de nuestros estudios, aunque sí objeto de nuestra observación.

También se ha producido un cambio en el concepto de boticario y su grado de profesionalidad. Demos un salto atrás e instalémonos en el Barroco español. Abramos los textos de Farmacia, los recetarios y las farmacopeas, consultemos los documentos sobre las actividades de los Colegios de Boticarios. Todo parece estar en orden, al menos en relativo orden. Todo es serio, riguroso y metódico. La Farmacia ha sido declarada una actividad científica, los boticarios realizan una contribución decisiva al avance de la Botánica y de la Química. Parece que estemos en el mejor de los mundos, que los enfermos gozaron de una farmacia ejemplar. Pero... indagemos en la seguridad y eficacia de los medicamentos utilizados. El entusiasmo empieza a desvanecerse. El campo de observa-

ción se enturbia. Finalmente leemos a Quevedo, *Los sueños de Quevedo*. Lo que era orden se convierte en caos. Los boticarios son la prueba de toque para ir al infierno, pues basta seguirles para desembocar en el Averno. Todos se condenan por estafadores y embaucadores. Ellos son los verdaderos alquimistas, porque convierten las heces de sus recetas, que nada curan, en el oro que cobran a los enfermos.

Los boticarios están en el infierno junto a los alquimistas, y con ellos los médicos, los notarios y los alguaciles. Quevedo finge que está soñando para decir lo que realmente piensa, sobre los profesionales de su tiempo. Los describe como homicidas y son los boticarios los que suministran la artillería a los galenos, que con sus recetas matan y diezman a la población. Quevedo no está solo en sus críticas. No hay más que leer a Montaigne, a Molière, a Cervantes y a Gracián. Todos ofrecen la misma versión, casi esperpéntica de unos boticarios que venden a precio de oro unas medicinas inmundas que no alivian, de unos enfermos que prefieren no acudir al médico, porque le temen y prefieren curarse por sí mismos. Es la opinión de los mejores novelistas y su voz no es baladí. Lo que ellos escribieron lo pensaban muchos y lo leyeron miles de personas. Influyó en los criterios de los ciudadanos más que los textos técnicos, que solo fueron leídos por los especialistas.

Hoy en día sabemos la importancia que tiene el farmacéutico en el mundo científico y en el campo de la Parasitología.

4.- Parasitología y Enfermedades Tropicales

La **parasitología** es una rama de la biología que estudia el fenómeno del parasitismo. Es decir, estudia a los organismos vivos parásitos eucariotas como son los protozoos, helmintos (trematodos, cestodos, nematodos) y artrópodos. El resto de los organismos parásitos (virus, procariotas y hongos) tradicionalmente se consideran una materia propia de la microbiología.

Por sus importantes repercusiones en la salud animal y humana, gran parte de la investigación en Parasitología, se centra en el ámbito de la veterinaria (Parasitología Veterinaria); farmacia (Parasitología Clínica) y la biología (Parasitología Marina).

En general, la historia de la parasitología está fuertemente ligada con la Historia de la medicina Tropical, que no es otra cosa que el estudio de las enfermedades típicas de los países subdesarrollados que se encuentran generalmente en los trópicos. La historia de la medicina tropical inicia cuando las grandes potencias europeas empezaron en el s.XIX. la colonización de zonas tropicales en Asia y África principalmente con esto muchos europeos observaron que sus colonos al regresar de las colonias a Europa presentaban enfermedades muy extrañas (en su mayoría parasitarias). La Organización mundial de la Salud (OMS) juega un papel fundamental en lo referente a este tipo de enfermedades.

4.1. Principales Enfermedades Tropicales.-

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica en 3 grupos las 11 **principales enfermedades tropicales**:

- 1.-**Emergentes:** Tripanosomiasis Africana, Leishmaniosis y Dengue.

2.-**Persistentes:** Paludismo o Malaria, Tuberculosis y Esquistosomiasis.

3.-**Controladas:** Enfermedad de Chagas, Lepra, Oncocercosis, Filariosis y Disentería Amebiana.

Aunque no lo parezca, estas enfermedades siguen siendo muy comunes en países subdesarrollados, sobre todo en niños y en ancianos.

Naturalmente Inglaterra, Francia y Alemania empezaron a crear institutos y centros hospitalarios donde atender estas raras enfermedades. Uno de los primeros fue el "London School of Tropical Medicine" fundado en 1899, en uno de los barrios céntricos de Londres.

4.2.- Centro Nacional de Medicina Tropical (CNMT)

En España, el **Centro Nacional de Medicina Tropical (CNMT)** se crea por orden del 27 de diciembre de 2001 (publicado en BOE del 11 de enero de 2002) para responder a la creciente movilidad internacional (inmigración y viajeros) pero también por la mayor presencia española en programas de cooperación internacional con el objetivo de reforzar la asistencia, investigación y docencia en enfermedades tropicales y establecer programas de cooperación científico-técnica con países donde existen estas patologías.

Entre sus funciones están:

- Coordinar las actividades del Instituto Carlos III relacionadas con la Medicina Tropical y Salud Internacional.
- Apoyar al Sistema Nacional de la Salud (SNS), Comunidades Autónomas (CCAA) y otras instituciones en la prevención y control de patologías tropicales.
- Promover la Investigación en Medicina Tropical y enfermedades relacionadas con la Salud Internacional.
- Desarrollo de actividades docentes en aspectos relacionados con la Medicina Tropical.

- Potenciar la coordinación de las unidades especializadas en medicina tropical en España y establecer convenios de colaboración con organismos públicos y privados, de ámbito internacional, para promover y apoyar líneas de actuación e investigación.
- Impulsar proyectos de intervención y cooperación con otros organismos nacionales y en países en vías de desarrollo.

El Centro está conformado administrativamente por un Área de Salud Internacional que principalmente realiza funciones de prestación de servicio en Docencia, con el Máster de Salud Pública Internacional y el Diploma Superior de Salud Internacional y el Servicio de Medicina Tropical que realiza funciones en cada uno de los tres programas...



4.3.- Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET)

Así surge la **RICET (Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales)**, que ha permitido agrupar a investigadores (básicos o clínicos) con objetivos comunes para promover la investigación en Medicina Tropical

Los objetivos generales de la RICET son:

Apoyo al Sistema Nacional de la Salud (SNS) en el diagnóstico, tratamiento y control de las enfermedades tropicales, mediante la investigación de alto nivel y la formación.

Conseguir una sinergia entre los diferentes grupos de investigación implicados que le den mayor valor añadido a la investigación de cada uno de los grupos que integran la RED.

La RICET posee una Plataforma de experimentación animal con dos sedes (El Centro de Biología Molecular y el Instituto de Parasitología López Neyra) donde en condiciones de animalario P3 se realiza la experimentación con distintos modelos animales, tanto para Protozoos como para Helmintos.

Los Proyectos colaborativos en RED (RICET) en los que participa el Centro Nacional de Medicina Tropical y con Actividades financiadas dentro de la Estructura de la Red, están en su mayoría, centrados en el Paludismo y en este momento son los siguientes:

- **Evaluación de la resistencia / susceptibilidad a insecticidas de anofélidos**
- **Estudio de transmisión de la malaria**
- **Polimorfismos en genes de Plasmodium falciparum implicados en resistencia a antimaláricos**

- Culícidos vectores de enfermedades infecciosas, esencialmente malaria.
- Búsqueda e identificación de dianas para mejora del diagnóstico de la malaria.
- Terapéutica anti-malárica: Identificación de nuevas dianas terapéuticas en *Plasmodium falciparum* y desarrollo de compuestos con actividad antimalárica
- Estudio del gen ATP6 de *Plasmodium falciparum* y su relación con la resistencia a artemisininas
- La red dispone de un conjunto de compuestos “*cabeza de serie*” con probada actividad
- Evaluación de la actividad de nuevos compuestos antimaláricos in vivo mediante modelos murinos (*P.berghei* y *P.yoelii*) y en ratones SCID/NOD para *P.falciparum*.

Todo ello es una prueba de la importancia del paludismo,

5.- El Paludismo

La palabra Paludismo, procede del latín, *palus-paludis*, que en español significa *laguna, pantano*, y la palabra Malaria procede del italiano *mal'aira*, es decir, mal aire, por los malos aires de las zonas pantanosas. En el fondo no dejaba de tener su lógica ya que los mosquitos se desarrollan con facilidad en las aguas estancadas.

El Paludismo también denominado Malaria, es una enfermedad causada por parásitos del género Plasmodium, del que existen cuatro especies que son patógenas para el ser humano: *Plasmodium(P) vivax*; *Plasmodium (P) ovale*; *Plasmodium (P) malariae* y *Plasmodium (L)falciparum*. La infección se produce por la picadura de la hembra del mosquito perteneciente al Género *Anopheles*. Suele cursar con fiebre, escalofríos, dolores musculares y de cabeza con marcada anemia.

La hembra de Anopheles, antes de alimentarse, inyecta la saliva con los parásitos. A través de la circulación sanguínea, el Plasmodium llega al hígado, penetrando en las células hepáticas y multiplicándose. Durante este tiempo, el paciente no tiene síntomas de la enfermedad. Tras un período que puede durar de ocho días hasta varios meses, el parásito deja el hígado y entra en los eritrocitos donde crece, se multiplica, rompiendo así el eritrocito y liberando nuevos parásitos que pueden invadir nuevos eritrocitos. Para que se hagan una idea de la gravedad de la enfermedad, cada parásito que entra en un eritrocito puede dar lugar a 300.000 nuevos parásitos. El mosquito se infecta cuando se alimenta de esta sangre con células parasitadas. El parásito se desarrolla primero en el aparato digestivo del insecto, migrando después al hemocele para terminar en las glándulas salivares, momento en que el mosquito se vuelve infectante para el hombre.

El Paludismo ha sido reconocido como una de las grandes enfermedades crónicas de la humanidad. Su peso ha sido enorme a lo largo de la historia tal como han expresado los expertos, al condicionar el desarrollo económico, especialmente de los países tropicales y subtropicales.

Por ejemplo, en los inicios del siglo XX en España, además de las 5.000 víctimas mortales que provocaba la enfermedad, se producían unos doscientos cincuenta mil casos de paludismo por año, cifra que conllevaba una pérdida de más de cinco millones de jornadas de trabajo. En Italia, después de la Gran Guerra, todavía se declaraban más de dos millones de casos clínicos, con las consiguientes pérdidas económicas. En general, todos los estudiosos del paludismo confirman la enorme carga económica y social que supone la enfermedad.

No es de extrañar por tanto que la teoría sobre la influencia de la malaria en la historia, sea tan vieja como la misma ciencia de la malariología. Esta fue la idea básica desarrollada por el historiador de la medicina W.H.S., Jones, en *“Malaria: a neglected factor in the history of Greece and Rome”* (1907), o por el investigador italiano Angelo Celli en *“Storia della malaria nell’agro romano”* (1925). Las teorías de ambos, sobre el papel del paludismo como factor determinante en la historia de Grecia y de la campaña romana, son analizadas y justificadas en la obra ya clásica de Henry E. Sigerist, *“Civilization and Diseases”* (1943). Muchos autores han señalado las implicaciones que para el fenómeno imperialista ha tenido históricamente la existencia de territorios de fuertes riesgos maláricos y el valor de la quinina como medida profiláctica, y en general el papel central de las enfermedades infecciosas en la historia humana. En términos semejantes, Fernand Braudel, cuando estudió la Edad Moderna europea, asoció el problema de la malaria al del control de recursos hídricos.

La enfermedad es de amplia distribución. Hay zonas de alta endemicidad en Brasil y en Indonesia. En España el paludismo dejó de ser una enfermedad endémica en 1964, fecha en la que recibió el certificado oficial de erradicación por parte de la OMS.

En este sentido los especialistas destacan que el Paludismo es una de las patologías **“más preocupantes”**, pues se ha convertido en la primera causa de mortalidad por enfermedad infecciosa en viajeros. En España se diagnostican unos 400 casos de paludismo por año, de los que fallece un 1%. Según la encuesta Europea, sólo el 10% de los españoles que viajó a zonas endémicas se protegió con fármacos antipalúdicos.

6.- ¿Cuál es el presente y el futuro de la lucha contra el paludismo?

La lucha contra el Paludismo se basa en:

- Reducir la población del vector y/o impedir su picadura
- Impedir el desarrollo en el vector
- Impedir o interrumpir el desarrollo en el ser humano

Presente y futuro en la lucha contra la malaria

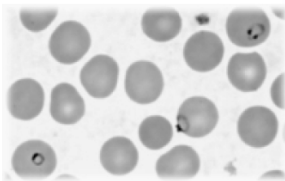
Reducir población de vector y/o evitar su picadura

- Rociamiento residual de viviendas con insecticidas
- Mallas mosquiteras impregnadas con insecticidas
- Repelentes
- Gestión ambiental
- Mejora de viviendas
- Lucha larvica
- Trampas de aroma
- Control biológico
- Esterilización de mosquitos

Impedir desarrollo en el vector

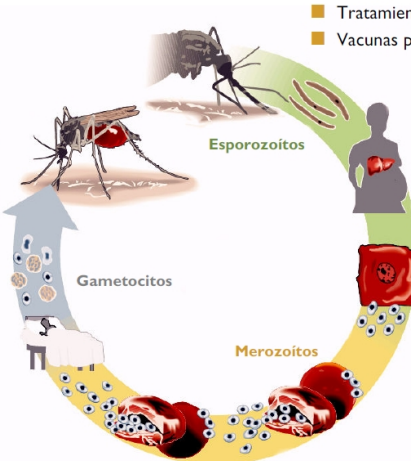
- Mosquitos modificados genéticamente
- Vacunas bloqueadoras de transmisión

Plasmodium falciparum



Impedir o interrumpir desarrollo en el ser humano

- Diagnóstico rápido + Tratamiento
- Quimiopprofilaxis
- Tratamiento preventivo intermitente
- Administración masiva de fármacos
- Uso de sal medicada
- Tratamiento en el hogar
- Vacunas preeritrocíticas y eritrocíticas

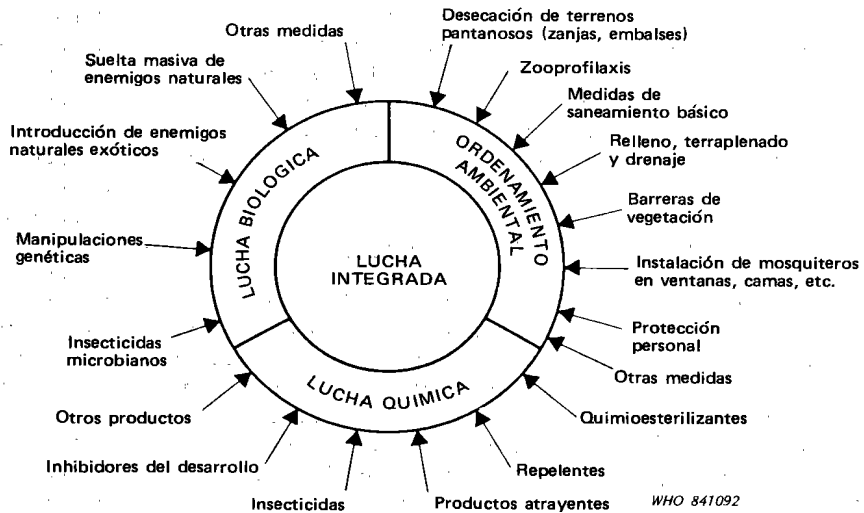


África subsahariana



Por cortesía del Dr. R, Iglesias Blanco. Parasitólogo Clínico

La actuación ha de ser una lucha integrada fruto de la lucha química, la lucha biológica y el ordenamiento ambiental adecuado.



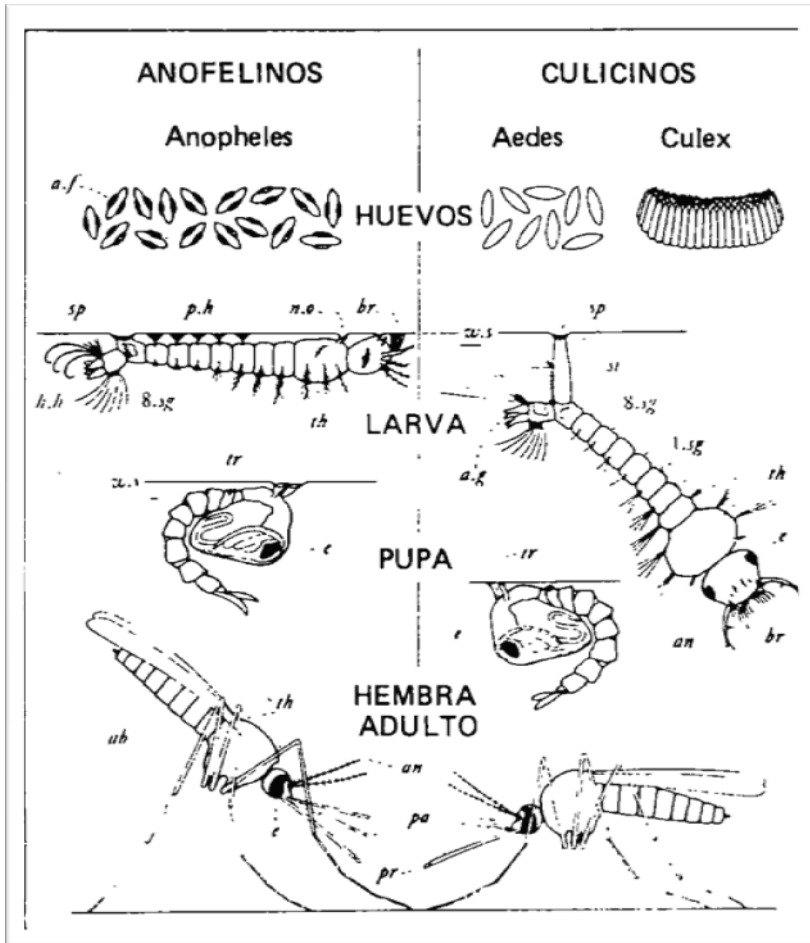
6.1.- Reducir población de hospedadores definitivos y/o evitar su picadura

6.2.- Impedir el desarrollo en el hospedador definitivo

Indicaciones para la lucha antivectorial:

- Prevención y control de las epidemias de paludismo
- Eliminación de nuevos focos de infección en zonas libres de paludismo
- Prevención de picos estacionales de transmisión del paludismo
- Control de la transmisión en situaciones de alto riesgo

- Reducción de la transmisión en zonas de alta farmacorresistencia
- Lucha contra el paludismo endémico



Estudio comparativo del desarrollo biológico de Anophelidos y Culícidos

La prevención del paludismo mediante el control de los mosquitos requiere un conocimiento exhaustivo de la ecología de cada una de las especies importantes de anofeles. Cada especie tiene su lugar de cría propio y sus costumbres alimentarias singulares, adoptando con facilidad

un modo de vida diferente. Por tanto, el ataque sistemático contra el insecto en la fase larvaria se debe adaptar a las circunstancias locales. Por ejemplo, se pueden desecar o alterar de una u otra forma los lugares de cría o se puede asfixiar a las larvas mediante una película de aceite extendida sobre la superficie del agua, envenenarlas con verde de París, o bien pueden ser devoradas por pequeños peces, es decir, suelta masiva de enemigos naturales.

La técnica de los insectos estériles se está perfilando como un posible método de control de mosquitos. El progreso hacia insectos transgénicos, o genéticamente modificados, sugieren que las poblaciones de mosquitos silvestres podrían hacerse resistentes a la malaria. La investigación en el Imperial College de Londres creó en el año 2002, el primer mosquito transgénico para el paludismo, con la primera especie resistente a Plasmodium. Posteriormente el equipo del Dr. Riehle de la Universidad de Arizona utilizó técnicas de Biología Molecular para el diseño de una pieza de información genética capaz de insertarse en el genoma de los insectos de la especie *Anopheles stephensi*, que es un importante vector de la malaria en el subcontinente indio. El material genético se insertó en los huevos de los mosquitos, de manera que la generación emergente es portadora de la información genética alterada que luego pasa a generaciones futuras. El éxito de la sustitución de las poblaciones existentes con poblaciones genéticamente modificadas, se basa en un mecanismo de transmisión, como los elementos trasladables para permitir la herencia mendeliana de los genes de interés.

Las pruebas en el África subsahariana, donde el paludismo se cobra la vida de un niño cada 30 segundos, podrían realizarse antes de cinco años, pero los científicos tendrán que demostrar primero, hasta donde sea posible, que los genes que les dan resistencia no dispararán una forma más agresiva de paludismo, o una propagación a través de otros insectos.

El combate efectivo contra el paludismo requiere, además de exhaustivos conocimientos de la ecología de las especies dañinas de anofeles, conocimientos histórico-geográficos sobre el desarrollo de la

enfermedad. Tal como en los inicios del siglo XX escribiera Gustavo Pittaluga, padre de la malariología española, los datos históricos del pasado nos debían proporcionar las relaciones entre los focos epidémicos antiguos y los contemporáneos. Igualmente señalaba que esos datos podían ayudar a obtener "un conocimiento completo de las condiciones climatológicas, geográficas y aun sociales, necesarias y suficientes para el desarrollo del hematozoario en la sangre del hombre y en el tubo digestivo del mosquito, o sea de lo que antes se llamaba el *ambiente malárico*."

6.3.- Impedir o interrumpir el desarrollo en el ser humano:

En el caso del hombre, el mejor tratamiento indudablemente es la prevención de la picadura del mosquito, puesto que esta es prácticamente la única forma de transmisión de la enfermedad. Esta prevención se puede conseguir con las siguientes medidas:

- Relleno y drenaje de charcos de agua, para eliminar o disminuir los criaderos del mosquito transmisor (*Anopheles*).
- Rociado intradomiciliario, con insecticida de acción residual y que el mosquito no haya desarrollado resistencia.
- Mejorar las condiciones de la vivienda y proteger con tela metálica puertas y ventanas.
- Utilizar mosquiteros, si estos son impregnados con un insecticida piretroide, su eficacia aumenta notablemente.
- Usar por las tardes ropas de mangas largas y pantalones largos.
- De ser posible usar repelentes el más eficaz en la actualidad es el dietiltoluamida.
- Tratamiento oportuno y eficaz de los casos agudos o crónicos.
- Quimiopprofilaxis a viajeros no insumos que estarán expuestos a picaduras de mosquitos infectados en zonas palúdicas.

Este último es un aspecto muy importante:

6.3.1. Prevención de la Malaria en los viajes Internacionales

La adquisición del Paludismo durante un viaje, depende de la zona geográfica visitada, la especie parásita dominante, la frecuencia de resistencia a los antipalúdicos y de la realización de las medidas de prevención. A la espera de una vacuna, la estrategia de prevención se basa en la información al viajero, el uso de medidas barrera que limiten las picaduras de los vectores y la toma de quimioprofilaxis de forma adecuada. La elección de la pauta de quimioprofilaxis ha de hacerse de manera individualizada, ya que ninguna pauta garantiza un 100% de protección y ninguna está exenta de efectos tóxicos secundarios o contraindicaciones.

Como ninguna medicación previene la infección, el término real que deberíamos emplear, sería **Quimiosupresión**, en lugar de **Quimioprofilaxis**. La gran mayoría de los fármacos usados en la profilaxis eliminan el parásito cuando está en la sangre, después de la reproducción asexual múltiple que se produce en las células hepáticas, es lo que se denomina: **Profilaxis supresiva**, lo que obliga a continuar la toma de la medicación durante cuatro semanas después de salir de la zona palúdica. Otros fármacos: Primaquina; Atovacuona-Proguanil, y en cierto grado Doxiciclina y Azitromicina, poseen la capacidad de eliminar el parásito, ya en el parénquima hepático, es una: **Profilaxis causal**, lo que permite suspender la toma de la medicación a la semana después de salir de la zona palúdica. Como se necesitan niveles terapéuticos en sangre nada más entrar en la zona de riesgo, la toma de la medicación suele iniciarse una semana antes. Es importante saber que a pesar de tomar cualquier medicación preventiva, la posibilidad de contraer el paludismo no desaparece y que el fracaso no significa, necesariamente, resistencia al medicamento. Sin embargo, el no tomar la quimioprofilaxis aumenta el riesgo de padecer la enfermedad durante el viaje y de que ésta aparezca más pronto y sea más grave.

6.3.2. Tratamiento farmacológico de la enfermedad

Los antipalúdicos se pueden clasificar según el estadio del parásito sobre el cual actúan y el sitio corporal donde atacan al parásito. Según

estos criterios, los fármacos utilizados en el tratamiento de la malaria se dividen en:

- 1.- Esquizonticidas sanguíneos:
- 2.- Esquizonticidas tisulares:
- 3.- Esquizonticidas sanguíneos de acción lenta:

1.- Esquizonticidas sanguíneos: Estos fármacos son muy importantes por su acción sobre los estadios asexuados eritrocíticos de los parásitos, interrumpiendo el proceso de reproducción asexual múltiple en el interior del eritrocito y, en consecuencia, suprimiendo los accesos clínicos (**cura clínica**). El término, **cura supresora** se refiere a la eliminación total de los parásitos del organismo mediante un tratamiento supresor continuo, mientras que la cura clínica implica mejorar el estado clínico del paciente pero no la eliminación del parásito.

Los principales fármacos de este grupo son: Cloquina, Quinina y derivados relacionados como la Quinidina, Mefloquina y Halofantrina.

Estas bases débiles cuando se administran como fármaco único, se concentran en los eritrocitos infectados con los Plasmodium sensibles, causando un daño característico a los parásitos y produciendo una rápida mejoría clínica. Su mecanismo de acción exacto, está sujeto a controversia aunque está demostrado que interfieren con la ruta de degradación de la hemoglobina.

2.-Esquizonticidas tisulares: Estos fármacos se utilizan para la profilaxis y para evitar las recaídas. Estos compuestos actúan sobre las formas hepáticas de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* que producen recaídas después del primer episodio. Junto con un esquizonticida sanguíneo adecuado, estos fármacos pueden lograr una curación radical de las infecciones por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*.

El principal fármaco de este grupo es la Primaquina. El mecanismo de acción de éste fármaco, no está claramente establecido. Se cree que su

acción está relacionada con la capacidad para interferir en la función del ADN del Plasmodium.

3.- Esquizonticidas sanguíneos de acción lenta: Los fármacos de este grupo actúan y tienen un efecto similar a los sanguíneos pero, como su nombre indica, son de acción lenta. Además son de acción lenta y casi siempre se administran asociados con algún esquizonticida hemático.

En este grupo se incluye la Pirimetamina, la Cloroguanida y sus derivados que inhiben, la Pirimetamina con gran selectividad, la enzima dihidrofolato-reductasa del parásito impidiendo, de éste modo, la síntesis de ácido Tetrahidrofólico.

También están incluidas las sulfonamidas y sulfonas que interfieren con la síntesis del ácido dibidropteroico y en consecuencia con la biosíntesis del folato, un proceso que no tiene lugar en los mamíferos y las tetraciclinas que inhiben la síntesis proteica.

Los fármacos antimaláricos también se han clasificado como: Gametocidas y Esporonticidas.

Gametocidas: Estos compuestos actúan destruyendo las formas eritrocíticas sexuales del parásito, por lo que previenen la transmisión de la infección al mosquito. Poseen este tipo de actividad: La Primaquina, la Cloroquina y la Quinina.

Esporonticidas: Suprimen la transmisión del paludismo previniendo o inhibiendo la formación de oocitos y esporozoitos en los mosquitos infectados. Entre los antipalúdicos que poseen esta acción, los más importantes son: la Primaquina y la Cloroguanida.

Los tratamientos utilizados hasta hace poco tiempo, han generado resistencias que en algunos casos alcanzan el 90%. El aumento de la tolerancia, sobre todo de las cepas de *Plasmodium falciparum*, al conjunto de antipalúdicos en uso, ilustra en forma dramática la necesidad de mejorar los agentes quimioterapéuticos que actúan por mecanismos diferentes y que no están sujetos a una resistencia cruzada.

La resistencia a los fármacos antipalúdicos en *P. falciparum* ha conducido a la pérdida de fármacos eficaces en la mayoría de áreas endémicas y existen informes de variedades de *P. falciparum* resistentes a todos los fármacos conocidos frente a la malaria.

Recientemente se han identificado varios genes candidatos que están asociados con la resistencia a los antipalúdicos, pero es evidente que se necesitan más estudios e investigaciones.

Distribución geográfica de las resistencias a los antipalúdicos (Algunos ejemplos)

Parásito y Fármaco	Área s Geográficas
<i>Plasmodium falciparum</i> Resistencia a Cloroquina	En todas las zonas palúdicas excepto América Central al norte del canal de Panamá. Haití y República Dominicana
Multirresistencia emergente	Focos en África, muchas zonas de la cuenca amazónica, Assia más allá de Irán y en Oceanía Occidental
Multirresistencia establecida	Sudeste de Asia, sobre todo en Tailandia, Camboya y Myanmar y en focos de la cuenca amazónica.
<i>Plasmodium vivax</i> Resistencia a Cloroquina	Diseminada en Papua Nueva Guinea e Indonesia; casos aislados en Brasil, Guatemala Guyana, India y Myanmar
Resistencia a Primaquina	Diseminada en el Sudeste de Asia, Asia sur occidental y Pacífico. Focal en África (Somalia) y América Central (Guatemala)
<i>Plasmodium ovale</i> No se han detectado resistencias	Ninguna
<i>Plasmodium malariae</i> Resistencia a Cloroquina	Sumatra e Indonesia

La farmacoresistencia en la malaria se define como "la capacidad de una cepa de parásito de sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y la absorción de un medicamento en las dosis iguales a las reco-

mendadas, o mayores que éstas, pero dentro de los límites de la tolerancia del sujeto". Esta definición es un recordatorio útil de que:

i) la resistencia es una característica de los parásitos y

ii) una cepa de parásito, algo menos sensible que lo común a un medicamento dado, solo se dice que es resistente si puede sobrevivir a las dosis terapéuticas usuales del medicamento.

Antes de considerar una respuesta parasitológica como farmacorre-sistencia, es necesario descartar la influencia que puedan tener situaciones tales como las siguientes:

Presencia exclusiva de gametocitos de *P. falciparum*, sin formas anulares;

Presencia de vómitos y / o diarrea; la ingestión incompleta de la dosis total requerida y a calidad del medicamento (concentración insuficiente de principio activo).

La artemisina y sus derivados, son la esperanza al tratamiento farmacológico.

La artemisina y sus derivados constituyen una clase de fármacos que si bien se vienen utilizando desde hace mucho tiempo en el tratamiento de la enfermedad, recientemente se han sintetizado una serie de derivados de elevada eficacia que constituyen alternativas extremadamente prometedoras en cuanto a su posible utilización en la clínica a corto plazo. La artemisina se obtiene a partir de la planta *Artemisia annua* y ha sido utilizada durante siglos en la medicina tradicional china como un tratamiento para la fiebre y la malaria. En el año 1971, químicos chinos aislaron el compuesto activo responsable de su acción terapéutica y lo denominaron qinghaosu (artemisinin). La artemisina es una lactona sesquiterpénica cuyo potencial terapéutico es limitado por su baja solubilidad. Sin embargo derivados semisintéticos como el artesunato, el artemeter o el arteeter, de mayor potencia que la artemisina, se están

utilizando desde hace tiempo en la clínica con una elevada eficacia habiéndose descrito relativamente pocos casos de resistencia.

En cuanto a su mecanismo de acción, su actividad biológica es dependiente de la rotura del enlace peróxido tras la interacción con el FeII del grupo hemo en el interior de la vacuola digestiva generándose radicales libres con capacidad alquilante que alquilan el grupo hemo y posiblemente otras proteínas del parásito. Adicionalmente, los endoperóxidos también parecen actuar a nivel de la formación de la hemozoína o como fuente de radicales hidroxilo. Estudios muy recientes apuntan que la artemisina es un inhibidor de la SERCA (Ca²⁺ ATPasa del retículo sarcoplasmático, PfATP6) de Plasmodium. Recientemente se ha descrito un conjunto de derivados que presentan una elevada estabilidad química y una pronunciada actividad antimalárica tanto in vitro como in vivo.

Como directrices generales en el tratamiento farmacológico de la Malaria, la OMS recomienda que se recurra a la terapia combinada para evitar la aparición rápida de resistencias, por ello las artemisininas se utilizan combinadas con otros fármacos.

Nuevas dianas terapéuticas

Como consecuencia del creciente conocimiento de la bioquímica y la genómica del parásito se han identificado una serie de procesos o rutas metabólicas que constituyen potenciales dianas terapéuticas y que ofrecen numerosas posibilidades para el desarrollo de compuestos totalmente nuevos desde el punto de vista de su modo de acción. Sin embargo, aunque existen varios ejemplos de aproximaciones al desarrollo de nuevos fármacos, hasta la fecha la mayoría se encuentran en la fase de identificación de cabezas de serie con actividad antiplasmodio o en período de optimización con el fin de generar compuestos con propiedades terapéuticas adecuadas. Solo algunos ejemplos están en fase de estudios preclíni-

cos. Algunos de los ejemplos más significativos de compuestos en fase de desarrollo son:

1. Los inhibidores de proteasas
2. Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos
3. Inhibidores de la ruta de biosíntesis de isoprenoides
4. Compuestos que interfieren con el transporte y el metabolismo de Fosfolípidos
5. Inhibidores del metabolismo mitocondrial
6. Inhibidores del metabolismo de pirimidinas.

Dado que la parte proteica de la hemoglobina debe ser degradada a los aminoácidos correspondientes para ser utilizados como fuente para la síntesis de proteínas por parte del parásito, la inhibición de este proceso resulta letal. Igualmente, proteínas del citoesqueleto del eritrocito también son degradadas durante el proceso de invasión y ruptura. Se han identificado una serie de proteasas específicas implicadas en la degradación de la globina como son las plasmepsinas (aspartato proteasas), la falcipaina (una cisteína proteasa), la falcilisina (una metaloproteasa) y una histoaspartatoproteasa no-convencional. Inhibidores de estas enzimas constituyen potenciales antimaláricos y se han realizado múltiples estudios con el fin de intentar identificar inhibidores específicos que sean activos en modelos murinos de la enfermedad. Así por ejemplo se han descrito un conjunto de peptidil fluorometil cetonas y peptidil vinil sulfonas que son potentes inhibidores de la falcipaina 2 y que presentan una elevada actividad antimalárica *in vitro* aunque tiene limitaciones debido a su toxicidad y propiedades farmacocinéticas.

En definitiva, existen varias aproximaciones prometedoras al desarrollo de nuevos compuestos con potencial antimalárico. Algunos corresponden a nuevos derivados de antiguos compuestos de reconocida utilidad clínica y que presentan ventajas frente a sus predecesores, sobre todo en relación con el tratamiento de casos de resistencia. Por otra parte

existen toda una serie de nuevas dianas potenciales que se han mencionado en la presente revisión y que desde el punto de vista de su papel en la viabilidad y su capacidad de inhibición constituyen nuevas alternativas al descubrimiento de antimaláricos. Algunos de los inhibidores en estudio corresponden a fármacos desarrollados para otros fines (antitumorales, antibacterianos) y que están aprovechando la información existente para desarrollar nuevos compuestos.

Las Vacunas

También se está trabajando en el desarrollo clínico de una vacuna.

Desde el clásico trabajo publicado por Ruth Nussenzweig y cols. en 1967, en el que informaron que la inmunización de roedores con esporozoitos de *Plasmodium berghei* tratados con rayos X los protegía de la enfermedad, quedó demostrado que **desarrollar una vacuna contra los parásitos, y en este caso contra el paludismo, además de necesaria, era factible**. Partimos de la base, como afirman los parasitólogos que trabajan en inmunología parasitaria, de que los parásitos son organismos eucariotas muy complejos que se dedican a burlar y evitar la respuesta inmune del hospedador. Por ello es imposible encontrar una vacuna contra un parásito con una eficacia del 90 ó el 100%; **“veremos si llegamos al 80%”**.

A partir de entonces se han realizado numerosos intentos para lograr la protección contra la infección por las especies del género **Plasmodium**, fundamentalmente *Plasmodium (L) falciparum*, en sus distintas fases.

Todas las investigaciones se centran en tres tipos de vacunas:

- Vacunas contra la fase hemática asexual
- Vacunas bloqueadoras de la transmisión
- Vacunas preeritrocíticas

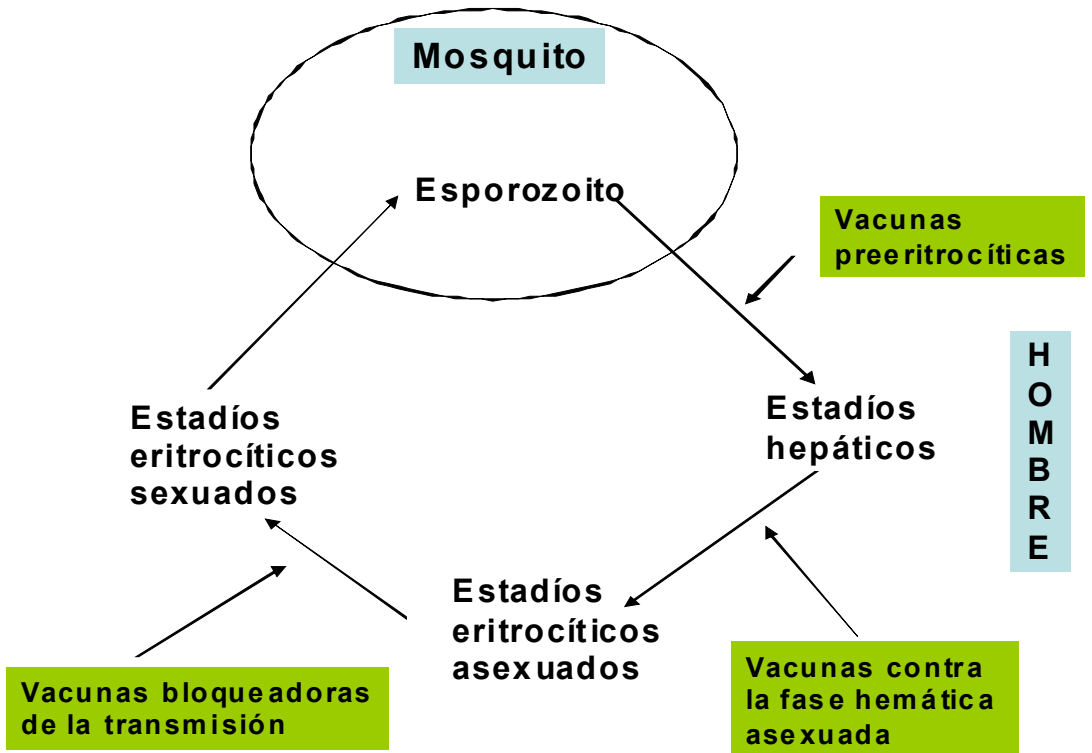


Fig.1 Esquema del Ciclo Biológico de Plasmodium y tipos de vacunas

Principales características de las vacunas antimaláricas en investigación.

	Vacunas de fase pre-eritrocítica	Vacunas de fase eritrocítica	Vacunas de la fase sexual
Acción	-Previene/reduce la enfermedad.	-Reduce la enfermedad grave.	-Reduce la transmisión del parásito. -Limita la propagación de parásitos resistentes a otras vacunas.
Población	-Viajeros no inmunes y residentes de áreas de baja transmisión. -Niños y embarazadas de áreas endémicas, vacunados o no con vacunas del estadio sanguíneo.	-Niños y embarazadas de áreas endémicas.	-Áreas endémicas con baja transmisión como vacuna única. -En todas las áreas endémicas combinada con una vacuna del estadio sanguíneo o pre-eritrocítico.
Ventajas	-Fácil de probar en voluntarios humanos. -Aumento de los títulos de anticuerpos tras exposiciones repetidas. -Previene la enfermedad antes de que el parásito invada los eritrocitos.	-Aumento de los títulos de anticuerpos tras exposiciones repetidas. -Modelo en monos del Nuevo Mundo para probar vacunas contra <i>P. falciparum</i> y <i>P. vivax</i> .	-Existe un modelo <i>in vitro</i> para el estudio de la actividad biológica de los anticuerpos bloqueantes.
Inconvenientes	-En individuos no inmunes, si un parásito escapa del hígado e infecta un eritrocito puede desarrollar una infección letal. -Hay que ensayarla en un gran número de individuos para estudiar el impacto en enfermedad grave y en mortalidad en África.	-Diversidad y variación antigénica. -Hay que ensayarla en un gran número de individuos para estudiar su impacto en enfermedad grave y en mortalidad.	-No confiere protección contra la enfermedad. -Algunos de los inmógenos en estudio no inducen la producción de anticuerpos en humanos. -Para que sea efectiva se ha de vacunar a toda la población.

	Vacunas de fase pre-eritrocítica	Vacunas de fase eritrocítica	Vacunas de la fase sexual
Vías inmunógenas	<ul style="list-style-type: none"> -Anticuerpos que bloquean la invasión del hepatocito por el esporozoíto. -Respuesta de células T contra los hepatocitos infectados. 	<ul style="list-style-type: none"> -Anticuerpos contra los antígenos de superficie del merozoíto para impedir la invasión de los hematíes. -Anticuerpos contra las proteínas del parásito expresadas en la superficie de los eritrocitos. -Inmunidad mediada por células. 	<ul style="list-style-type: none"> -Anticuerpos contra los gametos y los ooquistos.
Problemas	<ul style="list-style-type: none"> -Dificultad para mantener niveles elevados de anticuerpos. -Inmunogenicidad limitada, variación de los epítomos, restricción genética de la respuesta inmune en títulos elevados. 	<ul style="list-style-type: none"> -Dificultad para mantener niveles elevados de anticuerpos. -Selección de mutantes. -La variación antigénica puede limitar la efectividad. 	<ul style="list-style-type: none"> -Debe mantener títulos elevados de anticuerpos en ausencia de estímulo.
Soluciones	<ul style="list-style-type: none"> -Combinar la inducción de anticuerpos con la respuesta de células T. -Usar adyuvantes que mantengan la respuesta inmune. -Usar múltiples inmunógenos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Combinar múltiples inmunógenos sinérgicos. -Usar adyuvantes que mantengan la respuesta inmune en títulos elevados. -Combinarlas con vacunas que bloqueen la transmisión. 	<ul style="list-style-type: none"> -Usar adyuvantes que mantengan la respuesta inmune fuerte.

Las **vacunas contra las fases hemáticas asexuadas** están diseñadas para reducir la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad por el parásito, cuando infectan a los glóbulos rojos. Pertenecen a este grupo el primer prototipo de vacuna desarrollada en Hispanoamérica, por el Dr. Manuel Elkin Patarroyo Murillo. Esta vacuna fue bautizada como **SPf66**. Con ello, el Dr. Patarroyo no solo haya un principio para combatir la enfermedad, sino que descubre también, un procedimiento para desarrollar íntegramente en el laboratorio, una vacuna frente a un parásito. Esta vacuna es la primera vacuna sintética, radicalmente distinta de las vacunas biológicas hasta entonces desarrolladas. La **SPf66**, está formada por 45 péptidos sintéticos contruidos a partir de secuencias conocidas de proteínas de los estadios asexuados de *Plasmodium (L) falciparum* en su fase eritrocítica, lo cual quiere decir que no impediría la fase de **los estadios hepáticos**. La vacuna **SPf66** fue ensayada en la población Hispanoamericana obteniéndose unos resultados de eficacia entre el 40 y 60%. La eficacia disminuyó en gran medida, en los ensayos realizados en las poblaciones de África y Asia.

Las **vacunas bloqueadoras de la transmisión**, están diseñadas para bloquear la transmisión de la enfermedad ya que estimulan la producción de anticuerpos contra la fase sexuada del parásito. Estas vacunas no confieren directamente protección a la persona inmunizada y para recibir los beneficios esperados, se debe vacunar masivamente a toda la comunidad durante un período prolongado de tiempo. Teóricamente, estas vacunas podrían interrumpir el ciclo de transmisión del parásito al mosquito y serían de gran utilidad para reducir la diseminación de parásitos de cepas resistentes a otros tipos de vacunas. Hay en la actualidad dos tipos de estas vacunas: una basada en el **antígeno Pv25** de *Plasmodium (P) vivax* y otra en el **antígeno Pf25** de *Plasmodium (L) falciparum*. Ambas han pasado con éxito la fase de estudios preclínicos y se encuentran, actualmente, en estudios clínicos de fase I.

Un tercer tipo de vacunas son las **vacunas preeritrocíticas**. Están dirigidas contra los esporozoitos, que se encuentran en el parénquima hepático y tienen como objetivo evitar la liberación de los merozoitos hacia el torrente circulatorio. Estas vacunas interrumpirían el proceso infeccioso y evitarían las manifestaciones clínicas de la enfermedad. De

los antígenos empleados en éste tipo de vacuna, la **proteína circunsporozoítica es la que más claramente ha generado respuesta inmuno-protectora**. De los numerosos tipos vacunales diseñados a partir de las secuencias de la **proteína circunsporozoítica** el más avanzado se basa en los polipéptidos **RTS,S/ASO2D**. El grupo del científico catalán Pedro Alonso, dio a conocer los resultados de sus ensayos clínicos en fase I/IIb. Ensayaron la vacuna en Mozambique, en un total de 2022 niños de 1 a 4 años. Los resultados de este estudio demuestran que la vacuna es segura y bien tolerada. Se registraron algunos efectos secundarios graves, que no se relacionaron con la administración de la vacuna. La eficacia osciló entre el 27 y el 57%. Este ensayo realizado en niños de Mozambique, mostró mejores resultados que los logrados en un estudio previo realizado con adultos de Gambia. Todo esto puede ser debido a la diferencia de edades de los participantes en el estudio y el diferente grado de desarrollo del sistema inmune, por las diferencias entre las cepas circulantes en ambos países o porque la respuesta a la vacuna depende del fondo genético de la población estudiada. El trabajo sigue en la actualidad y se encuentra en fase III, debido a ello, quedan todavía interrogantes por esclarecer

¿Qué nivel de protección puede conferir la vacunación en niños menores de un año que constituyen un grupo muy sensible a la enfermedad?

¿Será eficaz la vacuna en los países de Hispanoamérica, donde las cepas de *Plasmodium (L) falciparum* circulantes difieren de las de África?

Para el diseño de la vacuna **RTS,S/ASO2D** se utilizó la información existente sobre la proteína circunsporozoítica de una sola cepa, ¿no se corre el riesgo de que se seleccionen variantes cuando la vacunación sea masiva?

El nivel de exposición a los esporozoitos de la población en el estudio de Mozambique, considerando 38 picaduras infectantes por persona en un año, permite que continuamente se esté estimulando la respuesta inmunitaria protectora, sin que esto necesariamente se refleje en un aumento de las concentraciones de anticuerpos. ¿Qué podría ocurrir en una población sometida a un nivel de exposición menor, como ocurre en Hispanoamérica?

¿Son realmente autóctonos los casos de paludismo que se están diagnosticando en países europeos como España, lo que supondría una nueva implantación de la enfermedad en zonas ya erradicadas?

Son muchas las preguntas que siguen sin respuesta.

7.- Consideraciones Finales

En lo que respecta a la malaria, sólo hay unos hechos garantizados:

1) El Paludismo ha causado muchas muertes de personajes importantes a lo largo de la historia. Hoy nadie duda que esta enfermedad haya modificado los hechos históricos.

2) Por regla general, aquellas sociedades que han podido destinar recursos materiales y humanos suficientes para luchar contra el paludismo están mejor preparadas para continuar haciéndolo. Por contra, aquellas que no han podido disponer de los adecuados recursos, o bien los han descuidado, pueden volver a sufrir sus consecuencias. Todo ello nos pone de manifiesto el gran dinamismo del problema.

3) Cada atardecer, en la época lluviosa, las hembras del mosquito Anopheles alzan el vuelo en muchas partes del mundo, atentos a los olores y la tibieza corporal de otros seres vivos. Una hembra de Anopheles necesita alimentarse de sangre cada tres días. En una sola ingesta, que dura hasta diez minutos, puede succionar alrededor de dos veces y media su peso corporal en ayunas, sin perder su capacidad para volar.

Ante los hechos garantizados, y mientras esperamos la respuesta a la multitud de preguntas que se nos plantean, ***ACTA EST FABULA.***

Muchas gracias por su suma benevolencia.

8.- Referencias Bibliográficas

8.1.- Bibliografía Científica

- ALCAIDE GONZÁLEZ, R. La introducción y el desarrollo del higienismo en España durante el siglo XIX. Precursores, continuadores y marco legal de un proyecto científico y social. *Scripta Nova. Revista Electrónica de Geografía y Ciencias Sociales*, Universidad de Barcelona (ISSN 1138-9788), 15 octubre 1999, nº 50
- BALAGUER, Gaspar y GRASET, Vicente. *Noticia de la epidemia de tercianas, que se padeció en varios pueblos del Urgel y otros parages del Principado de Cataluña en el año de 1785, formada por la Real Junta de Sanidad*. Barcelona: Viuda de Piferrer, 1786, p. 51.
- BENENSON, A.S., Editor. *Manual para el control de las enfermedades transmisibles*. 16ª ed. Publicación científica nº 564, Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1997, p. 350 ss.
- BERNABEU MESTRE, Josep. Cultura, ciencia y política: la lucha antipalúdica en la Cataluña de la Mancomunidad, 1914-1924. *Medicina & Historia*, 1998, nº 73, p. II.
- BLOLAND, P.B. *Drugs resistance in Malaria*. WHO 2001
- BRAUDEL, F. *El Mediterráneo y el mundo mediterráneo en la época de Felipe II*. Vol I. 2ª ed. 3ª reimpresión. Madrid: Fondo de Cultura Económica, 1993, p. 78-83.
- BREMAN, J.G. and O'MEARA, W.P. *Intermittent Preventive Treatment for Malaria in Infants: Moving Forward, Cautiously*. Editorial Commentary. 2005 192-195
- BUJ, A. Los riesgos epidémicos actuales desde una perspectiva geográfica. *Scripta Nova. Revista Electrónica de Geografía y Ciencias Sociales*, Universidad de Barcelona (ISSN 1138-9788), 1 mayo 1999, nº 39. 21 p.

- BURNET, Macfarlane and WHITE, David. *Health transition. The age of optimism. Setting out to eradicate disease.* In GARRETT, Laurie, p. 30-52.
- CASTELLS, Manuel. *La era de la información. Economía, sociedad y cultura.* vol. 1. Madrid: Alianza Editorial, 1998. 590 p. 1-110
- CIPOLLA, Carlo M. *Contra un enemigo mortal e invisible.* Barcelona: Crítica, 1993, p. 19.
- CLOUDSLEY-THOMPSON, J.L. *Insects and history.* Londres: Weidenfeld and Nicolson, 1977, p. 85 ss.
- CROSBY, Alfred W. *Imperialismo ecológico. La expansión biológica de Europa. 900-1900.* Barcelona: Crítica, 1988, p. 80.
- CUETO, Marcos. *El regreso de las epidemias. Salud y sociedad en el Perú del siglo XX.* Lima: IEP Editores, 1997, p. 127-171.
- DONDROP, AM.; NOSTEN, F; Yi, P.; DAS, F. and PHYO, AP. Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. (2009) *New England J. Med*, 361: 455–467.
- DONDROP. AM; YEUNG, S.; WHITE, L.; NGUNON, C. and DAY, NP. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. (2010). *Nat Rev Microbiol* 8: 272–280.
- ENGERS, H. y MATTOCK, N. ¿Una vacuna contra el paludismo? *Salud Mundial*, Revista de la OMS, 1998, n° 3, p. 12-13.
- FEACHEM, RGA. Shrinking the malaria map: A guide on malaria elimination for policy makers. (2010) Chapter 6. Capítulo 6. San Francisco: The Global Health Group, UCSF Global Health Sciences.
- GARRETT, Laurie. *The coming plague. Newly emerging diseases in a world out of balance.* Nueva York: Penguin Books, 1995. XVII-750 p.
- GOLENSER, J.; WAKNINE, J.H.; KRUGLIAK, M.; HUNT, N.H. and GRAU, G.E. Current perspectives on the mechanism of action artemisinins. *International Journal for Parasitology.* 2006 36: 1427-1441
- GREENWOOD, B. Review: Intermittent preventive treatment- a new approach to the prevention of malaria in children in areas with sea-

- sonal malaria transmission. *Tropical Medicine and International Health*. 2006. 11 (7): 983-991
- HARRISON, Gordon. *Mosquitoes, malaria & man: a history of the hostilities since 1880*. Londres: John Murray, 1978, p. 17 ss.
- HAYTON, K. and SU XIN-ZHUAN. Drug resistance and genetic mapping in Plasmodium falciparum. *Curr. Genet.* 2008. 54: 223-239
- HEADRICK, Daniel R. *Los instrumentos del imperio. Tecnología e imperialismo europeo en el siglo XIX*. Madrid: Alianza Universidad, cap. 3 "Malaria, quinina y la penetración en África", p. 55-72.
- HUNTINGTON, Ellsworth. Climate and evolution of civilization. In BARRELL, Joseph. *The evolution on the earth and its inhabitants*. New Haven: Yale University Press, 1918. Referencia de la edición española *Civilización y clima*. Madrid: Revista de Occidente, 1942, p. 318.
- HYDE, J.E. Drug-resistant malaria. *Trends in Parasitology* 2005,21 (11): 494-498
- IZMAILOVA, E.S. The system of epidemic control in the USSR. Short essay on its history. In MOULIN, Ane-Marie. *Médecine et santé. Les sciences hors d'occident au XXe siècle*. París: Orstom Éditions, 1996, vol. 4, p. 109-119.
- KRAUSE, R.M. The origin of plagues: old and news. *SCIENCE*, 21 agosto 1992, vol. 257, p. 1073-1078.
- MACREADIE, I.; GINSBURG, H.; SIRAWARAPORN, W. and TILLEY, L. Antimalarial Drug Development and New Targets. Molecular Approaches to Malaria. *Parasitology Today* 2000 (16): 438-444
- MARGALEF, Ramón. *Planeta azul, planeta verde*. Barcelona: Prensa Científica, 1992, p. 252.
- MARGULIS, L. y SAGAN, D. *Microcosmos. Cuatro mil millones de años de evolución desde nuestros ancestros microbianos*. Barcelona: Tusquets Editores, 1995. 317 p.
- McNEILL, William. *Plagas y pueblos*. Madrid: Siglo XXI, 1984. 313 p.

- NCHINDA, Thomas C. Malaria: a reemerging disease in Africa. *Emerging Infectious Diseases*, Julio - septiembre 1998, vol. 4, n° 3, p. 2.
- NOEDL H, Se Y, SCHAECHER K, SMITH, BL, SOCHEAT D, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. (2008) *New England J Med* 359: 2619–2620.
- OLLIARO, P. Mode of Action and mechanisms of resistance for anti-malarial drugs. *Pharmacology and Therapeutics* 2001. 89: 207-219
- OLLIARIO, P. and YUTHAVONG, Y. An Overview of Chemotherapeutic Targets for Antimalarial Drug Discovery. *Pharmacology and Therapeutics* 1999. 81 (2): 9
- PAGNONI, F. Malaria treatment: no place like home. *Trends in Parasitology*. 2008. 30 (10): 1-5
- PASSMORE, John. La responsabilidad del hombre frente a la naturaleza. Madrid: Alianza Universidad, 1978. 237 p.
- PÉREZ MOREDA, Vicente. Las crisis de mortalidad en la España interior. Siglos XVI-XIX. Madrid: Siglo XXI de España Editores, 1980, p. 367.
- PÉREZ MOREDA, Vicente. El paludismo en España a fines del siglo XVIII: la epidemia de 1786. *Asclepio*, 1982, vol. XXXIV, 1982, p. 305.
- PÉREZ MOREDA, Vicente. Notas para una historia del paludismo en España. *Jano*, 18-23 mayo 1986, vol. XXX, n° 728, p. 50-64.
- PESET, Mariano y PESET, José Luis. *Muerte en España (Política y sociedad entre la peste y el cólera)*. Madrid: Seminarios y Ediciones, S.A., 1972, p. 39 ss.
- PITTALUGA, Gustavo. Ensayo de una bibliografía histórica del paludismo en España (siglos XVIII-XIX). In *Investigaciones y estudios sobre el paludismo en España*. Barcelona: Tipografía La Académica, 1903, p. 239.

- PLOWE CV. The evolution of drug-resistant malaria. (2009) *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: S11–S14.
- PLOWE, CV, ALONSO P, HOFFMAN SL The potential role of vaccines in the elimination of falciparum malaria and the eventual eradication of malaria.(2009) *Journal Infect. Dis.* 200: 1646–1649.
- PORTER, Roy. *The greatest benefit to mankind. A medical history of humanity from antiquity to the present.* Londres: Fontana Press, 1997, p. 468 ss.
- REITER, Paul. From Shakespeare to Defoe: malaria in England in the Little Ice Age. *Emerging Infectious Diseases*, enero-febrero 2000, vol. 6, nº 1. 13 p.
- ROSEN, J.B. and BREMAN J.G. Malaria intermittent preventive treatment in infants, chemoprophylaxis, and childhood vaccinations. *The LANCET* Vol.363: 1386-1388. 2004
- RUFFIÉ, J. y SOURNIA, J.C. *Les épidémies dans l'histoire de l'homme.* Paris: Flammarion, 1995, p. 226 ss.
- SCHLITZER, M. Antimalarial Drugs- What is in Use and What is in the Pipeline. *Arch, Pharm. Chem. Life Science* 2008. 341: 149-163
- SONG J, SOCHEAT D, Tan B, DARA P, DENG C, et al. Rapid and effective malaria control in Cambodia through mass administration of artemisinin-piperaquine. (2010) *Malar J* 9: 57.
- The malERA Consultative Group on Vaccines (2011) A research agenda for malaria eradication: Vaccines. PLoS, Med. e1000398. doi: 10.1371/journal.pmed.1000398 .
- The malERA Consultative Group on Modeling (2011) A research agenda for malaria eradication: Modeling. PLoS, Med. e1000403. doi: 10.1371/journal.pmed.1000403 .
- The malERA Consultative Group on Health Systems and Operational Research (2011) A research agenda for malaria eradication: Health systems and operational research. PLoS, Med. e1000397. doi: 10.1371/journal.pmed.1000397 .

- The malERA Consultative Group on Monitoring, Evaluation, and Surveillance (2011) A research agenda for malaria eradication: Monitoring, evaluation, and surveillance. *PLoS Med* e1000400. doi: 10.1371/journal.pmed.1000400 .
- The malERA Consultative Group on Integration Strategies (2011) A research agenda for malaria eradication: Cross-cutting issues for eradication. *PLoS Med* e1000404. doi: 10.1371/journal.pmed.1000404 .
- URTEAGA, Luis. Miseria, miasmas y microbios. Las topografías médicas y el estudio del medio ambiente en el siglo XIX. *Geo Crítica*, septiembre 1980, nº 29. 50 p.
- URTEAGA, Luis. Ideas medioambientales en el siglo XVIII. *Akal Historia de la Ciencia y de la Técnica*, 1997, nº 27, p. 11 ss.
- . WHITE, David O. *Historia natural de la enfermedad infecciosa*. Madrid: Alianza Editorial, 1982, p. 202.
- WHITE, N.J. Drugs resistance in Malaria. *British Medical Bulletin* 1998. 54 (3); 703-715
- WHO. *Guía de Atención de la Malaria*. Organización Mundial de la Salud, para Hispanoamérica. 2007
- WILSON, Mary E. Infectious diseases: an ecological perspective. *British Medical Journal*, 1995, nº 311, p. 1681-1684.
- YAMAZAKI, K. Current situation of malaria in Japan and its prevention. *International Journal of Environmental Health Research*, 1994, vol. 4, nº 1, p. 32-37.
- ZULUETA, Julian, de. Malaria and Mediterranean history. *Parassitologia*, 1973, vol. XV, nº 1-2. 15 p

8.2.- Otros Textos

- FABRE,H.J. *La vida de los Insectos*. Traducción del Francés, de Felipe Villaverde. Espasa Calpe S.A. 1951

- FABRE, H.J. *Maravillas del instinto de los Insectos*. Traducción del Francés, de Felipe Villaverde. Espasa Calpe S.A. 1952
- NEWMAN, L. H. *Man and Insects (El mundo de los insectos)*. Salvat Editores, S.A.; Alianza Editorial S.A. 1971
- MARTÍNEZ-NUÑEZ, P. Z. *Estudios Biológicos*. Sáenz de Jubera. HH. Madrid 1907
- MOLIERE, J.B.P. *El Misántropo*. Traducción Mauro Armiño. Colección Austral. Espasa Calpe S.A. 1999
- MOLINER, MARÍA. *Diccionario del uso del español*. Editorial Gredos 2002
- KRUIF, PAUL de. *Los Cazadores de Microbios*. Traducción del inglés, de Federico Portillo. Aguilar S.A. ediciones. 1954
- QUEVEDO, FRANCISCO de. *Los Sueños*. Cátedra Letras Hispánicas 4ª edición, 2003
- ROMERA, A. *La Retórica y la creación de Textos*. Retórica: Manual de Retórica y Recursos Estilísticos. 2000. 446-455

8.3.- Soporte electrónico: páginas web

<http://www.who.int/health-topics/malaria.htm>

<http://www.malaria.org>

<http://www.malarianetwork.org>

<http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/malaria/default.htm>

<http://www.ub.es/geocrit/sn-39.htm>

<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol4no3/nchinda.htm>

<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no1/reiter.htm>

<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol1no2/wilson.htm>

<http://www.ub.es/geocrit/sn-50.htm>

<http://www.msc.es>

<http://www.who.int/rbm/about.html>

<http://www.altavista.magallanes.net>,

<http://www.go2net.com>,

<http://www.excite.com>

<http://www.alltheweb.com>

9. DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,
Sras. y Sres.,

Contestar al discurso de ingreso de la Profesora M^a Cristina Arias Fernández en la Academia de Farmacia de Galicia constituye para mí una tarea muy grata por un doble motivo: el brillante historial profesional de la nueva académica y la amistad que nos profesamos desde el comienzo de nuestras respectivas andaduras universitarias, en la entonces Facultad de Ciencias de Santiago de Compostela. Estoy seguro de que, en la decisión de que sea yo quien le da hoy la bienvenida, ha pesado mucho más este último aspecto que cualquier hipotética razón de autoridad científica.

La nueva académica nació en Vigo, donde cursó sus estudios primarios y de bachillerato en el Colegio Francés Santa Juana de Arco los primeros años, y en el Instituto Santo Tomé do Freixeiro a partir del quinto curso. Aunque por tradición familiar –su padre era abogado y su madre profesora de latín en el Instituto Santa Irene- parecía destinada a seguir una carrera de letras, como hicieron algún tiempo después dos de sus tres hermanas, la Profesora Arias a una edad tan temprana como la que imponían los planes de estudios del momento, se decantó por la opción de ciencias. Una vez superado el preuniversitario, decidió matricularse en el curso selectivo que se impartía en la Facultad de Ciencias, como primer paso para proseguir los estudios de Ciencias Biológicas; una licenciatura que entonces comenzaba su andadura en la Universidad de Santiago de Compostela. Aquel selectivo daba acceso al segundo curso de las distintas ramas de Ciencias y también de otras licenciaturas

como Farmacia, lo que le confería una estimulante pluralidad. Éste es el ambiente con el que se encontró la nueva académica cuando llegó a Santiago en octubre de un año, 1968, que había de marcar un antes y un después en la universidad española.

El interés de la Profesora Arias por la Parasitología la llevó a incorporarse al Departamento de Microbiología cuando iniciaba el quinto curso de carrera. Allí realizó la Tesina de Licenciatura bajo la dirección del Profesor Antonio Martínez Fernández, que acaba de llegar como nuevo profesor agregado de esta materia a la Universidad de Santiago. El Profesor Martínez había de ser también el director de su Tesis Doctoral. La nueva académica simultaneó su trabajo de investigación con los estudios de Farmacia, y fue precisamente en la Facultad de Farmacia donde recibió su primer nombramiento como profesora, desempeñando actividades docentes hasta que en 1987 se incorporó al entonces Colegio Universitario de Vigo. Se convirtió así en la primera profesora de parasitología de aquel campus, asumiendo la tarea de iniciar la docencia y la investigación en su especialidad. En la ya Universidad de Vigo, primero como profesora titular y desde 1998 como catedrática, viene desarrollando una intensa actividad que ha producido excelentes frutos. Al trabajo de la nueva académica se debe en buena medida que la parasitología tenga una presencia importante, no sólo en el plan de estudios de Biología, sino también en los de otras titulaciones como Ciencias del Mar, y en diversos programas de formación continuada y de posgrado.

Entre las líneas en las que se encuadra la investigación llevada a cabo por la nueva académica destacan el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades parasitarias en humanos, la parasitología de organismos marinos, tales como peces, moluscos y cetáceos, y el diagnóstico, patología y control de las enfermedades parasitarias en helicultura. Para el desarrollo de su trabajo de investigación ha contado con financiación obtenida en convocatorias competitivas de ámbito autonómico y nacional, actuando como investigadora principal en siete proyectos. Además, la nueva académica colabora con la Cooperativa Gallega de

Productores de Caracol y es investigadora responsable en un contrato con ANFACO-CECOPECA, para la realización de análisis biológicos en productos pesqueros, que se mantiene en vigor ininterrumpidamente desde el año 2000. La Profesora Arias ha dirigido numerosas Tesis Doctorales y Tesinas de Licenciatura y ha publicado más de 70 trabajos en revistas de investigación de su especialidad, algunas tan destacadas como *Journal of Fish Diseases*, *Aquaculture*, o *Marine Biology*. De 2001 a 2005 ha sido miembro del comité editorial de la revista *Research and Reviews in Parasitology*, órgano de la Asociación de Parasitólogos Españoles. La Profesora Arias participa de manera habitual, como integrante de comités organizadores y científicos y como ponente, en congresos de parasitología y sus artículos en revistas de divulgación han contribuido muy eficazmente a que la sociedad tome conciencia de la importancia de prevenir enfermedades parasitarias tan relevantes como la anisakiasis.

La implicación de la nueva académica en las actividades de gestión es particularmente intensa. Ha desempeñado numerosos cargos entre los que destacan el de Directora de los Departamentos de Biología Fundamental y, más recientemente, del de Biología Funcional y Ciencias de la Salud y el de Directora delegada de Escuelas de Enfermería asociadas a la Universidad de Vigo. En la actualidad es Decana de la Facultad de Biología y miembro de las Comisiones Mixta y de Investigación SERGAS-Universidad de Vigo. También ha sido miembro de la Comisión de Política Científica de la Xunta de Galicia, de la Comisión Mixta Consellería de Pesca-Universidad de Vigo, y desde 2005 participa en las actividades de evaluación de la Agencia para la Calidad del Sistema Universitario de Galicia (ACSUG) y de la Agencia para la Calidad del Sistema Universitario de Castilla y León (ACSUCYL).

El brillante discurso que acaba de leer la nueva académica se encuadra en su línea de trabajo sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades parasitarias en humanos. Como ha señalado la Profesora Arias, el paludismo es una de las más importantes enfermedades crónicas de la humanidad y ha condicionado el desarrollo económico de los países tropicales y subtropicales y también el de los países europeos que

durante decenios mantuvieron colonias en esas regiones. La actividad comercial e industrial en áreas de malaria endémica se vio seriamente dificultada por la gran vulnerabilidad de los europeos -incluso superior a la de los nativos- a esta enfermedad. Como consecuencia de ello, en el siglo XIX se planteó la necesidad de disponer de remedios eficaces en cantidades suficientes. La búsqueda de procedimientos para sintetizar quinina –el único antimalárico conocido en esa época- impulsó fuertemente el desarrollo de la química orgánica y jugó un papel determinante en la evolución de la industria química. De hecho, los trabajos con derivados del alquitrán de hulla llevados a cabo en el laboratorio que dirigía August Wilhelm von Hofmann en el Royal College of Science de Londres, condujeron accidentalmente a William Henry Perkin a obtener en 1856, cuando contaba sólo con 18 años, el primer colorante artificial: el sulfato de fenilortotolilsafranina, que recibió el nombre de púrpura de anilina o malva.¹ La estabilidad de esta molécula y sus excelentes propiedades como tinte despertaron enseguida el interés de la industria textil. Nació así una lucrativa actividad comercial centrada en los colorantes artificiales, que propició el desarrollo de procedimientos que habían de conducir a los nuevos fármacos de síntesis. Aunque los esfuerzos por obtener quinina no decayeron, hubo que esperar a 1944 para que los investigadores americanos Robert B. Woodward y William E. Doergin lograran el éxito tanto tiempo buscado. Aún así, hoy en día el quino sigue siendo la única fuente útil de quinina, dado que ninguna de las rutas de síntesis desarrolladas hasta el momento resulta competitiva a nivel económico con el aislamiento y la purificación del alcaloide a partir de la fuente natural. Por lo tanto, aunque de manera indirecta, el desarrollo de los procedimientos de síntesis en general y la síntesis de fármacos en particular deben mucho a la malaria.

Como muy bien ha puesto de manifiesto la nueva académica en su discurso, en la actualidad la malaria sigue siendo un preocupante problema de salud en un buen número de países, incluidos los que, como

¹ S. Garfield. Malva. Historia del color que cambió el mundo. Editorial Península, Barcelona, 2001.

España, han recibido el certificado oficial de erradicación de la OMS, y en los que se ha convertido en la primera causa de mortalidad por infección en viajeros. El desarrollo de una vacuna eficaz accesible para los millones de niños que viven en las regiones endémicas sigue representando un reto en el que están trabajando intensamente desde hace años numerosos grupos de investigación. El uso de vacunas, la aplicación de medidas de control del vector y la optimización de los tratamientos farmacológicos deben permitir afrontar eficazmente la prevención y el tratamiento de la enfermedad. La terapia farmacológica requiere la combinación de dos o más fármacos para evitar la aparición temprana de resistencias. La complejidad de los regímenes posológicos, derivada de la diversidad de perfiles farmacocinéticos, hace que el cumplimiento de las pautas resulte difícil para los pacientes. Aunque la combinación de varios fármacos en una sola unidad de dosificación se suele ver como una estrategia para hacer posible el registro de productos que no aportan beneficios terapéuticos o que carecen de componente innovador, hoy en día la formulación de fármacos en asociación está resurgiendo como una herramienta muy útil para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, el SIDA, la tuberculosis o la propia malaria.² En el caso de la malaria, la administración conjunta por vía oral de artemisina o de alguno de sus derivados junto con un segundo fármaco como la clindamicina, facilitaría notablemente los tratamientos, haciéndolos más baratos, más efectivos, más seguros y más cómodos. El desarrollo de sistemas de liberación multifármaco capaces de proporcionar para cada molécula el perfil de cesión requerido puede contribuir de una manera decisiva a la resolución de este importante problema.

En los casos graves de malaria y, especialmente, en los pacientes con malaria cerebral se hace necesario acudir a la administración intravenosa de quinina, que presenta una elevada toxicidad por esta vía, o de artemisina, muy lipofílica y con una vida media muy corta. Para poner a punto formulaciones que hagan más seguros los tratamientos con quini-

² P. Colombo, F. Sonvico, G. Colombo, R. Bettini. Novel platforms for oral drug delivery. *Pharm. Res.* 26, 601-611, 2009.

na o que incrementen la solubilidad y mejoren el perfil farmacocinético de la artemisina, se están ensayando distintos nanoportadores, como liposomas, nanopartículas lipídicas y poliméricas o microemulsiones, con los que se han obtenido ya resultados alentadores en modelos animales, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la enfermedad.³ Finalmente, la incorporación a la forma de dosificación de excipientes capaces de bloquear la actividad de las bombas de eflujo presentes en el parásito, que son responsables en buena medida de la aparición de resistencias, se presenta como un recurso con un considerable potencial para incrementar la eficacia y prolongar la vida útil de los antimaláricos.⁴

Querida Cristina, estoy seguro que tu contribución a la Academia va a estar a la altura de tu historial profesional y del excelente discurso que has pronunciado y en el que no han podido dejar de salir a relucir tus raíces humanísticas. Te felicito muy cordialmente y felicito también a la Academia por tan acertada incorporación.

Muchas gracias.

³ N.S. Santos-Magalhaes, V.C. Furtado Mosqueira. Nanotechnology applied to the treatment of malaria. *Adv. Drug Del. Rev.* 62, 560-575, 2010.

⁴ J.B. Koenderink, R.A. Kavishe, S.R. Rijpma, F.G.M. Russel. The ABCs of multidrug resistance in malaria. *Trends Parasitol.* 26, 440-446, 2010.