La guerra de dos mundos. Hacia la erradicación de la malaria. Historia de una enfermedad

Soledad Fenoy Rodríguez
Catedrática de Parasitología
y Directora del Grado en Farmacia

Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2021

Facultad de Farmacia
Universidad CEU San Pablo

La guerra de dos mundos. Hacia la erradicación de la malaria. Historia de una enfermedad

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2021, Soledad Fenoy Rodríguez
© 2021, Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*
Julián Romea 18, 28003 Madrid
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30
Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es
www.ceuediciones.es

Maquetación: Pedro Coronado Jiménez (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-33730-2021

Inmaculada Concepción. La niña.
Bartolomé Esteban Murillo (1668-1669). Museo de Bellas Artes de Sevilla

Los parásitos lejos de ser meros extras sin partes habladas en el teatro ecológico, pueden ser actores secundarios, pero con papeles muy importantes, que deberían dar un paso adelante y hacer una reverencia cuando el telón se cae en el escenario del ecosistema. Los críticos deben reconocer la importancia de sus papeles maravillosamente complejos, los cuales están intrincadamente tejidos en los guiones de casi todos los principales actores en el teatro de la vida [1].

David Marcogliese

Excelentísima y Magnífica Señora Rectora,
Excelentísimos Señores Vicerrectores,
Ilustrísima Señora Decana de la Facultad de Farmacia,
Ilustrísimos Señores Decanos, Director, Vicedecanos y Secretarios Académicos,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Queridos Profesores,
Queridos Alumnos,
Señoras y Señores,

Sean mis primeras palabras de agradecimiento a mi Decana por haberme invitado a impartir esta clase en un marco tan especial como es el de la celebración de la Inmaculada Concepción, Patrona de nuestra facultad. Es un gran honor para mí y espero que disfruten al menos un poquito, aunque, posiblemente, no será tanto como he disfrutado yo preparándola.

Voy a narrarles la historia de una «Guerra entre **dos** Mundos». Una guerra entre un invasor, un organismo unicelular-*Plasmodium* (Parásito) y otro pluricelular- el hombre (hospedador), el invadido. Se trata de una guerra muy antigua de la que no se conocen con exactitud sus orígenes, aunque posiblemente el organismo invasor (*Plasmodium*) necesitaba mejorar su forma de vida y para ello eligió al hombre. Como consecuencia, este se vio agredido desarrollando una enfermedad seria, a menudo fatal, conocida con el nombre de «Malaria o Paludismo».

Para su invasión, *Plasmodium* utilizó además una elevada sofisticación, empleando mosquitos pertenecientes al Género *Anopheles* como medio de transporte y reproducción que, a modo de drones, localizan e infectan a través de su saliva al hombre. No sabemos cuándo será el final de esta guerra, pero la realidad es que el hombre ha ganado bastantes batallas, algunas importantes, aunque la guerra sigue, por el momento. De los logros obtenidos hablaremos a lo largo de todo el relato.

En primer lugar, es necesario conocer diferentes aspectos de la contienda.

1. El Campo de Batalla

Esta enfermedad se transmite al ser humano por la picadura de hembras pertenecientes al género *Anopheles* (vector), picadura necesaria para la obtención de proteínas imprescindibles para el desarrollo de sus huevos. La localización del hombre, por parte del mosquito, está mediada por una serie de señales físicas (calor, humedad y señales visuales), así como químicas, que juegan un papel fundamental durante la orientación y aterrizaje de este. Se sabe que diferentes bacterias de la piel son cruciales en la producción del olor corporal humano al trasformar compuestos no volátiles en volátiles, con olores característicos que igualmente sirven de atrayentes [2].

Por otro lado, los mosquitos depositan los huevos en el agua estancada, ya que el agua en movimiento tiene un efecto adverso en las larvas. Esta es la razón por la que desde la antigüedad se ha asociado la infección con los pantanos. Así «Paludismo» proviene del término latino *paludis*, genitivo de *palus* o pantano, y «Malaria» cuyo origen etimológico deriva del italiano «malaria», contracción de *mala aria* o «mal aire» que literalmente significa «aire malo o envenenado que emana de los pantanos». Franchesco Torti (1658-1741) fue quien puso el nombre a esta enfermedad pensando que se transmitía por el aire (Teoría Miasmática) [3].

El parásito utiliza tanto al hombre como al mosquito para crecer y multiplicarse. El hombre (Hospedador vertebrado) se infecta por un estado del parásito conocido como «esporozoito». Este es transportado rápidamente a través de la sangre al hígado donde invaden los hepatocitos utilizando para ello diferentes tipos de proteínas (CSP-*Circunsporozoite protein* y TRAP-*Thrombospodin-related anonymus protein*). El parásito entra en estas células induciendo la invaginación de la membrana plasmática y la formación de una vacuola parasitófora en la que se multiplicará dando lugar a un estado del parásito conocido como «merozoito». Los merozoitos se liberan al torrente sanguíneo con la consiguiente invasión de los eritrocitos donde continuará su multiplicación [4].

El mecanismo de invasión de los merozoitos, aunque no se conoce completamente es muy rápido y parece pasar por 4 fases [5]:

1. El merozoito entra en contacto con el eritrocito a cualquier nivel de su superficie.
2. Orientación del extremo apical hacia la membrana del eritrocito. En el extremo apical, se localiza el «Complejo Apical» estructura esencial para la invasión.

3. Ataque del complejo apical que secreta su contenido promoviendo una fuerte unión entre la superficie del merozoito y la membrana del eritrocito a través de receptores (Figura 1).
4. Internalización del merozoito en la vacuola parasitófora.

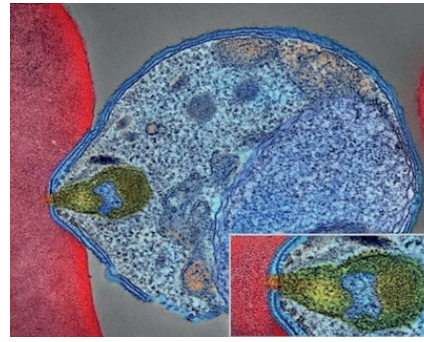

Figura 1. Merozoito entrando en eritrocito con ayuda del complejo apical. Tomado de https://www.flickr.com/photos/nihgov/34870840415

Una vez en su interior, utilizan como nutrientes la hemoglobina produciendo residuos de hierro que serían tóxicos para el parásito. Pero es capaz de transformarlo en unos cristales conocidos como «Cristales de Hemozoína» quedando de esta manera el hierro bloqueado. Los parásitos, en esta fase sanguínea son los que causan los síntomas de la enfermedad [6].

Para que el ciclo de vida de *Plasmodium* continúe es necesario que se formen ciertos estados del parásito (gametocitos masculino y femenino) que deben ser ingeridos por el mosquito vector en cuyo intestino se produce un ciclo sexuado que conduce a la producción de esporozoitos tras un proceso de multiplicación asexual o esporozoitogénesis. Estos esporozoitos migran a las glándulas salivares del mosquito que será el estado del parásito que inoculará junto con un anticoagulante durante la picadura. Estos estados llegarán directamente al hígado, iniciando así un nuevo ciclo (Figura 2) [7].

La infección de los eritrocitos es lo que dará lugar a los principales y más característicos síntomas de esta enfermedad como es la fiebre y los escalofríos, síntomas cíclicos que se repiten cada tres o cuatro días dependiendo de la especie de *Plasmodium* involucrada. Así se denominan Fiebres Tercianas a las que se producen cada 48 horas, siendo las especies implicadas *P. vivax, P. ovale y P. falciparum* (la más agresiva o Terciana Maligna) o fiebres cuartanas cada 72 horas a las producidas por *P. malariae* y finalmente, la más reciente reconocida en el hombre *P. knowlesii* que produce ciclos de fiebre cada 24 horas. Además de la fiebre puede

producirse náuseas, vómitos, ictericia, insuficiencia renal o hepática, trastornos del sistema nervioso central y finalmente coma, esto es lo que se conoce como malaria cerebral y está asociada a una elevada mortalidad [7].

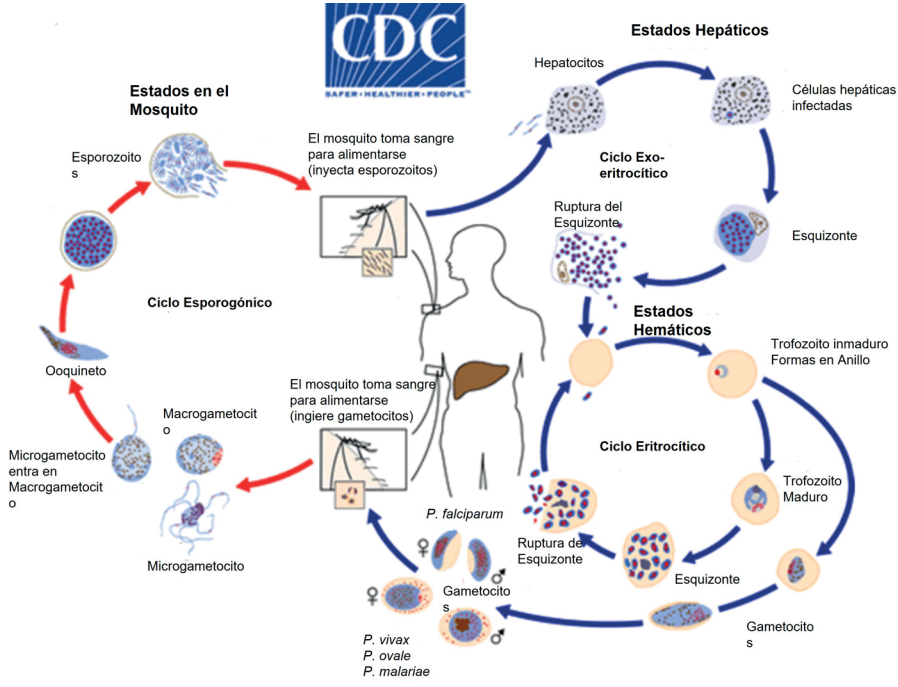

Figura 2. Esquema del ciclo biológico de *Plasmodium* tomado de https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html con modificaciones [7]

2. Una Guerra muy larga

Como se ha indicado previamente, esta guerra y sus consecuencias no son nuevas. En su forma primitiva tiene más de 100 millones de años según estudios realizados sobre mosquitos atrapados en piezas de ámbar pertenecientes al género *Culex*, y que contenían en su interior diferentes estados de un tipo de *Plasmodium* posiblemente parásito de reptiles. Se trata de la evidencia fósil más antigua de este género que posteriormente infectó al hombre. ¿Es posible que esto fuera fuente de inspiración para el escritor Michael Crichton en su famoso libro de «Parque Jurásico»? [8].

Evidencias de la enfermedad se han encontrado en momias egipcias de más de 3.000 años de antigüedad con el bazo agrandado presumiblemente debido a malaria.

En el Papiro de Ebers (1570 a. C) se recoge la mención a esplenomegalia, fiebre y una gran variedad de remedios (Figura 3).

Incluso se ha detectado antígeno de malaria en muestras de piel y pulmones de momias entre el 3200 y 1304 a. C. [9]. Se ha encontrado mención a «Fiebres periódicas mortales» en tablillas de barro con escritura cuneiforme en la biblioteca de Ashurbanipal (2000 a. C.) (Figura 4). En ellas se hacía referencia a que en la región entre los ríos Tigris y Eufrates ya existían casos de malaria. Igualmente existen referencias en la cultura china en escritos fechados en el 2700 a. C. [4].

Figura 3. Papiro de Evers. Tomada de dominio público, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1504673

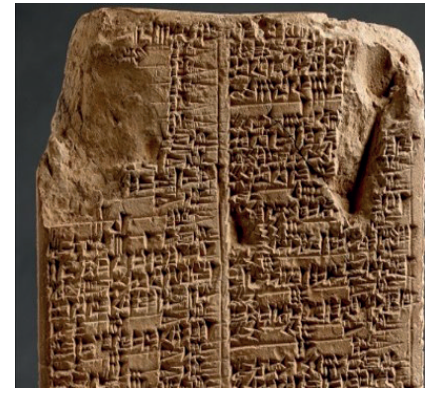

Figura 4. Tablilla de escritura cuneiforme. Fotografía de Ashmolean Museum

Se cree que esta enfermedad llegó al sureste de Europa desde África vía Valle del Nilo, aunque también es posible que se introdujera en Europa por el contacto de la población con Asia Menor. Aparece descrita en muchos poemas griegos, en la Iliada de Homero (750 a. C.) así como en los escritos de los grandes filósofos griegos (Aristophanes, Aristóteles, Platón y Sófocles) entre los años 496 a 322 a. C. [4, 10].

Es de destacar, la descripción que Hipócrates realiza en su libro *Epidemias* (460-370) en el que deja pocas dudas de que *P. malariae* y *P. vivax* ya estaban presentes en Grecia. Describe que la malaria, que denomina «Fiebres intermitentes o Fiebres palúdicas» por *P. malariae* era la menos peligrosa observando la relación entre la enfermedad y la esplenomegalia:

> Entre las calenturas hay unas, que son continuas, otras que molestan de día a los enfermos, y quedan libres por la noche, y otras, en que por la noche hay calentura, y están libres de día. Hay también semitercianas, tercianas, cuartanas, quintanas, septimanas y nonanas. En las calenturas, cuando son continuas, suele haber males muy acelerados, muy grandes y de gran peligro, y tal vez mortales. La más segura, la más apacible, y la más larga de todas es la cuartana, porque por sí misma no sólo tiene estas propiedades si no que libra a los enfermos de otras dolencias. La calentura, que se llama semiterciana, no sólo va acompañada de males vehementes, sino que es la más fatal de las que hemos propuesto… [11].

En ningún momento se mencionan las fiebres tercianas malignas por lo que se asume que, en aquella época no existían infecciones por *P. falciparum* [11].

También se conocía, la asociación de estas fiebres con las aguas estancadas que se utilizaban en la agricultura aun cuando el mecanismo de transmisión (picadura del mosquito *Anopheles*) se desconocía teniendo el convencimiento de que la enfermedad se adquiría por vía oral.

> Las aguas quietas, pantanosas, y estancadas son, por fuerza, en el verano, calientes, gordas y fétidas, porque no fluyen, pero, como las alimenta el agua de lluvia, siempre nueva, y las calienta el sol, son, necesariamente, de mal color, nocivas y productoras de bilis... Quienes las beben tienen siempre el bazo grande y contraído... Efectivamente, en verano, se dan muchas disenterías, diarreas y fiebres cuartanas de larga duración... [11] (Figura 5).

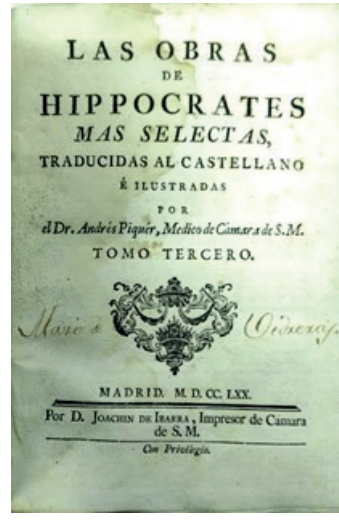
LAS OBRAS
DE
HIPPOCRATES
MAS SELECTAS,
TRADUCIDAS AL CASTELLANO
É ILUSTRADAS
POR
el Dr. *Andrés Piquer*, Medico de Cámara de S. M.
TOMO TERCERO.
MADRID. M. D. CC. LXX.
Por D. Joachin de Ibarra, Impresor de Cámara de S. M.
Con Privilegio.

Figura 5. Contraportada de *Las obras de Hippocrates más selectas.*
Imagen tomada de la Biblioteca de Humanidades de la Universidad de Sevilla

Si movemos la vista hacia Italia, durante el periodo Etrusco parece que no existió un problema de salud importante (200 a. C.) aunque sí durante la República especialmente en la zona de Ostia en una región conocida como la Campiña Romana. En los escritos de Cornelio Celso, (enciclopedista romano 25 a. C. a 50 d. C.) aparece referencia a dichas fiebres:

> Respecto a las fiebres, existe un tipo que es cuotidiana, otra que es terciana y un tercer tipo que es la cuartana. A veces ciertas fiebres recurren aun en ciclos más largos, pero eso es más bien raro… Ahora bien, las fiebres cuartanas poseen las características más simples. Casi siempre comienza con escalofríos y luego sobreviene el calor, y una vez que cesa la fiebre pasan dos días libres; para entonces recurrir la fiebre al cuarto día. Pero de las fiebres tercianas hay dos clases. Una clase que comienza y termina de igual modo que la cuartana, con la sola diferencia que deja un sólo día libre y recurre al tercer día. La otra clase es con mucho la más perniciosa y si en verdad recurre al tercer día, puede que el paroxismo de hecho ocupe las cuarenta y ocho horas o las treinta y seis, a veces algo menos o algo más, de modo que la fiebre no cesa enteramente durante la remisión, sino que sólo se vuelve menos violenta [11].

También se conocían medidas para su prevención:

> Si el territorio cuenta con ríos, que drenan el agua estancada y de lluvia, la población será sana y llena de vida. Pero si no hay ríos, y la gente tiene que beber agua de marismas, estancada y pantanosa, el aspecto de la gente mostrará abdómenes abultados y bazos hipertrofiados [11].

Después del declive del Imperio Romano, durante la Edad Media no existe demasiada información sobre esta enfermedad, pero resulta razonable creer que existió, debido al aumento de la población, así como de sus movimientos lo que propició que se extendiera a toda Europa. En el siglo XII, la malaria había alcanzado ya el oeste de España y en el este de Europa la enfermedad apareció en Polonia y la antigua Rusia. De hecho, en el siglo XV se recogen escritos sobre fiebres intermitentes como algo común en esta zona [4]. En Inglaterra esta enfermedad era común durante los siglos XIV, XV y XVI y aparecen referencias en los escritos de Shakespeare (1564-1616). Durante los siglos XVII y XVIII la malaria fue muy prevalente, en muchos casos importadas por los soldados y navegantes que regresaban de India y África. Sin embargo, no existen registros de malaria en el Nuevo Mundo antes de la llegada de los conquistadores europeos, por lo que se postula con la posibilidad de que fueran introducidas por esclavos procedentes de África. Así a mediados del siglo XIX la malaria se extendía por todo el mundo [4](Figura 6).

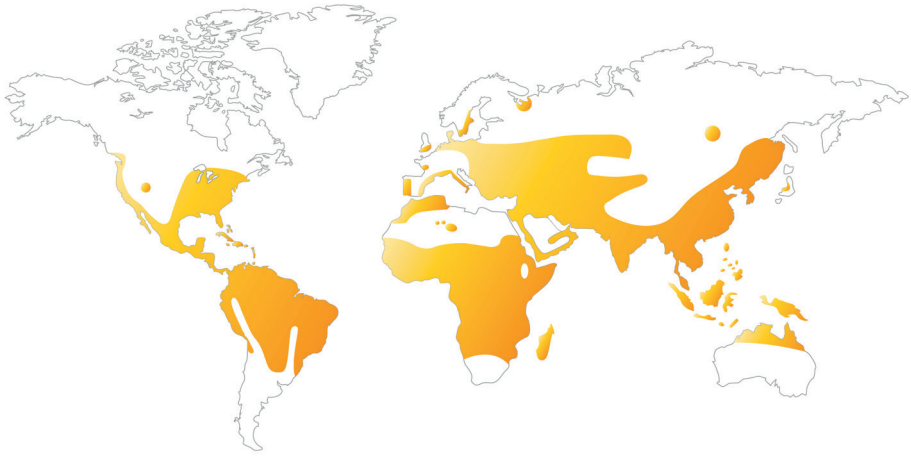

Figura 6. Distribución de la Malaria mediados Siglo XIX
Tomado de [4] y modificado por Valdivieso-Pedota

3. Las Víctimas

Víctimas de esta enfermedad fueron algunas figuras importantes de la historia como el faraón Tutankamón (1327 a. C.) o Alejandro Magno (323 a. C.) que murió de malaria en el delta del Nilo donde, curiosamente los pescadores sobrevivían durmiendo bajo sus redes. Interesante. ¿Verdad? Pues ello parece que fue el origen de las conocidas mosquiteras [12] [13].

Otros personajes como los Papas Gregorio V y Dámaso II o Gengis Kan también murieron de malaria o el famoso explorador David Livingstone quien contrajo la enfermedad en África muriendo en el 1873 [3].

Interesante es destacar al que fuera nuestro Monarca Carlos V, quien enfermo de gota y cansado se retira al monasterio de Yuste (1955) en la comarca de la Vera donde contrae la enfermedad, un mal endémico en esta región, muriendo como consecuencia de ella en 1558. El descubrimiento ha sido posible gracias al trabajo de un grupo de investigadores españoles quienes analizaron una falange de su dedo meñique que se encontraba en el interior de una pequeña urna en el monasterio de San Lorenzo del Escorial [14] .

Otros personajes de la historia que padecieron esta enfermedad fueron: Vespasiano, San Agustín, Dante, Cristóbal Colón, Caravaggio, Ramón y Cajal, Santa Teresa de Calcuta etc. (Archivos Losar de la Vera. Centro de interpretación del Paludismo).

Las guerras tuvieron mucho que ver en la expansión de la malaria. Así, durante las Guerras Púnicas en las que se enfrentaron Roma y Cartago, el rey visigodo Alarico, tras arrasar varias veces Roma, ciudad inexpugnable durante casi un milenio, muere en el año 410 en una campaña en la que sus fuerzas militares quedaron diezmadas como consecuencia de la malaria. Atila, caudillo de los Hunos, padeció también la enfermedad, aunque no murió como consecuencia de esta, pero parece que la epidemia que se sufría la región sur del río Po por malaria, cambió la historia ya que huyeron antes de entrar en Roma durante la segunda Guerra Púnica [15]. Existen evidencias de que la malaria ya era un mal muy extendido en la antigua Roma durante los Siglos I a III [16].

Fue un adversario no esperado y difícil de controlar en la campaña de Napoleón en Egipto, durante la Primera y Segunda Guerra mundial, nuestra Guerra con Marruecos o en la Guerra de Vietnam donde un médico del Vietcong recordaba lo siguiente: «nosotros no teníamos miedo de los imperialistas americanos, solo temíamos a la malaria» [17].

Si regresamos a nuestro tiempo, los datos más actualizados sobre la difusión de la enfermedad según la OMS en 2019 indican que casi la mitad de la población mundial corre riesgo de padecer malaria, aunque la gran mayoría de los casos se concentran en unas regiones determinadas como es en el África Subsahariana fundamentalmente, donde se registra el 94% de los casos y de las defunciones. En 2019, seis países representaban más de la mitad de los casos mundiales de paludismo: Nigeria (24%), República Democrática del Congo (11%), República Unida de Tanzania (5%), Burkina Faso (4%), Mozambique y Níger (4% cada uno) [18].

La enfermedad se localiza además en el Asia Sudoccidental, el mediterráneo Oriental, el Pacífico Occidental y las Américas, siendo los lactantes y los niños menores de 5 años los más afectados; en 2019, representaban el 67% (274 000) de las muertes mundiales por paludismo, seguido de las mujeres y los pacientes con VIH/SIDA, así como los emigrantes no inmunes que llegan de zonas endémicas [19].

P. falciparum es el causante del 99,7% de los casos estimados de paludismo en la Región de África, del 50% de los casos en la región de Asia Sudoriental, del 71% de los casos en la región del Mediterráneo Oriental y del 65% en la región del Pacífico Occidental. Por el contrario, *P. vivax* es el parásito predominante en las Américas, donde es la causa del 75% de los casos de paludismo.

Pero este panorama pudo haberse complicado más con la aparición de la COVID-19 y efectivamente, las alarmas saltaron en 2020. Sin embargo, desde el principio la OMS insiste a los países afectados en no relajar las medidas y mantener

los servicios de salud esenciales especialmente los relacionados con el paludismo. En un análisis realizado por la OMS se determinó que, si el acceso a los mosquiteros y a los medicamentos antipalúdicos se viera gravemente restringido, el número de muertes por paludismo en África subsahariana podría duplicarse en 2020 en comparación con 2018 [20].

Como consecuencia de ello es cierto que los diferentes países endémicos de malaria dieron una muy buena respuesta, aunque, aproximadamente un tercio de los países de todo el mundo notificaron perturbaciones en los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento del paludismo durante el primer trimestre de 2021.

Los confinamientos y las restricciones a la circulación de personas y mercancías provocaron retrasos en la entrega de mosquiteros tratados con insecticida, así como en las campañas de fumigación de interiores con insecticida. Los servicios de diagnóstico y tratamiento del paludismo se interrumpieron porque muchas personas no pudieron –o no quisieron– acudir a los establecimientos de salud.

Es por ello por lo que la OMS se ve obligada a instar a aquellas personas que viven en áreas endémicas a acudir al centro de salud más próximo para someterse a la prueba del paludismo y recibir la atención que necesitan, en el contexto de los protocolos nacionales para la COVID-19 [21].

4. Principales Batallas Ganadas

4.1. Descubrimiento del parásito

Tal y como se ha comentado previamente, la asociación de las aguas con la enfermedad era conocida desde antiguo, aunque ciertamente tuvo diferentes interpretaciones durante siglos. Desde efluvios desprendidos de las aguas, a partículas procedentes del suelo o incluso se relacionó con causas de origen atmosférico como vías de infección. Sin embargo, diferentes investigaciones previas comenzaron a dar la luz sobre el origen de esta enfermedad. Los estudios de Louis Pasteur (1822-1895) en la fermentación, la pebrina, cólera y rabia por un lado y sobre todo los descubrimientos de Robert Koch (1843-1910) en la identificación de los agentes causales de enfermedades como ántrax, tuberculosis, cólera, difteria y tétanos que establecen que estas enfermedades están producidas por microorganismos abre nuevas expectativas sobre la enfermedad que nos ocupa [4]. La Teoría Miasmática comienza a tambalearse.

Siguiendo la corriente entusiasta en estos tiempos de que cualquier malestar debía ser producido por una bacteria, en 1879 Edwin Klebs y Corrado Tomassi-Crudeli

anunciaron el descubrimiento del agente causal de la malaria, al que denominaron *Bacillus malaria,* aislada en un enfermo. Sin embargo, fue imposible cultivar esta bacteria a partir de sangre procedente de estos pacientes [4].

Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922) un médico militar francés observó, en 1880, durante un destino en Argelia (zona endémica de malaria), en muestras de sangre fresca procedente de enfermos con malaria, la presencia de diferentes estructuras en el interior de los glóbulos rojos, así como otras móviles que emergían de estos y que interpretó como causantes de la enfermedad (Figura 7). Se trataba de un protozoo parásito, no una bacteria, que denominó *Oscillaria malariae*. De los dibujos que dejó Laveran hoy sabemos que se correspondía con todos los estados de *P. falciparum*. Su descubrimiento fue recibido al principio con escepticismo ya que no consiguió convencer a sus compatriotas de la Academia Francesa de Ciencias Médicas. Laveran tuvo que defender su idea de que el organismo productor de la enfermedad es un protozoo y no una bacteria, teniendo que luchar además contra la teoría Miasmática. En el año 1894 consigue su mayor triunfo al convencer a Louis Pasteur, Charles Edouard Camberlain y Pierre Paul Émile, no así a Robert Koch, uno de los más influyentes microbiólogos que permaneció escéptico. Muestra igualmente su descubrimiento a investigadores italianos que tampoco se dejan impresionar y asocian los estados que ve Laveran a glóbulos rojos degenerados. Pero a pesar de no estar convencidos, repiten los estudios según describe Laveran con diferentes muestras de pacientes y encuentran otra especie de *Plasmodium, P. malariae*, no mostrando ni un ápice de agradecimiento a lo aportado por Laveran dos años antes tras la publicación de sus resultados [22]. A pesar de ello Laveran recibe el **Premio Nobel** en Fisiología y Medicina en el año 1907 por su descubrimiento.

Figura 7. Foto a microscopía electrónica de un eritrocito parasitado por *Plasmodium*.
Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia CC BY

4.2. Descubrimiento del mosquito

Aun cuando los conocimientos sobre la malaria iban avanzando quedaban aún muchas incógnitas por resolver, pero la fundamental en aquellos tiempos era: ¿Cómo se propaga el parásito?

Fue en el año 1882 cuando Albert Freeman Africanus King un médico angloestadounidense quien primero estableció la relación entre la malaria y el mosquito y para ello describió hasta 19 hechos que lo corroboraban y que se exponen en la siguiente tabla (Tabla 1) [23]:

1. El paludismo es más frecuente en zonas (pantanos, ciénagas selvas, pantanos, etc.) donde los mosquitos son endémicos
2. El paludismo es más común a temperaturas propicias para el crecimiento del mosquito
3. La malaria no se da a temperaturas frías
4. La malaria es más común en las regiones ecuatoriales y costeras
5. El paludismo se da con frecuencia en zonas de denso follaje
6. Los bosques pueden obstaculizar la transmisión del paludismo
7. El paludismo puede propagarse a zonas que están a kilómetros de distancia
8. El paludismo puede propagarse a lugares no afectados anteriormente cuando se excava el suelo
9. Una gran masa de agua puede impedir la propagación de la malaria
10. Los países que antes tenían paludismo, cuando se limpian, pueden quedar libres de la enfermedad
11. La amenaza de la malaria es mayor cerca de la superficie de la tierra
12. La transmisión del paludismo es mayor durante la noche
13. El peligro de contraer la malaria es mayor después de dormir en el aire de la noche
14. El fuego protege contra el paludismo
15. El aire de la ciudad tiene un efecto protector contra el paludismo
16. El paludismo es más frecuente a finales del verano y en otoño
17. El paludismo se detiene con cortinas de lona, velos de gasa y los mosquiteros

18. El paludismo afecta a los niños con mucha menos frecuencia que a los adultos
19. De todas las razas humanas, la blanca es la más susceptible a las fiebres de los pantanos la negra lo es menos

Tabla 1. Relación entre Mosquito-Malaria por Albert Freeman Africanus King [23]

A pesar de que estos hechos se ajustan en su gran mayoría a la realidad y están completamente aceptados en nuestros días, la credibilidad de este médico se perdió cuando propuso como método para erradicar la malaria en Washington D.C. los siguiente: ¡Rodear la ciudad con una fina red de alambre tan alta como el monumento de Washington! [3]. Una idea un tanto descabellada sin duda.

Los mayores descubrimientos sobre la transmisión de la malaria se atribuyen principalmente a dos escuelas, la británica y la italiana que compitieron entre sí de una forma extremadamente agresiva.

De la escuela británica son fundamentales dos científicos ingleses Patrick Mason y Ronald Ross, que partieron de una serie de premisas un tanto inverosímiles sobre la transmisión [22].

Manson creía que los humanos se infectaban al beber agua contaminada por mosquitos a su vez infectados, que se descomponían en este medio. Curiosamente si estaba en lo cierto en cómo la infección pasaba del hombre al mosquito (picadura). También jugó con la idea de que la transmisión podría ser mecánica, es decir, que los parásitos pasaban pasivamente de un hospedador a otro en la probóscide del mosquito. Esta última opción más acorde a la realidad [4].

En 1894, Manson entiende que la única manera de descifrar esta incógnita es viajando a países con malaria, pero su consulta médica en Londres le impide hacerlo por lo que recure a Ronald Ross, un médico militar, quien viaja a India. En 1897, este descubre que los mosquitos culicinos transmitían el parásito de la malaria aviar *Plasmodium relictum* al encontrar estados de este en sus glándulas salivares. Esta observación pudo corroborarla al ser capaz de infectar a 21 aves a partir de las picaduras de mosquitos infectados. Ello le lleva a sugerir que los parásitos del paludismo humano también podrían ser transmitidos por los mosquitos. A él se le atribuye también el haber encontrado estados del parásito en el intestino del mosquito que había picado 4 días antes a un enfermo de malaria. A ese mosquito lo llamó «Mosquito de alas moteadas» (hoy *Anopheles*) (Figura 8). Esto sucede un 20 de agosto, fecha en la que se celebra su descubrimiento con el «Día Mundial del Mosquito» [22].

Figura 8. Mosquito hembra de *Anopheles.*
Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia CC BY-NC-ND

Estos resultados finalmente convencieron a Manson de que la malaria se transmitía a través de la picadura de un mosquito en contra de su opinión anterior de que los estadios infecciosos se descargaban en el agua. Sin embargo, aunque Ross había dilucidado todo el ciclo vital de *P. relictum* en los mosquitos culicinos, y además encontró al parásito productor de la malaria humana en el mosquito de alas moteadas, faltaba la prueba real de la transmisión en el caso del paludismo humano [22].

Son años de grandes descubrimientos y los estudios de la escuela italiana ganan la batalla de lo que podría considerarse el descubrimiento final. Giovanni Battista Grassi y Amico Bignamim, en 1898, consiguen demostrar la transmisión del parásito a través de la picadura utilizando mosquitos de alas moteadas. Para ello soltaron mosquitos infectados en una habitación de un hospital donde se encontraba un paciente que nunca había estado en contacto con malaria, unos pocos días después mostró claros síntomas de la enfermedad. Demostraron igualmente que sólo los mosquitos *Anopheles* hembra podían transmitir de la malaria [3] [4].

A pesar de lo anterior, es Ronald Ross quien recibe el **Premio Nobel** de Fisiología y Medicina en 1909 lo que supuso un tremendo agravio para Grassi que no recibió ningún honor internacional comparable [22].

El descubrimiento del papel de los mosquitos en la transmisión de la malaria proporcionó a los malariólogos una nueva arma contra esta antigua enfermedad. En este sentido, Grassi envió a 112 voluntarios a las llanuras de Capaccio, una zona de malaria en Italia los protegió de picaduras de mosquito entre el anochecer y el amanecer descubriendo que solamente 5 sucumbieron a la enfermedad en comparación con 415 voluntarios sin protección que contrajeron la malaria [4] [22].

Por tanto, se había demostrado la posibilidad de controlar la enfermedad reduciendo el contacto con los mosquitos infectados. A lo largo de las siguientes décadas, los métodos para prevenir o evitar las picaduras de mosquitos, protegiendo las viviendas y medidas contra los mosquitos, como el uso de aceites, peces larvívoros y el drenaje de los hábitats de los mosquitos se convirtió en algo común [4] [22].

5. El Asedio

5.1. Tratamiento

Las plantas medicinales se han utilizado desde antiguo para el tratamiento de la malaria, mucho antes de que se conociera el agente productor de esta enfermedad.

Existen dos plantas medicinales que revolucionaron el tratamiento de esta enfermedad y que fueron la base para la síntesis de compuestos sintéticos más eficaces y que se utilizan en la actualidad. Estas plantas son: la quina (o quino - *Cinchona officinalis*) (Figura 9) que contiene como principio activo la quinina y la Artemisa (o Qing Hao - *Artemisia annua*) (Figura 10) en China, que contiene artemisinina.

Figura 9. *Cinchona officinalis*. Tomada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Quinine_plant_from_medicinal_plants_by_Robert_Bentley,_1880._Wellcome_L0019168.jpg

Figura 10. *Artemisa annua*. Tomada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Artemisia_annua_-_001x.jpg

El mayor impacto del uso de estos compuestos, especialmente de sus derivados, fue a partir de la segunda mitad del siglo XX, aunque durante los siglos XVIII y XIX el uso de la quina favoreció la colonización en zonas maláricas y asentamiento de los europeos al reducirse considerablemente la mortalidad. Tanto fue así que durante este periodo se produce un aumento en la demanda de quina desde las

colonias, que hizo que se perdieran fortunas enteras durante su comercialización por las grandes variaciones en el precio.

Ello fue la espoleta para la búsqueda de métodos de síntesis de otros compuestos más eficaces, pero de ello hablaremos más tarde.

La Quina

Tras el descubrimiento del Nuevo Mundo, las expediciones botánicas adquirieron gran relevancia por parte de los exploradores europeos entre cuyos objetivos se encontraba la búsqueda de nuevas plantas con actividades farmacológicas y, es en el siglo xviii durante una de estas grandes expediciones en las que se descubre la Quina.

Cuenta la leyenda peruana que el primer tratamiento contra la malaria fue descubierto por un indígena peruano llamado Pedro Leiva. Se conoce su existencia a través de los testimonios dejados por el jesuita español Padre Juan López. Parece que curó la malaria a los españoles afectados en lo que es ahora Ecuador mediante la administración de un polvo obtenido de la corteza de un árbol que más tarde se denominó árbol de la quina y al polvo «Cascarilla» [24].

En 1638 la segunda mujer del Virrey de Perú, Dña. Francisca Enríquez de Rivera, Condesa de Chinchón parece que, tras sufrir unas fiebres intermitentes achacadas a la malaria, fue tratada con un brebaje conocido como «cascarilla», poderoso febrífugo que el pueblo indígena conocía ancestralmente, constituido por una base de quina. Debido a ello, esta cascarilla se hizo famosa con el nombre de los «polvos de la condesa» y, en 1742 el botánico Sueco Carl Linnaeus en homenaje a ella asignó el nombre genérico de Cinchona al árbol de la quina [25]. Paralelamente en Loja (ahora Ecuador) un misionero Jesuita fue tratado con el mismo brebaje sanando de las fiebres intermitentes. Ello resultó ser un momento crucial en lo que al tratamiento de la malaria se refiere ya que fascinados por su efectividad los jesuitas fueron los responsables de su introducción en la medicina europea [11].

En la Inglaterra del siglo xvii este remedio se utilizó mezclado con vino, agua y a veces opio, en una receta secreta utilizada por un boticario y charlatán llamado Robert Talbor conocido con el sobrenombre de «fiebrólogo» cuya composición solo se supo después de su muerte. Hay que tener en cuenta que en una Inglaterra protestante durante el siglo xvii existían elevados prejuicios para el uso de la quina o lo que denominaron como «polvo de los jesuitas». Eran tan elevados los prejuicios que parece que la malaria cambió el curso de la historia en este país ya que la monarquía pudo ser instaurada de nuevo (Carlos II) al fallecer de

malaria el jefe de la entonces república, Oliver Cromwell (1599-1658), al negarse a ser tratado con quina [26].

La quina también se utilizó como bebida medicinal. A finales del siglo XVIII un joyero alemán llamado Johann Jacob Schweppe inventó, en Ginebra, un sistema para añadir anhídrido carbónico en el agua y embotellarla. Aprovechado el intenso interés que produjeron las bebidas con gas Schweppe se trasladó a Londres y creo su propia compañía Schweppe&Co. Con el tiempo modifico su invento y creo un remedio basado en agua de quina: la tónica. En realidad, pretendía ampliar el mercado ya que en aquel momento los súbditos del imperio británico morían como chinches en las colonias por malaria. La ayuda de Erasmus Darwin (Abuelo de Charles Darwin) dará un empuje al consumo al empezar a recetarla para los trastornos digestivos y para la malaria. Pero el sabor amargo era un problema y ello hacía que no se consumiera. En el siglo XIX, durante la conquista de la India, se decide añadir a la tónica un chorrito de Ginebra y unas gotitas de lima para matar ese sabor tan amargo. ¿Les suena? Es el nacimiento de una bebida conocida mundialmente como *gin-tonic*. A partir de aquí la utilización de la Quina en diferentes bebidas para distintos usos se hace relativamente común. No olvidemos por ejemplo nuestra «Quina Santa Catalina» o la «Kina San Clemente» utilizadas como tonificantes o para abrir el apetito en niños que se hizo tan popular en nuestro país en la década de los 60 [26].

A principios del siglo XIX es cuando se aísla el principio activo de la quina: La quinina. Antipalúdico utilizado hasta la Segunda Guerra mundial. Sin embargo, sus efectos secundarios y la dificultad para obtenerla de su fuente natural (recordamos que el árbol de la quina crece disperso en las profundidades de los bosques pluviales de Sudamérica) y la dificultad para sintetizarla impulsó la investigación de compuestos sintéticos.

A finales de la Primera Guerra Mundial (1914-1918) Alemania y sus aliados impulsaron el desarrollo de cientos de derivados de la quinina. Aunque parece ser una especulación, el aislamiento al que se ve sometida Alemania y la necesidad de administrarla a sus tropas hizo, que se impulsara la investigación de nuevos fármacos con fines militares. Este programa fue el principio y fue seguido por países como Inglaterra o EE. UU. Sin embargo, resultaban costosos y extremadamente lentos al no disponer de un modelo animal donde probar los diferentes compuestos. Fue después de la Segunda Guerra Mundial cuando se descubrió que ciertas especies de *Plasmodium* podían infectar a ratones lo que resultó de inmenso valor. Así en la década de los setenta se habían ensayado más de un millón de compuestos. En esta misma época también se dispusieron de modelos *in vitro* [11].

En el periodo entre las dos Guerras Mundiales resulta interesante el desarrollo de nuevos compuestos. Así, basándose en las observaciones previas realizadas por Paul Ehrlich unos 30 años antes, de que los parásitos de la malaria concentraban el colorante azul de metileno, sugirió la idea a científicos alemanes de que el parásito de la malaria tenía receptores celulares específicos. Ello dio la idea del diseño de compuestos que anularan dichos receptores. De esta forma, a partir de la quinina, en 1925, se sintetiza la **Plasmoquina** una 8-aminoquinolina y la **Atebrina** menos tóxica y de efecto más duradero, por lo que este fármaco fue el de elección frente a la malaria durante la Segunda Guerra Mundial (Figura 11).

Figura 11. Cartel en un campamento del ejército de los EE. UU. en el Pacífico durante la Segunda Guerra Mundial. Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia CC BY-NC-ND

La Plasmoquina también tenía sus ventajas ya que además de eliminar al parásito de la sangre evitaba las recaídas y eliminaba las formas sexuadas del mismo, lo que bloqueaba la transmisión. Ello le hacía tener buenas propiedades como profiláctico [25].

Derivados de las 4-aminoquinolinas fueron la **Cloroquina** (Resoquina para los alemanes) y la **Sontoquina** ambas desarrolladas por los alemanes. La primera fue rápidamente desechada por los efectos tóxicos que producía en unos pocos ensayos clínicos realizados y por ello se sintetizó la Sontoquina que mostró un elevado valor curativo y tolerabilidad en el hombre, tanto que los americanos comenzaron a sintetizarlas [25].

Inglaterra también tuvo sus problemas de abastecimiento de quinina después de la Primera Guerra Mundial, pero a pesar del desarrollo de compuestos por parte de Alemania mostraron poco interés. No obstante, en el año 1939 comienzan a fabricar Atebrina y Plasmoquina iniciando 4 años más tarde un programa para el desarrollo de nuevos compuestos.

Partiendo de la observación de que las pirimidinas eran esenciales para el metabolismo del parásito, en 1943 se sintetiza una nueva droga, el **Proguanil** un

inhibidor de la dihidrofolato reductasa que mostró ser un potente profiláctico. Sin embargo, había que tomarla diariamente lo que hizo que, en 1950 norteamericanos y británicos, trabajando juntos, sintetizaran la **Pirimetamina,** de muy buena eficacia profiláctica, pero que al mantenerse mayor tiempo en el organismo no era necesario tomarla diariamente. Bastaba una toma semanal. No obstante, se observó rápidamente resistencia a este fármaco, así como resistencia cruzada con el Proguanil [25].

Para frenar esta resistencia cruzada durante la década de los 50 y 60 se empieza a utilizar la **Pirimetamina combinada con Sulfonamidas** de larga duración y con sulfonas. Se había visto que estos antibióticos tenían efectos antimaláricos y además al actuar sobre el ácido fólico del parásito potenciaban la acción de la pirimetamina. Ello hizo pensar que además de ser eficaz como antimalárico evitaría el desarrollo de resistencias. A partir de aquí se registraron diferentes combinaciones como Fansidar® (Sulfadoxina+pirimetamina), Metakelfin® (pirimetamina+sulfalene) o Maloprim® (Pirimetamina+dapsona). Pero, aunque se utilizaron como profilácticos su uso se interrumpió al aparecer reacciones adversas a las sulfamidas [25].

Después de la Segunda Guerra Mundial, EE. UU. junto con organizaciones gubernamentales que incluía instituciones militares, académicas e industria, sintetizan tres compuestos importantes: **Cloroquina**, ya descubierta por los alemanes en 1934, la **Amodoquina** y la **Primaquina**. Contrariamente a lo que se observó en Alemania en los escasos estudios clínicos realizados, la cloroquina resultó ser el medicamento antimalárico eficaz y más utilizado en todos los países maláricos. Ahora bien, las resistencias que se comienzan a detectar en la década de los 60-70 como Brasil, Malasia y otros países del sudeste asiático y particularmente, de las tropas norteamericanas en Vietnam del Sur ha hecho que hoy la malaria por *P. falciparum* resistente a la cloroquina se haya extendido por todo el mundo haciendo a la cloroquina ineficaz excepto para prevenir y tratar la malaria por *P. vivax* donde el parásito es todavía susceptible. A pesar de esto, este fármaco ha regresado de su anonimato y ha vuelto a hacerse famoso durante la pandemia por la COVID-19 al observarse sus propiedades anti-SARs-CoV-2 *in vitro* y las observaciones clínicas, aunque sus beneficios reales están todavía por determinar [27].

La amodioquina fue retirada como profiláctico por problemas adversos y finalmente la primaquina es todavía el fármaco de elección para tratar y prevenir recaídas por *P. vivax* y *P. ovale* [25].

Ante esta situación y con el crecimiento de resistencias a los diferentes fármacos estaba claro que se necesitaba una nueva alternativa y parecía que esta iba a

ser la **Mefloquina**. A mediados de la década de los 60 se sintetiza un quinolometanol relacionado con la quinina, la Mefloquina pero, debido a su producción costosa, su desarrollo se realiza a partir de la década de los 70 por el Programa Especial para Investigación y Adiestramiento en Enfermedades Tropicales de la OMS, el instituto *Walter Reed* de EEUU (Instituto de Investigación Médica de la Marina) y la empresa farmacéutica Hoffman-la Roche. Se trata de un fármaco que puede curar la malaria por *P. falciparum* resistente a cloroquina, amodioquina y sulfadiazina/pirimetamina, sin embargo, por problemas con su seguridad (se le relaciona con su capacidad de producir efectos neuro-psiquiátricos) se suspende su uso en 1990. Ahora se utiliza en combinación con derivados de la artemisinina en áreas de baja transmisión y es eficaz en la prevención de malaria en viajeros a países donde no haya resistencias a la mefloquina [25].

Fármaco	Sinónimo	Laboratorio	Año
Plasmoquina	Pamaquina	Bayer	1925
Atebrina	Mepacrina	Bayer	1932
Cloroquina	Resoquina	Bayer	1934
Sontoquina	Nivaquina	Bayer	1936
Proguanil	Paludrina	ICI	1944
Pirimetamina	Darapin	Burroughs-Wellcome	1950
Amodiaquina	Camoquina	Sterling Winthrop	1952
Primaquina		Sterling Winthrop	1955
Mefloquina	Larium, Mephaquina	Hoffman La Roche	1960
**Atovaquone*		Burroughs-Wellcome	1980

*Se utiliza en combinación con proguanil cómo profiláctico [25].

Tabla 2. Cronología del descubrimiento de drogas antimaláricas derivadas de la Quinina. Tomado de [25]

La Artemisinina

Obtenida de la planta *Artemisia annua* conocida bajo el nombre de Qing Hao en la medicina tradicional China desde hace unos 2.000 años. Su disponibilidad ya aparece en textos chinos en el 168 a. C. en libros como *Recetas para 52 clases*

de enfermedades siendo el primer uso como antimalárico en el 340 d.C, incluido en el manual *Manual de prescripciones para Tratamientos de Emergencia* y en *Compendio de materia Médica,* publicado en 1596 donde figura como remedio para los escalofríos y fiebres maláricas [11].

Por iniciativa del gobierno de China y, con el objetivo de iniciar una búsqueda intensiva de nuevos compuestos de actividad antimalárica incluyendo los remedios tradicionales, a finales de la década de los 60 fue redescubierta la *A. annua* cuyo principio activo o artemisinina se aísla en 1971 probándose su actividad en más de 6.000 pacientes. Sin embargo, los occidentales no conocieron estos estudios hasta 1989 como consecuencia de unas visitas de la OMS a China y no se comercializaron en occidente hasta 1997 [25].

Los beneficios que aportan todos los derivados de la artemisinina son los siguientes [25]:

- Actúan rápidamente reduciendo el número de parásitos y consecuente desaparición de los síntomas.
- Pocas reacciones adversas.
- Eficaces contra *P. falciparum* multi-resistente.
- Pueden reducir la transmisión.

Con el fin de retrasar la aparición de resistencias se aconseja su uso en combinación con otras drogas. Así, la artemisinina y sus derivados han contribuido enormemente a disminuir las muertes por malaria durante las últimas décadas. Ahora bien, en diferentes estudios ya se recogen resistencias a estos fármacos siendo su incremento alarmante [28].

Está claro que el problema del tratamiento de esta enfermedad no ha terminado y se hace necesario seguir con la búsqueda de nuevos fármacos.

Cuando se habla de la Artemisinina no podemos olvidarnos del **Premio Nobel** concedido recientemente, en el año 2015 a Tu Youyou, científica china, médica y química farmacéutica en reconocimiento a su descubrimiento sobre la eficacia de este principio activo en el tratamiento de la malaria. Es conocida como la «profesora de los tres noes» NO poseer título de postgrado, No haber trabajado fuera de su país y NO pertenece a ninguna academia china.

Un aspecto curioso es que el nombre que escogieron sus padres proviene de un proverbio chino: «Bala el ciervo, pastando la artemisa de los campos» [3].

5.2. Estableciendo Alianzas. La malarioterapia

La malarioterapia fue un tipo de terapia utilizada en el caso de sífilis en su último estadio o «Sífilis parenquimatosa cerebral» y se basa en la «Piroterapia» o inducción de fiebre en los pacientes como tratamiento. Lo que no deja de ser un proceso que se encontraría en los límites del comportamiento ético. La aparente buena evolución de los pacientes tratados de esta manera hizo que su principal descubridor Wagner von Juaregg (1857-1940) catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Viena, fuera distinguido con el **Premio Nobel** de Medicina en 1927. Fue un tratamiento que se propagó rápidamente por toda Europa y por América [29].

A pesar de la concesión del Premio Nobel a Wagner von Juaregg por sus aportaciones, ya existían precedentes en la historia casi desde los tiempos de Hipócrates o Galeno, en cuyos escritos se hace referencia al efecto de la fiebre sobre las enfermedades mentales o incluso observaciones como la cura de la melancolía en un paciente tras haber pasado el paludismo [29] [30].

Wagner von Juaregg buscó la enfermedad infecciosa que fuera capaz de inducir una fiebre muy alta en los enfermos psiquiátricos especialmente de enfermos con neurosífilis, hizo diferentes ensayos con la tuberculina, vacuna estafilocócica hasta que finalmente se decide por la inoculación del parásito *P. vivax*. A partir de una observación en la cual los pacientes sifilíticos con parálisis general progresiva mejoraban tras cursar cuadros febriles, decidió inducir experimentalmente episodios de esta naturaleza. La malaria producida por *P.vivax* era una malaria benigna pero los intensos accesos febriles que sufrían los enfermos resultaban extenuantes. Los datos recopilados durante los años siguientes mostraron que alrededor del 30% de estos pacientes fallecían como consecuencia de este tratamiento, por lo que además de la inducción de la malaria esta iba acompañada de dosis de quinina y así se aplicó de forma *standard*. Este tipo de terapia quedó en desuso con la llegada de la penicilina en 1943 [29].

Por otra parte, aunque parezca que este tipo de prácticas ya no se utilizan, la malarioterapia se propuso en el tratamiento para los enfermos de VIH/SIDA en el año 1997 por H.J. Heimlich que seguramente recordarán por la maniobra de Heimlich para desobstruir el conducto respiratorio y que tantas vidas ha salvado [31].

5.3. Erradicación Global de la Malaria

Con anterioridad a los descubrimientos cruciales de finales del S. XIX ya se conocían muchos aspectos de esta enfermedad: como su tratamiento o partiendo de la base de que la malaria era considerada en esta época como una enfermedad

telúrica o miasmática durante mucho tiempo, uno de los métodos realizados para su control fue el drenaje de las zonas pantanosas. Remedio que ya apuntaban los antiguos como Hipócrates 460-377 a. C. quien describía que esta enfermedad se adquiría a través de la ingestión de aguas putrefactas o Plinio el viejo (23-29) quien ya recomienda el drenaje de esas zonas o el médico árabe Avenzoar (1073-1162) quien asocia la enfermedad a un aire insano y a un agua putrefacta.

Una vez descubiertos los mecanismos de transmisión a principios del siglo xx, los esfuerzos mundiales, liderados inicialmente por Italia se centran en el desarrollo de estrategias de lucha para su eliminación en las áreas endémicas. Para ello se fijaron diferentes objetivos. Por un lado, se dio prioridad al tratamiento de los enfermos a través de una red de dispensarios públicos en los que se pretendía también mejorar el acceso al diagnóstico. Por otro, se desarrollaron programas de subvención y control de los mercados nacionales de quinina, para la administración de esta de forma regular a grupos de alto riesgo.

Unido a ello, se implementaron otras tres estrategias más [11]:

- Eliminar al mosquito transmisor mediante luchas antilarvales con aceites minerales, con «Verde París» o con peces larvívoros.
- Evitar el contacto entre el hombre y el mosquito mediante información y educación de la población en todo lo relacionado al uso de mosquiteras.
- Planificación y desarrollo de obras hidráulicas de drenaje para el saneamiento de los lugares de cría de las larvas del mosquito.

En esta época colonial era muy importante la protección de sus asentamientos, los ejércitos operativos en las zonas maláricas o las grandes obras como la Construcción del Canal de Panamá, potenciándose en este caso el uso de quimioprofilácticos y mosquiteras en los campamentos.

A principios de siglo xx y después de la Gran Guerra (Primera Guerra Mundial 1914-1918) se crea la Sociedad de Naciones en 1919 que persigue una doble finalidad.

> Por un lado se esfuerza en garantizar la paz y la seguridad de las –16– Naciones, es decir, procura evitar la repetición de las guerras basando para ello las relaciones internacionales en la justicia y el honor. Por otro lado, intenta desarrollar en la esfera material y espiritual la cooperación entre las naciones, haciendo que la vida de los pueblos sea más fácil, más feliz y más noble [32].

De esta manera bajo sus auspicios y como consecuencia de las grandes epidemias de malaria en los años 1921 y 1922, se crea la Comisión del Paludismo que junto con la fundación Rockefeller se encarga de estudiar la situación de esta enfermedad en las distintas partes del mundo, y de recomendar, en la medida de lo posible, los métodos susceptibles para poner un límite a este mal [11].

En el libro que se edita en el año 1930 sobre «La Sociedad de Naciones» se especifica todo el trabajo que debe realizar esta comisión:

> La Comisión del Paludismo se compone de especialistas pertenecientes a distintos países, los cuales han efectuado una serie de viajes de estudio a raíz de las invitaciones recibidas de distintos Gobiernos: Palestina, España, Estados Unidos, Yugoeslavia, Italia, Bulgaria, Grecia y Unión de las Repúblicas Socialistas Soviéticas. Ha estudiado las condiciones en que se desarrolla el paludismo, los hábitos de los habitantes, la vida de los mosquitos que propagan la infección, así como los diversos métodos empleados para luchar contra esta plaga. Después de confrontar sus conclusiones ha formulado un informe definitivo el cual ha sido sometido al Comité de Higiene y publicado con la aprobación del Consejo. Este informe se halla actualmente en manos de todas las autoridades sanitarias del mundo entero [32].

Una de sus preocupaciones fue conseguir estabilizar el precio de la quina, conseguir la plantación de nuevos quinares y establecer un foro internacional de control del comercio. Pero tristemente ello solo se consiguió de forma parcial [11].

Además, durante estos años surgen otras organizaciones preocupadas por el control de esta enfermedad como la Organización Panamericana de la Salud, que desde 1907, celebraba conferencias y publica informes sobre la malaria.

Pero parece que, en la lucha antimalárica, basado en el control de vectores existió un antes y un después del uso del DDT. El Difenil-Dicloro-Etano se sintetiza en el año 1936 aunque sus propiedades insecticidas no se descubren hasta tres años más tarde (1939) considerándose el insecticida ideal durante la primera década de los años 40. Se utilizó para la eliminación de grandes variedades de insectos rociándolos desde los aviones, espolvoreando sobre la ropa o en el interior de las viviendas [11].

Los éxitos obtenidos con el DDT (aunque alguno de sus usos debe eliminarse al observarse cambios ecológicos) y otros insecticidas de acción residual revoluciona el control de la malaria que tiene su gran auge después de la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) y tras la creación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 que se integra dentro de Naciones Unidas. Incluyó, entre sus objetivos prioritarios, la detección, control y erradicación de la malaria. Así se promovió la colaboración y participación de las autoridades de muchos países, así como fondos para financiar los programas antimaláricos que proponía la OMS [11]. Este éxito hace que en el año 1948 le sea concedido el **Premio Nobel** de Fisiología o Medicina al descubridor del DDT Paul Müller.

Estos programas tienen mucho éxito durante los primeros años. Tienen éxito las medidas que se aplican como el drenaje de marismas y pozos, la importación del

pez *Gambusia* que se alimenta de las larvas de los mosquitos, la utilización de venenos como el vertido de petróleo, uso del DDT o la utilización del Verde París (con arsénico), todo ello para evitar el desarrollo de las larvas del mosquito. Se realizan estudios sobre la extensión de la malaria y el tratamiento a los enfermos, sobre la mejora de las prácticas agrícolas y la construcción de casas, así como la consecución de fondos para investigación [17].

La educación de la población fue fundamental en estos programas y cada país utiliza sus propios medios así, EEUU utiliza el mayor «influencer» que tiene en aquellos momentos que son los dibujos conocidos por todos de Walt Disney. Así que edita diferentes películas en las que se tratan los medios para combatir y prevenir esta enfermedad. https://www.youtube.com/watch?v=gc4a8bZxCBA.

Durante estos tiempos el objetivo de la OMS era el control de la enfermedad, pero el éxito que se está produciendo con las diferentes campañas hace que en el año 1955 este organismo se plantee la erradicación de esta enfermedad. Para ello además de seguir utilizando el DDT se plantea la necesidad de la implicación directa de los diferentes organismos en los países endémicos. Este planteamiento tiene unas raíces económicas y de salud ya que los gastos para el control de la enfermedad eran mayores que los necesarios para erradicarla además los programas de control requerían muchos años y ello favorecía la aparición de resistencias en los mosquitos. De hecho, definen el término de erradicación como:

> el final de la transmisión de la malaria y la desaparición de enfermos infectados por medio de una campaña limitada en el tiempo y practicada con un grado de perfección tal que, cuando termine, no haya transmisión ni reaparición de la enfermedad [21].

Para mediados de los sesenta, la malaria estaba erradicada en Europa, en la mayor parte del área asiática de la URSS, varios países del Cercano Oriente, Estados Unidos, casi todo el Caribe, grandes zonas del norte y el sur de Sudamérica, Australia, Japón, Singapur, Corea y Taiwán. La enfermedad había desaparecido en el 80% de las áreas geográficas en que había sido endémica. Pero en África, al sur del Sáhara, los programas antimaláricos no habían funcionado. Era difícil organizarlos con eficacia. Además, empezaban a aparecer las resistencias al DDT [17].

Pero la historia de esta enfermedad muestra altos y bajos y después del acuerdo de erradicar la enfermedad, en 1967 los resultados obtenidos muestran que esta estrategia va a ser un fenómeno mucho más lento de lo previsto y, aunque se mantiene la erradicación, se plantea el control de la malaria como una etapa intermedia, válida y necesaria. En este sentido se realiza un estudio en cuales zonas es más factible la erradicación y en aquellos países que no es posible se vuelve a considerar de nuevo programas de control. El control se basa en el uso de

fármacos, control de los mosquitos y la protección de la población a la picadura de los insectos [17] .

Sin embargo, unido a lo anterior a finales de los sesenta comienza a aparecer resistencias en los tratamientos sobre todo a la cloroquina y para *P. falciparum*, la especie más letal.

Los éxitos obtenidos en la década de los sesenta hacen que se descuiden los programas de erradicación lo que produjo un aumento de enfermos y fallecimientos hasta la década de los 90. Importante destacar el aumento de la resistencia a uno o más insecticidas y la resistencia a los fármacos que había sido detectado en hasta 36 países de Asia, norte de Sudamérica y África Tropical, por lo que a comienzos del Siglo xxi de nuevo es la malaria una prioridad para los programas de salud [17].

El último Informe Mundial sobre Malaria de la OMS corresponde a 19 de noviembre de 2018, en Maputo, Mozambique. En él se describe un total de 219 millones de enfermos de malaria en 2017 y a pesar de los programas, no hay cambios significativos en el periodo 2015-2017. El 92% de los enfermos se encuentran en África siendo *P. falciparum* el parásito responsable del 99,7% de los casos en África. Además, tristemente es en 10 de los 11 países de África donde se encuentran las mayores tasas de infección posiblemente debido a la aparición de más resistencias del parásito a los fármacos y de los mosquitos a los insecticidas (Fig 12) [20].

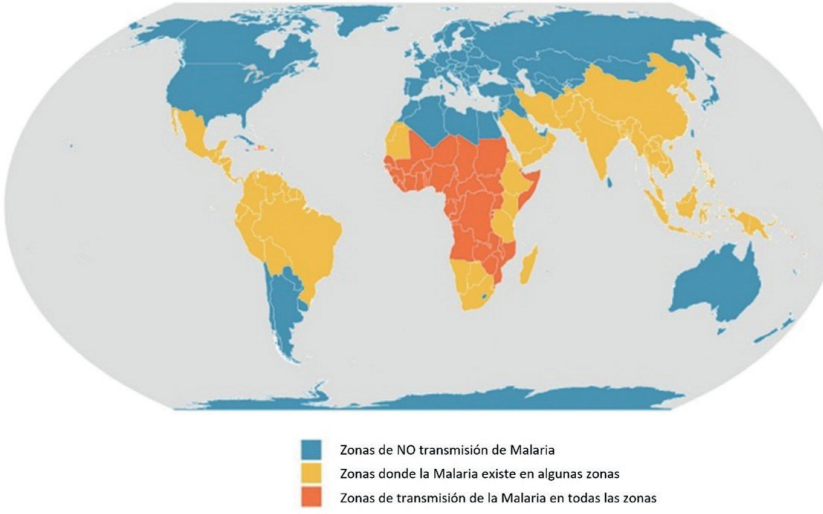

Figura 12. Mapa de la distribución Global de la Malaria año 2020. Tomado de https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html con modificaciones [33]

Ello ha llevado de nuevo a replantearse si el control como programa indefinido, es sostenible. En un estudio realizado recientemente (2017) se indica que no parece adecuado ya que el mantenimiento de la financiación de programas de control sin fecha definida para su erradicación final es muy difícil. Si a ello se suma la ausencia de un presupuesto adecuado favorecería el resurgimiento de la malaria. Además, ello requiere una inversión constante de fondos en investigación y desarrollo, en una situación en la que el parásito y el mosquito evolucionan constantemente [34].

La realidad es que la situación parece descorazonadora ya que, aunque los países que han conseguido erradicar la malaria son capaces de mantenerse libres de la enfermedad, no hay que descuidar el hecho de la reaparición de esta en poblaciones donde se ha reducido la población de mosquitos o la llamada malaria de aeropuerto, que llega a países que han erradicado la enfermedad desde aquellos donde sigue siendo endémica. Pueden llegar viajeros enfermos, pero, también, mosquitos con el parásito. Destacar el caso descrito en 1984 en una paciente de 76 años que ingresó en un hospital de Madrid con fiebre y síntomas respiratorios y fue tratada de neumonía. Un mes después tuvo una infección bacteriana y le recetaron antibióticos. En un análisis de sangre apareció *P. falciparum* y, fue tratada con cloroquina y quinina, murió pocos días después por complicaciones respiratorias. Esta paciente había visitado a su hija que vivía a menos de seis kilómetros del aeropuerto [17].

5.3.1. La erradicación de la Malaria en España

La malaria ha sido una enfermedad endémica en los países mediterráneos desde la prehistoria hasta la segunda mitad del siglo xx. Se cree que esta enfermedad alcanzó la península ibérica procedente de India en el siglo v a. C. [35]. Sin embargo, los mayores registros y medidas para su control datan del siglo xviii, en el que parece que la enfermedad se encuentra presente en todo el territorio español de forma constante hasta que, en 1835 se reducen de forma considerable, aunque no por su reducido número causó menos estragos. Se describen picos palúdicos en 1721, 1783 y 1802. Se produjeron focos durante la construcción de ferrocarril entre el Escorial y Ávila o en la construcción de un puente sobre el rio Tiétar. Aunque los principales problemas procedían de la guerra colonial de Cuba y Filipinas, el regreso de las tropas contribuyó a un elevado aumento de la mortalidad por esta causa [36].

Las principales áreas perjudicadas fueron: toda la costa levantina, desde Murcia a los Pirineos, y el centro peninsular, destacando aquí las comarcas naturales de La Alcarria y el Campo de Calatrava [36].

Las principales causas del desarrollo de esta enfermedad recogidas en un período entre el siglo XVIII y XIX fueron las siguientes [36]:

- el cultivo del arroz, cuya producción provocó los brotes que se registraron en la Región de Murcia, Comunidad Valenciana y Cataluña.
- las aguas estancadas procedentes de fuentes y manantiales, las cuales, al no tener salida o curso suficiente, favorecían la aparición de estanques, lugar ideal para la supervivencia de las larvas del mosquito transmisor.
- la proximidad a un río, arroyo o a un curso fluvial de caudal esporádico. Así, durante el siglo XVIII se describen casos en Sevilla, ciudad ubicada a orillas del Guadalquivir, o en poblaciones próximas al Ebro, como son Tudela o Mendavia, o al río Arga, o Pamplona o Aranjuez con el Tajo.
- la existencia en las proximidades de las poblaciones zonas deprimidas cubiertas por el agua también se considera otra de las causas (balsas, marjales, albuferas, estanques o pantanos), caso de la Albufera de Valencia, La Albufereta de Alicante o El Almarjal de Cartagena.
- Las deficientes condiciones higiénico-sanitarias en las que se encontraban diferentes pueblos rodeados de charcas cenagosas y abundante estiércol.
- episodios de lluvias intensas o continuadas que provocaban el encharcamiento de zonas que rara vez eran ocupadas por el agua también se describen como causas de la enfermedad.
- La pobreza que influía directamente sobre la enfermedad.

Fue en el año 1889 cuando Ian McDonald un médico británico pionero en el estudio del mosquito *Anofeles* de la península y en la aplicación de recursos profilácticos especialmente en la región de Huelva, mientras servía como médico en la compañía minera de Rio Tinto, inicia los primeros estudios de la malaria en nuestro país, concretamente en las Minas de Rio Tinto. Estos trabajos fueron seguidos por los de Francisco Huertas y Antonio Mendoza en la provincia de Cáceres y Gustavo Pittaluga un médico discípulo de Giovanni Battista Grassi, recién asentado en España. Lideró los estudios de la malaria en la región de Levante y elaboró, en 1903, el primer mapa de la distribución de esta enfermedad en España. También relaciona su prevalencia con condiciones sanitarias desfavorables, alta densidad de población, encharcamientos locales y altas temperaturas siendo nombrado presidente de la «Comisión para el saneamiento de las Comarcas palúdicas» en 1920. No podemos dejar de mencionar en este recorrido histórico

a Juan Gil Collado (1901-1986) «Don Juan» para todos los que tuvimos la suerte de conocerle y asistir a sus clases, eminente entomólogo que formó parte de la Comisión Central Antipalúdica y cuya misión fue conocer la biología de estos mosquitos [11].

Como colofón de todo ello se crea, en 1924 en España, el Instituto Antipalúdico de Navalmoral de la Mata centro de referencia internacional en la lucha antipalúdica [11].

La lucha antipalúdica se erigió tomando como foco los dispensarios, donde se combinaba el consultorio médico y el laboratorio. En ellos se realizaba el diagnóstico y tratamiento. Este se basaba inicialmente en las sales de quinina, aunque a medida que comienzan a observarse sus deficiencias en la cuarta década del siglo xx se introduce el tratamiento con Plasmoquina y Atebrina. Estos fármacos fueron probados en dispensarios españoles, pero de fabricación alemana. Se estudiaba igualmente la epidemiología local y se desarrollaban campañas sanitarias [35].

Si tienen la ocasión no dejen de visitar el «Centro de interpretación del paludismo El Robledo» en Losar de la Vera donde se puede descubrir la historia de la erradicación en nuestro país y el importante papel que desempeñaron la Comarca de la Vera y Campo Arañuelo desde los inicios de la campaña antipalúdica.

La lucha antipalúdica española siguió los modelos de la Sociedad de Naciones consistente en:

- el acceso generalizado al tratamiento antimalárico.
- medidas biológicas como la introducción del pez dulceacuícola «*Gambusia*» o pez mosquito voraz devorador de larvas.
- o el uso de insecticidas como piretrinas extraídas de la planta *Chrysantemum* o *Pyrethrum cinerariaefolium* o el Hexaclociclohexano (HCH) introducido en España como 666 y el Dicrorofenil Tricloro Etano o DDT que vivió su edad de oro entre 1945-1950 y que fue utilizado para impregnar paredes y objetos de una a tres veces año. Aunque ello se fue reduciendo a medida que desaparecían los casos de paludismo.

La dificultad de financiar desinsectaciones masivas en España (los Ayuntamientos no podían hacerlo sin repartir, a su vez, la carga entre sus vecinos) condujo a intentar responsabilizar a la población de esta tarea, en una especie de «nueva policía doméstica». Ya que «la profilaxis del paludismo, como cualquier otra campaña higiénica, sólo triunfa en la medida en que la población acepte su disciplina» [35].

Es importante destacar dos momentos de repunte de la enfermedad entre los años 1904 y1906 y 1914-1918 pero es una vez finalizada la Guerra Civil cuando

España sufre uno de sus mayores repuntes fruto de las grandes alteraciones del medio, los desplazamientos de población, la escasez y carestía de alimentos y medicamentos, además de otros problemas sanitarios, de tal manera que la incidencia de la malaria en España en 1940 era equiparable a la vivida a principios de siglo.

Es por ello por lo que en 1943 fue preciso reestablecer la red de dispensarios con el objetivo de reorganizar la lucha antipalúdica y después de la entrada de España en la OMS en 1959 cuando tras la firma de «Plan de Operaciones para la Erradicación del paludismo en España» (consistente en una vigilancia epidemiológica activa), nuestro país consigue finalmente la Certificación de Erradicación en 1965 [35].

Sin embargo, la vigilancia es fundamental y ha permitido detectar, en los años posteriores a la erradicación, casos esporádicos de transmisión. Entre ellos se destacan casos de adquisición en el ámbito hospitalario en pacientes que durante su hospitalización coincidieron con personas con paludismo, casos de malaria de aeropuerto y casos de transmisión autóctona como los descritos en los años 2010 y 2014 ambos en personas sin antecedentes de viajes. En uno de ellos se encontró una población de mosquitos infectados en los alrededores de la residencia de ese paciente, aunque se desconoce cómo pudieron infectarse esos mosquitos. En el otro caso sin embargo no se pudo encontrar mosquitos infectados, pero sí se pudo localizar, en una zona frecuentada por el paciente, otra infectada por el parásito por lo que probablemente ese sería el paciente «cero» y la vía de infección [37].

6. El camino hacia la Gran Victoria: la Vacuna

No cabe duda de que, desde el descubrimiento por Eduard Jenner en 1798 de la vacuna de la viruela, la vacunación ha mostrado ser la mejor estrategia costo-efecto para la prevención de enfermedades. En el caso que nos ocupa, a pesar de que los esfuerzos realizados para el control o erradicación de la malaria han sido muchos y los resultados en algunos aspectos alentadores, el hecho de que casi la mitad de la población esté en riego de contraer la enfermedad y que sean los niños y las gestantes los principales afectados en las zonas en las que todavía es endémica ha generado que una de las prioridades en la salud pública global sea el desarrollo de una vacuna.

Que la malaria tiene un efecto inmuno-protector es algo claramente establecido. Ya Robert Koch (1843-1910) observó cómo las personas que vivían en las áreas endémicas o morían de esta enfermedad o su incidencia disminuía con la edad

lo que claramente indica el desarrollo de una inmunidad natural. Más tarde Clack (1915) y Blacklock y Gordon (1925) observan la ausencia de enfermedad en niños que nacían con una placenta altamente parasitada en sus madres. Además, en los años en los que se utiliza la malaroterapia para el tratamiento de la neurosífilis se observó que con la exposición permanente a este parásito se generaba cierta inmunidad [38] o los estudios realizados posteriormente por Ian McGregor en 1964 quien inyecta anticuerpos procedentes de individuos inmunizados a niños y adultos no protegidos observando la disminución en el número de parásitos [38].

Sin embargo, el punto de inflexión en el desarrollo de las vacunas se lo debemos a Ruth Nussenzweig (1928-2018), la primera mujer en dirigir un departamento en la Escuela de Medicina de Nueva York y cuyas aportaciones fueron fundamentales en el desarrollo de vacunas contra la malaria al descubrir una forma de inmunizar a ratones con esporozoitos debilitados utilizando la radiación [17].

Sobre la base de estos estudios, un grupo de investigadores estadounidenses demostraran, en la década de los 70, que voluntarios humanos expuestos a cientos de picaduras irradiadas desarrollaban inmunidad y estaban protegidos frente a la malaria. El problema es que la inmunización solo duró tres meses para *P. falciparum* y seis meses en el caso de las infecciones por *P. vivax* [17].

Pero el trabajo de esta investigadora va más allá y describe una proteína importante implicada en la inmunidad que denominó proteína del circumesporozoito o proteína que envuelve al esporozoito (CSP). Se ensayaron muchos prototipos, pero desafortunadamente sin éxito hasta que en 1997 José Stoute y sus colaboradores confirman la eficacia parcial de una vacuna basada en esta característica en un grupo reducido de voluntarios expuestos artificialmente a la malaria por *P. falciparum* [39].

Recordar el caso de la vacuna SPf66 desarrollada por Manuel Patarroyo que utiliza una proteína de pequeño tamaño sintética similar a las que recubren el parásito. Esta vacuna generó muchas expectativas por los resultados iniciales obtenidos que no pudieron ser replicados en otros países como en Sudamérica y África. Tuvo una eficacia del 26% en Sudamérica y prácticamente nula en los ensayos africanos, el principal grupo diana al que se pretendía llegar [17].

Pero la gran victoria en esta contienda llega con la vacuna desarrollada por una alianza entre PATH *Malaria Vaccine Initiative* (Fundación Gates), de los laboratorios de una compañía farmacéutica GSK y el *Walter Reed Army Institute of Research* en colaboración con el Centro de Investigación en Salud de Manhica, en Mozambique del cual es su creador y director Pedro Alonso, actualmente director del Programa Global contra la malaria, con la vacuna denominada RTS, S ASO2D [40].

Esta vacuna tiene actividad pre-eritrocítica y está formada por copias múltiples de un fragmento de una proteína del esporozoito del parásito fusionadas con proteínas del virus de la hepatitis B y un coadyuvante [40].

Entre los años 2001 y 2007 se desarrollan los primeros estudios en niños. Ya en una primera prueba se redujo las nuevas infecciones en un 45%, las formas leves de malaria en un 30% y las más severas en un 58% además se demuestra también una eficacia prolongada. Con una eficacia global del 30%. Está dirigida contra la especie *P. falciparum*, la más extendida y letal de las especies del parásito de la malaria. Utiliza, para activar el sistema inmune, dos proteínas de la superficie del parásito llamadas RTS y S, y de ahí el nombre de la vacuna [11].

Desde 2010, lleva el nombre comercial de Mosquirix y está desarrollada con financiación de la empresa farmacéutica GlaxoSmithKline, de la Fundación Bill y Melinda Gates y WRAIR de EE. UU. (*Walter Reed Army Institute of Research*). Recibió la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento el 24 de julio de 2015 indicando que los beneficios de la vacuna para prevenir la malaria superan a los riesgos [40].

En el año 2019 tras la recomendación de expertos de la OMS se inicia un programa piloto masivo en niños en 3 países donde la malaria es altamente endémica como es el caso de Ghana, Kenia y Malawi, en el que se vacunan un total de 800.000 niños [20].

Los resultados obtenidos en dicho estudio piloto consiguen la noticia más esperada: la OMS finalmente aprueba la primera vacuna contra la malaria, el 6 de octubre del 2021. Indicando su uso para prevenir el paludismo por *P. falciparum* a los niños de regiones donde la transmisión sea de moderada a alta, según defina la propia OMS en pauta de 4 dosis a los niños a partir de los 5 meses de edad [18]. En palabras de Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS:

> Nos encontramos ante un momento histórico. La tan esperada vacuna antipalúdica infantil representa un gran salto adelante para la ciencia, la salud de los niños y la lucha contra esta enfermedad. Al añadirla a las herramientas ya disponibles para prevenir el paludismo, podremos salvar la vida de decenas de miles de niños cada año [18].

Sin embargo, esta con toda seguridad no será LA VACUNA, serán necesarias nuevas vacunas en un futuro cercano en las que puedan mejorarse su eficacia. Posiblemente todo lo aprendido con la con la vacuna de la COVID 19 pueda ayudar a su desarrollo.

Existe otra vacuna en ensayos clínicos: la PfSPZ, de la compañía ameriacana Sanaria Inc. Utiliza esporozoitos atenuados de *P. falciparum* para provocar la

inmunidad. Se ha ensayado en 2016 con 33 adultos voluntarios, todos hombres de 18 a 35 años, en la isla de Bioko, en Guinea Ecuatorial. Reciben tres dosis de la vacuna o de un placebo con intervalos de ocho semanas. La aparición de anticuerpos contra *P. falciparum* se detecta en el 70% de los voluntarios. Ahora se está ensayando en 135 voluntarios con edades de 6 meses a 65 años. Es una vacuna segura y bien tolerada, pero el objetivo que buscan los investigadores es conseguir una respuesta inmune más fuerte contra *P. falciparum*, posiblemente utilizando mayores dosis. Esta vacuna ha recibido la aprobación rápida de la FDA [41].

Un enfoque diferente y original es el de Rhoel Dinglasan y col. de la Universidad Johns Hopkins, que lo que pretenden es inmunizar al mosquito, no al hombre. Dinglasan (2013) aisló una enzima que el parásito utiliza para unirse a la pared del tubo digestivo y continuar su desarrollo. En su estudio consiguió una eficacia del 100% para *P. falciparum* y del 98% para *P. vivax*. Este método se encuentra en sus inicios y habrá que esperar futuros resultados. Este grupo ha aislado además un metabolito procedente de líquenes que también bloquea la maduración del parásito en el mosquito [17].

7. ¿Está cerca el final de la Guerra?

Está claro que la evolución histórica de esta enfermedad muestra luces y sombras y el modo de combatirla ha permitido ganar grandes batallas. No olvidemos que estudios relacionados con ella ha dado lugar a 5 Premios Nobel y que existen grandes avances que muestran un camino hacia la esperanza. Ahora bien, todavía queda la batalla final y haciéndome eco de las palabras de Pedro Alonso «es posible que nos encontremos al principio de esa batalla final pero seguramente el camino será largo y serán necesarios esfuerzos, económicos, en investigación y desde luego voluntad social y política para erradicarla. Pero no cabe duda de que contar con esta vacuna es un pequeño milagro para una enfermedad que produjo 409.000 muertes en el año 2019 [40] [42].

Milagro que en este día de la Inmaculada Concepción he tenido el gusto de contarles.

Muchas gracias.

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a la Facultad de Farmacia especialmente a su Decana, la Excma. Sra. Dra. Doña Beatriz de Pascual-Teresa y a todo el Equipo Decanal por el honor de haber podido compartir con todos ustedes esta Lección Magistral.

Mi agradecimiento también a aquellos que me permitieron iniciarme en el campo de la Parasitología y que de alguna manera les debo el estar aquí: al Dr. José Luis Guillén Llera, mi Maestro, a la Dra. Carmen Cuéllar mi gran amiga y compañera y al Dr. A. R. Martínez Fernández por haber permitido que me formara en el laboratorio de Parasitología.

De forma muy especial a la Dra. Carmen del Aguila de la Puente, a la que le debo mucho en todos estos años de andadura juntas de sufrimientos y de alegrías y, como no a mi fantástico grupo de «Sufridores»: el Dr. Fernando Izquierdo, las Dras. Dolores Ollero, Carolina Hurtado, Angela Magnet y Elisabeth Valdivieso que me han ayudado de forma entusiasta en la preparación de este acto.

Al resto del equipo que componemos el área de Parasitología e Inmunología al Dr. Rubén Agudo y la Dra. Lucianna Vaccaro y a nuestros predoctorales Yanira Saez, Fernando Redondo, Sergio Llorens, Carmen Martínez, Ana María Bernárdez y Carla Huarte que con su trabajo refuerzan nuestra ilusión por la labor diaria.

A mis compañeros de la Facultad de Farmacia por sus cariñosas muestras de apoyo.

Finalmente quiero agradecer su apoyo incondicional a mis «Arturos» por su paciencia infinita y al resto de mi familia, especialmente a mi hermana cuya ayuda en la escritura desde la perspectiva de «no experta» ha sido motivadora.

Y, finalmente a los que ya no están.

A todos ellos GRACIAS.

Referencias

[1] MARCOGLIESE, D. (2004). «Parasites: Small Players with crucial roles in the ecologíca Theatre», *EcoHealth* (vol. 1, pp. 151-154).

[2] ROSSATI, A., BARGIACCHI, O., KROUMOVA, V., ZARAMELLA, M., CAPUTO, A., CARAVELLI, P. (2016). «Climate, environment and transmission of malaria», *Le Infezione in Medicina* (vol. 2, pp. 92-104).

[3] FERNÁNDEZ, X. «Instituto de Salud Global Barcelona», 15 11 2017. [En línea]. Available: https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/a-short-hi-story-of-malaria-from-dinosaurs-to-a-simple-bad-air-part-1-/91316/0. [Último acceso: 09 2021].

[4] SHERMAN, I. W. (1998). Malaria. Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection, Washington: American Society for Microbiology.

[5] SPENCER, L. M., GÓMEZ, A., COLLOVINI, E. (2016). «Mecanismos de invasión del esporozoito y merozoito de Plasmodium», *Bionatura* (vol. 1, pp. 89-94).

[6] DORN, A. R., STOFFEL, R., MATILE, H., *et al* (1995). «Malarial haemozoin/beta-haematin supports haem polymerization in the absense of protein», *Nature* (vol. 374, pp. 269-271).

[7] Control for Disease Center, «DPDx. Laboratory Identification of Parasites of Public Helath Concern,» 6 10 2021. [En línea]. Available: https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html

[8] POINAR, G. (2016). «About the protozoa Progenitors, Geographic Provinces, and Early Hosts of malarial organisms» (vol. 62, pp. 22-25).

[9] MILLER, Rl., IKRAM, S., ARMELAGOS, G. J. *et al.* (1994). «Diagnosis of Plasmodium falciparum infections in mummies using the rapid manual ParaSightTM-Ftest» (vol. 88, n.º 31-32).

[10] PIPERAKI, E. T., DAIKOS, G. L. (2016). «Malaria in Europe:emerging threat or minor nuisance?», *Clin Microbiol Infect* (vol. 22).

[11] NÁJERA, J. A., GONZÁLEZ, A., BARATAS, A. (2009). Malaria. Guía Didáctica. Biblioteca Nacional de España.

[12] HAWASS, Z., GAD, Y. Z., ISMAIL, S. *et al.* (2010). «Ancestry and Pathology in King Tutankhamun's Family», *JAMA* (vol. 303, pp. 638-647).

[13] CHUNG, A. M. (2005). «The Journal of Alexander The Great», *Ancient History Bulletin* (Vols. %1 de %23-4, pp. 155-175).

[14] DE ZULUETA, J. (2007). «The cause of death of Emperator Charles V», *Parassitologia* (vol. 49, pp. 107-9).

[15] FAURE, E. (2017). «The death of Alaric I (C. 370-410AD), the vanquisher of Rome.», *Eur J Intern Med* (vol. 37, pp. e14-e15).

[16] MARCINIAK, S., PROWSE, T. L., HERRING, D. A. *et al.* (2016). «Plasmodium falciparum malaria in 1st-2nd century CE soutern Italy», *Current Biology* (vol. 26, pp. R1205-R1225).

[17] ANGULO, E. «Historias de la Malaria: la Guerra y la historia», 17 05 2020. [En línea]. Available: https://culturacientifica.com/2020/05/17/historias-de-la-malaria-la-guerra-y-la-historia/. [Último acceso: 03 10 2021].

[18] OMS. «La OMS recomienda una innovadora vacuna antipalúdica para los niños en riesgo», 10 6 2021. [En línea]. Available: https://www.who.int/es/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk
[19] OMS. «Paludismo», [En línea]. Available: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria. [Último acceso: 1 10 2021].
[20] OMS. (2018). «Informe mundial sobre el paludismo», Maputo. Mozambique.
[21] OMS. (1958). «Actas Oficiales de la OMS n.º 90». Ginebra.
[22] COX F. EG. (2010). «History of the discovery of the malaria parasites and their vectors», *Parasites and Vectors* (vol. 3, pp. 1-9).
[23] HEMPELMAN, E., KRAFTS, K. (2013). «Bad air, amulets and mosquitoes: 2,000 years of changing perspectives on malaria», *Malaria Journal* (vol. 12, pp. 1-14).
[24] ACHAN, J., TALISUMA, A. O., ERHART, A. *et al.* (2011). «Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world:role in the treatment of malaria», *Malaria Journal* (vol. 10, pp. 1-12).
[25] TRIGG, P. I. (2009). «Revisión histórica de la búsqueda de nuevos medicamentos antimaláricos», de *Malaria*. Biblioteca Nacional de España.
[26] GARGANTILLA, P. (2016). *Enfermedades que cambiaron la historia*. Madrid: La Esferera de los libros.
[27] MÉGARBANE, B. (2021). «Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19:between hope and caution», *Clin Toxicol (Phila)* (vol. 59, pp. 70-71).
[28] DOGOVSKI, C., XIE, S. C., BURGIO, G. *et al.* (2015). «Targeting the cell stress response to Plasmodium falciparum to overcome artemisinin resistance», *Plos Biology* (vol. 22, pp. 1-26).
[29] VILLASANTE, O. «El médico interactivo», 19 09 2011. [En línea]. Available: https://elmedicointeractivo.com/malarioterapia-tratamiento-revolucionario-20110919190158029688/. [Último acceso: 8 10 2021].
[30] BOTTASSO, O. (2017). «Malaria para la sífilis: una historia donde la beneficiencia traspasó sus límites», *Rev Med Rosario* (vol. 83, pp. 7-9).
[31] HEIMLICH, H. J., CHEN, X. O., XIAO, B. Q. (1997). *et al.* «Malariotherapy for HIV patients», *Mech Ageing Dev* (Vols. %1 de %21-3, pp. 79-85).
[32] UNA COMISIÓN DE PEDAGOGOS. (1930). *¿Que es la Sociedad de las Naciones?* S. d. l. Naciones, Ed., Ginebra: Segunda Ed.
[33] CENTERS FOR DISEASCONTROL AND PREVENTION. «Where Malaria Occurs», 01 04 2020. [En línea]. Available: https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html. [Último acceso: 26 10 2021].

[34] MOONEN, B., SHIFF, C. (2017). «Should we commit to eradicating malaria worlwide?», *BMJ* (vol. 356, pp. 1-3).

[35] OCAÑA, E. R., BALLESTER, R., PERDIGUERO, E., *et al.* (2003). «La lucha contra el paludismo en España en el contexto internacional», *Enfermedades Emergentes* (vol. 5, pp. 41-52).

[36] CASTEJO, G., DE LA RIVA, J., IBARRA, P., *et al.* (2015). «Paludismo en España en los sigloes XVIII-XIX:Distribución Espacial y erradicación», de *En Análisis espacial y representación gráfica:innovación y aplicación 2ª Ed.* (pp. 69-78). Universidad de Zaragoza.

[37] CENTRO DE INTERPRETACIÓN DEL PALUDISMO. (2021). «Malaria y Enfermedades Emergentes y preemergentes transmitidas por vectores: un reto de salud», Losar de la Vera.

[38] McGREGOR, I. A. (1981). «Immune phenomena in naturally adquired human malaria», de *Meeting on Immunological Methods in Malariology*. Lyon, France.

[39] STOUTE, J. A., SLAQUI, M., HEPPENR, D. G. et al. (1997). «A preliminary evaluation of recombinant circumsporozoite protein vaccine against Plasmosium flaciparum malaria», *The New England Journal of Medicine* (vol. 336, pp. 86-91).

[40] ALONSO, P. L. (2009). «La malaria:retos para la ciencia y la cooperación internacional», de *Malaria*. Biblioteca Nacinal de España.

[41] ISHIZUKA, A. S., LYKE, K. E., DeZURE, A. *et al.* (2016). «Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination», *Nature Medicine* (vol. 22, pp. 614-624).

[42] RAMIREZ DE CASTRO, N. «Pedro Alonso: Contar con una vacuna de la malria es un pequeño milagro», 08 10 2021. [En línea]. Available: https://www.abc.es/sociedad/abci-pedro-alonso-contar-vacuna-malaria-pequeno-milagro-202110072128_noticia.html

[43] BIBLIOTECA NACIONAL DE ESPAÑA. (2009). «Malaria».