

# MEMORIA

2007-2008



CENTRE DE RECERCA EN  
SALUT INTERNACIONAL  
DE BARCELONA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN SALUD INTERNACIONAL  
DE BARCELONA

BARCELONA CENTRE  
FOR INTERNATIONAL  
HEALTH RESEARCH

Diseño gráfico: Xavier Aguiló

Fotografías: archivo CRESIB, Quique Bassat, Kim Manresa y Pau Fabregat

Maquetación: Aguiló Gràfic SL

© CRESIB

Rosselló 132, 4. 08036 Barcelona (Spain)

Tel. +34 932 275 706

Fax +34 932 279 853

info@cresib.cat

www.cresib.cat



# ÍNDICE

## EL CENTRE DE RECERCA EN SALUT INTERNACIONAL DE BARCELONA (CRESIB)

Introducción	10
Prólogo	12
Órganos de Gobierno	14
Informe de Gestión	16
Estadísticas	17
CRESIB en las noticias	18

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

<b>1. Malaria</b>	<b>26</b>
1.1. El Consorcio <i>Plasmodium vivax</i>	27
Descubrimiento de antígenos para el desarrollo de vacunas	
– Papel de las proteínas Vir	28
– Papel del bazo en la expresión de los genes de <i>Plasmodium vivax</i>	29
– Estudios funcionales y estructurales del bazo en malarías no letales y que infectan predominantemente reticulocitos	30
Respuestas inmunes correlacionadas con protección clínica en Papúa Nueva Guinea	31
Caracterización de la malaria grave por <i>Plasmodium vivax</i>	32
– Caracterización clínica de la malaria grave por <i>Plasmodium vivax</i> en Bikaner (India) y Manaus (Brasil)	32
– Estudios moleculares de malaria grave por <i>Plasmodium vivax</i>	33
Descripción de la epidemiología de la malaria en Careiro (Amazonas, Brasil)	34
1.2. SEVMAL: Fenotipos adhesivos de eritrocitos infectados por <i>Plasmodium falciparum</i> y su contribución a la malaria grave en niños	35
1.3. AgeMal: Exposición a <i>Plasmodium falciparum</i> y desarrollo de la inmunidad contra la malaria en niños menores de una año	36
– Ensayo clínico de campo	37
– Respuestas inmunes	37
– Estrés oxidativo	38
– Factores genéticos del huésped	38
1.4. Estudio de marcadores de inmunidad y susceptibilidad a la malaria en individuos expuestos a la infección por <i>Plasmodium falciparum</i>	39
1.5. Programa de inmunopatología de la malaria	40
1.6. Estudios fisiopatológicos de malaria placentaria	41
– EPIC: Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la infección placentaria por malaria y su impacto sobre el desarrollo fetal	41
– PregMal: Caracterización del ligando de <i>P. falciparum</i> implicado en la adhesión a la placenta y su papel en el desarrollo de la inmunidad frente a la malaria durante el embarazo	42
1.7. Consorcio de Malaria en el Embarazo (Malaria in Pregnancy [MiP] Consortium)	44
– MiPPAD: Evaluación de medicamentos antimaláricos alternativos a la sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento preventivo intermitente en el embarazo (IPTp), en el contexto de redes mosquiteras impregnadas con insecticida	45
– PregVax: Infección por <i>Plasmodium vivax</i> en el embarazo	46

–	MiPAnthro: Consorcio de Malaria en el Embarazo. Impacto en salud pública-componente antropológico	47
1.8.	ANEM: Etiología de la anemia en niños en un área rural endémica de malaria en Mozambique	48
1.9.	Consorcio del Tratamiento Preventivo Intermitente en Niños ( <i>Intermittent Preventive Treatment in infants</i> [IPTi] Consortium)	49
–	IPTi Immuno: Impacto del tratamiento preventivo intermitente en niños sobre el desarrollo de la inmunidad natural adquirida en Mozambique	50
–	Aceptabilidad del tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi) para el control de la malaria y la anemia	51
–	Grupo de trabajo de coste-efectividad (CEWT) del IPTi	52
1.10.	TIMNET: Tratamiento preventivo intermitente en el embarazo (IPTp) en el contexto de redes mosquiteras impregnadas de insecticida	53
–	Tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina en mujeres mozambiqueñas embarazadas y su efecto sobre la adquisición de la inmunidad en las madres y sus hijos	54
–	Efecto del tratamiento preventivo intermitente sobre los marcadores moleculares de resistencia a <i>P. falciparum</i> en mujeres embarazadas y niños mozambiqueños	55
–	Timnetvir: Efecto del tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina pirimetamina en mujeres embarazadas VIH-positivas en Mozambique sobre la prevención de la transmisión de madre a hijo del VIH (consultar apartado 2.1)	
1.11.	Vacunas de malaria	56
–	Ensayo clínico de prueba de concepto de fase I/IIb aleatorizado, doble ciego y controlado, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia del candidato a vacuna RTS,S/AS02D de GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals, en recién nacidos que viven en una región endémica de malaria	57
–	Estudio de los marcadores inmunitarios de fase sanguínea asexual asociados con la protección prolongada en niños vacunados con la RTS,S/AS02A	58
–	Estudio piloto de un sistema de vigilancia hospitalaria para la detección de malaria grave y morbilidad grave en niños entre los 2 meses y los 4 años de edad, que facilitará la implementación de un ensayo clínico multicéntrico de fase III de eficacia del candidato a vacuna de la malaria de GSK Biologicals RTS,S/AS01E (PreMal055)	59
–	Comparación de dos métodos para la cuantificación de la densidad de <i>Plasmodium falciparum</i> en sangre periférica humana – Un estudio anclar a PreMal055	60
1.12.	Desarrollo clínico de fármacos antimaláricos	61
–	Evaluación de cuatro combinaciones con artemisina para el tratamiento de la malaria no complicada en niños africanos	61
–	Estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego para el investigador, y de grupos paralelos, para comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de la formulación soluble del Coartem® vs. 6 dosis de Coartem® en comprimidos, en el tratamiento de la malaria por <i>Plasmodium falciparum</i> no complicada en niños	62
1.13.	IRS: Fumigación Intradomiciliaria con insecticidas de depósito ( <i>Indoor Residual Spraying</i> ) en África	63
<b>2.</b>	<b>VIH/SIDA</b>	66
2.1.	Timnetvir: Efecto del tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina pirimetamina en mujeres embarazadas VIH-positivas en Mozambique sobre la prevención de la transmisión de madre a hijo del VIH	67
2.2.	ENIC: Estudio de parámetros inmunológicos e indicadores de salud durante el primer año de vida en niños negativos para el VIH, nacidos de madres VIH-positivas en Manhiça (Mozambique)	68
2.3.	RITA: Evaluación de la reconstitución inmune después del comienzo de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) en Manhiça (Mozambique)	69
2.4.	Afrevacc: Establecimiento de una red de trabajo europea-africana para la preparación de centros en África que desarrollan ensayos clínicos de vacunas en VIH	70
2.5.	MDP: Componente social del programa de desarrollo de microbicidas	71

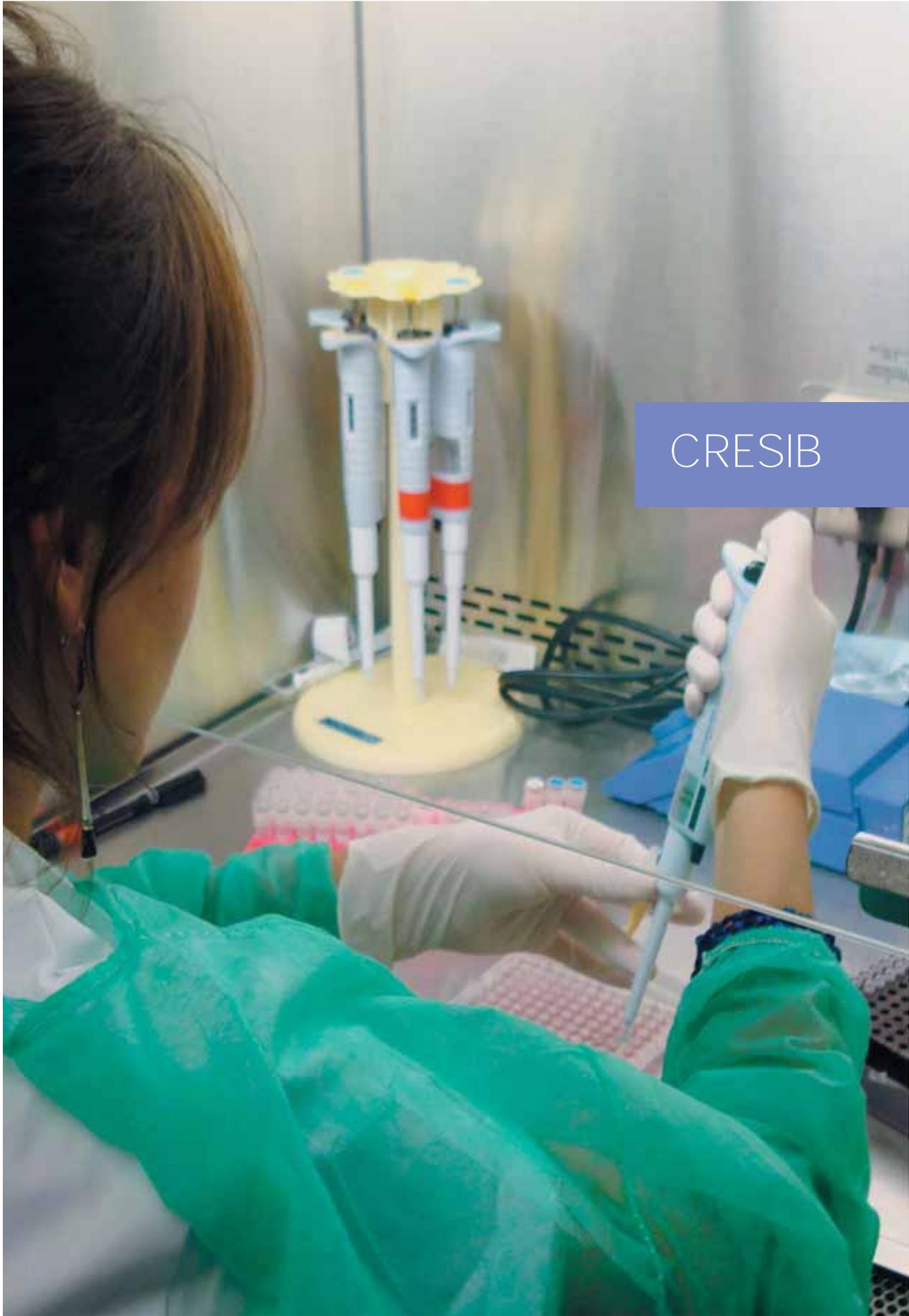


<b>3. Infecciones Respiratorias Agudas</b>	74
3.1. Estudio para determinar la carga de enfermedad asociada a las neumonías y al neumococo en niños menores de dos años ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça	75
3.2. Overlap: Estudio de vigilancia para determinar el diagnóstico real y la etiología de los casos con sospecha clínica de neumonía en niños que acuden al Hospital Distrital de Manhiça (Mozambique)	76
3.3. Explorando el uso de biomarcadores para el diagnóstico de infecciones comunes en África	77
3.4. Etiología, epidemiología y presentación clínica de las infecciones respiratorias agudas (ARIS) en niños mozambiqueños menores de cinco años admitidos en el Hospital Distrital de Manhiça (Mozambique)	77
3.5. Refuerzo de la vigilancia de la meningitis bacteriana en niños menores de quince años admitidos en el Hospital Distrital de Manhiça (Mozambique)	78
3.6. Diez años de vigilancia de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i> en la población rural de Manhiça (Mozambique)	78
3.7. Estudio para medir la efectividad de una vacuna de conjugado de Hib en el esquema de vacunación rutinaria en Mozambique	79
<b>4. Enfermedades Diarreicas</b>	82
4.1. Caracterización epidemiológico-molecular de patógenos diarreogénicos	83
4.2. Relevancia y caracterización epidemiológico-molecular de <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa como causa de diarrea en niños menores de 5 años	84
4.3. GEMS: Enfermedad diarreica en niños de países de renta baja	85
<b>5. Enfermedad de Chagas</b>	88
5.1. Estudio de la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> en la población inmigrante de América Central y del Sur	89
5.2. Aproximación social al perfil alimenticio en inmigrantes bolivianos con Enfermedad de Chagas que acuden al servicio de Medicina Tropical del Hospital Clinic de Barcelona	90
5.3. Caracterización y evaluación del estado protrombótico en la enfermedad de Chagas como marcador predictivo de curación después del tratamiento con benznidazol	91
5.4. Plataforma de atención integral a los pacientes con Enfermedad de Chagas en Cochabamba (Bolivia) y Barcelona	93
<b>6. Otros programas de investigación</b>	94
6.1. PRISMA: <i>Reflecting the Positive diversities of European priorities for reSearch and Measurement in end of life cAre</i>	95
<b>SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN</b>	96
1. Unidad de Bioestadística	97
2. Gestión de Laboratorios	97
3. Oficina de Cooperación Internacional	97
<b>FORMACIÓN Y COOPERACIÓN INTERNACIONAL</b>	98
<b>ANEXOS</b>	102
Anexo I. Publicaciones CRESIB	102
Anexo II. Seminarios CRESIB	109
Anexo III. Personal del CRESIB	114

# EL CENTRE DE RECERCA EN SALUT INTERNACIONAL DE BARCELONA (CRESIB)

- INTRODUCCIÓN
- PRÓLOGO
- ÓRGANOS DE GOBIERNO
- INFORME DE GESTIÓN
- ESTADÍSTICAS
- CRESIB EN LAS NOTICIAS





CRESIB

# INTRODUCCIÓN

**El *Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona* (CRESIB) es un centro de investigación en el que participan diversas instituciones académicas y de investigación biomédica de Barcelona (Hospital Clínic [HC], Universitat de Barcelona [UB], Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer [IDIBAPS]), así como la Generalitat de Catalunya, cuyo objetivo es dar respuesta a los retos de la salud internacional en un mundo crecientemente globalizado, en el que perviven enormes desigualdades.**

El CRESIB articula sus actividades investigadoras en torno a dos ejes principales: por un lado, las enfermedades que afectan a las poblaciones más desfavorecidas del planeta y por otro, los nuevos retos sanitarios que se derivan de los movimientos poblacionales y las patologías emergentes. Nuestro objetivo es contribuir al esfuerzo internacional encaminado a corregir el enorme desequilibrio existente entre la carga de enfermedad y los recursos financieros que se dedican a buscar soluciones a esos problemas: la llamada brecha 10/90, que refleja el hecho de que, hoy en día, el 90 por ciento de los recursos dedicados a la investigación biomédica se destinan al estudio de estos problemas de salud que suponen sólo el 10 por ciento de la carga global de enfermedad. Vista desde la perspectiva inversa, la imagen resultante es que apenas el 10 por ciento de los recursos de investigación están encaminados a la investigación de las patologías que suponen el 90 por ciento de la carga mundial de enfermedad, concentrada además en los sectores y países más pobres de este mundo globalizado.

Investigar y buscar soluciones a las enfermedades que afectan de manera específica a los países en desarrollo no es sólo un acto de justicia, sino también una estrategia fundamental para romper el círculo vicioso de enfermedad y pobreza en el que se encuentran atrapados. La investigación constituye una herramienta fundamental para romper la dinámica según la cual cuanto más enfermas, más pobre te haces, y cuanto más pobre eres, más enfermas, contribuyendo así al desarrollo económico y social de numerosas poblaciones.

La creación del CRESIB a mediados de 2006, se inscribe en la política de la Generalitat de Catalunya de crear centros competitivos y de excelencia internacional (*Programa de Centres de Recerca de la Generalitat de Catalunya - CERCA-*). Su arquitectura institucional obedece al deseo de capitalizar la larga trayectoria asistencial, docente e investigadora tanto del Hospital Clínic como de la

Universitat de Barcelona, que desde hace más de 30 años han constituido un núcleo de vanguardia en continuo crecimiento en el ámbito de la salud global en nuestro país. La gestión económico-financiera del CRESIB, por su parte, se lleva a cabo con el apoyo de la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB).

El CRESIB asume como propios los valores que se consideran indisolublemente unidos a los tres ejes conceptuales de toda institución médica y académica: investigación, asistencia y formación. En el caso del centro, y dada la especificidad de su actividad, se suma un cuarto elemento: la cooperación internacional.

La misión fundamental del CRESIB es la investigación, que se realiza siguiendo la estrategia de abordar los problemas de salud con una visión traslacional. El centro abarca así desde la comprensión de las bases genéticas y los mecanismos moleculares de las interacciones entre huésped y patógeno, hasta la inmunología, la investigación clínica y epidemiológica, y la salud pública, buscando siempre desarrollar soluciones que aporten beneficios reales a quienes más lo necesitan. En la base misma de la concepción de la actividad investigadora está además la colaboración estrecha con centros de investigación situados en los países endémicos, muy especialmente con el *Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça* (CISM), en Mozambique, lo que da al centro una clara ventaja competitiva.

La formación y el fomento del capital humano constituyen también elementos centrales del acervo del CRESIB, estrechamente relacionados con las actividades de investigación. En Catalunya, el centro participa en cursos y programas de Salud Internacional de la Universitat de Barcelona a nivel de postgrado, master y doctorado, y colabora además con otras universidades como la Universitat Pompeu Fabra y la Universitat Autònoma de Barcelona. La formación de investigadores, especialmen-



te de jóvenes de los países endémicos en donde trabajamos, es otra clara señal de identidad de nuestra actividad académica. En particular, el CRESIB colabora con centros e instituciones de Mozambique y Marruecos, y da su apoyo al Programa de *Training Fellows* del CISM, que suele incluir estancias prolongadas en Barcelona que con frecuencia resultan en tesis doctorales leídas en la Universitat de Barcelona.

En lo que la cooperación internacional se refiere, el CRESIB colabora en el desarrollo y fortalecimiento de instituciones y grupos de investigación de países en vías de desarrollo. Las actividades de cooperación se llevan a cabo a través de la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB), que ha tenido un papel fundamental en la creación y desarrollo del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM) en Mozambique ([www.manhica.org](http://www.manhica.org)) y de la Fundación Manhiça, constituida recientemente para gestionar el centro. También es destacable el papel de la FCRB en el *Programa de fortalecimiento de las estrategias nacionales de salud materno-infantil, investigación en salud y formación de especialistas* en Marruecos ([www.fundacionclinic.ma](http://www.fundacionclinic.ma)). El CRESIB también presta asistencia técnica y sanitaria en Marruecos y Mozambique siempre de manera estrechamente relacionada con la investigación y la formación.

Los orígenes del CRESIB en Barcelona, se remontan a la actividad asistencial desarrollada en la antigua Unidad de Medicina Tropical, posteriormente convertida en Servicio de Medicina Tropical y Salud Internacional, del *Hospital Clínic de Barcelona*, a través del cual se atienden las patologías importadas de la población inmigrante y los viajeros internacionales (<http://www.hospitalclinic.org/Secciones/Asistencia/SaludInternacional/tabid/137/Default.aspx>), así como a la actividad preventiva del Servicio de Asistencia al Viajero Internacional (<http://www.hospitalclinic.org/Secciones/Asistencia/ActividadPrivada/tabid/133/Default.aspx>) de la misma institución.

El CRESIB pertenece al Instituto de Investigaciones Sanitarias Hospital Clínic-IDIBAPS y al Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública ([www.ciberesp.es](http://www.ciberesp.es)), que integra a 54 grupos de 35 centros de investigación españoles con el objetivo de crear conocimiento relevante para la elaboración de programas y políticas de salud.

# PRÓLOGO



PEDRO L. ALONSO  
Director



NÚRIA CASAMITJANA  
Directora Técnica

*El Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB) ha nacido con la vocación de convertirse en un instituto de investigación biomédica de excelencia, con el objetivo de contribuir a mejorar la salud y promover el desarrollo de las poblaciones más desfavorecidas.*

Vivimos en un mundo crecientemente interconectado y globalizado, donde persisten sin embargo desequilibrios inaceptables en los niveles de salud y desarrollo de las poblaciones y los países. Más allá de ofender la dignidad de las personas, estas desigualdades cuestionan la viabilidad misma de un mundo en el que el lugar de nacimiento determina dramáticamente la posibilidad que tiene cada uno de vivir y desarrollar su potencial. El CRESIB, fruto de una apuesta del sistema de ciencia y salud catalán, aspira a convertirse en un actor global y de referencia en la investigación en salud internacional, y contribuir a la superación de estos desequilibrios, mediante la articulación de respuestas novedosas y de vanguardia y con la convicción de que la investigación y la generación de conocimiento son herramientas formidables y de gran potencial transformador.

La memoria que aquí presentamos resume los primeros dos años y medio de vida del CRESIB, un periodo de tiempo en el que hemos combinado el trabajo para articular la estructura administrativa y científica de un nuevo centro, con el desarrollo de una actividad investigadora intensa. No partíamos de cero. El CRESIB nació a partir de la articulación del núcleo histórico –y a la vez vivo y dinámico– de la salud internacional en nuestro país: el *Hospital Clínic de Barcelona*, el único hospital de tercer nivel que cuenta con un servicio de medicina tropical y salud internacional cuyo origen se remonta a principios de los años 80; la *Universitat de Barcelona*, que lleva casi medio siglo de actividad académica continua en este campo, especialmente a través de su master de medicina tropical que pronto llegará a su edición número 40, convirtiéndolo en el curso de postgrado más antiguo de esta universidad; y

finalmente los programas de cooperación técnica, sanitaria y científica en el exterior, especialmente con Mozambique y Marruecos, que se desarrollan a través de la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica*, con más de 10 años de antigüedad.

El CRESIB tiene bases muy sólidas y componentes complementarios que le han permitido constituirse como un nuevo centro de investigación que basa su estrategia científica en una apuesta comprometida con la visión traslacional de la investigación. El CRESIB es relativamente pequeño y hemos adoptado una estructura matricial, que reúne a diferentes investigadores y múltiples disciplinas alrededor de un mismo problema, con el objetivo de mejorar la eficiencia y maximizar el impacto de los resultados.

Durante el período 2007-2008, se han ido consolidando las líneas de investigación del centro, y se han expandido las actividades a nuevas áreas innovadoras. La investigación en malaria sigue constituyendo la columna vertebral del CRESIB. Durante este periodo se han realizado notables contribuciones en el desarrollo de nuevas medidas de control de la malaria causada por *Plasmodium falciparum*, incluyendo el desarrollo clínico y las pruebas de concepto de la vacuna actualmente en fase más avanzada –la RTS,S–, nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, o la utilización de la sulfadoxina–pirimetamina para el tratamiento preventivo e intermitente (IPTi), cuyo consorcio internacional se ha coordinado desde Barcelona.

La llegada del Profesor Hernando del Portillo y su equipo desde la *Universidade de Sao Paulo*, en Brasil, ha permitido complementar nuestro grupo de investigación en malaria con uno de los equipos más potentes en el estudio del otro gran parásito de la malaria en humanos –el *Plasmodium vivax*. Finalmente, la puesta en marcha del proyecto MalERA (*Malaria Eradication Research Agenda*),



constituido para desarrollar, bajo el paraguas de la Organización Mundial de la Salud, una agenda global de investigación enfocada a la erradicación de la malaria, consolida al CRESIB como un actor global en la investigación en esta enfermedad.

Por otro lado, la incorporación del Dr. Ned Hayes desde el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*Centres for Disease Control and Prevention, CDC*) en Estados Unidos, ha enriquecido nuestra apuesta por la salud pública, la vigilancia epidemiológica y la investigación de enfermedades transmitidas por vectores. Otras líneas de trabajo importantes han sido la consolidación de nuestras investigaciones en enfermedades respiratorias agudas y enfermedades diarreicas, tanto en Mozambique como en Marruecos. El equipo del Dr. Joaquim Gascon ha desarrollado trabajos pioneros en la descripción de la carga oculta de la Enfermedad de Chagas entre la población inmigrante de origen sudamericano en Catalunya, ligando una agenda de investigación en epidemiología, clínica y fisiopatología que busca mejorar las políticas de salud dirigidas a la población inmigrante, salvaguardar la calidad y seguridad de los bancos de sangre, prevenir la transmisión vertical de la enfermedad y mejorar la atención médica de los afectados. Este grupo ha impulsado además una creciente y muy satisfactoria colaboración con Bolivia y los equipos de la Universidad de San Simón de Cochabamba. Finalmente, cabe destacar el notable aumento de los proyectos multicéntricos coordinados por el CRESIB con el consiguiente y significativo incremento de las colaboraciones internacionales. Ahora mismo, el centro mantiene proyectos conjuntos con más de 60 centros en más de 30 países y en 5 continentes.

Desde sus comienzos, el CRESIB ha mantenido su compromiso con el desarrollo y la creación de capacidades de investigación en los países de renta baja, en ocasiones a través de alianzas que han permitido el desarrollo de estrategias y proyectos comunes de investigación y capa-

citación a largo plazo. Un claro ejemplo lo constituye el Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça (CISM), en Mozambique, con el que el CRESIB mantiene la alianza estratégica permanente más estrecha en términos de investigación y formación.

Los centros de investigación los constituyen las personas y sus visiones. Más allá de la necesaria infraestructura física, el verdadero tesoro está en el personal investigador, de soporte y de administración. En este punto, el CRESIB ha adoptado una clara estrategia de internacionalización, y actualmente reúne a personas de más de 20 nacionalidades.

El apoyo y estímulo de nuestro patronato ha sido una clave de éxito en estos años y lo será también en el futuro. Nos enfrentamos a un panorama financiero incierto, pero contamos con el talento y la ambición para proseguir con el crecimiento y la búsqueda de la excelencia. Tenemos un buen plantel de investigadores y vamos a seguir incorporando otros que contribuyan a consolidar la competitividad internacional del centro. Adaptaremos y reformularemos además nuestro plan estratégico, recogiendo las experiencias de estos años, respondiendo a los nuevos retos y oportunidades. Contamos con un excelente Comité Científico Externo (*Scientific and Technical Advisory Committee*), que ha asumido un papel de evaluación crítica y de apoyo al desarrollo del CRESIB. En definitiva, desde las bases de un núcleo histórico, los primeros años han sido de trabajo y resultados. Queda mucho por hacer, pero contamos con los ingredientes para consolidar en Barcelona un núcleo de excelencia en el estudio y el conocimiento para la acción en salud global, y miramos al futuro con optimismo.

**PEDRO L. ALONSO**  
Director

**NÚRIA CASAMITJANA**  
Directora Técnica

# ÓRGANOS DE GOBIERNO

## 1. PATRONATO

### Presidenta

#### MARINA GELI FABREGA

Consellera del Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

### Vicepresidente primero

#### JOAN MANUEL DEL POZO ÀLVAREZ (julio 2006-enero2007)

Conseller del Departament d'Educació i Universitats  
Generalitat de Catalunya

#### JOSEP HUGUET BIOSCA (desde 2007)

Conseller d'Innovació, Universitats i Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Vicepresidente segundo

#### MARIUS RUBIRALTA ALCAÑIZ (julio 2006-julio 2008)

Rector  
Universitat de Barcelona

#### JOSEP SAMITIER MARTÍ (desde julio 2008)

Rector  
Universitat de Barcelona

### Vicepresidente tercero

#### JOAN RODÉS TEIXIDOR

Director General  
Hospital Clínic de Barcelona

#### XAVIER TESTAR YMBERT (julio 2006-diciembre2006)

#### XAVIER HERNÁNDEZ CARDONA (enero 2007-abril 2007)

#### RAMON MORENO AMICH (desde abril 2007)

President.  
Junta de Govern del Consorci IDIBAPS  
Director General de Recerca  
Generalitat de Catalunya

### Patronos designados

#### ANTONI PLASENCIA TARADACH

Director General de Salut Pública  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

#### JOAQUIM PRATS CUEVAS (juliol 2006-marzo 2007)

Secretari General d'Universitats  
Departament d'Educació i Universitats  
Generalitat de Catalunya

#### BLANCA PALMADA FÉLEZ (marzo2007-diciembre2007)

Comisionada per Universitats i Recerca  
Departamento de Innovació, Universitats i Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Patronos asociados

#### SR. PERE MIR

President  
Fundació CELLEX

### Secretaria

#### GEMMA CAPDEVILA PONCE

Advocada de la Generalitat  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

## 2. JUNTA DE GOBIERNO

### Presidente

#### ANTONI PLASENCIA TARADACH

Director General de Salut Pública  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

### Miembros de la Junta de Gobierno

#### EMILIA POLA ROBLES

Director del Programa CERCA  
Direcció General de Recerca  
Departament d'Innovació, Universitats i Empresa  
Generalitat de Catalunya

#### JOSEP M. PIQUÉ BADIA

Director Mèdic  
Hospital Clínic de Barcelona

#### RAMON GOMIS DE BARBARÀ

Director de Recerca (IDIBAPS)  
Hospital Clínic de Barcelona

#### JOSEP SAMITIER MARTÍ (julio 2006-julio 2008)

Vice-rector d'Innovació i Programes Internacionals de Recerca  
Universitat de Barcelona

#### MARÇAL PASTOR ANGLADA (desde julio 2008)

Vice-rector de Recerca  
Universitat de Barcelona

#### M. LLUISA DE LA PUENTE MARTORELL

Directora General de Planificació i Avaluació  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya



**SR. JORDI SEGARRA**  
Fundació CELLEX

### Secretaria

**GEMMA CAPDEVILA PONCE**  
Advocada de la Generalitat  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

## 3. COMITÉ ASESOR CIENTÍFICO Y TÉCNICO (CACT)

El patronato del CRESIB cuenta con un comité asesor científico y técnico (STAC por sus siglas en inglés) que está formado por investigadores y expertos en el campo de la salud internacional, todos ellos de reconocido prestigio y externos al centro.

Las funciones del STAC son las de asesoramiento al Patronato sobre las actividades científicas del CRESIB, la política de captación de personal científico así como de evaluación de los investigadores y de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en el centro.

### Miembros del Comité Asesor Científico y Técnico

**DR. JOSÉ ALCAMÍ**  
Jefe de Unidad del Centro Nacional de Microbiología  
Inmunopatología del SIDA  
Instituto de Salud Carlos III  
Madrid (España)

**DR. MANUEL CORACHÁN**  
Ex-Jefe del Servicio de Medicina Tropical  
Hospital Clínic de Barcelona  
Barcelona (España)

**DR. MARIANO ESTEBAN**  
Director  
Centro Nacional de Biotecnología  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Madrid (España)

**DRA. MARIA C. FREIRE**  
Presidenta  
Lasker Foundation  
Nueva York (Estados Unidos)

**DR. FEDERICO GÓMEZ DE LAS HERAS**  
VP Director  
Diseases of the Developing World Drug Discovery  
GlaxoSmithKline  
Madrid (España)

**DRA. MARIE-PAULE KIENY**  
Directora  
Initiative for Vaccine Research  
World Health Organization  
Ginebra (Suiza)

**DR. VICENTE LARRAGA**  
Director  
Centro de Investigaciones Biológicas  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Madrid (España)

**PROF. MYRON M. LEVINE**  
Grollman Distinguished Professor y Director  
School of Medicine  
University of Maryland  
Center for Vaccine Development  
Baltimore (Estados Unidos)

**PROF. DAVID MABEY**  
Catedrático de Enfermedades Transmisibles  
Clinical Research Unit  
London School of Hygiene & Tropical Medicine  
Londres (Reino Unido)

**DR. JOSÉ NAJERA**  
Ex-Director del Programa de Enfermedades Tropicales  
(Programa de Malaria)  
World Health Organization  
Ginebra (Suiza)

**DRA. REGINA RABINOVICH**  
Directora de Enfermedades Infecciosas  
Global Health Program  
Bill & Melinda Gates Foundation  
Seattle (Estados Unidos)

**PROF. MARCEL TANNER**  
Catedrático y Director  
Swiss Tropical Institute  
Basel (Suiza)

## 4. COMITÉ DE DIRECCIÓN

Director  
**PROF. DR. PEDRO L. ALONSO FERNÁNDEZ**

Directora Técnica  
**PROF. DRA. NÚRIA CASAMITJANA BADIA**

Director Económico y Financiero  
**SR. JOAN VIVES TOMÀS**

# INFORME DE GESTIÓN



JOAN VIVES  
Director Económico y Financiero

Con fecha del 12 de julio de 2006 la Generalitat de Catalunya, la Universitat de Barcelona, el *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* (IDIBAPS) y el *Hospital Clínic de Barcelona* (HCB) acordaron la constitución de una fundación privada, la *Fundació Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona*, CRESIB.

El CRESIB se constituyó legalmente como persona jurídica privada, tal y como se recoge en la escritura de constitución, documento número 2.090 otorgado ante el notario Pedro-Ángel Casado Martín.

El centro se rige por la Ley Catalana 5/2001 del 2 de mayo, de Fundaciones Privadas y resto de normativa de aplicación y, especialmente, por los Estatutos que regulan su funcionamiento.

El domicilio fiscal del CRESIB se encuentra situado en la c/Villarroel, número 170 (dependencias del Hospital Clínic), 08036 de Barcelona, con N.I.F. G-64334048.

Desde su inscripción con el número 2314, en fecha de 20 de abril de 2007 en el Registro de Fundaciones de la Generalitat de Catalunya, el CRESIB tiene personalidad jurídica y plena capacidad de obrar sin fines lucrativos.

La actividad desarrollada por el CRESIB a lo largo del periodo 2007-2008 se puede dividir en dos partes bien diferenciadas, pero relacionadas entre sí. Por un lado, la que corresponde a la puesta en funcionamiento de la estructura de la propia entidad y, por otro lado, la relacionada directamente con los proyectos de investigación que se han ido desarrollando en el transcurso del tiempo.

Desde su creación, el centro ha recibido, para su correcto funcionamiento, 2.800.000 de euros, como aportación de la Generalitat de Catalunya, a través del Departamento de Innovación, Universidades y Empresa (DIUE) y del Departamento de Salud. Las otras entidades patronos han

contribuido con la cesión de espacios y facilitando la participación de su personal con el objetivo de ayudar así a consolidar esta institución.

Por otro lado, desde su creación, el centro ha incorporado entre otros a un profesor ICREA, y dos investigadores con financiación de los programas Ramón y Cajal y Beatriu de Pinós.

La consolidación de la estructura científica de la entidad ha ido acompañada, como no podía ser de otra forma, de un proceso de consolidación de la parte administrativa y de gestión de proyectos. A tal efecto se ha establecido un convenio con la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica*, por el que se encarga a esta institución el servicio de apoyo a la Dirección Económica Financiera del CRESIB.

El resto de recursos más allá de los mencionados anteriormente para su funcionamiento, han sido recursos competitivos conseguidos por los investigadores del centro.

Las cuentas del CRESIB han sido auditadas por la firma Faura Cases Auditors Consultors, que han expresado una opinión favorable respecto a que las cuentas expresan la imagen fiel del patrimonio y de la situación financiera.

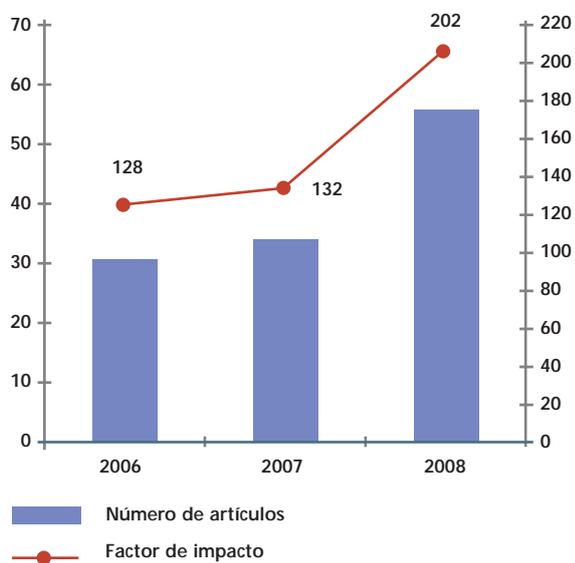
En los próximos cuatro años el CRESIB afronta el reto de consolidar su posición de liderazgo en la investigación biomédica en Salud Internacional, y de asegurar un crecimiento armónico a partir del desarrollo de capacidades, procedimientos y herramientas de gestión críticas para potenciar la investigación y asegurar la consolidación de un entorno físico y organizativo de excelencia.

**JOAN VIVES**  
Director Económico y Financiero



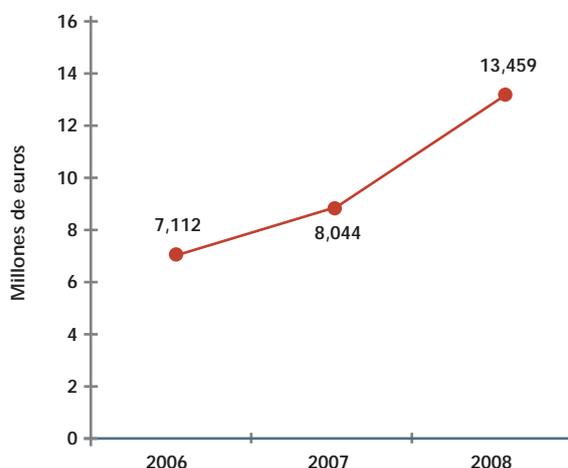
# ESTADÍSTICAS

## Publicaciones CRESIB



Número de artículos publicados por investigadores del CRESIB y su factor de impacto desde el 2006 al 2008.

## Financiación de la Investigación



Financiación del CRESIB desde el 2006 al 2008. El centro se financia a través de fondos destinados a la investigación en Salud Internacional (fondos competitivos y de estructura), que se conceden al propio CRESIB y a sus entidades fundadoras (*Hospital Clínic*, *IDIBAPS* y *Universitat de Barcelona*), así como a la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB), en calidad de entidad gestora de dichos fondos.

## Financiación pública/privada

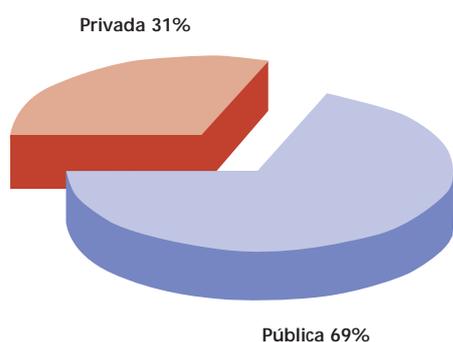
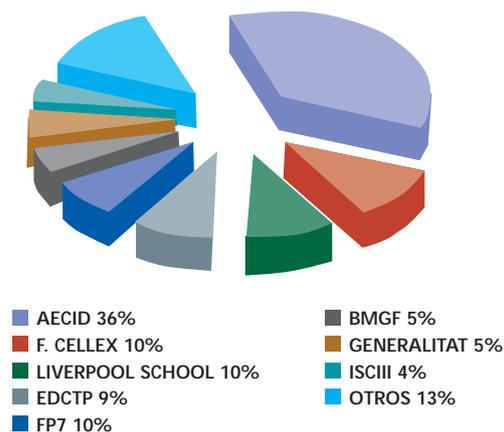


Gráfico comparativo de la financiación pública y privada que ha recibido el CRESIB en 2007-2008.

## Financiadores



Relación de los principales financiadores del CRESIB en 2007-2008. El espectro de financiadores que apuestan por la actividad del centro es amplio, y está representado tanto por instituciones de carácter público como privado. Entre las primeras el mayor peso corresponde a la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), y entre las segundas a la Fundación Bill & Melinda Gates.

# CRESIB EN LAS NOTICIAS

## 2007

### I CONFERENCIA JOSEPH MASDEVALL: "NUEVAS FRONTERAS EN SALUD GLOBAL" ORGANIZADA POR EL CRESIB



De izq. a dcha: Regina Rabinovich, Pedro L. Alonso, Marius Rubiralta, Antoni Plasència y Marcel Tanner durante el acto de clausura de la conferencia.

En enero de 2007 el CRESIB celebró en Barcelona su I Conferencia: "Nuevas fronteras en salud global", la cual lleva el nombre de Joseph de Masdevall en honor al gran epidemiólogo catalán del siglo XVIII, cuya actividad le llevó a resolver con éxito varias epidemias de paludismo en España.

A esta reunión, celebrada en Barcelona, asistieron personalidades académicas e institucionales nacionales, así como expertos científicos internacionales y un gran número de asistentes. Entre los ponentes figuraban: Marcel Tanner, del *Swiss Tropical Institute* (Suiza), Maria Freire, del *Global Alliance for TB Drug Development* (Estados Unidos), Myron Levine, del *Centre for Vaccine Development* de la *University of Maryland School of Medicine* (Estados Unidos), Regina Rabinovich, de la *Bill & Melinda Gates Foundation* (Estados Unidos), y David Mabey, de la *London School of Hygiene & Tropical Medicine* (Reino Unido). En el acto de clausura intervinieron, además del Dr. Pedro L. Alonso, Marius Rubiralta (*Universitat de Barcelona*) y Antoni Plasència (Generalitat de Catalunya).

### EL CRESIB ORGANIZA EL III TALLER DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS IMPORTADA

En febrero del 2007, y en el marco del programa de formación impulsado por el CRESIB, el investigador y especialista en Enfermedad de Chagas, Joaquim Gascon (CRESIB, *Hospital Clínic-Universitat de Barcelona*), organizó el "III Taller sobre la Enfermedad de Chagas importada: "Transmisión vertical, Chagas pediátrico y forma crónica digestiva". El taller contó con la participación de investi-

gadores internacionales expertos, entre los que se encontraban Jean Jannin (OMS), Faustino Torrico (Universidad Mayor de San Simón de Bolivia) y Joffre Rezende (Instituto de Gastroenterología de la Goiania, Universidad Federal de Goiás) entre otros.



Faustino Torrico, a la izquierda, con Joaquim Gascon, al término del III Taller de Chagas.

Los temas centrales de este taller son especialmente relevantes, pues el principal mecanismo de transmisión de la enfermedad en países no endémicos, con un elevado porcentaje de población inmigrante procedente de zonas de riesgo, es precisamente la transmisión de madres a hijos durante la gestación, o en el momento del parto. Con este taller el CRESIB pretende contribuir a la formación de los profesionales sanitarios para el correcto diagnóstico y tratamiento de una enfermedad que, hasta hace no tanto tiempo era ajena a nuestro medio.

### EL CRESIB IMPULSA LA INVESTIGACIÓN EN MALARIA POR *PLASMODIUM VIVAX* CON LA CREACIÓN DE UN CONSORCIO INTERNACIONAL



De izq. a dcha: Hernando A. del Portillo, Pedro L. Alonso y Núria Casamitjana -Investigador ICREA-CRESIB, Director y Directora Técnica del CRESIB, respectivamente-, durante la rueda de prensa celebrada el 17 de julio de 2007.



La apuesta del CRESIB por la investigación en malaria por *Plasmodium vivax*, parásito causante de más de 70 millones de casos de malaria en el mundo cada año, se vio reflejada en la creación de un Consorcio Internacional en *P. vivax*, desarrollado en coordinación con los centros e investigadores internacionales más relevantes en este ámbito. La finalidad de este consorcio es contribuir al mejor conocimiento y caracterización de la malaria por *P. vivax*, así como fomentar y acelerar el desarrollo de nuevas herramientas de control, poniendo especial énfasis en las vacunas. Con estos objetivos, el CRESIB desarrolla una línea de investigación en *P. vivax* bajo la dirección de Hernando A. del Portillo (ICREA Research Professor, CRESIB), uno de los escasos investigadores expertos en biología molecular y desarrollo de vacunas contra este parásito.

### SE PRESENTAN LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO EN FASE II DEL CANDIDATO A VACUNA CONTRA LA MALARIA EN NIÑOS AFRICANOS MENORES DE 1 AÑO



De izq. a dcha. los investigadores John Aponte (CRESIB), Esperanza Sevene (*Universidade Eduardo Mondlane de Mozambique*) y Eusebio Macete (CISM), participantes en el estudio, presentaron los resultados obtenidos durante la rueda de prensa celebrada con dicho motivo.

El 27 de julio de 2007 se presentaron por vez primera los resultados del buen perfil de seguridad y tolerabilidad del candidato a vacuna contra la malaria (RTS,S) en 214 bebés africanos de entre 10 y 18 semanas de edad. Dichos resultados se confirmarían tres meses más tarde con la publicación de este ensayo clínico en la revista *The Lancet*.

La RTS,S redujo en un 65% las nuevas infecciones por malaria en los bebés participantes en el estudio (después

de 3 meses de haber recibido el tratamiento de 3 dosis), y redujo los episodios de malaria clínica en un 35% (seis meses después de la primera dosis administrada), al tiempo que mostró un perfil de seguridad similar al de las vacunas habituales. Según declaró Pedro L. Alonso, director del CRESIB, "estos resultados sin precedentes fortalecen la visión de que esta vacuna podría contribuir a reducir la carga intolerable de la enfermedad y de las muertes por malaria".

### ANUNCIO DE LA PUESTA EN MARCHA DEL ENSAYO EN FASE III CON EL CANDIDATO A VACUNA DE LA MALARIA RTS,S



De izq. a dcha: los investigadores Inacio Mandomando (CISM), Pedro L. Alonso (CRESIB), Betuel Sigauque (CISM), Maria Nelia Manaca (CISM), Clara Menéndez (CRESIB) y Esperanza Sevene (*Universidade Eduardo Mondlane de Mozambique*), en el momento de anunciar la puesta en marcha del ensayo clínico en fase III con el RTS,S en el Hospital Clínic.

Tras los positivos resultados obtenidos con el candidato a vacuna de la malaria en el ensayo clínico en fase II, el CRESIB, a través de su director Pedro L. Alonso, y junto con algunos investigadores del Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica (CISM, Mozambique) confirmaban, en octubre del 2007, la puesta en marcha del ensayo en fase III con esta vacuna, desarrollada por el laboratorio GlaxoSmithKline. Se trata de un estudio a gran escala que comenzaría en el 2008 y en el que participarán 16.000 niños africanos y 11 centros de investigación de 7 países de África. Si este estudio confirma los resultados obtenidos previamente por el equipo del Dr. Alonso, la vacuna estaría lista para la solicitud de registro y su posterior comercialización.

## 2008

### EL CRESIB ORGANIZA EL IV TALLER DE CHAGAS Y LA REUNIÓN INTERNACIONAL DE LA RED DE TRABAJO EN CHAGAS DE LA OMS



Joaquim Gascon (a la izquierda) charla con Elisa Sicuri, investigadora del CRESIB.

Del 4 al 6 de febrero del 2008, y con los Dres. Joaquim Gascon (CRESIB, HC-UB) y Jean Jennin (OMS) al frente, arrancaba en Barcelona el IV Taller de la Enfermedad de Chagas: "Tratamiento y Transmisión Vertical", seguido de una reunión de consenso basada en el intercambio de información derivada de dicho taller. A continuación se celebraba un encuentro de la red de trabajo en Chagas de la OMS: "Second Meeting for a Chagas disease initiative in non endemic countries", para dar a conocer la Enfermedad de Chagas y su correcto manejo en países donde esta patología no es endémica.

El resultado final de las anteriores reuniones se materializó en la elaboración de un documento de consenso sobre el manejo del Chagas digestivo que se publicará en el 2009 en: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, revista oficial de la Sociedad Española que lleva su nombre, y en la revista *Gastroenterología y Hepatología*.

### CRESIB ORGANIZA JUNTO CON GAVI ALLIANCE Y LA CAIXA EL SIMPOSIUM INTERNACIONAL "ADVANCING IMMUNIZATION IN DEVELOPING COUNTRIES: NEW HORIZONS IN CHILDREN'S HEALTH"

El CRESIB, junto con el Fondo de la Alianza Global de Vacunas e Inmunización (*GAVI Alliance*) y la Obra Social "la Caixa", organizó el pasado día 24 de abril de 2008, en Barcelona, el simposium "Avanzando en la inmunización en países en desarrollo: Nuevos horizontes en la salud infantil" en el que se dieron cita científicos, investigadores, políticos y financiadores nacionales e internacionales de primer nivel.



De izq. a dcha: Graça Machel (GAVI Alliance), S.A.R. la Infanta Doña Cristina, el Ministro de Sanidad Bernat Soria, la Consellera de Salut Marina Geli y Pedro L. Alonso, Director del CRESIB, en el acto de clausura del simposium.

En este foro se expusieron los progresos logrados hasta el momento en la inmunización infantil, así como los avances en investigación de vanguardia para combatir las enfermedades causantes de muerte en esta población. Además, se analizaron y discutieron las opciones para superar las barreras financieras, logísticas y técnicas que entorpecen el camino hacia la reducción de la mortalidad en los niños que viven en países en desarrollo.

### INVESTIDURA DOCTOR HONORIS CAUSA DE GRAÇA MACHEL POR LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



De izquierda a dcha: Eusebio Macete (CISM), S.A.R. la infanta Doña Cristina, Graça Machel, Magda Robert (GAVI Alliance), Betuel Sigauque (CISM) y Pedro L. Alonso (CRESIB), durante el acto de investidura de la Sra. Machel.

El pasado 4 de abril de 2008, y gracias al impulso del CRESIB (*Hospital Clínic-Universitat de Barcelona*), la Sra. Graça Machel, presidenta de GAVI Alliance, defensora de los derechos de las mujeres y los niños, y Premio Príncipe de Asturias

de Cooperación Internacional en 1998, fue investida doctora *honoris causa* por la Universitat de Barcelona (UB). De esta forma, el CRESIB ha querido contribuir a que se reconozca la extensa labor de una figura ampliamente conocida por su dedicación a la educación en su país, Mozambique, por su liderazgo para atraer la atención internacional hacia la problemática de la mujer y los niños en los países destrozados por la guerra, y por su participación para construir una sociedad civil mozambiqueña fuerte. La Sra. Machel es una defensora de la educación y de los derechos de la mujer y de los niños no sólo en Mozambique y en África, sino también en el resto del mundo.

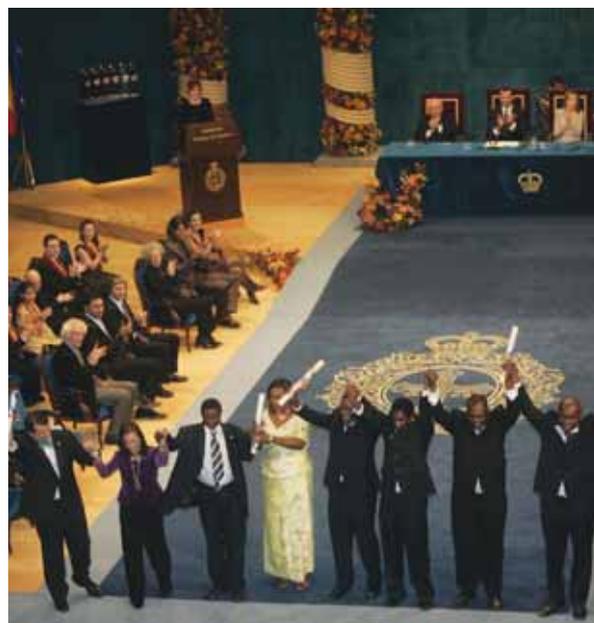
### CONSTITUCIÓN DE LA FUNDACIÓN MANHIÇA, EN MOZAMBIQUE, CON EL IMPULSO DEL CRESIB



En primer plano Gracia Machel, en la mesa presidencial de izq. a dcha: Marius Rubiralta (Rector de la Universitat de Barcelona), Juan Manuel Molina Lamothe (Embajador de España en Mozambique), Aida Libombo (Viceministra de Salud, Mozambique), Pascoal Mocumbi (Presidente de la Fundación Manhiça) y João de Carvalho Fumane (Director del Instituto Nacional de Salud de Mozambique), durante el acto de la firma de escritura pública de la constitución de la Fundación Manhiça en Maputo, Mozambique.

El 25 de febrero de 2008 se constituyó en Mozambique la Fundación Manhiça, cuyos miembros fundadores son: el estado de Mozambique, representado por el Ministério de Saúde, el reino de España, representado por el Ministerio de Asuntos Exteriores–Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), el *Instituto Nacional de Saúde de Mozambique*, la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hospital Clínic de Barcelona–Universitat de Barcelona)* y el Dr. Pascoal Mocumbi, miembro fundador honorario y presidente de la misma. La creación de esta fundación representa un paso más en la colaboración que mantienen los gobiernos de España y Mozambique en el ámbito de la investigación en salud, una colaboración que se inició en 1980 y se consolidó en 1996 con la creación del Centro de Investigación en Salud de Manhiça (CISM), como un instrumento fundamental para contribuir a la solución de los problemas de salud pública prioritarios en Mozambique.

### EL CISM RECIBE EL PREMIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL



Acto de entrega del premio Príncipe de Asturias a los representantes de los centros galardonados, de izq. a dcha y por parejas: *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça* (Mozambique), *Ikafara Health Institute* (Tanzania), *Malaria Research & Training Center* (Mali) y *Kintampo Health Research Center* (Ghana).

El 24 de octubre de 2008 el Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça (CISM) de Mozambique, vinculado al CRESIB y codirigido por los Dres. Pedro L. Alonso y Clara Menéndez, fue uno de los cuatro centros de investigación africanos que recibieron el premio de la Fundación Príncipe de Asturias, en la categoría de Cooperación Internacional. Con este galardón la Fundación quiso reconocer la importante labor de estos centros y sus investigadores en la lucha contra la malaria a través de la investigación, la asistencia médica y la docencia.

### PROYECTO DE COLABORACIÓN CON EL MINISTERIO DE SALUD DEL REINO DE MARRUECOS PARA LA PUESTA EN MARCHA DE LA ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA DE SALUD PÚBLICA

Este proyecto, impulsado por la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCPRB) y el Instituto Nacional de Administración Sanitaria (INAS) de Marruecos, y financiado por la Obra Social "la Caixa", tiene como objetivo prioritario consolidar una oferta académica sostenible y de

calidad en el INAS en el ámbito de la epidemiología y la salud pública, reforzando al mismo tiempo las capacidades de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud. Los referentes académicos de esta formación son la *Universitat de Barcelona* (UB), la *Universitat Pompeu Fabra* (UPF), el CRESIB y el INAS.



De izq. a dcha: Enric Grau (FCRB), Luis Planas (Embajador de España en Rabat), Yasmina Baddou (Ministra de Salud del Reino de Marruecos), Marina Geli (Consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya), Núria Casamitjana (Directora Técnica del CRESIB) y Raimon Belenes (Director del Hospital Clínic de Barcelona), en el acto de presentación del Convenio FCRB / AECID / Ministerio de Salud de Marruecos.

La puesta en marcha de este programa de formación en epidemiología de salud pública en el INAS permitió, en su primera edición, la especialización de 27 profesionales del sistema nacional de salud que ejercen funciones de vigilancia epidemiológica en los Observatorios Regionales de Salud distribuidos en diferentes zonas de Marruecos. La segunda edición de este programa se inauguró en octubre de 2008.

### INVESTIGADORES DEL CRESIB PARTICIPAN EN LA SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL GENOMA DEL *PLASMODIUM VIVAX* PUBLICADA EN NATURE



Hernando A. del Portillo y Carmen Fernández-Becerra, durante la rueda de prensa organizada el día de la publicación de su investigación.

El pasado 9 de octubre, los doctores del Portillo y Fernández-Becerra, autores del único centro español par-

ticipante en el estudio, el CRESIB, anunciaban la publicación de la secuenciación completa del genoma del *Plasmodium vivax* en la prestigiosa revista *Nature*. Estos investigadores han liderado los esfuerzos para conocer y combatir a *P. vivax* durante muchos años, primero desde Brasil y ahora desde el CRESIB. Su experiencia en el estudio de la virulencia de *P. vivax* les ha permitido validar y analizar los datos obtenidos en la secuenciación llevada a cabo por *The Institute for Genomic Research* (TIGR, Estados Unidos), siendo los pioneros en este campo al descubrir la primera familia de genes de virulencia de este parásito (*Nature* 2001).

El análisis del genoma del *P. vivax*, mucho más similar al del *P. falciparum* de lo esperado, ha mostrado que este parásito podría tener mecanismos alternativos de infección de los eritrocitos, células de la sangre humana en las que se cobija y multiplica durante su complejo ciclo vital. Estas vías alternativas de infección no se habían observado en investigaciones precedentes, y ahora se conocen las particularidades genéticas para que esto suceda.

### LA FUNDACIÓN RAMÓN ARECES FINANCIA CON 1 MILLÓN DE EUROS UNA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN INMUNOPATOLOGÍA DE LA MALARIA



De izq. a dcha: Raimundo Pérez-Hernández y Torra, director de la Fundación Ramón Areces, Marina Geli, Consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya y Pedro L. Alonso, director del CRESIB, durante la firma del convenio en Barcelona.

La Fundación Ramón Areces ha querido impulsar, con este acuerdo firmado en Barcelona, el 21 de octubre de 2008, el Programa de Inmunopatología de la Malaria liderado por el director del CRESIB, el Dr. Pedro L. Alonso. Este pro-

grama contará con una financiación de 1 millón de euros y tendrá una duración de 4 años. Parte de la investigación se desarrollará en el *Centro de Investigaçao em Saude de Manhica* (CISM, Mozambique), con el que el CRESIB mantiene una colaboración estratégica. Esta propuesta tiene un componente importante de formación que incluye una beca predoctoral para un joven investigador mozambiqueño, que se integrará en el programa de formación del CISM. El desarrollo del Programa de Inmunopatología de Malaria permitirá al CRESIB mejorar la comprensión de la enfermedad y avanzar en el desarrollo de medidas de control y tratamiento.

malERA no es dictar las actividades de organizaciones particulares, sino alcanzar un consenso entre las instituciones de investigación y sus patrocinadores sobre la dirección que debería tomar la I+D presente y futura relacionada con la malaria, teniendo como objetivo último su erradicación.

El Dr. Alonso, director del CRESIB, es el responsable del Comité Directivo de malERA, cuyo secretariado tiene como sede el CRESIB. MalERA ha sido presentada al Consejo Directivo de la *Roll Back Malaria Partnership* (RBM) y cuenta con su respaldo.

## CONSTITUCIÓN Y PUESTA EN MARCHA DE malERA (MALARIA ERADICATION RESEARCH AGENDA)



Información de la constitución del grupo malERA publicada en la revista Nature (09-10-2008).

En octubre del 2008 se puso en marcha el proyecto malERA (<http://malera.tropika.net>), un proceso consultivo entre las comunidades académica y de investigación, cuyo objetivo es identificar las lagunas en el conocimiento y las nuevas herramientas necesarias para erradicar la malaria. El propósito general de esta iniciativa es desarrollar una agenda de Investigación y Desarrollo (I+D) multidisciplinar centrada en la erradicación de la malaria. El objetivo de

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
- ENFERMEDADES DIARREICAS
- ENFERMEDAD DE CHAGAS
- OTROS





MALARIA

# 1. MALARIA

La malaria es una enfermedad transmisible que impacta negativamente sobre la salud y economía de las poblaciones que la sufren; tanto es así que está considerada como uno de los principales obstáculos para el desarrollo y crecimiento económico de los países donde es endémica.

Actualmente, son más de ochenta los países que están expuestos a esta enfermedad, en ellos reside más del cuarenta por ciento de la población mundial, y su elevado crecimiento demográfico ha provocado que actualmente haya más personas vulnerables de enfermar y morir de malaria que nunca antes. La mayor parte de estos países se encuentran en vías de desarrollo, en éstos la malaria causa cada año de 300 a 500 millones de casos clínicos, y se cobra más de un millón de vidas, principalmente niños menores de cinco años y mujeres embarazadas del África subsahariana.

La investigación básica en malaria que desarrolla el CRE-SIB engloba el estudio de los agentes causantes de la enfermedad, parásitos del género *Plasmodium*, fundamentalmente de las especies *P. falciparum* y *P. vivax*, y abarca, entre otros aspectos, los mecanismos patogénicos e inmunológicos y el descubrimiento de antígenos para el desarrollo de vacunas.

Por otro lado, los estudios epidemiológicos que realiza el centro comprenden la descripción de la presentación clínico-epidemiológica de la malaria y la evaluación de nuevos tratamientos antimaláricos así como de otras medidas de control, como vacunas, redes mosquiteras impregnadas de insecticida y tratamiento preventivo intermitente en lactantes y mujeres embarazadas. También se trabaja sobre aspectos antropológicos y económicos relacionados con las intervenciones sanitarias, incluyendo su aceptabilidad y coste-efectividad.

## Research Professors

Pedro L. Alonso, Clara Menéndez, Hernando A. del Portillo, Robert Pool, Joaquim Gascon, Jaume Ordi

## Associate Research Professors

John Aponte, Marjolein Gysels

## Assistant Research Professors

Alfredo Mayor, Carlota Dobaño, Carmen Fernández-Becerra

## Post-Doctoral Fellows

Anna Rosanas, Tamara Berthoud, Lorena Martín, Arantza Meñaca, Ruth Aguilar, Elisa Sicuri, Edmilson Rui

## Medical Research Fellows

Caterina Guinovart, Quique Bassat, Raquel González, Azucena Bardají, Montse Renom, Cinta Moraleda, Sarah Lafuente, Cleofé Romagosa, María Jesús Pinazo, Arnoldo Barbosa

## Research Assistants

Joseph Campo, Lianne Straus, Christopher Pell, Mauricio Humberto Rodríguez

## Training Fellows

Jahit Sacarlal, Betuel Sigaúque, Eusébio Macete, Pedro Aide, Inacio Mandomando, Diana Quelhas, Maria Nelia Manaca, Augusto Nhabomba, Sonia Machevo

## PhD Students

Eduard Rovira, Elisa Serra, Mireia Ferrer, María Bernabeu

## Biostatisticians

Llorenç Quintó, Sergi Sanz, Santiago Pérez-Hoyos, Edgar Ayala

## Laboratory Technicians

Diana Barrios, Pau Cisteró, Pep Astola, Alfons Jiménez

## Project Managers

María Oziemkowska, Andrea Egan, Janifer Quick, Sònia Tomàs

## Project Assistants

Montserrat Pi, Yolanda Antín, Patricia García



## 1.1. EL CONSORCIO *PLASMODIUM VIVAX*

Durante mucho tiempo la investigación en *Plasmodium vivax* se ha relegado a un segundo plano, siendo en gran medida olvidada, a pesar de que esta especie es responsable de 80-300 millones de casos clínicos de malaria cada año, de manifestaciones graves de la enfermedad (incluyendo la muerte) y de una importante carga socio-económica en los países donde es endémica.

El Consorcio *Plasmodium vivax*, creado en 2006, es un programa de cuatro años de duración, financiado por la Fundación Cellex y liderado por los investigadores del CRE-SIB Hernando A. del Portillo y Pedro L. Alonso.

El consorcio reúne centros de investigación de Colombia, Brasil, India y Papúa Nueva Guinea (PNG), que son además

países representativos de las principales regiones endémicas de malaria por *P. vivax*.

El principal objetivo del consorcio es profundizar en el conocimiento y caracterización de la malaria por *P. vivax*, y promover y acelerar el desarrollo de nuevas herramientas de control frente a la enfermedad, a través de los siguientes proyectos de investigación:

### Descubrimiento de antígenos para el desarrollo de vacunas

PAPEL DE LAS  
PROTEÍNAS VIR

PAPEL DEL BAZO EN LA  
EXPRESIÓN DE LOS GENES  
DE *PLASMODIUM VIVAX*

ESTUDIOS FUNCIONALES Y  
ESTRUCTURALES DEL BAZO EN  
MALARIAS NO LETALES  
Y QUE INFECTAN PREDOMINAN-  
TEMENTE RETICULOCITOS

RESPUESTAS INMUNES CORRELACIONADAS CON PROTECCIÓN CLÍNICA EN PAPÚA NUEVA GUINEA

### Caracterización de la malaria grave por *Plasmodium vivax*

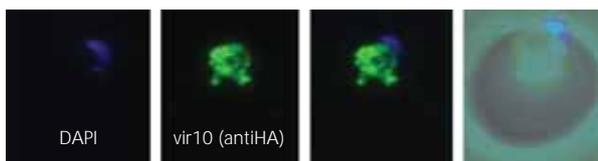
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA MALARIA  
GRAVE POR *PLASMODIUM VIVAX* EN BIKANER  
(INDIA) Y MANAUS (BRASIL)

ESTUDIOS MOLECULARES DE MALARIA  
GRAVE POR *PLASMODIUM VIVAX*

DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA EN CAREIRO (AMAZONAS, BRASIL)

## PAPEL DE LAS PROTEÍNAS VIR

Hace siete años, el grupo de investigación liderado por los Dres. Fernández-Becerra y del Portillo, identificó y caracterizó la primera familia multigénica subtelomérica en *Plasmodium vivax* denominada Vir ("*P. vivax variant genes*"). A través de diferentes trabajos se ha profundizado en el estudio de esta familia multigénica, incluyendo la reciente identificación del repertorio completo de genes vir, en el genoma de la cepa Salvador I de *P. vivax*.



Análisis por microscopía de fluorescencia de la línea transgénica pARL1-3HA-vir10.

La anterior es la mayor familia multigénica de malarías humanas jamás descrita, y corresponde a cerca del 5% del genoma codificante de *P. vivax*. Inicialmente se pensó que la función de esta super-familia era variación antigénica, sin embargo, aunque estudios recientes indican que su función principal no es ésta, aún se desconoce su función biológica.

Los parásitos de la malaria han desarrollado sofisticados mecanismos para exportar proteínas dentro de los eritrocitos, y poder así alcanzar diferentes compartimentos subcelulares. A través de dos análisis computacionales diferentes, de secuencias de proteínas exportadas de *P. falciparum*, se detectó la existencia de un motivo (patrón recurrente, común, en una serie de secuencias relacionadas) llamado PEXEL/HT (*Plasmodium export element/host targeting signal*), que parece ser una señal para transportar proteínas maláricas a la superficie de los eritrocitos infectados. El análisis del repertorio completo de secuencias de genes vir de la cepa de Salvador I mostró que, únicamente 171 genes vir contienen los dominios transmembrana (TM) previstos, y que sólo cuatro genes vir, todos ellos pertenecientes a la subfamilia D, poseen el motivo exacto PEXEL/HT, mientras que 160 proteínas Vir poseen un motivo tipo PEXEL.

A partir de sangre de pacientes infectados con *P. vivax*, se realizó un análisis *in silico* de las secuencias de aminoácidos obtenidas al amplificar las diferentes subfamilias Vir de material genético del parásito. De este modo se observó que la subfamilia A está relacionada con la familia multigénica subtelomérica SURFIN, de *P. falcipa-*

*rum*, y que la subfamilia Vir D contiene dominios 2TM similares a los de la familia multigénica Prmc-2TM. Las proteínas SURFIN están localizadas en la superficie de los merozoitos y de los eritrocitos infectados, mientras que las proteínas Prmc-2TM están localizadas en las hendiduras de Maurer.

Los datos anteriores en su conjunto, indican que las proteínas Vir pueden tener localizaciones subcelulares distintas a la superficie de membrana de los reticulocitos infectados, lo cual indicaría que poseen diferentes funciones. Desafortunadamente, aún no se dispone de un sistema de cultivo continuo de *P. vivax* *in vitro*, que permita obtener material suficiente para experimentación, por lo que los datos que barajamos continúan siendo especulativos.

La propuesta que se está desarrollando actualmente, como sistema alternativo, consiste en explorar la transfección heteróloga de genes vir en *P. falciparum*, es decir, introducir los genes de *P. vivax* en *P. falciparum*. Según los resultados obtenidos la expresión del gen pvcrt-o de *P. vivax*, ortólogo de pfcr1 en *P. falciparum* (dos genes de distintas especies que tienen secuencias y localización similares en el genoma), demostró que la proteína Vir está localizada, junto con pfcr1, en la vacuola digestiva, y que la línea transgénica aumentó su concentración inhibitoria cincuenta (IC50) a la cloroquina (CQ), indicando así su función en la resistencia a este antimalárico.

El principal objetivo de este proyecto es determinar la función de las proteínas Vir a través de su expresión en *P. falciparum*. Los objetivos específicos incluyen: construir líneas transgénicas de *P. falciparum* expresando en *trans* diferentes proteínas Vir, determinar su localización subcelular a través de microscopía confocal láser, establecer un cultivo *in vitro* de *P. vivax* a corto plazo y validar los hallazgos obtenidos en transfecciones heterólogas.

### Investigadores Principales

Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo

### Coinvestigadores

María Bernabeu, Lorena Martín, Mireia Ferrer, Jaume Ordi

Técnico de Laboratorio

Pep Astola

### En colaboración con:

- Peter H. David. Institut Pasteur, París (Francia).
- Tobias Spielmann. Tropical Medicine Institute of Hamburg, Hamburgo (Alemania).

### Financiador

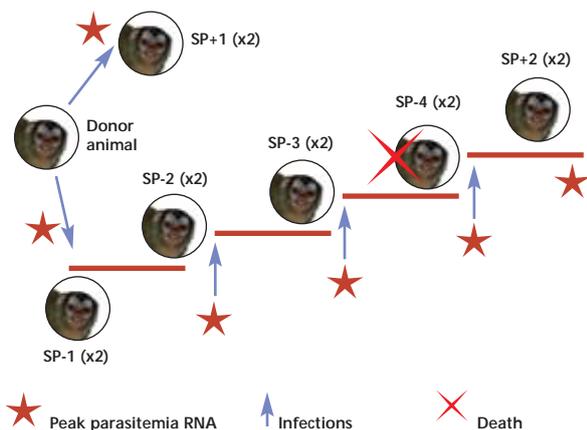
Fundació Cellex, Barcelona (España).

### Duración del proyecto

2008 –2011.

# PAPEL DEL BAZO EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES DE *PLASMODIUM VIVAX*

La patología de la malaria se asocia con la capacidad de los glóbulos rojos infectados (GRI) de citoadherirse en los capilares de órganos internos y escapar a la destrucción por el bazo. Puesto que está ampliamente aceptado que *Plasmodium vivax* no citoadhiere, la cuestión fundamental en la patología de este tipo de malaria humana es conocer cómo escapa *P. vivax* a la destrucción por el bazo y establece infecciones crónicas.



Diseño experimental de la infección con *P. vivax* Sal 1 de monos *Aotus lemurinus griseimebra* con (sp+) y sin bazo.

Las infecciones experimentales de malaria en animales a los que se les ha reseccionado el bazo (esplenectomizados) han demostrado el papel fundamental que juega el bazo en la expresión de antígenos variantes implicados en la citoadherencia y el secuestro. Así, los parásitos de *P. knowlesi* que expresan proteínas variantes en la superficie de los GRI pierden rápidamente esta expresión, y las capacidades de aglutinación en suero de los GRI, cuando se transfieren a monos *Rhesus* esplenectomizados, y se recuperan de nuevo cuando se vuelven a transferir a animales con el bazo intacto. De forma similar, las infecciones con *P. fragile* en monos esplenectomizados demostraron que la expresión de las proteínas variantes en la superficie de los GRI depende de la presencia de este órgano.

En estudios de infecciones con *P. falciparum* en monos *Saimiri* esplenectomizados, se observó un resultado levemente distinto: los GRI perdieron su capacidad de citoadherencia previa aunque parecían expresar un nuevo grupo de antígenos variantes. En modelos roedores, también se demostró que la capacidad de citoadherencia de los GRI asociada a antígenos variantes, se perdía al llevar a cabo infecciones experimentales en ratones esplenectomizados.

Cuando esos parásitos se volvieron a transferir a ratones normales, recuperaron de nuevo su capacidad de secuestro.

En su conjunto, estos datos demuestran la importancia del bazo en la expresión de antígenos variantes asociados con citoadherencia. Desde el momento en que se asume que *P. vivax* no se citoadhiere, cobra especial relevancia conocer el papel del bazo en la expresión de las proteínas. Además, desde que se ha publicado, y está disponible la secuencia completa del genoma de *P. vivax* ([www.tigr.org/tdb/e2k1/pva1/pva1.shtml](http://www.tigr.org/tdb/e2k1/pva1/pva1.shtml)), este análisis de expresión de genes puede llevarse a cabo globalmente.

Hasta el momento se han efectuado varias visitas al Centro Internacional de Vacunas, Cali (Colombia), donde se realizaron infecciones experimentales con la cepa Salvador I de *P. vivax* en 15 monos *Aotus*, con y sin bazo. En cada uno de estos viajes se obtuvieron parásitos de sangre periférica de todas estas infecciones. Posteriormente, las muestras se trasladaron al laboratorio de malaria por *P. vivax* del CRESIB, en Barcelona, donde se extrajo el ARN total de estos parásitos, se verificó su integridad y se utilizaron alícuotas para marcar los ARNs con fluorocromos. Estos ARNs marcados se utilizaron en hibridaciones de microarrays que representan el genoma entero de la cepa Salvador I. Ya se ha iniciado la identificación de aquellos genes cuya expresión depende de la presencia del bazo, y por otro lado, se está construyendo un microarray de proteínas para validar estos resultados.

La identificación de los genes de *P. vivax*, cuya expresión depende de la presencia del bazo, contribuirá a la comprensión de la biología de este parásito y a la identificación de nuevos candidatos a vacuna. La meta principal de esta propuesta es identificar genes de *P. vivax*, cuya expresión sea dependiente del bazo, en modelos experimentales de monos *Aotus lemurinus griseimebra* infectados con la cepa de *P. vivax* Salvador-1.

## Investigadores Principales

Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo

## Coinvestigadores

María Bernabeu, Lorena Martín, Mireia Ferrer, Jaume Ordi

Técnico de Laboratorio

Pep Astola

## En colaboración con:

- Sócrates Herrera, Myriam Arévalo Herrera. Centro Internacional de Vacunas, Cali (Colombia).
- Ariane Machado Lima, Ricardo Venzio. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo (Brasil).

## Financiador

Fundació Cellex, Barcelona (España).

## Duración del proyecto

2007 –2009.

# ESTUDIOS FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES DEL BAZO EN MALARIAS NO LETALES Y QUE INFECTAN PREDOMINANTEMENTE RETICULOCITOS

El bazo es un órgano complejo adaptado para la destrucción selectiva de eritrocitos viejos (cuya deformabilidad se encuentra reducida), microorganismos infecciosos (que escapan de las barreras epiteliales) y glóbulos rojos invadidos por *Plasmodium*.

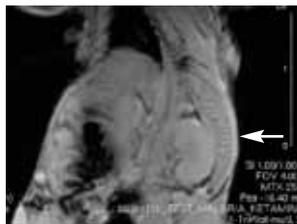


Imagen de resonancia magnética nuclear de ratón Balb/c. Flecha indica el bazo.

En modelos de roedores con malaria no letal y con afinidad por el reticulocito (situación muy cercana y similar a la malaria causada por *P. vivax*), la circulación "abierta" del bazo se cambia repentinamente y temporalmente a una circulación "cerrada", debido a la formación de capas sincitiales de fibroblastos que forman barreras físicas, denominadas barreras celulares. Esta observación indica que las células de la barrera del bazo juegan un papel esencial en la forma en que, durante la malaria no letal afín al reticulocito, se limita la destrucción de reticulocitos infectados, permitiendo que el parásito establezca infecciones crónicas. En modelos roedores con malaria letal con afinidad por los normocitos no se forma la barrera celular dependiente del remodelado, una situación muy cercana y similar a la malaria causada por *P. falciparum*.

Basándonos en estos datos, hemos avanzado una hipótesis de trabajo por la que se estipula que el bazo de mamíferos que experimentan el desarrollo de especies de *Plasmodium* no letales y con afinidad por reticulocitos es estructuralmente remodelado, lo que implica la formación de barreras celulares, y muestra nuevas funciones que se sabe que normalmente son realizadas por la médula ósea en condiciones no patológicas, como la eritropoyesis. Cuando esto ocurre, los reticulocitos infectados se citoadhieren al dominio luminal de esa barrera celular, evitando la destrucción total por macrófagos. Además, los merozoitos de *P. vivax* liberados en el bazo durante este proceso, encuentran nuevos reticulocitos para su invasión.

Tomando como base la anterior hipótesis, se han utilizado ratones Balb/c infectados con la cepa no letal de *P. yoelii*

17XNL con afinidad por el reticulocito (similar a *P. vivax*), y la cepa letal de *P. yoelii* 17XL (similar a *P. falciparum*). Los análisis histopatológicos de bazos infectados revelaron la retención de *P. yoelii* 17XNL, cerca de 3 veces mayor en comparación con la de *P. yoelii* 17XL. Además, la imagen en tiempo real de parásitos transgénicos de las cepas de *P. yoelii* 17XNL y 17XL expresando la proteína de fluorescencia verde a su paso por el bazo, mostró una motilidad reducida y una falta de direccionalidad en la cepa no letal.

La visualización de bazos infectados mediante microscopía electrónica indica que esos resultados son debidos a la citoadherencia. Además, los análisis globales de bazos infectados identificaron hipotéticos marcadores moleculares de barreras de células de origen fibroblástico, uno de esos marcadores permitió visualizar, mediante microscopía confocal láser, una barrera de tejido en el bazo. Por último, se encontró una fagocitosis reducida de los macrófagos del bazo en infecciones con cepas no letales, en comparación con las cepas letales.

En su conjunto, todos estos datos sugieren la existencia de un mecanismo nuevo de aclaramiento ó limpieza por el bazo en la malaria no letal con afinidad por el reticulocito, a través de la formación de una barrera de tejido en este órgano, a la que se adhieren específicamente los reticulocitos infectados. En esta línea, la identificación de moléculas relacionadas con esta interacción podría revelar nuevas dianas para el desarrollo de vacunas.

#### En colaboración con:

- James Burn. Drexel School of Medicine, Filadelfia (Estados Unidos).
- Volker Heussler. Tropical Medicine Institute of Hamburg, Hamburgo (Alemania).
- Maria Calvo. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).
- Susana Kalko. IDIBAPS – Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).
- Anna Planas. Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB) - Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IDIBAPS, Barcelona (España).
- Núria Cortadellas. Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).

#### Financiador

Fundació Cellex, Barcelona (España).

#### Duración del proyecto

2008 –2011.

#### Investigadores Principales

Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo

#### Coinvestigadores

Lorena Martín, Mireia Ferrer, Jaume Ordi

Técnico de Laboratorio

Pep Astola

# RESPUESTAS INMUNES CORRELACIONADAS CON PROTECCIÓN CLÍNICA EN PAPÚA NUEVA GUINEA

La secuenciación completa del genoma de *Plasmodium vivax* ha marcado un nuevo hito en la investigación enfocada a la búsqueda de nuevas dianas para el desarrollo de vacunas y fármacos contra este parásito. De hecho, actualmente existe la posibilidad de utilizar metodologías de alto desempeño para encontrar nuevas dianas entre los, aproximadamente, 5.400 genes de este organismo.



Localización de la zona de Ilhaita cerca de Maprik, en Papúa Nueva Guinea, donde se desarrolla un estudio clínico-epidemiológico prospectivo longitudinal del Consorcio *P. vivax*. A la derecha, uno de los puestos de recogida de muestras.

La existencia de protección clínica en malaria por *P. vivax* se comunicó inicialmente en Brasil, concretamente en una comunidad de la ribera del Amazonas. Con posterioridad a este hallazgo, se utilizaron dos proteínas recombinantes que representaban la región N-terminal y C-terminal del antígeno mayor de superficie de los merozoítos de *P. vivax* (PvMSP1), para determinar si existía alguna asociación entre esa protección clínica y la respuesta a este antígeno. Los estudios realizados más adelante demostraron que, efectivamente, existe una asociación entre anticuerpos IgG de la subclase 3 y la región amino-terminal de la molécula y menor riesgo de malaria clínica.

Más recientemente, un estudio con suero de niños de Papúa Nueva Guinea, demostraba también una asociación entre menor riesgo de infección y anticuerpos contra la región II de la *Duffy binding protein*, región que requiere un plegamiento específico de la molécula.

Los trabajos anteriores, los únicos que hasta hoy han demostrado una asociación entre menor riesgo de malaria por *P. vivax* y respuestas inmunes adquiridas de forma natural contra moléculas específicas del parásito, refuerzan la importancia de realizar estudios prospectivos longitudinales en áreas endémicas, y utilizar proteínas recombinantes plegadas correctamente.

Hasta no hace mucho, todos los estudios se llevaban a cabo mediante la técnica de ELISA; esta técnica, aunque

considerada el *gold-standard*, posee la enorme limitación de precisar grandes cantidades de suero o plasma, lo que resulta de especial relevancia cuando se trabaja con población infantil. Por este motivo, se han desarrollado técnicas de alto desempeño, con las que no se requieren grandes cantidades de antígeno, y por lo tanto de suero. Entre estas técnicas, la denominada Bioplex permite analizar hasta cien antígenos diferentes con tan sólo 1-2 microlitros de suero o plasma.

Durante el año 2008, se inició el presente proyecto de búsqueda de nuevos candidatos a vacuna contra *P. vivax* explorando correlaciones entre respuestas inmunes a cientos de antígenos y el riesgo de malaria clínica. En esta investigación se han trazado una serie de objetivos específicos entre los que se incluye el estudio longitudinal de una población de niños de Papúa Nueva Guinea y de otra población de niños de Brasil, así como la recogida de datos clínicos y muestras de suero y material del parásito para la realización de estudios moleculares por *Bioplex*. Inicialmente se producirán antígenos considerados hoy en día como sólidos candidatos a vacuna contra *P. vivax*, tales como MSP1-N, MSP1-19, CSP, AMA1, DBP, y MSP5; aunque el objetivo final es utilizar un panel de cerca de 300 nuevas proteínas de *P. vivax*.

#### En colaboración con:

- Marcus V.G. Lacerda. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (Brasil).
- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India).
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research (Papúa Nueva Guinea).
- Takafumi Tsuboi. Ehime University (Japón).

#### Financiador

Fundació Cellex, Barcelona (España).

#### Duración del proyecto

2007-2011.

#### Investigador Principal

Hernando A. del Portillo

#### Coinvestigadores

Anna Rosanas, Edmilson Rui, Sergi Sanz, Carmen

Fernández-Becerra

Técnico de Laboratorio

Pep Astola

# CARACTERIZACIÓN DE LA MALARIA GRAVE POR *PLASMODIUM VIVAX*

## Investigadores Principales

Hernando A. del Portillo, Quique Bassat, Pedro L. Alonso

## Coinvestigadores

Caterina Guinovart, Carmen Fernández-Becerra, John Aponte, María Jesús Pinazo, Joaquim Gascon  
Gestora de Proyecto  
Sònia Tomàs



Radiografía de pulmón de una paciente con malaria por *P. vivax* grave en el Hospital Clínic de Barcelona. Este es el primer caso de malaria grave por *P. vivax* comunicado en España.

## Caracterización de la malaria grave por *Plasmodium vivax*

# CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA MALARIA GRAVE POR *PLASMODIUM VIVAX* EN BIKANER (INDIA) Y MANAUS (BRASIL)

En los últimos años, el paradigma que consideraba a *Plasmodium vivax* como un parásito causante de cuadros clínicos benignos ha dejado de considerarse cierto. Aunque la gran mayoría de los episodios clínicos causados por este parásito son de poca gravedad, es cada vez mayor la evidencia que demuestra que este parásito puede ser responsable de cuadros clínicos graves o incluso letales.

A pesar del punto anterior, la OMS no ha establecido criterios de malaria grave por *P. vivax*, y tampoco se ha estudiado la patogénesis de las complicaciones clínicas de la forma grave de esta enfermedad.

Ante el anterior escenario, se va a realizar un estudio descriptivo prospectivo para caracterizar la presentación clínica de la malaria grave por *P. vivax* en pacientes ingresados en dos hospitales terciarios de referencia, en Bikaner (India) y en Manaus (Brasil). Además, se va a estimar la frecuencia de las hospitalizaciones por malaria por *P. vivax*, la frecuen-

cia de pacientes con infección exclusiva confirmada por *P. vivax* que cumplen criterios de malaria grave, y los factores de riesgo para ingreso en pacientes con malaria por *P. vivax*. También se comparará la presentación clínica en dos continentes distintos, pero utilizando un único protocolo.

Hasta el momento se ha completado el protocolo de este estudio y se ha sometido a los comités éticos correspondientes.

## Investigadores Principales

Quique Bassat, Pedro L. Alonso

## Coinvestigadores

Caterina Guinovart, John Aponte, María Jesús Pinazo, Joaquim Gascon  
Gestora de Proyecto  
Sònia Tomàs

## En colaboración con:

- K.C. Nayak. Sardar Patel Medical College, Bikaner (India).
- Marcus V.G. Lacerda. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil).

## Financiador

Fundació Cellex, Barcelona (España).

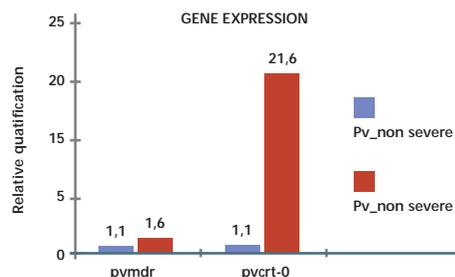
## Duración del proyecto

2007–2010.



## ESTUDIOS MOLECULARES DE MALARIA GRAVE POR *PLASMODIUM VIVAX*

Las infecciones clínicas causadas por *Plasmodium vivax* se han asociado siempre a síntomas no graves como: fiebre, dolor de cabeza, fatiga, escalofríos, dolor muscular y, en particular, a paroxismos. Sin embargo, recientemente se han ido describiendo, cada vez en mayor proporción, síntomas graves asociados exclusivamente a infecciones por este parásito, entre las que se incluyen: fallo renal, ictericia, distrés respiratorio agudo, anemia, hiperparasitemia, trombocitopenia, edema pulmonar y ruptura esplénica.



Niveles de expresión de los genes relacionados con la resistencia a cloroquina pvcr-t-0 y pvmdr1 en dos pacientes con malaria por *P. vivax* moderada y grave.

Aunque por el momento se desconocen las bases moleculares de las anteriores manifestaciones graves de la infección por *P. vivax*, se sabe que los casos de malaria grave comenzaron a producirse paralelamente a la aparición de cepas resistentes a la cloroquina. De hecho, un estudio reciente en Papúa Nueva Guinea, confirma que en esta región, donde se ha excluido la cloroquina como primera línea de tratamiento, existen cientos de casos de malaria por *P. vivax* grave. Aunque en este estudio no se demostró la asociación directa entre la resistencia a cloroquina y la malaria por *P. vivax* grave, los datos así lo sugieren.

Existen dos proteínas relacionadas con la resistencia a cloroquina en *P. falciparum*: PfCRT y PfMDR1. Las dos proteínas son transportadoras de membrana de la vacuola digestiva. El presente grupo de investigación ha caracterizado los genes que codifican proteínas ortólogas en *P. vivax* (PvCRT-o y PvMDR1), y ha demostrado que son los niveles de expresión, y no las mutaciones, las que deben estar asociadas al fenotipo de resistencia.

El objetivo específico de este proyecto es desarrollar un programa interdisciplinar de investigación clínica para lograr descifrar las bases moleculares de la malaria grave. En particular, se pretende utilizar técnicas avanzadas de expresión génica para procurar marcadores moleculares de malaria por *P. vivax* grave, lo que se ha desarrollado con dos pacien-

tes ingresados en el Hospital Clínic de Barcelona que presentaban episodios de malaria por *P. vivax*, con sintomatología grave uno y moderada el otro. Ambos habían viajado al Amazonas brasileño (Manaus) en el 2007. En el año 2000 otros dos pacientes con sintomatología moderada se presentaron en el "Centro de Pesquisa em Medicina Tropical", también en el Amazonas brasileño (Rondonia).

Para excluir la posibilidad de que los síntomas graves del paciente español fueran debidos a *P. falciparum*, se utilizó PCR. Además, mediante PCR cuantitativo en tiempo real se compararon los niveles de transcripción de los dos principales transportadores que teóricamente están relacionados con la resistencia a la cloroquina en *P. vivax*: el transportador de la resistencia a la cloroquina de *P. vivax* (pvcr-t-0) y el transportador de la resistencia a múltiples fármacos de *P. vivax* (pvmdr 1).

Los resultados obtenidos demostraron que algunos de los síntomas clínicos graves fueron exclusivamente debidos a *P. vivax*. El paciente presentó condiciones respiratorias agudas que requirieron su admisión en la unidad de cuidados intensivos. El método magnético mostró reticulocitos infectados altamente purificados en estadios maduros. Además, se encontró que los parásitos obtenidos del paciente grave tenían hasta 2,9 veces más altos los niveles de pvmdr1 y hasta 21,9 veces los niveles de pvcr-t-0 en comparación con los niveles de expresión de parásitos de los otros pacientes con sintomatología moderada.

Este es el primer caso de malaria grave asociado exclusivamente a malaria por *P. vivax* en España. Además, los resultados sugieren que la gravedad clínica podría asociarse a un aumento de los niveles de expresión de los genes del parásito que parecen estar involucrados en la resistencia a la cloroquina. Es necesaria una exploración más profunda del potencial de los niveles de expresión de pvmdr1 y particularmente de pvcr-t-0 como marcadores moleculares de enfermedad grave en *P. vivax*.

### Investigadores Principales

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández- Becerra

### Coinvestigadores

Caterina Guinovart, John Aponte, María Jesús Pinazo, Joaquim Gascon

Gestora de Proyecto

Sònia Tomàs

### En colaboración con:

- European Network on Imported Infectious Disease Surveillance, TropNetEurop (Unión Europea).

### Financiador

Fundació Cellex, Barcelona (España).

### Duración del proyecto

2007– 2011.

# DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA EN CAREIRO (AMAZONAS, BRASIL)

Se está realizando un estudio descriptivo prospectivo para determinar la epidemiología de la malaria en Careiro, un área endémica próxima a Manaus (Brasil).



Puesto de Salud en Careiro.

Antes de comenzar este estudio, se llevó a cabo un censo de la población del área (aproximadamente 800 habitantes), y actualmente se está realizando el seguimiento de los participantes durante dieciocho meses, a través de detección pasiva de casos y visitas de corte transversal cada seis meses (dos durante la estación seca y dos durante la lluviosa).

Las visitas incluyen la historia clínica, un examen físico y la toma de muestras de sangre.

Se estimarán por grupo de edad las prevalencias de infección por *Plasmodium*, anemia, esplenomegalia y deficiencia de antígeno (Duffy), así como las incidencias de malaria clínica. Además, se realizará una descripción de la presentación de malaria clínica, la estacionalidad y el uso de herramientas de control de la malaria. También se va a llevar a cabo un estudio entomológico para describir los principales vectores locales relacionados con la transmisión de la malaria y las tasas de inoculación.

#### Investigador Principal

Pedro L. Alonso

#### Coinvestigadores

Caterina Guinovart, Quique Bassat, John Aponte, Hernando del Portillo

#### Gestora de Proyecto

Sònia Tomàs

#### En colaboración con:

– Marcus V.G. Lacerda. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil).

#### Financiador

Fundació Cellex, Barcelona (España).

#### Duración del proyecto

2008 –2010.

## 1.2. SEVMAL: FENOTIPOS ADHESIVOS DE ERITROCITOS INFECTADOS POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* Y SU CONTRIBUCIÓN A LA MALARIA GRAVE EN NIÑOS

La malaria grave es una causa importante de mortalidad infantil en zonas endémicas de malaria. Las manifestaciones clínicas son muy variadas e incluyen malaria cerebral, anemia grave, prostración, distrés respiratorio, hipoglucemia y convulsiones múltiples.



Investigadora del Centro de Investigación em Saúde de Manhica archivando láminas y papeles de filtro de los estudios de malaria en Mozambique.

Los mecanismos implicados en la patogénesis de la malaria grave no son del todo conocidos, aunque se dispone de evidencias que sugieren que la forma grave de la enfermedad está relacionada con la adhesión de eritrocitos infectados por el parásito a células endoteliales, a eritrocitos no infectados (*rosetting*) y a otros eritrocitos infectados (*auto-aglutinación*). La acumulación masiva de eritrocitos infectados parece ser responsable de disfunciones en órganos y tejidos que conducirían a formas graves de la enfermedad. Estos mecanismos de adhesión están mediados por proteínas variables del parásito, y se postula que contribuyen al secuestro de parásitos en capilares

del cerebro y otros órganos vitales. Además, se han identificado algunos receptores humanos que pueden mediar esta interacción, incluyendo CD36, ICAM1 (molécula de adhesión intercelular) y CSA (condroitín sulfato A).

Con este proyecto se pretende estudiar el papel de varios receptores humanos en la malaria grave, entre los receptores que estamos testando destaca el receptor de C1q (gC1qR recientemente identificado). Para ello se han analizado los fenotipos de adhesión de parásitos aislados de niños con malaria grave (n=75) y con malaria no complicada (n=75), reclutados para este estudio en el Hospital Distrital de Manhica (Mozambique). Además, se está caracterizando la respuesta inmunológica de estos niños frente a *P. falciparum*.

Los resultados preliminares han puesto de manifiesto que la prostración (una de las manifestaciones clínicas más comunes entre los sujetos de estudio) está asociada con la capacidad de los eritrocitos infectados de unirse a gC1qR ( $p=0.044$ ), y que la anemia grave está asociada con la frecuencia de formación de rosetas ( $p=0.010$ ). Por último, se ha observado una asociación negativa entre malaria grave y unión a CD36 ( $p=0.040$ ). La identificación de los mecanismos moleculares implicados en la cito adhesión de los eritrocitos infectados permitirá el desarrollo de estrategias terapéuticas que inhiban o reviertan el secuestro y la obstrucción microcirculatoria, pudiendo así prevenir y/o tratar la malaria grave.

### Investigador Principal

Alfredo Mayor

### Coinvestigador Principal

Pedro L. Alonso

### Coinvestigadores

Eduard Rovira, Quique Bassat, Inácio Mandomando,

Betuel Sigaúque, Pedro Aide, Carlota Dobaño, Ruth

Aguilar, Clara Menéndez

Técnico de Laboratorio

Pau Cisteró

### En colaboración con:

- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India).

### Financiador

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III, (ISCIII) Madrid (España).

### Duración del proyecto

2007- 2009.

## 1.3 AGEMAL: EXPOSICIÓN A *PLASMODIUM FALCIPARUM* Y DESARROLLO DE LA INMUNIDAD CONTRA LA MALARIA EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO

AgeMal es un proyecto de investigación de cuatro años (2005-2009), cuyo objetivo prioritario consiste en comprender el papel de la edad de exposición a *P. falciparum* durante el primer año de vida en el desarrollo de la inmunidad natural adquirida (INA) contra la malaria. Los resultados obtenidos en esta investigación proporcionarán información relevante para el diseño de ensayos clínicos y el desarrollo de candidatos a vacuna de la malaria u otras herramientas de control, incluyendo el periodo óptimo de administración durante la infancia.



Equipo AgeMal. De izq. a dcha y de arriba abajo: Alfredo Mayor, David Roberts, Denise Doolan, Pedro L. Alonso, Peter Le Souef, Chetan Chitnis, Louis Schofield, Evelin Schwarzer, Carlota Dobaño, Caterina Guinovart, Leanne Robinson.

Actualmente, el desarrollo de la inmunidad natural adquirida frente a la malaria por *P. falciparum* no se comprende en su totalidad. Estudios previos de quimioprolifaxis continua o intermitente en niños han proporcionado evidencia de que la edad de la primera exposición a *P. falciparum* durante el primer año de vida, puede ser importante para

el desarrollo de la INA; medida por la incidencia de malaria clínica durante el segundo año de vida. Esos estudios sugieren que la exposición a *P. falciparum* anterior a los cinco meses de edad no conduce al desarrollo de INA, mientras que la exposición a *P. falciparum* después de los cinco meses de edad sí lo hace.

El objetivo general de este proyecto es evaluar el efecto de la exposición a antígenos del estadio eritrocítico de *P. falciparum* durante determinados periodos del primer año de vida en el desarrollo de la INA.

AgeMal consta de cuatro componentes:

- Ensayo clínico de campo
- Respuestas inmunes
- Estrés oxidativo
- Factores genéticos del huésped

El proyecto AgeMal, en el que participan otras instituciones, está coordinado por el CRESIB.

### Investigador Principal

Pedro L. Alonso

### Coinvestigadora Principal

Carlota Dobaño

### Coinvestigadores

Caterina Guinovart, Alfredo Mayor, Maria Nélia Manaca, Augusto Nhabomba, Ruth Aguilar, Mauricio Humberto Rodríguez, Arnaldo Barbosa, Tamara Berthoud, Quique Bassat

### Gestora de Proyecto

Sònia Tomàs

### Asistente de Proyecto

Patricia García

### Técnicos de Laboratorio

Alfons Jiménez, Pau Cisteró

### En colaboración con:

- David Roberts. Blood Research Laboratories, University of Oxford, Oxford (Reino Unido).
- Evelin Schwarzer. Università di Torino, Torino (Italia).
- Peter Le Souef. University of Western Australia, Perth (Australia).
- Louis Schofield. The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Australia).
- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India).
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Australia).

### Financiador

Programa FP6 de la Unión Europea.

### Duración del proyecto

2005 – 2009.

## ENSAYO CLÍNICO DE CAMPO

Para explorar el efecto de la edad de exposición en el desarrollo de la INA se diseñó un ensayo clínico de tres brazos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en un área endémica del sur de Mozambique.

En este estudio se controló selectivamente la exposición a *Plasmodium falciparum* en diferentes periodos del primer año de vida (de 2,5 a 5,5 meses, de 5,5 a 10,5 meses ó sin ninguna profilaxis) con quimioprofilaxis mensual con sulfadoxina-pirimetamina más artesunato. Para ello se reclutaron 350 niños recién nacidos de madres negativas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que fueron aleatorizados a una de las tres cohortes después de nacer.

Se realizó un seguimiento de los participantes en el estudio por detección activa y pasiva de casos, así como por visitas de corte transversal, hasta los 24 meses de edad. De este modo, se comparará entre las cohortes el riesgo de malaria clínica y anemia durante el segundo año de

vida, así como su correlación con el tipo y calidad de las respuestas inmunes (anticuerpos contra algunos de los antígenos de *P. falciparum*, citocinas), marcadores de estrés oxidativo y factores genéticos del huésped.

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico deberían contribuir a comprender mejor los determinantes del desarrollo de respuestas contra *P. falciparum* en los primeros meses de vida y las potenciales limitaciones de la inmunización temprana después del nacimiento.

El seguimiento de los participantes de este estudio finalizará en marzo del 2009, procediendo posteriormente al análisis de los datos obtenidos.

## RESPUESTAS INMUNES

Las muestras de sangre de los participantes en el estudio de campo de AgeMal, recogidas a los 0, 5, 10, 12, 15, 20 y 24 meses de edad, se están utilizando para estudiar el desarrollo de respuestas inmunes a la malaria.

Las respuestas inmunes objeto de estudio son las siguientes:

- Anticuerpos a hemozoina y GPI en muestras de plasma por el método ELISA.
- Anticuerpos frente a antígenos de fase sanguínea (VSA, DBL-alfa, MSP-1, EBA-175, AMA-1) en muestras de plasma (sangre de cordón y sangre periférica) mediante FACS y ELISA.
- Citocinas específicas para *P. falciparum* producidas por los linfocitos en sobrenadantes de cultivos mediante una técnica combinada de inmunoensayo y citometría de flujo (multiplexed bead assays).

Se van a comparar las medidas de anticuerpos y citocinas entre las cohortes para analizar las diferencias en el desarrollo de respuestas inmunes a la malaria, y se van a correlacionar con el riesgo de malaria clínica durante el segundo año de vida.

De este modo se pretende, específicamente:

- Buscar asociaciones entre respuestas inmunes específicas y riesgo de malaria clínica durante el segundo año de vida.
- Describir prospectivamente la adquisición de anticuerpos y citocinas producidas en respuesta a las toxinas y antígenos de *P. falciparum* durante los dos primeros años de vida.
- Determinar la contribución de los anticuerpos maternos al conjunto de anticuerpos durante los cinco primeros meses de vida.

Los datos de este estudio están actualmente en fase de análisis y una vez que se obtengan los correspondientes resultados, éstos deberían ser esclarecedores en lo referente a los determinantes del desarrollo de respuestas anti-*P. falciparum* en los primeros meses de vida.

## ESTRÉS OXIDATIVO

**Este componente del estudio AgeMal investiga el impacto de la edad de exposición a *P. falciparum* sobre los marcadores de estrés oxidativo, así como su influencia en el desarrollo de la inmunidad natural adquirida (INA).**

Durante una infección por *Plasmodium*, huésped y parásito se encuentran en condiciones de estrés oxidativo. Se ha demostrado que el estado oxidativo de las células del sistema inmunitario influye sobre la calidad de la respuesta inmunitaria, así por ejemplo, el estado redox de los macrófagos influye sobre el patrón de las citocinas liberadas (modulando su contenido en glutatión, GSH). Otro ejemplo es la maduración de las células dendríticas, que se inhibe por los efectos pro-oxidantes de la hemozoina. Además, se ha observado que la malnutrición, muy frecuente en áreas endémicas de malaria, afecta negativamente al potencial antioxidante del huésped.

Por lo tanto, el balance anti-oxidante/pro-oxidante parece influir en la calidad y cantidad de las respuestas inmunes contra *P. falciparum*, aunque la investigación clínica desarrollada hasta el momento, no ha establecido aún el papel de estos fenómenos en el desarrollo de la inmunidad protectora

En este contexto se han llevado a cabo una serie de experimentos, entre ellos la caracterización de marcadores oxidantes y antioxidantes en muestras de plasma y eritrocitos de los niños de Manhiça que participaron en el estudio de campo de AgeMal. Además, se han medido una serie de parámetros entre los que se encuentran los marcadores de membrana de superficie (mediante citometría de flujo), y los compartimentos de glutatión. También se han analizado aislados de membranas (ghosts), para estudiar la lipoperoxidación de lípidos de membrana, la unión a membranas de hemoglobina desnaturalizada (hemicromas) y hemo libre.

Los datos obtenidos en este componente del estudio AgeMal se encuentran actualmente en fase de análisis.

## FACTORES GENÉTICOS DEL HUÉSPED

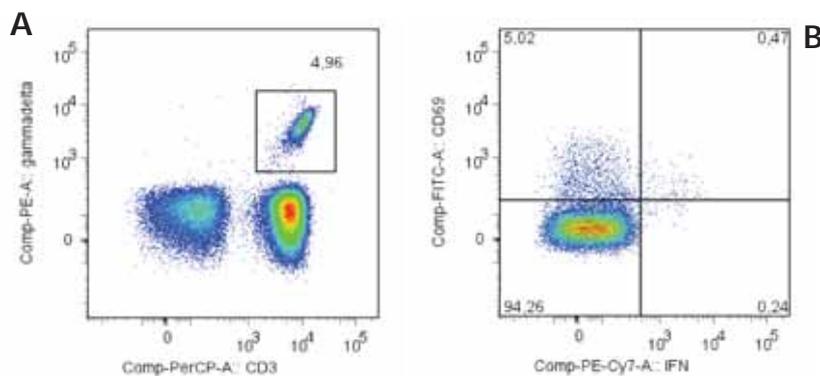
**La investigación sobre factores genéticos del proyecto AgeMal se está llevando a cabo a través de los colaboradores del *Immunogenetics Research Group*, liderado por el Dr. Peter Le Souef, de la *University of Western Australia*.**

Se está desarrollando un estudio de factores inmunogenéticos para determinar los polimorfismos genéticos que afectan al desarrollo de respuestas inmunes contra

la malaria. Este componente se encuentra actualmente en fase de análisis.

## 1.4. ESTUDIO DE MARCADORES DE INMUNIDAD Y SUSCEPTIBILIDAD A LA MALARIA EN INDIVIDUOS EXPUESTOS A LA INFECCIÓN POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Con la exposición continua a *Plasmodium falciparum* los individuos adquieren, con la edad, una inmunidad natural efectiva frente a la enfermedad. Sin embargo, los mecanismos subyacentes de esta protección son aún desconocidos.



Activación de células  $\gamma\delta$  inducidas por glóbulos rojos infectados por *Plasmodium falciparum*.

Leucocitos cultivados con eritrocitos infectados por *P.f.* durante 72 h, teñidos y analizados por citometría de flujo para estudiar la respuesta inmune. En el recuadro de linfocitos vivos, se seleccionaron las células  $\gamma\delta^+$  CD3+ (A), y se determinó el marcador de activación temprano CD69 y el IFN $\gamma$  intracelular (B).

Hasta la fecha, no se ha podido realizar un análisis completo del papel de las respuestas celulares inmunes debido, por un lado, al amplio volumen de sangre que se requiere para llevar a cabo dicho análisis y, por otro lado, al limitado número de parámetros que podían estudiarse utilizando las metodologías clásicas.

Los avances recientes en métodos multiplex y de alto rendimiento son de gran ayuda para la caracterización simultánea de una variedad de mediadores y fenotipos celulares, permitiendo el análisis cualitativo y cuantitativo de la inmunidad a la malaria. Aprovechando estas técnicas, se ha diseñado un estudio cuyo objetivo global consiste en realizar un análisis exhaustivo de la inmunidad celular para identificar las respuestas contra *P. falciparum*, las cuales podrían utilizarse como marcadores de inmunidad y/o susceptibilidad contra la malaria.

Este estudio, iniciado en diciembre de 2008, pretende:

1. Identificar y estandarizar técnicas inmunológicas sensibles y específicas que permitan medir simultáneamente múltiples respuestas de citocinas con pequeños volúmenes de muestra.

2. Caracterizar los marcadores de inmunidad clínica en niños.
3. Caracterizar los marcadores inmunopatológicos de niños con malaria grave.
4. Caracterizar los marcadores inmunopatológicos de la malaria placentaria en mujeres embarazadas.
5. Desarrollar herramientas de análisis estadístico para la correlación de datos inmunológicos y clínicos.

Para lograr los objetivos anteriores, se está analizando una colección de muestras de sangre crioconservadas procedentes de seis estudios realizados en Mozambique y/o Barcelona, destinadas a investigar la inmunidad y patogénesis contra la malaria desde distintas perspectivas.

La caracterización de las respuestas inmunes correlacionadas con protección facilitarían considerablemente el desarrollo y evaluación de nuevos candidatos a vacuna, así como el despliegue de intervenciones efectivas contra la malaria.

Investigadora Principal

Carlota Dobaño

Coinvestigadores

Tamara Berthoud, Maria Nélia Manaca, Joseph Campo

Técnico de Laboratorio

Alfons Jiménez

Financiador

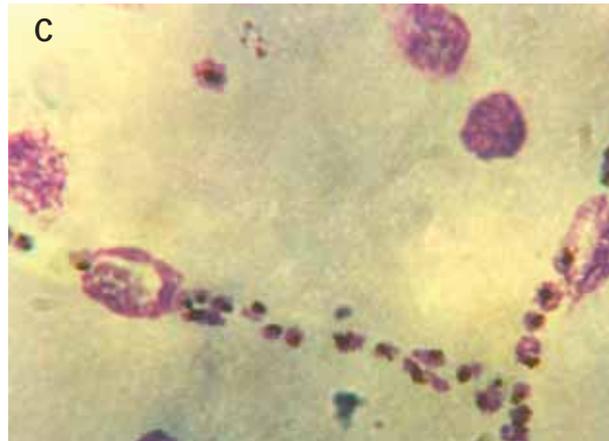
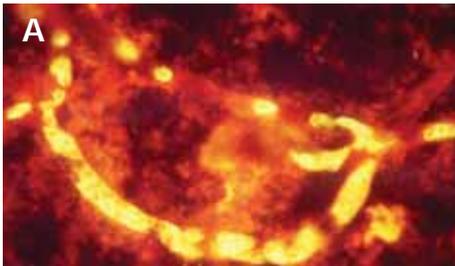
Plan Nacional de I+D, Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España.

Duración del proyecto

2008 – 2011.

## 1.5. PROGRAMA DE INMUNOPATOLOGÍA DE LA MALARIA

A través del presente programa se pretende potenciar la investigación en la inmunopatología de la malaria, mediante el desarrollo de dos líneas de investigación principales: (i) la caracterización de la inmunidad contra el *Plasmodium falciparum* y (ii) el desarrollo de ensayos para el estudio de respuestas inmunes contra *P. falciparum* inducidas por vacunas experimentales en niños.



*Plasmodium falciparum* en capilares cerebrales de niños que han muerto con malaria a través de microscopio de fluorescencia (A y B) y óptico (C)

Los objetivos generales de la primera línea de investigación son los siguientes:

1. Caracterizar los mecanismos inmunes, dianas antigénicas, células y mediadores inmunológicos determinantes en la adquisición de inmunidad contra la malaria.
2. Describir los mecanismos, dianas antigénicas, células y mediadores inmunológicos responsables de la inmunidad protectora y perdurable inducida por vacunas experimentales.
3. Evaluar el impacto que diferentes medidas de control contra la malaria puedan tener en la adquisición de respuestas inmunes contra el parásito.

Para investigar los mecanismos inmunes efectores, nuestros estudios incluyen ambos brazos del sistema inmune: las respuestas humoral y celular.

En lo que respecta al segundo de los objetivos generales

propuestos, actualmente se están poniendo a punto una serie de ensayos de Luminex, para determinar anticuerpos específicos contra múltiples antígenos de *P. falciparum* simultáneamente, en volúmenes reducidos de suero/plasma con alto desempeño. Además, se están optimizando ensayos funcionales para medir la capacidad de los anticuerpos para inhibir el crecimiento in vitro de *P. falciparum*.

En lo relativo a la parte de investigación celular (medición de las respuestas celulares) se están optimizando técnicas de medición de citocinas, interferón gamma (IFN-gamma) e interleucina-2 (IL-2), tras la estimulación con antígenos de *P. falciparum*, y se está realizando la medición de respuestas antígeno específicas y poli-funcionales mediante citometría de flujo.

Todas las técnicas anteriores se están intentando optimizar para minimizar el volumen de muestras de sangre necesario para la investigación.

### Investigador Principal

Pedro L. Alonso  
Coinvestigadora  
Carlota Dobaño

### Financiador

Fundación Ramón Areces, Madrid (España).

### Duración del proyecto

2008 – 2009.

## 1.6. ESTUDIOS FISIOPATOLÓGICOS DE MALARIA PLACENTARIA

Actualmente se está estudiando el papel del secuestro placentario, el/los receptor/es de la placenta, y los ligandos del parásito, en el secuestro de parásitos y el desarrollo de inmunidad protectora contra la malaria en el embarazo, a través de los siguientes estudios:

- **EPIC**  
Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la infección placentaria por malaria y su impacto sobre el desarrollo fetal.
- **PREGMAL**  
Caracterización del ligando de *P.falciparum* implicado en la adhesión a la placenta y su papel en el desarrollo de la inmunidad frente a la malaria durante el embarazo.

---

### Estudios fisiopatológicos de malaria placentaria

## EPIC: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LA INFECCIÓN PLACENTARIA POR MALARIA Y SU IMPACTO SOBRE EL DESARROLLO FETAL

El objetivo de este estudio consistió en investigar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la infección placentaria por malaria desde una perspectiva multidisciplinar: histológica, parasitológica, citométrica, inmunológica y molecular; y valorar el impacto de las diferentes alteraciones sobre el desarrollo fetal.



Mujer mozambiqueña embarazada instalando una red mosquitera en su dormitorio.

Con el anterior propósito, se diseñó un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el que participaron mujeres embarazadas que dieron a luz en la maternidad del *Centro de Saúde de Manhica* (Mozambique), mediante parto no instrumentalizado. Las mujeres se asignaron a uno de los siguientes grupos: mujeres con infección malárica placentaria activa (n=50), mujeres con infección malárica placentaria pasada (n=50), y mujeres sin infección malárica placentaria (n=50). Se incluyó también como control un grupo de mujeres con parto normal, procedente de un área no endémica (Barcelona, n=25).

Se realizaron tomas de muestra de sangre periférica, sangre placentaria del espacio interveloso y sangre de cordón, así como muestras de tejido placentario fijadas y congeladas.

#### Investigadores Principales

Jaume Ordi, Clara Menéndez

#### Coinvestigadores Principales

Alfredo Mayor, Carlota Dobaño

#### Coinvestigadores

Tamara Berthoud, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají,

Eusebio Macete, Elisa Serra, Eduard Rovira

Se están llevando a cabo varios análisis: un estudio histológico e inmunohistoquímico de la placenta, una cuantificación de poblaciones de células del sistema inmune en sangre periférica, placentaria y de cordón (por citometría de flujo), una determinación de hormonas (estradiol, cortisol), citocinas, quimiocinas y anticuerpos contra *Plasmodium falciparum* en plasma de sangre periférica, placentaria y de cordón. Además, se está realizando un estudio parasitológico por gota gruesa y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un estudio de la multiplicidad de infección de *P. falciparum*, y un estudio de expresión génica de *P. falciparum* en sangre periférica y placenta mediante RT-PCR y *microarrays*.

Actualmente este estudio se encuentra en fase de análisis estadístico de los datos obtenidos e interpretación de resultados.

#### Financiador

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS),

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII),

Madrid (España).

#### Duración del proyecto

2003 – 2009.

## Estudios fisiopatológicos de malaria placentaria

# PREGMAL: CARACTERIZACIÓN DEL LIGANDO DE *P. FALCIPARUM* IMPLICADO EN LA ADHESIÓN A LA PLACENTA Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA INMUNIDAD FRENTE A LA MALARIA DURANTE EL EMBARAZO

**La creación y puesta en marcha del proyecto PregMal responde a la necesidad de establecer un área dedicada a la investigación de los mecanismos moleculares e inmunológicos implicados en la adhesión de *Plasmodium falciparum* a la placenta.**

A través del presente proyecto se pretende caracterizar, a nivel funcional, antigénico y estructural, el ligando de *P. falciparum* implicado en la adhesión a la placenta, con los siguientes objetivos específicos:

1. Establecer la prevalencia y especificidad de la expresión del ligando en aislados placentarios y su asociación con el fenotipo de adhesión.

2. Determinar el nivel de conservación genética y antigénica del ligando de *P. falciparum*.

3. Caracterizar la respuesta humoral naturalmente desarrollada contra el ligando parasitario en mujeres embarazadas de una zona endémica de malaria.

Para cumplir los dos primeros objetivos se está comparan-





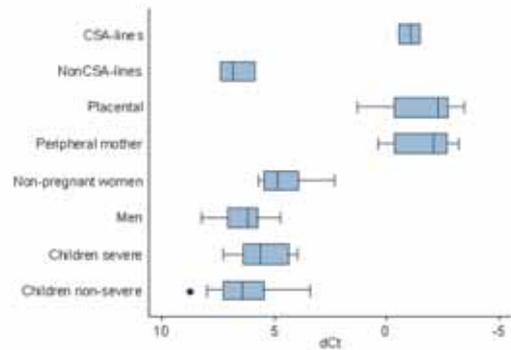
Extracción de sangre de placenta infectada con *P. falciparum* recientemente expulsada (laboratorio del Centro de Investigación em Saúde de Manhica, Mozambique).

do el perfil fenotípico y transcripcional de 54 aislados placentarios, con el de aislados periféricos de mujeres embarazadas (n=54), varones adultos (n=54), mujeres no embarazadas (n=54) y niños (n=54), todos ellos procedentes de Manhica (Mozambique).

Para el tercero de los objetivos, se ha analizado retrospectivamente la respuesta humoral desarrollada por 408 mujeres embarazadas que participaron en un ensayo clínico con tratamiento preventivo intermitente. Se ha realizado el análisis de parásitos mediante ensayos de adhesión y secuenciación de los dominios var predominantemente transcritos.

Para caracterizar la respuesta inmune en las mujeres embarazadas, se ha determinado la cantidad y calidad de anticuerpos específicos contra los dominios del ligando parasitario, así como su relación con la edad, paridad, exposición y gravedad de la infección materna.

Los resultados de este proyecto han mostrado que los parásitos aislados de la placenta y sangre periférica de mujeres embarazadas transcriben var2csa (una gen variable de *P. falciparum* asociado a la adhesión a CSA) a niveles mayores que los parásitos aislados de niños, hombres y mujeres no embarazadas. Además, se ha observado que



Niveles de transcripción de var2csa por PCR cuantitativa en aislados procedentes de población mozambiqueña (en unidades dCt, los valores negativos indican una mayor transcripción).

la infección placentaria incrementa el nivel de anticuerpos respecto a hombres y mujeres no infectadas, lo cual sugiere que los niveles de IgGs reflejan exposición a *P. falciparum* durante el embarazo.

Finalmente, se ha observado que los anticuerpos contra un amplio rango de antígenos de *P. falciparum* son menores en mujeres embarazadas por primera vez (primigrávidas) que en aquellas con embarazos previos. Por tanto, una ausencia de inmunidad contra parásitos placentarios, junto con una inmunosupresión durante los primeros embarazos, podría explicar el mayor riesgo de malaria en mujeres primigrávidas. Estos hallazgos tienen implicaciones tanto para la evaluación de estrategias de control de malaria durante el embarazo como para el desarrollo de vacunas específicas dirigidas a la mujer embarazada.

#### Investigador Principal

Alfredo Mayor

#### Coinvestigadora Principal

Clara Menéndez

#### Coinvestigadores

Eduard Rovira, Carlota Dobaño, Sonia Machevo,

Inácio Mandomando, Quique Bassat,

Pedro Aide, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz,

Ruth Aguilar, Llorenç Quintó

#### Técnicos de Laboratorio

Pau Cisteró, Alfons Jiménez

#### En colaboración con:

- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Delhi (India).

#### Financiador

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España).

#### Duración del proyecto

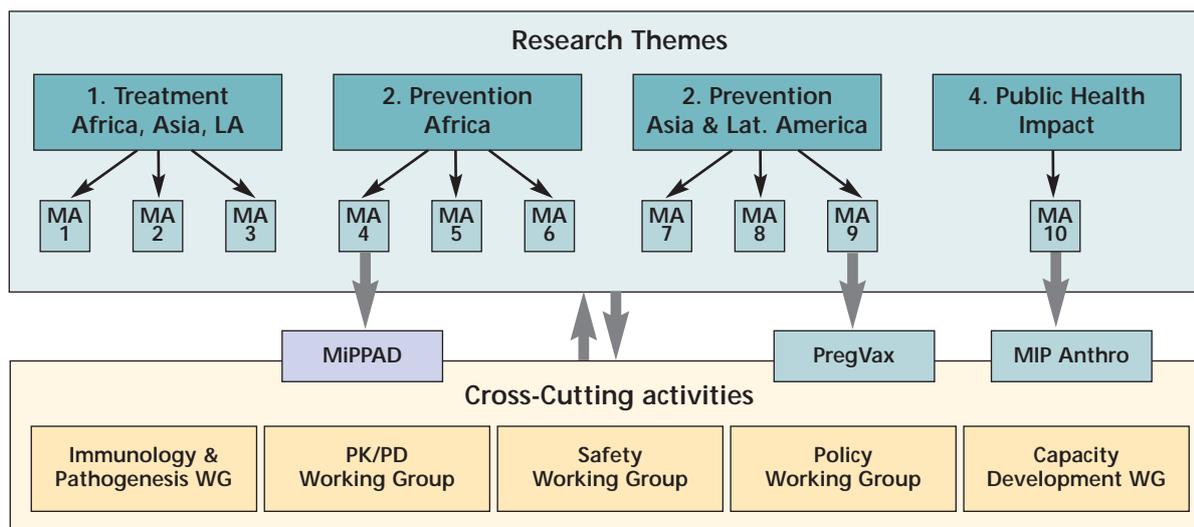
2007 – 2009.

#### Publicaciones

- Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Mayor A, Bertrandpetit J, Casals F. Evolutionary analysis of genes of two pathways involved in placental malaria infection. Hum Genet 2008; 123(4):343-57.

## 1.7. CONSORCIO DE MALARIA EN EL EMBARAZO (MALARIA IN PREGNANCY CONSORTIUM [MiPc])

El *MiPc Consortium* ([www.mip-consortium.org](http://www.mip-consortium.org)) es un programa de investigación de cinco años de duración, creado para evaluar intervenciones nuevas y mejoradas, destinadas a la prevención y tratamiento de la malaria en el embarazo, enfermedad que pone en riesgo cada año a más de 50 millones de mujeres.



En el marco de este consorcio, se llevarán a cabo 10 actividades principales (estudios de investigación señalados como *Major Activities* MA en el gráfico anterior) enfocadas a la investigación en tres áreas clave de la malaria en el embarazo: prevención, tratamiento e impacto en salud pública. Esta investigación se desarrollará a través de instituciones de todo el mundo, con experiencia constatada, que compartirán conocimientos e información para proporcionar la evidencia necesaria que permita mejorar el control de la malaria en el embarazo.

El MiP Consortium está financiado principalmente por la Fundación Bill & Melinda Gates y por la Unión Europea. Los investigadores del CRESIB coordinan tres actividades principales (MiPPAD, PregVax y MiP Anthro):

- MiPPAD: Evaluación de medicamentos antimaláricos alternativos a la sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento preventivo intermitente en el embarazo (IPTp), en el contexto de redes mosquiteras impregnadas con insecticida (*Malaria in Pregnancy Preventive Alternative Drugs*).
- PregVax: Infección por *Plasmodium vivax* en el embarazo.
- MiPAnthro: Consorcio de Malaria en el Embarazo. Impacto en salud pública-componente antropológico.

# MIPPADD: EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS ALTERNATIVOS A LA SULFADOXINA-PIRIMETAMINA PARA EL TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE EN EL EMBARAZO (IPT<sub>p</sub>), EN EL CONTEXTO DE REDES MOSQUITERAS IMPREGNADAS CON INSECTICIDA

**La malaria en el embarazo constituye una de las principales causas prevenibles de bajo peso al nacer, y la causa principal de anemia grave materna, lo que contribuye en gran medida a la mortalidad materna. Por estos motivos, actualmente supone una prioridad, para los países endémicos, disponer de intervenciones preventivas efectivas que reduzcan la incidencia y las consecuencias de la infección por malaria en la mujer embarazada.**

El proyecto MiPPAD tiene como objetivo contribuir al desarrollo de nuevas intervenciones clínicas para luchar contra la malaria en el embarazo, evaluando para ello diferentes alternativas a los fármacos antipalúdicos utilizados para el tratamiento preventivo intermitente en el embarazo (IPT<sub>p</sub>), en el contexto de redes mosquiteras impregnadas con insecticida (ITNs). Para ello se comparará la seguridad y eficacia de la medicación actualmente recomendada para el IPT<sub>p</sub> (sulfadoxina-pirimetamina) con otros antimaláricos. En el estudio participarán también mujeres embarazadas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que proporcionará un mejor conocimiento de las herramientas de control de la malaria durante el embarazo en esta población.

En el proyecto participan instituciones de cuatro países europeos (Austria, Francia, Alemania y España) y cinco países del África subsahariana (Benin, Gabón, Kenia, Mozambique y Tanzania) lo que fortalecerá la coordinación y el trabajo en red entre Europa y África. Asimismo, el proyecto contribuirá al desarrollo de las capacidades de los centros africanos en esta área al ofrecer cursos, másters y becas para estudios de doctorado.

El CRESIB coordina la implementación y el desarrollo del proyecto, incluyendo la preparación y acondicionamiento de las herramientas de investigación necesarias para la ejecución del estudio en los países participantes y dando apoyo a la organización de las actividades de formación.

#### Investigadora Principal

Clara Menéndez

#### Coinvestigadores

Raquel González, John Aponte,

Edgar Ayala

#### Gestora de Proyecto

Maria Oziemkowska

#### Asistente de Proyecto

Montse Pi

El CRESIB también es el centro responsable de asegurar que los ensayos clínicos se llevan a cabo cumpliendo las "Buenas Prácticas Clínicas en Investigación" y se responsabiliza además de la realización del estudio en Mozambique.

En el 2008 se han establecido las bases para poder llevar a cabo este proyecto e iniciar los ensayos en los centros de los países socios a lo largo del próximo año.

#### En colaboración con:

- Michel Cot. Institut de Recherche pour le Développement, Paris (Francia).
- Achille Massoughbodji. Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey Calavi, Cotonou (Benin).
- Peter Ouma. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenia).
- Ghyslain Mombo-Ngoma. Medical Research Unit, Lambarene (Gabón).
- Meghna Desai. US Center for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estados Unidos).
- Abdunoor Mulokozi. Ifakara Health Institute, Ifakara (Tanzania).
- Michael Ramharter. Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen (Alemania).
- Christa Janko. Vienna School of Clinical Research, Viena (Austria).

#### Financiadores

- European & Developing Countries Clinical Trial Partnership, EDCTP (Unión Europea).
- Malaria in pregnancy consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Reino Unido).
- Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España).

#### Cofinanciadores

Estados miembros de la Unión Europea participantes en el proyecto.

#### Duración del proyecto

2008 – 2012.

# PREGVAX: INFECCIÓN POR *PLASMODIUM VIVAX* EN EL EMBARAZO

Aproximadamente 25 millones de mujeres viven en áreas donde la infección por *Plasmodium vivax* es endémica. Mientras los efectos de la malaria por *Plasmodium falciparum* en el embarazo han sido bien caracterizados, los conocimientos sobre el impacto de la infección por *P. vivax* durante la gestación son bastante limitados.



Mujeres embarazadas de India participantes en el estudio PregVax.

El Séptimo Programa Marco de la Unión Europea ha priorizado la investigación en el ámbito de la malaria en el embarazo. Para llenar la laguna de conocimiento que existe actualmente en este área, se realizará, a través de PregVax, un estudio de cohortes observacional en mujeres embarazadas de Brasil, Colombia, Guatemala, India y Papúa Nueva Guinea. Estos países, endémicos de *P. vivax*, son representativos de la mayoría de las infecciones por este parásito en el mundo.

En cada uno de los centros anteriormente mencionados se reclutarán 2000 mujeres embarazadas durante las visitas rutinarias antenatales, y se les realizará un seguimiento hasta el parto o hasta el final del embarazo. Se realizarán estudios clínico-epidemiológicos y análisis inmunológicos con los siguientes objetivos:

1. Estudiar la prevalencia de la infección por *P. vivax*.
2. Estudiar el impacto de la malaria por *P. vivax* sobre el

#### Investigadora Principal

Clara Menéndez

#### Coinvestigadores

Azucena Bardají, Hernando A. del Portillo, Carlota Dobaño, Carmen Fernández-Becerra, Alfredo Mayor, John Aponte, Santiago Pérez-Hoyos

#### Gestora de Proyecto

Janifer Quick

#### Asistente de Proyecto

Yolanda Antin

resultado del embarazo: bajo peso al nacer, prematuridad y anemia materna.

3. Explorar si existen respuestas inmunes de *P. vivax* específicas del embarazo.

El CRESIB coordina el desarrollo del presente proyecto, lidera la preparación de las herramientas de investigación necesarias para la ejecución del estudio en los países participantes, y es el responsable de asegurar que el estudio se lleva a cabo de acuerdo con las "Buenas Prácticas Clínicas en Investigación".

Hasta el momento, se ha realizado una primera reunión anual en Barcelona, con investigadores de todas las instituciones participantes. Se han desarrollado todas las herramientas de trabajo (protocolos, cuestionarios y procedimientos estandarizados), así como el proceso de obtención de las aprobaciones éticas, tanto en Barcelona como en cada uno de los países integrantes, algunos de los cuales han comenzado ya el reclutamiento de mujeres participantes en el estudio.

#### En colaboración con:

- Mats Wahlgren. Karolinska Institute, Estocolmo (Suecia).
- Carlo Severini. Instituto Superiore di Sanità, Roma (Italia).
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa Nueva Guinea).
- Swati Kochar. Medical College, Bikaner (India).
- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India).
- Flor Martínez-Espinosa. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil).
- Norma Padilla. Universidad Del Valle de Guatemala (Guatemala).
- Miriam Arévalo, Sócrates Herrera. Instituto de Inmunología, Cali (Colombia).
- Meghna Desai. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estados Unidos).

#### Financiador

Programa FP7 de la Comisión Europea.

#### Cofinanciadores

Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc).

Ministerio de Ciencia y Tecnología, Madrid (España).

#### Duración del proyecto

2008 - 2012.

# MIPANTHRO: CONSORCIO DE MALARIA EN EL EMBARAZO. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA- COMPONENTE ANTROPOLÓGICO

El componente antropológico del Consorcio de Malaria en el Embarazo (MiPc), concretamente la parte de las actividades del impacto en salud pública, está basado en una serie de objetivos clave que van desde la percepción de la malaria en el embarazo hasta la exploración de factores que afectan a las políticas sanitarias de los países.



Entrevista a una mujer embarazada en Kenia.

Los objetivos anteriormente descritos se pueden desglosar en los siguientes:

1. Describir cómo se percibe la malaria en el embarazo y cómo se prioriza en relación con otros problemas de salud en África, Latinoamérica y Asia.
2. Estudiar la aceptabilidad de diferentes fármacos para el tratamiento de la malaria así como de distintas intervenciones integradas para la prevención de la malaria en embarazo (MiP)
3. Identificar los determinantes más amplios a nivel social, cultural y económico sobre la demanda de las intervenciones de MiP.
4. Identificar los factores, a nivel de infraestructura y distritos, que influyen sobre el suministro de intervenciones en MiP en el contexto de otras intervenciones en salud reproductiva.

**Investigador Principal**

Robert Pool

**Coinvestigadoras**

Lianne Straus, Arantza Meñaca

5. Explorar los factores que afectan a la captación e implementación de políticas en los países a nivel de responsables nacionales en la toma de decisiones.

Desde el inicio del estudio se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura antropológica sobre la malaria en el embarazo, y se ha diseñado un protocolo general de investigación que fue aprobado por los organismos correspondientes en septiembre del 2008.

Asimismo, se han iniciado los contactos con distintos centros de investigación vinculados al consorcio en África, América Latina, Asia y Oceanía, para estudiar las posibilidades de llevar a cabo el estudio en estos países.

**En colaboración con:**

- Jayne Webster, Anne Mills, Kara Hanson. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido).
- Jenny Hill. Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Reino Unido).
- Abraham Hodgson. Navrongo Health Research Centre, Navrongo (Ghana).
- Harry Tagbor. School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi (Ghana).
- Abraham Hodgson. Navrongo Health Research Centre, Navrongo (Ghana).
- Mary Hamel. Kenya Medical Research Institute/CDC Research Station, Kisumu (Kenia).
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goraka (Papúa Nueva Guinea).

**Financiador**

Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc).

**Duración del proyecto**

2007 – 2010.

## 1.8. ANEM: ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA EN NIÑOS EN UN ÁREA RURAL ENDÉMICA DE MALARIA EN MOZAMBIQUE

El objetivo general de esta investigación es proporcionar una guía para el desarrollo e implementación de estrategias de prevención de la anemia y la mejora de su manejo clínico. Para ello se llevará a cabo la descripción de la etiología y de los factores de riesgo de la anemia en niños de entre un mes y cinco años de edad, en un área rural de Mozambique.



Suplementación de vitamina A. Programa de Salud Materno Infantil de Manhiça (Mozambique).

En cuanto a los objetivos específicos, se pretende:

1. Evaluar los factores de riesgo potencialmente relacionados con la anemia, así como su contribución relativa a ésta.
2. Explorar la validez de los marcadores bioquímicos disponibles para mejorar las herramientas diagnósticas en el déficit de hierro.
3. Estudiar la correlación de algunos parámetros de gravedad clínica, hematológica, bioquímica e inmunológica con la gravedad de la anemia malárica, para identificar así nuevos mecanismos fisiopatológicos de ésta.

### Investigadora Principal

Clara Menéndez

### Coinvestigadores

Montse Renom, Ruth Aguilar,  
Mauricio Humberto Rodríguez, Cinta Moraleda

Para alcanzar los objetivos propuestos se ha diseñado un estudio prospectivo de casos y controles en niños de 1 mes a 5 años, con apareamiento de frecuencias para la edad (<1 año, 1-<2 años y >2-<5 años). Se reclutará un total de 1.350 niños: 450 casos, 450 controles hospitalarios y 450 controles comunitarios.

Se evaluarán los siguientes factores de riesgo: factores sociodemográficos, nutricionales y genéticos, infecciones, inflamación, hemólisis, supresión de la eritropoyesis y diseritropoyesis. En los casos de infección por malaria se medirá la hemozoína en plasma y médula ósea y la síntesis de su producto derivado, el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), en la superficie de los glóbulos rojos (RBCs). Además, se medirán en plasma las citoquinas IL1, IL4, IL6, IL10, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  y MIF, y en 100 muestras de médula ósea se determinarán TNF- $\alpha$  e INF $\gamma$ . También se estudiará el perfil de expresión génica de la médula ósea para identificar los pasos regulados genéticamente que afectan a la anemia por supresión eritropoyética.

Actualmente este estudio se encuentra en fase de reclutamiento y seguimiento de participantes.

### En colaboración con:

- Ariel Achtman, Louis Schofield. Infection and Immunity Division, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Australia).

### Financiador

Agència de Cooperació Internacional de les Illes Balears, Palma de Mallorca (España).

### Duración del proyecto

2008 - 2010.

## 1.9. CONSORCIO DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE EN NIÑOS (*INTERMITTENT PREVENTIVE TREATMENT IN INFANTS [IPTI] CONSORTIUM*)



[www.ipti-malaria.org](http://www.ipti-malaria.org)

El tratamiento preventivo intermitente (IPT), consiste en la administración, a intervalos regulares, de un tratamiento antimalárico, independientemente de si existe infección o enfermedad por malaria.

En contraposición a la quimioprofilaxis continua, el IPT reduce el número de veces que es necesario administrar al individuo un antimalárico, y evita el problema de suministro, puesto que se administra durante las visitas de las vacunaciones rutinarias en la infancia.

El IPTi Consortium es un programa de trabajo en el que intervienen varios países de forma coordinada, para generar evidencia rigurosa y convincente que permita guiar las políticas en IPTi. En este consorcio, que se creó en el año 2003, financiado por la Fundación Bill & Melinda Gates, participan 20 instituciones entre las que se encuentra el CRESIB, que se encarga del secretariado y la coordinación del mismo a través de su Gestora de Proyecto, Andrea Egan.

El objetivo de este consorcio es desarrollar una agenda de investigación e implementación que resuelva con agilidad las importantes cuestiones científicas sobre esta forma innovadora de control de la malaria: la eficacia del IPTi con el antimalárico sulfadoxina-pirimetamina (SP) en diferentes contextos epidemiológicos, el perfil de seguridad del IPTi y la posibilidad de interacciones entre el IPTi y la respuesta serológica a las vacunas del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Otro de los objetivos del consorcio es trasladar esta intervención a las políticas sanitarias y a la práctica clínica.

Utilizando las fortalezas, la experiencia y el *know-how* de cada socio, el consorcio proporciona una potente plataforma para la investigación y el desarrollo, la evaluación y el uso a gran escala del IPTi en África. Además, el consorcio también tiene previsto generar información sobre aspectos relacionados con la elección del antimalárico para el IPTi, la relación entre el IPTi y el desarrollo de resis-

tencias a los antimaláricos, la relación coste-efectividad, la aceptabilidad, el impacto en la mortalidad y su efectividad en la comunidad, además de mejorar la comprensión de la respuesta inmunológica a la infección por *Plasmodium falciparum*.

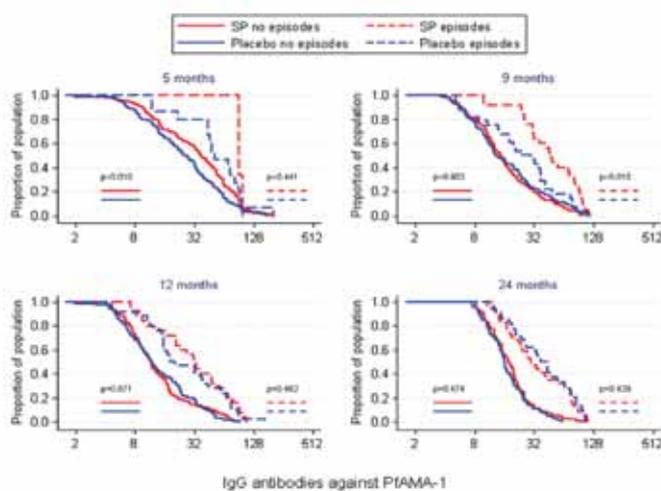
El CRESIB, como socio del IPTi Consortium, ha participado en varios proyectos del mismo, entre los que se incluye un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el que se administró el IPTi durante las visitas del PAI en niños mozambiqueños. En este estudio se demostró que el IPTi con SP reduce moderadamente la incidencia de malaria clínica en niños mozambiqueños durante el primer año de vida, sin evidencia de efecto rebote tras interrumpir la intervención, y sin que se produzcan interacciones con las vacunas del PAI (Macete et al. *J Infect Dis.* 2006; 194 (3):276-85).

Además, el centro ha llevado a cabo el seguimiento de tres proyectos con los que se ha mejorado la comprensión del IPTi:

- IPTi Immuno: Impacto del tratamiento preventivo intermitente en niños sobre el desarrollo de la inmunidad natural adquirida en Mozambique.
- Aceptabilidad del tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi) para el control de la malaria y de la anemia.
- Grupo de trabajo de coste-efectividad (CEWT) del IPTi.

# IPTi IMMUNO: IMPACTO DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE EN NIÑOS SOBRE EL DESARROLLO DE LA INMUNIDAD NATURAL ADQUIRIDA EN MOZAMBIQUE

Con este estudio se pretende investigar el impacto del IPTi sobre el desarrollo de la inmunidad natural adquirida (INA). Esta intervención en los niños podría interferir con la adquisición de la inmunidad a la malaria posteriormente, y provocar consecuencias negativas, como el rebote de malaria clínica, o consecuencias positivas, como una protección a largo plazo después de interrumpir el tratamiento.



Niveles de anticuerpos contra antígenos de *P. falciparum* en niños mozambiqueños tras la administración de IPTi con SP. Los niños que han sufrido episodios previos de malaria clínica tienen niveles de anticuerpos más elevados. A la edad de 5 y 9 meses, las respuestas de anticuerpos son más elevadas en los niños que han recibido tratamiento intermitente con anti-maláricos (Quelhas et al. en prensa).

Para investigar las anteriores posibles interferencias recogimos muestras de sangre de niños que estaban recibiendo IPTi con sulfadoxina-pirimetamina (SP) o placebo, y medimos así el patrón de respuestas inmunes a la infección por *Plasmodium falciparum* durante los dos primeros años de vida. El análisis prospectivo de esas respuestas inmunes, en paralelo con la vigilancia de la morbilidad y mortalidad, nos permitirá comprender mejor la base inmunológica de cualquier efecto potencial que el IPTi pueda tener sobre el riesgo de malaria clínica.

**Investigadora Principal**  
Carlota Dobaño  
**Coinvestigadora Principal**  
Clara Menéndez  
**Coinvestigadores**  
Diana Quelhas, Llorenç Quintó, Eusebio Macete

Según los resultados preliminares, las respuestas de anticuerpos no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento en ninguno de los momentos en los que se realizaron las mediciones, con la excepción de las respuestas de la IgG y IgG1 a AMA-1 y/o MSP-119, las cuales fueron significativamente superiores en el grupo tratado con SP a las edades de 5, 9 y/o 24 meses.

Los resultados obtenidos en este estudio también indican que las respuestas de citocinas no varían significativamente en niños que reciben SP o placebo. Aún queda por establecer el efecto que el IPTi puede haber tenido sobre el desarrollo de las respuestas a los antígenos de superficie de *P. falciparum*, y sobre el desarrollo de los anticuerpos funcionales que inhiben la invasión por *P. falciparum* de eritrocitos *in vitro*, si bien se está llevando a cabo el análisis de estos datos.

De acuerdo con los resultados obtenidos hasta el momento, el IPTi con SP no parece afectar negativamente al desarrollo de las respuestas inmunes a los antígenos de *P. falciparum*, de hecho, en algunos casos, parece asociarse con niveles más altos de anticuerpos.

#### En colaboración con:

- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India).
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Australia).
- James Beeson. The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Australia).

#### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos).

#### Duración del proyecto

2003 – 2009.

#### Publicaciones

Quelhas D, Puyol L, Quinto L, Serra-Casas E, Nhampossa T, Macete E, Aide P, Mayor A, Mandomando I, Sanz S, Aponte JJ, Chauhan VS, Chitnis CE, Alonso PL, Menéndez C, Dobaño C. Impact of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine on Antibody Responses to Erythrocytic-Stage *Plasmodium falciparum* Antigens in Infants in Mozambique. Clin Vacc Immunol 2008; 15: 1282-1291.

# ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE EN NIÑOS (IPTi) PARA EL CONTROL DE LA MALARIA Y LA ANEMIA

El objetivo global de este proyecto es facilitar la implementación y aceptabilidad a largo plazo del tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi), ligado al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en África. Para ello es necesario identificar y comprender los impedimentos actuales y potenciales, así como los factores facilitadores, establecer recomendaciones para los impedimentos que puedan surgir, y desarrollar y fortalecer los factores facilitadores, contribuyendo de este modo a reducir la carga de la malaria y la anemia en la infancia.



Personal sanitario atendiendo a un bebé mozambiqueño.

Hasta la fecha, los proyectos de aceptabilidad del IPTi se han desarrollado en siete centros de seis países, de los cuales están actualmente en progreso: Gabón, Ghana, Kenia, Malawi, Tanzania (Kilimanjaro), y Papúa Nueva Guinea; y ya se ha publicado, como parte del mismo proyecto pero con distintos fondos: Tanzania (sur) y Mozambique (Pool R et al. Malar J. 2008 Oct 21; 7: 213).

Los resultados preliminares obtenidos hasta el momento involucrando distintos fármacos y regímenes de tratamiento, sugieren que el IPTi es generalmente aceptado a lo largo de un amplio rango de centros en África, observándose una marcada preferencia por la formulación pediátrica en dosis únicas.

El IPTi no parece tener ningún efecto negativo sobre las actitudes al PAI, y no se percibe como inmunización contra la malaria.

#### Investigador Principal

Robert Pool

#### Coinvestigadores

Marjolein Gysels, Christopher Pell

#### Gestora de Proyecto

Marjolein Gysels

#### En colaboración con:

- Mary Hamel, Frank Odihambo. Centres for Disease Control and Prevention - Kenya Medical Research Institute (CDC-KEMRI), Kisumu (Kenia).
- Rob Newman. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estados Unidos).
- Peter Mangesho. National Institute for Medical Research, Tanga Centre, Tanga (Tanzania).
- Roly Gosling. London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres (Reino Unido).
- Don Mathanga. Malaria Alert Centre, College of Medicine, Blantyre (Malawi).
- Ebenezer Ikoom. UNICEF Ghana (Ghana).
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa Nueva Guinea).
- Martin P. Grobusch, Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabon) & Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburgo (Sudáfrica).
- Philip Adongo. Navrongo Health Research Centre, Navrongo (Ghana).

#### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos).

#### Duración del proyecto

2007 – 2009.

#### Publicaciones

Pool R, Mushi A, Armstrong Schellenberg J, Mrisho M, Alonso PL, Montgomery C, Tanner M, Mshinda H, Schellenberg D. The acceptability of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in southern Tanzania. Malar J 2008; 7:213.

## GRUPO DE TRABAJO DE COSTE-EFECTIVIDAD (CEWT) DEL IPTi

**El objetivo general del Grupo de Trabajo de Coste-Efectividad (*Cost Effectiveness Working Group*, CEWG) es ayudar a los responsables de la toma de decisiones políticas a elegir estrategias eficientes e integradas para el control de la malaria, y favorecer la recomendación del IPTi, en función de la necesidad de recursos y la efectividad global.**

La cantidad de centros y países que están involucrados en el trabajo del CEWG proporcionará una considerable evidencia sobre la efectividad económica del IPTi, influyendo positivamente sobre las decisiones políticas y de asignación de recursos para esta estrategia a nivel internacional, nacional y sub-nacional.

Los bajos costes marginales de la administración del IPTi junto con el favorable impacto sobre la salud que ha demostrado el IPTi con sulfadoxina-primetamina (SP), constituyen una importante evidencia para que los defensores del IPTi puedan influir favorablemente en los responsables de la toma de decisiones a nivel político, y en la asignación de recursos para la intervención del IPTi. Además, los resultados de los ensayos clínicos que evaluarán otras opciones terapéuticas, también permitirán disponer de una comparativa del coste-efectividad para el SP como terapia única o en combinación, utilizando amodiaquina, artesunato, lapdap y mefloquina.

El CEWG ha recibido financiación para llevar a cabo un análisis de coste-efectividad en cuatro centros: Moshi, Lambaréné, Kisumu y Papúa Nueva Guinea. Los ensayos clínicos de Manhiça y del sureste de Tanzania ya tienen componentes de coste-efectividad, y junto con los equipos clave del *Swiss Tropical Institute* y la *Fundació Clínica per a la Recerca Biomèdica*, forman parte del CEWG.

Hasta el momento, el CEWG ha reclutado personal en los centros integrantes anteriores, ha elaborado el manual detallado de coste-efectividad, ha desarrollado las herramientas de recogida de datos y ha realizado, con los equipos de cada país, las correspondientes pruebas piloto con las herramientas de recogida de datos. También se pusieron en marcha talleres de formación, y se completó el análisis de datos.

Actualmente se están acabando de escribir los resultados de este proyecto, para su publicación posterior. En los centros donde el IPTi ha tenido un efecto significativo en la reducción de la malaria, el coste por episodio evitado para el IPTi-SP fue muy bajo, entre 1,36-4,03 dólares americanos por cada DALY (años de vida ajustados por discapacidad) evitado, según los datos específicos del ensayo,

y entre 0,68-2,27 dólares americanos por cada DALY evitado según un análisis conjunto. Para el IPTi con antimaláricos alternativos, el coste más bajo por caso evitado fue para amodiaquina-artesunato en Kisumu (4,62 dólares americanos por cada DALY evitado), y el más alto fue para mefloquina en Korogwe (18,56 dólares americanos por cada DALY evitado).

El IPTi resultó eficaz y altamente coste-efectivo en todos los centros a excepción de uno (Lambaréné, Gabón), alcanzando valores desde los 2,90 dólares americanos (Ifakara, Tanzania, SP) a 39,63 (Korogwe, Tanzania, mefloquina) por DALY evitado. El IPTi también redujo los costes del sistema sanitario y mostró ahorros considerables en los casos evitados. En el único centro donde el IPTi no fue eficaz en evitar casos de malaria (aunque sí fue eficaz en evitar casos de anemia), esta intervención no resultó coste-efectiva.

#### En colaboración con:

- Benson Obonyo. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenia).
- Fred Matovu. Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi (Tanzania).
- Prosper Biao. Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabón).
- Carol Davy. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa Nueva Guinea).
- Leson Conteh. Swiss Tropical Institute, Basel (Suiza).

#### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos).

#### Duración del proyecto

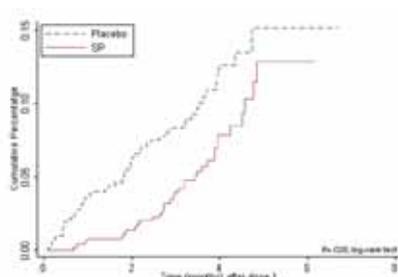
2006 – 2009.

Coinvestigadora Principal  
Elisa Sicuri



## 1.10. TIMNET: TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE EN EL EMBARAZO (IPT<sub>p</sub>) EN EL CONTEXTO DE REDES MOSQUITERAS IMPREGNADAS DE INSECTICIDA

Para la prevención de la malaria en el embarazo en África se cuenta con el tratamiento preventivo intermitente (IPT<sub>p</sub>) y las redes mosquiteras tratadas con insecticidas (ITNs). Aunque IPT<sub>p</sub> e ITNs han demostrado por separado ser eficaces en la reducción de los efectos perjudiciales de la malaria durante el embarazo, la información disponible sobre la seguridad y eficacia de ambas intervenciones juntas era bastante limitada.



Eficacia protectora (PE 40% [95% CI, 7.40-61.20];  $p=0.020$ ) del tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina (SP), y redes mosquiteras impregnadas, en la reducción de episodios clínicos de malaria durante el embarazo (Manhiça, Mozambique, Menéndez C et al. 2008).

Desde el año 2003 hasta el 2006, 1.030 mujeres mozambiqueñas embarazadas recibieron ITNs de larga duración durante las visitas a las consultas prenatales (ANC) e, independientemente de estar o no infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), fueron reclutadas para un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de dos dosis de sulfadoxina-pirimetamina (SP). En el estudio se midió, como objetivo principal, la reducción del bajo peso al nacer.

La administración de dos dosis de SP resultó ser segura y bien tolerada, aunque no se asoció con reducciones en la prevalencia de la anemia en el momento del parto, bajo peso al nacer o infección placentaria. Sin embargo, el grupo que recibió SP mostró un 40% de reducción en la incidencia de malaria clínica durante el embarazo, y reducciones en la prevalencia de parasitemia periférica y de placentas con infección activa. Así mismo, se detectó una reducción en la anemia grave en el momento del parto, aunque este valor estuvo en el límite de la significación estadística. Todos esos efectos no se vieron modificados ni por la gravedad ni por el estado de infección por el VIH. El uso de ITNs fue de más del 90% en ambos grupos.

La administración de dos dosis de SP se asoció con una reducción en algunos indicadores, aunque éstas no se tradujeron en mejoras significativas en otros resultados maternos o del parto, por lo que el uso de ITNs durante el embarazo puede reducir la necesidad de administrar IPT<sub>p</sub>. La distribución de ITNs debería estar integrada en las visi-

tas prenatales en el África subsahariana (Menéndez C et al. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. *PLoS ONE* 2008; 3: e1934).

Después del estudio anterior se han llevado a cabo otros complementarios:

- Tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina en mujeres mozambiqueñas embarazadas y su efecto sobre la adquisición de la inmunidad en las madres y en sus hijos.
- Tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina en mujeres mozambiqueñas embarazadas y el efecto sobre los marcadores moleculares de resistencia del parásito.
- Timnetvir: Efecto del tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina en mujeres embarazadas VIH-positivas en Mozambique, sobre la prevención de la transmisión de madre a hijo del VIH (consultar sección VIH/SIDA, apartado 2.1).

### Financiador

Banco Bilbao Vizcaya Argentaria, Fundación BBVA, Bilbao (España).

Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo, AECID (España).

### Duración del proyecto

2007 – 2009.

### Publicaciones

- Bardaji A, Sigauque B, Bruni L, Romagosa C, Sanz S, Mabunda S, Mandomando I, Aponte J, Sevene E, Alonso PL, Menéndez C. Clinical malaria in African pregnant women. *Mal J.* 2008; 7: 27.
- Menéndez C, Bardaji A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobaño C, Naniche D, Mayor A, Ordi J, Mandomando I, Aponte J, Mabunda S, Alonso PL. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. *PLoS ONE* 2008; 3:1934.

# TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE CON SULFADOXINA-PIRIMETAMINA EN MUJERES MOZAMBIQUEÑAS EMBARAZADAS Y SU EFECTO SOBRE LA ADQUISICIÓN DE LA INMUNIDAD EN LAS MADRES Y SUS HIJOS

Actualmente la OMS recomienda, para el control de la malaria durante el embarazo en África, el tratamiento preventivo intermitente (IPT) y las redes impregnadas de insecticida (*Insecticide Treated Nets, ITNs*). Sin embargo, se desconoce el efecto de esta intervención sobre la adquisición natural de inmunidad contra *P. falciparum* en las mujeres y sus hijos.

Como parte de un ensayo clínico de eficacia (TIMNET) para evaluar si el IPT en el embarazo proporciona algún beneficio adicional a la protección alcanzada por las ITNs, se propuso estudiar las consecuencias que esta intervención pudiera tener sobre la salud de madres e hijos. De hecho, el IPT en el embarazo puede alterar el desarrollo de la inmunidad de mujeres embarazadas contra los parásitos secuestrados en la placenta, y afectar al feto en la exposición in utero a la infección, afectando al desarrollo del sistema inmunitario fetal y modulando futuras respuestas contra *Plasmodium falciparum*, y/o la respuesta a vacunas en el primer año de vida.

Por todo lo anterior, y para dirigir la implementación del IPT durante el embarazo en los programas nacionales de control de la malaria, es necesario determinar el balance entre los efectos beneficiosos de intervenciones maternas (reducción de anemia materna y bajo peso al nacer) versus los efectos perjudiciales (alteración de la respuesta inmune en mujeres embarazadas, fetos y niños).

Los resultados de este estudio mostraron que las mujeres VIH positivas que recibieron IPT con SP presentaron menores niveles de anticuerpos en sangre periférica y de cordón contra algunos antígenos del parásito, en comparación con las mujeres VIH positivas que recibieron placebo. Se observó una asociación entre un alto nivel de anticuerpos contra la malaria y un mayor riesgo de sufrir un primer episodio de

la enfermedad tanto en la madre como en el niño. Los niveles de anticuerpos no se asociaron con una reducción en la anemia materna, prematuridad o bajo peso al nacer.

Según este estudio, la asociación del IPT con SP con la reducción de los anticuerpos contra la malaria en mujeres infectadas con el VIH (no en las mujeres VIH negativas), puede reflejar una mayor eficacia de la intervención en la prevención de la malaria entre las mujeres positivas para el VIH. Además, esta reducción de anticuerpos no se tradujo en un incremento del riesgo de morbilidad por malaria ni en las mujeres embarazadas ni en sus hijos.

#### Investigador Principal

Alfredo Mayor

#### Coinvestigadora Principal:

Carlota Dobaño

#### Coinvestigadores

Clara Menéndez, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají,

John Aponte, Pedro Aide, Inácio Mandomando,

Jaume Ordi, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz, Elisa Serra,

Tamara Berthoud, Llorenç Quintó, Diana Quelhas

Técnico de Laboratorio

Diana Barrios

#### En colaboración con:

- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India).
- Antonio Langa, Catarina David. Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça (CISM), (Mozambique).

#### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos).

Banco Bilbao Vizcaya Argentaria, Fundación BBVA, Bilbao (España)

#### Duración del proyecto

2007 – 2009.

#### Publicaciones

- Bardají A, Sigauque B, Bruni L, Romagosa C, Sanz S, Mabunda S, Mandomando I, Aponte J, Sevene E, Alonso PL, Menéndez C. Clinical malaria in African pregnant women. *Malar J.* 2008; 7: 27.
- Menéndez C, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobaño C, Naniche D, Mayor A, Ordi J, Mandomando I, Aponte J, Mabunda S, Alonso PL. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. *PLoS ONE* 2008; 3:1934.



## EFFECTO DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE SOBRE LOS MARCADORES MOLECULARES DE RESISTENCIA DE *P. FALCIPARUM* EN MUJERES EMBARAZADAS Y NIÑOS MOZAMBIQUEÑOS

Aunque el tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina es eficaz en la reducción de la malaria en niños y mujeres embarazadas, aún no se dispone de datos sobre su efecto en la posible selección de parásitos resistentes.



Genotipo del codón 108 de dhfr determinado por PCR y digestión con una enzima de restricción.

Para evaluar el efecto de la intervención sobre los marcadores moleculares de resistencia, se está comparando la frecuencia de episodios clínicos causados por parásitos de *P. falciparum* con mutaciones en los genes dhfr y dhps (dihidrofolato reductasa y dihidropteroato sintetasa, respectivamente) entre las mujeres infectadas que recibieron SP o placebo, en el contexto del ensayo clínico con IPTp anteriormente detallado (TIMNET).

Dhfr y dhps son genes de especial relevancia, puesto que se ha observado que mutaciones puntuales en estos

genes incrementan el nivel de resistencia de *P. falciparum* a sulfadoxina-pirimetamina. Actualmente se ha concluido el análisis de las mutaciones puntuales 51, 59 y 108 (en dhfr) y 437 y 540 (en dhps) mediante PCR y digestión con enzimas de restricción. Se han analizado un total de 250 muestras de mujeres embarazadas, recogidas en el momento del parto, y se está concluyendo el análisis estadístico de los datos obtenidos. Un estudio similar desarrollado en niños menores de un año que recibían SP demostró que la mitad de los niños en Manhiça eran portadores de parásitos con las 5 mutaciones, y que el tratamiento preventivo intermitente estaba asociado con algunos cambios en la prevalencia de genotipos implicados en resistencia a SP (más mutaciones en dhfr y dhps). Sin embargo, la alta prevalencia de parásitos con 5 mutaciones (alrededor del 50%) no parecía comprometer la eficacia del SP en la prevención de nuevos episodios de malaria en niños menores de 1 año.

La información que generen estos estudios será especialmente relevante para el diseño de estrategias de control de la malaria durante el embarazo, y para la mejor comprensión de las bases moleculares e inmunológicas de la susceptibilidad a la malaria en las mujeres embarazadas.

### Investigador Principal

Alfredo Mayor

### Coinvestigadora Principal

Clara Menéndez

### Coinvestigadores

Elisa Serra, Azucena Bardají, Carlota Dobaño, John Aponte, Pedro Aide, Inácio Mandomando, Augusto Nhabomba, Jaume Ordi, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz

Técnico de Laboratorio

Pau Cisteró

### En colaboración con:

– Mike Scahill. Stanford University School of Medicine, California (Estados Unidos).

### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos). Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España).

### Duración del proyecto

2008– 2009.

### Publicaciones

Mayor A, Serra-Casas E, Sanz S, Aponte JJ, Macete E, Mandomando I, Puyol L, Berzosa P, Dobaño C, Aide P, Sacarlal J, Benito A, Alonso P, Menéndez C. Molecular markers of resistance to sulfadoxine-pyrimethamine during intermittent preventive treatment for malaria in Mozambican infants. J Infect Dis 2008; 197: 1737-42.

## 1.11. VACUNAS DE MALARIA

**La RTS,S es una vacuna basada en las proteínas del circunsporozoito de *Plasmodium falciparum*. Esta vacuna, formulada con adyuvantes de la familia AS0, es actualmente el candidato a vacuna de la malaria por *P. falciparum* más avanzado.**

El CRESIB, junto con el *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica* (CISM, Mozambique), está trabajando desde hace varios años en la evaluación de la RTS,S, en colaboración con *PATH Malaria Vaccine Initiative* (MVI) y el laboratorio farmacéutico GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals.

En el año 2002 se realizó un ensayo clínico de fase I con un grupo de 60 niños de entre 1 y 4 años de edad, que fue diseñado para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad del candidato a vacuna de la malaria RTS,S, formulado con el adyuvante AS02A.

Posteriormente se realizó un estudio de fase IIb diseñado para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la RTS,S/AS02A en 2.022 niños de entre 1 y 4 años de edad. La vacuna demostró ser segura, eficaz contra la malaria clínica y la infección por *P. falciparum*, e inmunogénica contra el antígeno del circunsporozoito y el antígeno de superficie de la hepatitis B.

Después de demostrar la no inferioridad de la nueva formulación de la RTS,S con el adyuvante AS02D (formulación pediátrica), frente a la formulación existente, en un estudio en el que participaron niños de entre 2 y 6 años, se empezó el primer ensayo clínico de fase I/IIb en recién nacidos, diseñado con el objetivo de evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la RTS,S/AS02D.

El CRESIB y el CISM están preparando la puesta en marcha del ensayo clínico de fase III de la RTS,S/AS01E, se trata de un estudio multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en niños menores de 18 meses de edad.

El CRESIB forma parte del *Clinical Trials Partnership Committee* (CTPC) actualmente involucrado en el diseño y puesta en marcha de este estudio que comenzará a mediados del 2009.

Los proyectos en curso en el ámbito de las vacunas contra la malaria, durante el periodo 2007-2008 fueron los siguientes:

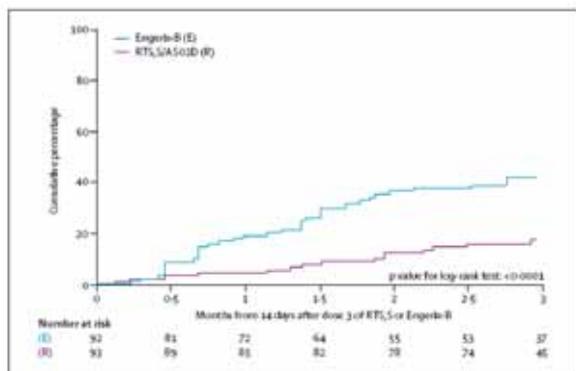
- Ensayo clínico de prueba de concepto de fase I/IIb aleatorizado, doble ciego y controlado, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia del candidato a vacuna RTS,S/AS02D de GlaxoSmithKline Biologicals, en recién nacidos que viven en una región endémica de malaria.
- Estudio de los marcadores inmunitarios de fase sanguínea asexual asociados con la protección prolongada en niños vacunados con la RTS,S/AS02A.
- Estudio piloto de un sistema de vigilancia hospitalaria para la detección de malaria grave y morbilidad grave en niños entre los 2 meses y los 4 años de edad, que facilitará la implementación de un ensayo clínico multicéntrico de fase III de eficacia del candidato a vacuna de la malaria de GSK Biologicals RTS,S/AS01E (PreMal055).
- Comparación de dos métodos para la cuantificación de la densidad de *Plasmodium falciparum* en sangre periférica humana – Un estudio ancilar a PreMal055.



## Vacunas de malaria

# ENSAYO CLÍNICO DE PRUEBA DE CONCEPTO DE FASE I/II B ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO, PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA DEL CANDIDATO A VACUNA RTS,S/AS02D DE GSK BIOLOGICALS, EN RECIÉN NACIDOS QUE VIVEN EN UNA REGIÓN ENDÉMICA DE MALARIA

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase I/IIb, aleatorizado y doble ciego, en el que participaron 214 niños de Mozambique. Los niños se asignaron aleatoriamente para recibir tres dosis de RTS,S/AS02D o la vacuna de la hepatitis B Engerix-B, administradas a las edades de 10, 14 y 18 semanas, recibiendo todos ellos las vacunas del programa ampliado de inmunización a las 8, 12 y 16 semanas de edad.



Las curvas Kaplan-Meier muestran el porcentaje acumulativo de los participantes del estudio con al menos un episodio de infección por malaria. La RTS,S/AS02D resultó significativamente más inmunogénica en comparación con Engerix-B.

Como objetivo primario del estudio se midió la seguridad de la RTS,S/AS02D durante los 6 primeros meses de su inicio, mediante un análisis por intención de tratar. Como objetivos secundarios se midió la inmunogenicidad y la eficacia frente a nuevas infecciones por *Plasmodium falciparum* durante un periodo de seguimiento de 3 meses, después de la administración de la tercera dosis de la vacuna.

Se comparó el tiempo hasta la primera infección entre los grupos mediante un análisis por protocolo utilizando

### Investigador Principal

Pedro L. Alonso

### Coinvestigador Principal

John Aponte

### Coinvestigadores

Pedro Aide, Montse Renom, Inácio Mandomando, Quique Bassat, Jahit Sacarlal, Maria Nélia Manaca, Sarah Lafuente, Arnoldo Barbosa

modelos de regresión de Cox (estudio registrado con el ClinicalTrials.gov, número NCT00197028).

Diecisiete niños (15.9%; 95% CI 9.5–24.2) de cada grupo experimentaron efectos adversos serios. Después de un periodo de seguimiento que finalizó el 6 de marzo del 2007, se detectaron un total de 31 efectos adversos serios en el grupo de la RTS,S/AS02D y 30 en el grupo de Engerix-B, pero ninguno de ellos se relacionó con las vacunas. Se produjeron cuatro muertes durante el mismo periodo de seguimiento (dos en cada grupo), todas ellas después de finalizar el periodo de detección activa de infección (en el 6º mes).

La RTS,S/AS02D indujo altos títulos de anticuerpos anticircunsporozoito. Se detectaron un total de 68 primeras infecciones por *P. falciparum*, 22 en el grupo de la RTS,S/AS02D y 46 en el grupo control, siendo la eficacia ajustada de la vacuna del 65,9% (95% CI 42.6–79.8%,  $p < 0.0001$ ).

### En colaboración con:

– GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica).

### Financiadores

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos).

### Duración del proyecto

2005 – 2007.

### Publicaciones

Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J, Manaca MN, Lafuente S, Barbosa A, Leach A, Lievens M, Vekemans J, Sigauque B, Dubois MC, Demoitie MA, Sillman M, Savarese B, McNeil JG, Macete E, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet*. 2007 Nov 3; 370 (9598):1543-51.

# ESTUDIO DE LOS MARCADORES INMUNITARIOS DE FASE SANGUÍNEA ASEXUAL ASOCIADOS CON LA PROTECCIÓN PROLONGADA EN NIÑOS VACUNADOS CON LA RTS,S/AS02A

En una de las cohortes de un ensayo clínico controlado y de diseño aleatorio, realizado con el candidato a vacuna de malaria RTS,S/AS02A en niños de Manhica con edades comprendidas entre 1 y 4 años, se observó que la protección inducida por la vacuna se mantenía hasta 4 años (Alonso PL *et al. Lancet* 2005 Dec 10;366(9502):2012-8).



Charla informativa a mujeres mozambiqueñas con sus hijos, en el contexto de un ensayo clínico.

La RTS,S es una vacuna pre-eritrocítica, es decir que actúa sobre el *Plasmodium falciparum* desde el momento de la inoculación del parásito por el mosquito, y durante la infección del hígado. Cuando la vacuna es eficaz debería ser capaz de controlar la parasitemia a este nivel, sin embargo, a medida que se reduce su efecto -y siempre que no se realice ninguna intervención-, y que hay nuevas infecciones, los parásitos procedentes del hígado emergerían en sangre (fase eritrocítica de *P. falciparum*).

Durante el periodo de eficacia parcial de la RTS,S los niveles de parásitos en sangre se mantendrían a bajas dosis

por un periodo de pocas semanas o meses. Se cree que estos niveles reducidos de parásitos que pasan a la sangre provocan una estimulación óptima del sistema inmune que ayuda a establecer una protección duradera frente a la enfermedad; lo que se ha denominado el "*natural boosting*".

El objetivo principal de este estudio es investigar la hipótesis del "*natural boosting*" de la inmunidad de la fase eritrocítica, para describir los mecanismos de la protección duradera inducida por la RTS,S. Otro objetivo del estudio consiste en comprobar si la protección de la vacuna se mantiene hasta 5 años después de la vacunación.

Así, a los 5 años de la vacunación, se llevó a cabo una visita de corte transversal en ambas cohortes, se midió la parasitemia mediante microscopía y se recogió plasma de los participantes del estudio para investigar la inmunogenicidad de la fase eritrocítica contra MSP-1, AMA-1 y EBA-175 mediante técnicas de multiplex (Luminex). Actualmente, también se están evaluando las respuestas de los anticuerpos contra los parásitos vivos en fase eritrocítica mediante técnicas de inhibición del crecimiento y contra antígenos variantes de superficie (VSA) por FACS.

Los datos de este estudio se encuentran actualmente en fase de análisis, pero resulta evidente que la contribución del "*natural boosting*" en el contexto de las vacunas de protección parcial es especialmente relevante para comprender los posibles mecanismos de protección perdurable inducidos por la vacuna, así como la inmunidad natural adquirida frente a la malaria en niños africanos.

#### Investigadores Principales

Pedro L. Alonso, Carlota Dobaño

#### Coinvestigadores Principales

Joseph Campo, Jahit Sacarlal

#### Coinvestigadores

Augusto Nhabomba, John Aponte

#### En colaboración con:

– GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica).

#### Financiador

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos).

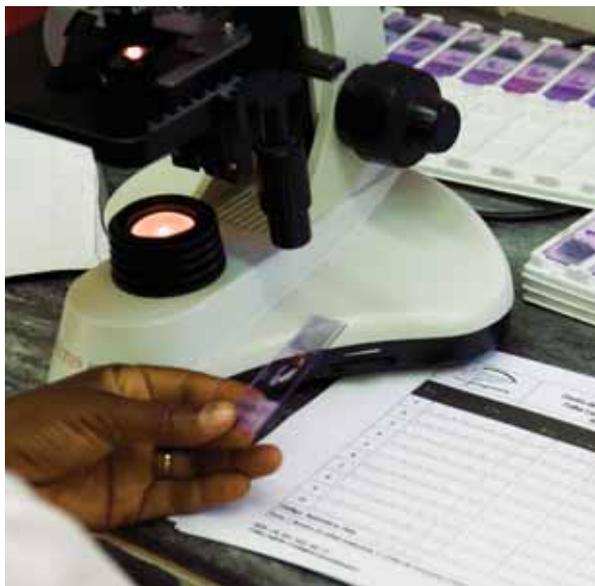
#### Duración del proyecto

2008 – 2010.

## Vacunas de malaria

# ESTUDIO PILOTO DE UN SISTEMA DE VIGILANCIA HOSPITALARIA PARA LA DETECCIÓN DE MALARIA GRAVE Y MORBILIDAD GRAVE EN NIÑOS ENTRE LOS 2 MESES Y LOS 4 AÑOS DE EDAD, QUE FACILITARÁ LA IMPLEMENTACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO DE FASE III DE EFICACIA DEL CANDIDATO A VACUNA DE LA MALARIA DE GSK BIOLOGICALS RTS,S/AS01E (PREMAL055)

Se ha previsto comenzar un ensayo clínico de fase III en el segundo semestre del año 2009 con el candidato a vacuna de la malaria RTS,S/AS01E. Se trata de un estudio multicéntrico en el que se evaluará la eficacia de esta vacuna contra la malaria en bebés y niños. En este estudio participarán varios centros de África (concretamente once centros de siete países africanos), lo que permitirá investigar la eficacia de la vacuna en zonas con distintos niveles de transmisión de la malaria.



Investigadora del CISM visualizando al microscopio láminas de extensiones sanguíneas para el diagnóstico de infección por *P. falciparum* (Manhica).

Para iniciar el estudio de fase III es necesario llevar a cabo un trabajo previo de preparación, puesto que en muchos centros la puesta en marcha de un sistema de vigilancia hará necesario que se adecúen los procesos de diagnóstico y la infraestructura de las salas de urgencias y unidades de ingreso hospitalario. Este estudio (PreMal055) servirá para probar un sistema de vigilancia hospitalaria, dirigido a la detección de la malaria grave y morbilidad grave en niños entre los 2 meses y los 4 años de edad.

Este proceso previo al ensayo clínico de fase III ya está en marcha. Con la finalidad de crear capacidades en las instituciones participantes, se están llevando a cabo actividades de formación del personal, además del desarrollo e implementación del diagnóstico por rayos X y cultivos microbiológicos. Este estudio también permitirá ensayar el algoritmo para la evaluación de los niños enfermos y los procesos de manejo de datos así como la estandarización de los métodos observacionales.

### Investigador Principal

Jahit Sacarlal

### Coinvestigadores

John Aponte, Carlota Dobaño, Joseph Campo, Pedro Aide, Pedro L. Alonso

### En colaboración con:

– GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica).

### Financiador

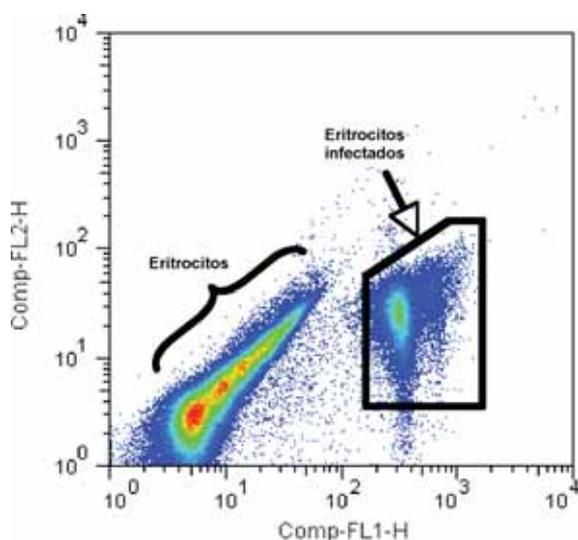
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos).

### Duración del proyecto

2008.

# COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA DENSIDAD DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN SANGRE PERIFÉRICA HUMANA – UN ESTUDIO ANCILAR A PREMAL055

En los estudios con *Plasmodium falciparum* el análisis microscópico de gotas de sangre es, actualmente, el método utilizado con mayor frecuencia para medir la parasitemia y la densidad de parásitos. Sin embargo, se trata de un método subjetivo y bastante trabajoso, lo que complica su uso en la evaluación de programas a gran escala.



Sangre humana teñida con YOYO-1 visualizada en un gráfico de datos bidimensionales (FL1 [YOYO-1] por FL2 [autofluorescencia]). La población de eritrocitos infectados con *P. falciparum* se desplaza fuera de la población de eritrocitos normales. De este modo se calcula y compara la frecuencia de eritrocitos infectados con la de eritrocitos no infectados para definir la densidad de parásitos por FACS.

La citometría de flujo es una técnica más útil en el análisis de alto rendimiento; sin embargo, debido a la limitada especificidad que se alcanza con las técnicas actuales, la citometría de flujo no se utilizaba, hasta el momento actual, en los ensayos clínicos. En estos momentos existe una aplicación de la citometría de flujo que utiliza una tin-

ción de ADN de los parásitos, esta técnica ha demostrado ser una alternativa a tener en cuenta para la medición de la parasitemia en sangre periférica en humanos.

El presente estudio es una forma de valorar y explorar una nueva metodología de citometría de flujo desarrollada por el grupo de Jiménez-Díaz y Angulo-Barturen, del Centro de Investigación de GlaxoSmithKline en Tres Cantos (Madrid). Este método estima la parasitemia, en modelos roedores, en función del recuento de glóbulos rojos infectados, identificados mediante autofluorescencia y contenido de ADN, medidos después de la tinción con YOYO-1.

A lo largo del 2008 se ha diseñado la estrategia para llevar a cabo este procedimiento, en el que inicialmente se recogieron muestras de sangre de 100 individuos reclutados en el Hospital Distrital de Manhica (Mozambique), que participan en el estudio PreMal055.

Las gotas de sangre recogidas por punción, se fijaron con glutaraldehído, y se incubaron con ARNasa para teñirse después con YOYO-1. El análisis de los eritrocitos infectados con parásitos de *P. falciparum*, se escogieron mediante análisis de gráficos de datos bidimensionales (en lugar del análisis unidimensional clásico); y actualmente el proceso está en fase final de análisis.

#### Investigador Principal

Joseph Campo

#### Coinvestigadores Principales

Carlota Dobaño, John Aponte

#### Coinvestigadores

Augusto Nhabomba, Jahit Sacarlal, Pedro L. Alonso

#### En colaboración con:

- Iñigo Angulo-Barturen. GlaxoSmithKline, Infectious Diseases CEDD, Diseases of the Developing World, Tres Cantos, Madrid (España).

#### Financiador

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos).

#### Duración del proyecto

2008-2009.

## 1.12. DESARROLLO CLÍNICO DE FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

- Evaluación de cuatro combinaciones con artemisina para el tratamiento de la malaria no complicada en niños africanos.
- Estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego para el investigador, y de grupos paralelos, para comparar la

eficacia, seguridad y tolerancia de la formulación soluble del Coartem® vs. 6 dosis de Coartem® en comprimidos, en el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en niños.

### Desarrollo clínico de fármacos antimaláricos

## EVALUACIÓN DE CUATRO COMBINACIONES CON ARTEMISINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA EN NIÑOS AFRICANOS

El objetivo global de este proyecto es comparar la eficacia y seguridad de 4 terapias combinadas con artemisina (ACTs: amodiaquina-artesunato, dihidroartemisinina-piperaquina, artemeter-lumefantrina y clorproguanil-dapsona-artesunato) para el tratamiento de la malaria no complicada en niños.



Madre de niño mozambiqueño participante en el ensayo clínico firmando el consentimiento informado ante el testigo y el personal médico del estudio.

Se trata de un estudio multicéntrico de fase IV, aleatorizado y abierto, con tres brazos de tratamiento y en el que participan 5 centros de investigación en África (Burkina Faso, Nigeria, Zambia, Gabón y Mozambique). La *East African Network* es la responsable de la monitorización del tratamiento antimalárico (EANMAT), esta red de trabajo activa está presente en Kenia, Tanzania, Uganda, Ruanda y Burundi, y con cinco socios europeos (Bélgica, Alemania, Francia, Reino Unido y España).

#### Investigadora Principal

Clara Menéndez

#### Coinvestigadores

Raquel González, Eusébio Macete, Quique Bassat, Sonia Machevo, Montse Renom

Los objetivos de este estudio son establecer la seguridad y eficacia de esas nuevas terapias combinadas con artemisinas durante los 28 días posteriores al tratamiento, así como determinar la tasa de re-tratamiento necesaria para cada régimen durante los 6 meses siguientes al tratamiento.

Un total de 5.100 niños con malaria no complicada fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los 4 ACTs. La muestra propuesta (170 niños por brazo de tratamiento y por centro) nos permitirá determinar si los tratamientos son equivalentes en términos de eficacia (90%), asumiendo que las diferencias entre ellos no son superiores al 10%. Cuando se consideren conjuntamente, los ensayos podrán detectar una diferencia significativa en la eficacia entre los tratamientos de 4-6% y efectos adversos de importancia en una frecuencia de al menos 1-2%. El reclutamiento de pacientes ya ha finalizado y actualmente el estudio se encuentra en fase de finalización del seguimiento clínico.

#### En colaboración con:

– Umberto D'Alessandro. Institute of Tropical Medicine, Antwerp (Bélgica).

#### Financiador

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership, EDCTP (Unión Europea).

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España).

#### Duración del proyecto

2007 – 2009.

# ESTUDIO MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO, CIEGO PARA EL INVESTIGADOR, Y DE GRUPOS PARALELOS, PARA COMPARAR LA EFICACIA, SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE LA FORMULACIÓN SOLUBLE DEL COARTEM® VS. 6 DOSIS DE COARTEM® EN COMPRIMIDOS, EN EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* NO COMPLICADA EN NIÑOS

El objetivo de este ensayo clínico era demostrar la no inferioridad de la nueva formulación dispersable de artemeter-lumefantrina (Coartem®) frente a los comprimidos convencionales para el tratamiento de niños de corta edad con malaria no complicada en Benin, Kenia, Mali, Mozambique y Tanzania.



Tienda habilitada como unidad de ensayos clínicos dentro del área del Hospital del Distrito de Manhiça y personal médico del estudio.

El objetivo primario fue medir la tasa de curación parasitológica a los 28 días, corregida por PCR. Nos propusimos mostrar la no inferioridad (con un margen de -5%) de la formulación dispersable versus los comprimidos. Construimos un intervalo de confianza (IC) del 97,5% asintótico unilateral, sobre la diferencia en las tasas de curación, y generamos un listado de aleatorización por ordenador, que se preservó para que los investigadores no conocieran la medicación administrada. Utilizamos un análisis por intención de tratar modificado (este ensayo está registrado como: ClinicalTrials.gov, número NCT00386763).

En el estudio, 899 niños de 12 ó menos años de edad, fueron asignados aleatoriamente para recibir la formula-

ción dispersable (n=447) o los comprimidos (n=45). Más del 85% de los pacientes en cada grupo de tratamiento completaron el estudio, 812 niños cumplían los criterios para el análisis por intención de tratar modificado (n=403 vs n=409).

La tasa de curación a los 28 días, corregida por PCR, fue del 97,8% (95% CI 96,3–99,2) en el grupo de la formulación dispersable y 98,5% (97,4–99,7) en el grupo que recibió los comprimidos. El valor más bajo del IC 97,5% de una cola fue de -2,7%. Los vómitos fueron el efecto adverso relacionado con la medicación más frecuentemente comunicado (n=33 [7%] y n=42 [9%] respectivamente). No se observaron signos de ototoxicidad ni cardiotoxicidad relevantes.

#### En colaboración con:

- David Ubben. Medicines for Malaria Venture (MMV), Ginebra (Suiza).

#### Financiado

Novartis Vaccines, Basilea (Suiza).  
Medicines for Malaria Venture (MMV), Ginebra (Suiza).

#### Duración del proyecto

2006 – 2007.

#### Publicaciones

Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D'Alessandro U, Gonzalez R, Hamel M, Ogutu B, Martensson A, Lyimo J, Maiga H, Sasi P, Nahum A, Bassat Q, Juma E, Otieno L, Bjorkman A, Beck HP, Andriano K, Cousin M, Lefevre G, Ubben D, Premji Z. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 2008; 22, 372 (9652):1786-7.

#### Investigadora Principal

Clara Menéndez

#### Coinvestigadores

Raquel González, Quique Bassat, Montse Renom, Inácio Mandomando

## 1.13. IRS: FUMIGACIÓN INTRADOMICILIARIA CON INSECTICIDAS DE DEPÓSITO (*INDOOR RESIDUAL SPRAYING, IRS*) EN ÁFRICA

El IRS es un estudio antropológico a pequeña escala, que se lleva a cabo principalmente en Manhiça (Mozambique), en colaboración con el Centro de Investigaçao en Saúde de Manhiça (CISM). A través de este estudio se investigan los factores socio-culturales que influyen en la respuesta, tanto positiva como negativa, a la implementación de la fumigación intradomiciliaria con insecticidas de depósito (IRS).



Casa típica de un área rural de Mozambique.

Además, el enfoque de este estudio es más amplio, para abordar los mismos factores pero a escala global, investigando cuáles son las influencias políticas, regionales e internacionales, que contribuyen a la respuesta local ante esta intervención.

Este proyecto aún está en progreso, por lo que todavía no se ha completado el análisis de datos; sin embargo, los resultados preliminares, que ya se han expuesto en dos congresos, sugieren que la aceptación del IRS en zonas rurales de Mozambique está fundamentada en un sentido de ciudadanía basada en el grupo, resultante de la política de descentralización posterior a la guerra, en esas zonas.

A pesar de las dudas sobre sus beneficios, algunas personas aceptan el rociado intradomiciliario como parte de su obligación como buen ciudadano, y otras, para asegurarse de que pueden acceder a otros servicios administrados por el estado, como la atención sanitaria. La aceptación de esta intervención no se limita a percibir la eficacia o los efectos físicos del proceso de rociado, sino que está relacionada con temas socio-culturales mucho más amplios, como ciudadanía, identidad y derechos.

### En colaboración con:

- Khatia Mungambe. Centro de Investigación en Salud de Manhiça, Manhiça (Mozambique).
- Catherine Montgomery, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido).
- Samuel Mabunda, National Malaria Control Programme, Ministry of Health, Maputo (Mozambique).

### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, a través de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido).

### Duración del proyecto

2007 – 2009.

Investigador Principal  
Robert Pool

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
- ENFERMEDADES DIARREICAS
- ENFERMEDAD DE CHAGAS
- OTROS





VIH/SIDA

## 2. VIH/SIDA

Prácticamente un 95%, de los aproximadamente 40 millones de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo, vive en países en vías de desarrollo, más de la mitad de ellos en el África subsahariana.

Las mujeres embarazadas son especialmente vulnerables a la infección por el VIH, y el riesgo de que infecten a sus hijos durante la gestación es ciertamente elevado. Tal es así que, en determinadas regiones del sureste del África subsahariana la prevalencia del VIH en mujeres embarazadas excede el 40%, y las tasas de transmisión del VIH de madres a hijos se sitúan entre el 10% y el 50%. A esta alarmante situación hay que añadir el problema del tratamiento: en países en vías de desarrollo, aproximadamente un 12% de los enfermos de SIDA que requieren tratamiento reciben la terapia antirretroviral necesaria.

Una gran parte de la investigación en VIH/SIDA que se desarrolla en el CRESIB, en colaboración con el *Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça* (CISM), se dirige al estudio de la transmisión de este virus, el tratamiento antirretroviral y su relación con otras infecciones frecuentes en los países empobrecidos. El CRESIB ha ampliado su programa de investigación en VIH/SIDA paralelamente al desarrollo y soporte de una plataforma clínica de VIH, a través de la cual proporciona diagnóstico, consejo y atención sanitaria a la población de Manhiça. Esta plataforma

clínica especializada se mantiene con el apoyo de la *Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament*.

Las investigaciones en el área de SIDA están orientadas a conocer la influencia de otras infecciones en presencia del VIH/SIDA, y de los medicamentos de uso común en este entorno (principalmente antimaláricos), para establecer así pautas de tratamiento. En este ámbito, la salud materno infantil merece especial atención, fundamentalmente en lo que concierne a un mejor entendimiento y uso de la lactancia materna, y a las intervenciones para prevenir o impactar sobre la transmisión vertical (infección de madre a hijo).

Puesto que el VIH destruye o daña las células del sistema inmune de la persona a la que infecta, otra parte de la investigación está enfocada al restablecimiento de la inmunidad y al estudio del Síndrome Inflamatorio de Restablecimiento Inmunitario (IRIS), investigando también los factores de riesgo asociados al mismo.

Antes de abordar estudios de intervención con fármacos o candidatos a vacunas es necesario llevar a cabo estudios epidemiológicos y antropológicos, que incluyan elementos como el seguimiento y cumplimiento del tratamiento por parte de los enfermos. Los ensayos clínicos en esta área de investigación se dirigen a valorar la eficacia de diferentes combinaciones de antirretrovirales, así como otros fármacos nuevos que estén en fase de desarrollo y posibles vacunas preventivas o terapéuticas.

### Research Professors

Clara Menéndez, Robert Pool

### Assistant Research Professor

Denise Naniche

### Medical Research Fellows

Emili Letang, Raquel González, Montse Renom, Cinta Moraleda, Azucena Bardají

### Training Fellow

José Machado

### PhD Students

Cèlia Serna, María Lahuerta



## 2.1. TIMNETVIR: EFECTO DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO INTERMITENTE CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA EN MUJERES EMBARAZADAS VIH-POSITIVAS EN MOZAMBIQUE SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE MADRE A HIJO DEL VIH.

**El impacto de la malaria en la transmisión del VIH-1 de madre a hijo (Mother to Child Transmission MTCT) parece ser más complejo de lo que inicialmente se había indicado. Las discrepancias de los escasos estudios disponibles reflejan la compleja relación que existe entre la respuesta inmunitaria materna contra la malaria y el VIH.**

Por un lado, la respuesta anti-malaria podría estimular la replicación del VIH-1 en la placenta, incrementando así la carga viral plasmática del VIH-1; mientras que por otro lado, y sin embargo, esta respuesta podría favorecer el control de la replicación del VIH-1.

Los objetivos del presente estudio se resumen en los siguientes:

- 1) Caracterizar la epidemiología molecular del VIH-1 en mujeres embarazadas en Manhiça (Mozambique), y analizar la evolución genética entre 1999 y 2004.
- 2) Evaluar el impacto del tratamiento preventivo intermitente antimalárico (IPTp) con dos dosis de sulfadoxina-pirimetamina (SP) durante el 2º y 3º trimestre del embarazo, en la transmisión vertical del VIH-1.
- 3) Evaluar la relación entre la malaria materna por *P. falciparum* y la activación del sistema inmunitario en el momento del parto en mujeres embarazadas VIH-positivas.

Este estudio se integró en un ensayo clínico aleatorizado y doble-ciego descrito en el apartado de Investigación en Malaria: Tratamiento Preventivo Intermitente en el Embarazo en el contexto de Redes Mosquiteras impregnadas de Insecticida (TIMNET). El seguimiento de pacientes y la recogida de muestras se completó en el 2007 y el análisis e interpretación de los datos se llevaron a cabo en el 2008 (consultar la sección de investigación en malaria, apartado 1.10).

**Investigadora Principal**

Denise Nanche

**Coinvestigadoras**

Clara Menéndez, Azucena Bardají, María Lahuerta

Los resultados de epidemiología molecular obtenidos hasta el momento revelaron una gran variación genética, con la existencia de diferentes sublinajes circulantes del subtipo C. No se observaron diferencias significativas en la carga viral materna o en el riesgo de MTCT del VIH-1 entre el grupo SP y el placebo. Se comprobó que las mujeres con anemia que participaron en este estudio tenían un riesgo hasta 4 veces mayor de MTCT del VIH-1 que las mujeres sin anemia, y esta relación fue independiente de la carga viral plasmática del VIH-1. En el análisis multivariante, la malaria placentaria (tanto activa como pasada) se asoció con un menor riesgo de MTCT del VIH-1.

### En colaboración con:

- Miguel Angel Martínez. Fundació IrsiCaixa, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (España).

### Financiador

Ministerio de Educación y Ciencia, I+D, Madrid (España).

### Duración del proyecto

2004-2008.

### Publicaciones

- Lahuerta M, Aparicio E, Bardají A, Marco S, Sacarlal J, Mandomando I, Alonso PL, Martínez MA, Menéndez C, Nanche D. Rapid spread and genetic diversification of HIV type 1 subtype C in a rural area of southern Mozambique. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 327-35.
- Nanche D, Lahuerta M, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Berenguer A, Mandomando I, David C, Sanz S, Aponte JJ, Ordi J, Alonso P, Menéndez C. Mother-to-child transmission of HIV-1: association with malaria prevention, anaemia and placental malaria. *HIV Med* 2008 Oct; 9(9): 757-64.

## 2.2. ENIC: ESTUDIO DE PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS E INDICADORES DE SALUD DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA EN NIÑOS NEGATIVOS PARA EL VIH, NACIDOS DE MADRES VIH-POSITIVAS EN MANHIÇA (MOZAMBIQUE)

**Se ha sugerido que la exposición al VIH induce anomalías hematológicas e inmunitarias, y provoca inmunidad celular específica del VIH en niños VIH negativos nacidos de madres infectadas por este virus.**

En el contexto anterior resulta especialmente relevante comprender el impacto de la exposición al VIH en los niños VIH negativos, nacidos de madres infectadas por este virus en África, puesto que se trata de un continente donde existe un predominio del virus VIH-1 cepa C, con una elevada carga de co-infecciones y una población predominantemente lactante.

Este proyecto permitirá estudiar los parámetros inmunológicos durante el primer año de vida, en niños VIH-negativos nacidos de madres VIH-positivas. Entre los parámetros objeto de estudio se incluirá el fenotipado de linfocitos, las poblaciones de células y la respuesta a la vacunación de rutina. Además, en niños que no se han infectado en el primer año de vida, se estudiarán, a lo largo del periodo de lactancia, las respuestas VIH-específicas de las células CD8 T, y de ese modo se investigará si existe una correlación entre la presencia de células CD8 específicas para el VIH y la no infección.

El reclutamiento de los pacientes para este estudio comenzó en agosto 2008, y continuará hasta junio del siguiente año. El procesamiento de muestras se prolongará hasta junio del 2010, aunque se espera disponer de los resultados preliminares a finales del 2009.



Reclutamiento de niños menores de un año con sus madres para el estudio (CISM, Mozambique)

### Investigadora Principal

Denise Naniche

### Coinvestigadoras

Clara Menéndez, Montse Renom, Cinta Moraleda, Celia Serna

### En colaboración con:

- Montse Plana. Servei de Malalties Infeccioses i Unitat de VIH, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).
- Nilsa de Deus. Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Mozambique).

### Financiador

Fondo de Investigación Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III, Madrid (España).

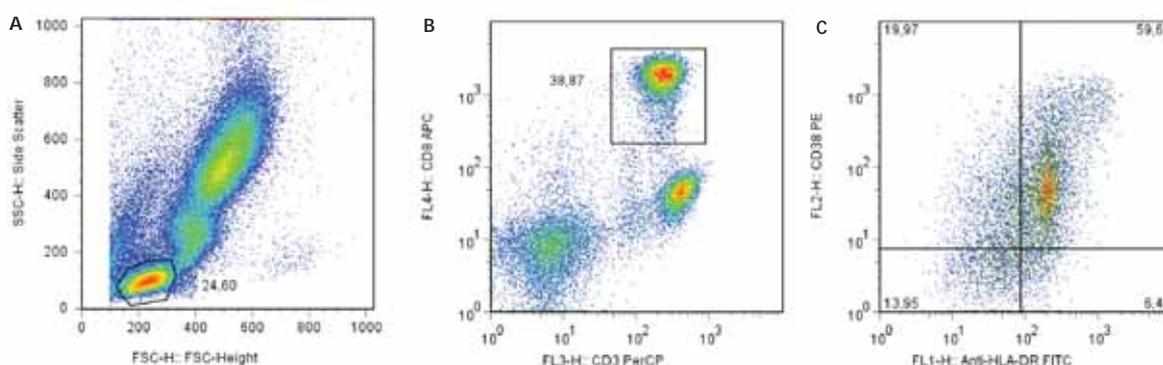
### Duración del proyecto

2007 – 2010.



## 2.3. RITA: EVALUACIÓN DE LA RECONSTITUCIÓN IMMUNE DESPUÉS DEL COMIENZO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA (TARGA) EN MANHIÇA (MOZAMBIQUE).

Conjuntamente con la OMS, Mozambique se propuso tratar a 132.000 adultos con SIDA en el 2008. Este es un objetivo ambicioso y aunque existe una amplia experiencia en la implementación de la TARGA en los países occidentales, ésta no debería trasladarse directamente a los países africanos. Además, la carga de co-infecciones es mucho mayor en el África subsahariana y podría dar lugar a diferentes respuestas a este tipo de tratamiento.



Linfocitos T CD8+ activados de adulto infectado con el VIH antes de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (cART). Gráfico de puntos después del análisis por citometría de flujo, que muestra: (A) subpoblación de linfocitos en sangre (B) subpoblación de células T CD8+ en los linfocitos y (C) expresión de marcadores de activación HLA-DR y CD38 en la subpoblación de linfocitos T CD8+.

Así, para poder diseñar estrategias innovadoras en el tratamiento antirretroviral específico en el contexto africano, es absolutamente necesario disponer de información básica sobre las cinéticas de la restauración inmune después del TARGA, las enfermedades oportunistas dinámicas, la adherencia al tratamiento y la generación de resistencias a medicamentos para los subtipos de virus VIH presentes en África. También es necesario disponer de la información relativa a la presencia de coinfecciones, tan frecuentes en este continente.

Tal y como dispuso el protocolo de este estudio, se realizó una valoración de los parámetros inmunes en el programa de TARGA recientemente implementado en Manhiça (Mozambique), durante un periodo de más de 16 meses. Esta valoración incluyó el estudio de:

- 1) Las dinámicas de restauración de un sistema inmune funcional.
- 2) La incidencia y morbilidad asociadas con el síndrome

inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS).

- 3) La evaluación de mutaciones de resistencia al TARGA.

El seguimiento de los pacientes y la recogida de muestras se llevaron a cabo entre los años 2006 y 2008.

Con los datos preliminares obtenidos se ha identificado una elevada tasa de IRIS asociada al sarcoma de Kaposi (IRIS-KS), así como una serie de factores de riesgo para el desarrollo del IRIS-KS. El análisis en profundidad de los datos clínicos e inmunológicos está todavía en curso.

### En colaboración con:

- José María Miró. Servei de Malalties Infeccioses i Unitat de VIH, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).
- Thomas Campbell. Division of Infectious Diseases, University of Colorado Health Sciences Center, Colorado (Estados Unidos).
- Cláudia Carrilho. Department of Pathology, Hospital Central de Maputo, Maputo (Mozambique).
- Rui Bastos. Department of Dermatology, Hospital Central de Maputo, Maputo (Mozambique).

### Financiador

Fundació "la Caixa, Barcelona" (España).

### Duración del proyecto

2005 – 2008.

Investigadora Principal  
Denise Naniche  
Coinvestigadoras  
Emili Letang, José Machado

## 2.4. AFREVACC: ESTABLECIMIENTO DE UNA RED DE TRABAJO EUROPEA-AFRICANA PARA LA PREPARACIÓN DE CENTROS EN ÁFRICA QUE DESARROLLAN ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS EN VIH

**Investigadores de centros establecidos en África y Europa se han propuesto desarrollar una red de trabajo para investigar vacunas contra el VIH, y posibilitar el desarrollo de un ensayo clínico de eficacia con un candidato a vacuna para prevenir la infección por el VIH-1.**

Los objetivos a 3 años de esta red de trabajo son los siguientes:

- Consolidar una red de trabajo integrada y funcional, conectando adecuadamente las distintas disciplinas requeridas a nivel operativo y de toma de decisiones.
- Construir nuevas capacidades para el desarrollo de futuros ensayos clínicos de vacunas para el VIH.

Todo lo anterior incluye preparar los centros llevando a cabo estudios de viabilidad, prevalencia e incidencia del VIH en las poblaciones donde el riesgo de infección por este virus es supuestamente más elevado, desarrollar estrategias para el reclutamiento y retención de voluntarios y estudiar los cambios estructurales asociados con los ensayos de vacunas. Además, entre los objetivos propuestos se contempla llevar a cabo actividades de formación y otras actividades diseñadas para asegurar la calidad de los procedimientos con las muestras de inmunología celular, y estandarizar y validar los protocolos de inmunología para la detección de las respuestas inmunes celulares y humoral, a los candidatos a vacuna.

La investigación en este proyecto se desarrolla en tres ejes: epidemiología, viabilidad de un ensayo clínico de vacuna para el VIH y caracterización de pacientes con infección aguda o reciente por VIH.

Los estudios de epidemiología y viabilidad están en fase de preparación, y comenzarán en el 2009. El estudio de infecciones agudas y recientes por el VIH comenzó en 2008, y ya se ha llevado a cabo la identificación y segui-

miento de pacientes con infección aguda por VIH. Por otro lado, el reclutamiento de pacientes con infección reciente por VIH comenzará en 2009.

### En colaboración con:

- Khatia Mungambe. Centro de Investigaçao em Saude de Manhica, Manhica (Mozambique).
- Jonathan Weber. Imperial College of London, Londres (Reino Unido).
- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council South Africa, Durban (Sudáfrica).
- Helen Rees. Wits Health Consortium (Pty) Ltd trading as the Reproductive Health & HIV Research Unit, Johannesburg (Sudáfrica).
- Marie-Louise Newell. University of KwaZulu-Natal/Africa Centre for Health and Population Studies, Somkhele (Sudáfrica).
- Leonard Maboko. Mbeya Medical Research Program, Mbeya (Tanzania).
- Michael Hoelscher. Kliniken der Universitaet Muenchen, Munich (Alemania).
- Josefo João Ferro. Universidade Católica de Moçambique, Beira (Mozambique).
- Joep Lange. Centre for Poverty-related Communicable Diseases, Amsterdam (Holanda).
- Wendy Stevens. Contract Laboratory Services, Johannesburg (Sudáfrica).
- Giuseppe Pantaleo. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Division of Immunology and Allergy and EuroVacc, Laussane (Suiza).
- Sheena McCormack. Medical Research Council, Clinical Trial Unit, Londres (Reino Unido).
- Jim Tartaglia. Sanofi Pasteur SA, Lyon (Francia).
- Hans Wolf. Institute for Medical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg, Regensburg (Alemania).

### Financiador

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership, EDCTP (Unión Europea).

### Duración del proyecto

2007 - 2010.

Investigadora Principal

Denise Nanche

Coinvestigadores

Clara Menéndez, Robert Pool, Raquel González.



## 2.5. MDP: COMPONENTE SOCIAL DEL PROGRAMA DE DESARROLLO DE MICROBICIDAS

Se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico con microbicidas vaginales para la prevención de infección por el VIH. En este estudio participan seis centros de cuatro países africanos (Uganda, Sudáfrica, Zambia y Tanzania). Ya se han completado los estudios de viabilidad y piloto, y actualmente nos encontramos a medio camino del ensayo clínico en fase III.



Gel microbicida vaginal estudiado en la prevención de la infección por el VIH.

En este trabajo existe un importante componente social integrado, enfocado a estudiar la adherencia, el comportamiento sexual, la aceptabilidad del producto, la comprensión del consentimiento informado y la mayor exactitud de datos clave. Aunque el análisis de resultados de este proyecto aún no ha finalizado, se han presentado los resultados preliminares en varias comunicaciones. También se han presentado algunos trabajos para su publicación, basados en una serie de datos ya obtenidos.

Este proyecto ha demostrado que la utilización de una mezcla de métodos y la triangulación pueden generar datos mucho más exactos de adherencia y comportamiento, en comparación con los cuestionarios cuantitativos.

Investigador Principal  
Robert Pool

### En colaboración con:

- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council, Durban (Sudáfrica).
- Helen Rees. Reproductive Health and HIV Research Unit, Chris Hani Baragwanath Hospital, Johannesburg (Sudáfrica).
- Claire Moffat. LSHTM/NIMR/AMREF Collaborative Research Projects, Muanza (Tanzania).
- Anatoli Kamali. MRC Programme on AIDS, Uganda Virus Research Institute, Entebbe (Uganda).
- Maureen Chisembele. University Teaching Hospital, Lusaka (Zambia).
- Mitzzy Gafos. Africa Centre for Health and Population Studies, (Sudáfrica).
- Jonathan Weber. Imperial College, Londres (Reino Unido).
- Richard Hayes. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido).
- Khatia Munguambe. Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, Manhica, (Mozambique).
- Sibone Mocumbi. Maputo Central Hospital, Maputo (Mozambique).
- Sheena MacCormack, Andrew Nunn. Medical Research Council, Londres (Reino Unido).
- St George's Hospital Medical School, Londres (Reino Unido).
- Richard Mutemwa. University of Southampton, Southampton (Reino Unido).
- Charles Lacey, University of York, York (Reino Unido).

### Financiador

UK Department for International Development (DFID), Londres, Glasgow (Reino Unido).

### Duración del proyecto

2006 – 2009.

### Publicaciones

- Ndinda C, Chimbwete C, McGrath N, Pool R. Perceptions of anal sex in rural South Africa. *Cult Health Sex* 2008; 10: 205-12.
- Montgomery CM, Lees S, Stadler J, Morar NS, Ssali A, Mwanza B, Mntambo M, Phillip J, Watts C, Pool R. The role of partnership dynamics in determining the acceptability of condoms and microbicides. *AIDS Care* 2008; 20: 733-40.
- Some issues arising from the use of qualitative methods in clinical trials. Pool R. In Ader, HJ & Mellenbergh GJ. Eds. *Proceedings of the 2007 KNAW Colloquium: Advising on Research Methods*. Amsterdam: KNAW.

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

- MALARIA
- VIH/SIDA
- **INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS**
- ENFERMEDADES DIARREICAS
- ENFERMEDAD DE CHAGAS
- OTROS





# INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

### 3. INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

Según el último informe de UNICEF/OMS (*Pneumonia, the forgotten killer of children*), la neumonía constituye la mayor causa de muerte en niños de todo el mundo, incluyendo el África subsahariana. Esta enfermedad es responsable de hasta el 19% de los fallecimientos, a nivel global, en niños menores de cinco años.

Una elevada proporción de casos de neumonía y muertes se deben a infecciones bacterianas, causadas fundamentalmente por neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), aunque también juegan un papel importante los virus, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y las diferentes variedades de virus de la influenza.

El tratamiento temprano de la neumonía con antibióticos apropiados salva numerosas vidas. Sin embargo, el diagnóstico clínico de esta enfermedad resulta difícil, lo que es fundamentalmente debido a la baja especificidad de los signos y síntomas de estas infecciones, y a las escasas infraestructuras de laboratorio en numerosas zonas. Además, el abuso de los antibióticos ha contribuido a acelerar la aparición de resistencias, problema importante sobre todo donde hay escasez de antibióticos alternativos a los de uso más común. A todo lo anterior hay que sumar el hecho de que, aunque existen intervenciones

eficaces para reducir las muertes por neumonía en niños (incluyendo el uso de vacunas conjugadas contra neumococo y Hib altamente eficaces en los grupos de edad más susceptibles, los niños menores de 2 años), éstas no llegan a la mayoría de la población en riesgo, que es la que vive en los países donde la carga de enfermedad es más elevada.

Ante este escenario, el objetivo de la investigación que se lleva a cabo en el CRESIB consiste en contribuir a superar los desafíos importantes en salud pública en el área de las neumonías, generando datos de vigilancia epidemiológica (carga de la enfermedad, etiología, susceptibilidad antibiótica) que permitan priorizar las intervenciones en salud en poblaciones con escasos recursos. Las investigaciones también buscan evaluar el impacto de intervenciones tales como la introducción de nuevas vacunas en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), y la mejora del diagnóstico en poblaciones con limitadas infraestructuras clínicas y de laboratorio.

Actualmente, el CRESIB está desarrollando estudios descriptivos y analíticos en el ámbito de las neumonías en colaboración con el *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica* (Mozambique).

#### Research Professors

Pedro L. Alonso

#### Assistant Research Professors

Anna Roca

#### Post-Doctoral Fellows

Anna Belen Ibarz, Ruth Aguilar

#### Medical Research Fellow

Quique Bassat

#### Training fellows

Betuel Sigauque, Inácio Mandomando, Luis Morais, Sonia Machevo

#### PhD Students

Cristina O'Callaghan, Núria Díez

#### Biostatisticians

Llorenç Quintó, Sergi Sanz



Líquido cefalorraquídeo purulento en un caso de meningitis bacteriana.



### 3.1. ESTUDIO PARA DETERMINAR LA CARGA DE ENFERMEDAD ASOCIADA A LAS NEUMONÍAS Y AL NEUMOCOCO EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA

El neumococo es la primera causa bacteriana asociada a las neumonías en niños. Los datos clínicos para el diagnóstico de neumonía neumocócica son poco específicos y, además, el neumococo se aísla sólo en un pequeño porcentaje de casos.



Niño de 3 años con neumonía bacteriana, mostrando dificultades respiratorias y tiraje intercostal.

La falta de definiciones altamente sensibles para el diagnóstico de neumonías por neumococo ha dificultado el estudio epidemiológico de la carga de enfermedad, y la valoración de eficacia en estudios de intervención (como la evaluación de nuevas vacunas). Por estos motivos, la OMS estandarizó un protocolo genérico que define la neumonía confirmada radiológicamente como una medida indirecta para evaluar la carga de enfermedad asociada al neumococo.

Esta definición se ha utilizado en varios ensayos clínicos de eficacia de la vacuna neumocócica conjugada en niños menores de dos años.

#### Investigador Principal

Pedro L. Alonso

#### Coinvestigadores

Anna Roca, Betuel Sigauque, Llorenç Quintó, Luis Morais

El objetivo del presente estudio es evaluar las definiciones anteriores para medir la carga de enfermedad de neumonía neumocócica en estudios epidemiológicos, y medir la carga potencialmente prevenible por vacunación. Para ello se realizó una vigilancia epidemiológica de neumonías en niños menores de dos años ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça.

Los resultados iniciales obtenidos en el estudio indicaron que aproximadamente, uno de cada tres niños menores de dos años ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça tenía criterio clínico de neumonía grave; además, el 43% de estos niños tenía confirmación radiológica. Según los datos obtenidos, el neumococo es el agente bacteriano más prevalente en ambos grupos: neumonía clínica y neumonía radiológicamente confirmada, siendo los serotipos hallados con mayor frecuencia el 1 y el 5.

Finalmente, la prevalencia de infección por VIH en estos niños resultó superior al 20%.

#### En colaboración con:

- Brendan Flannery, Montse Soriano-Gabarró, Anne Schuchat, Gloria M. Carvalho, Bernard Bell. Centres for Diseases and Control, Atlanta (Estados Unidos).

#### Financiador

Organización Mundial de la Salud (OMS).  
Program for Appropriate Technology in Health (PATH), Bethesda (Estados Unidos).

#### Duración del proyecto

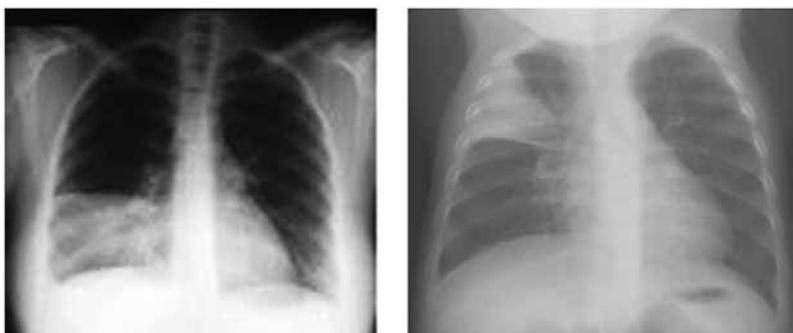
2003 - 2007.

#### Publicaciones

- Morais L, Carvalho MG, Roca A, Flannery B, Mandomando I, Soriano-Gabarró M, Sigauque B, Alonso PL, Beall B. Sequential multiplex PCR for identifying pneumococcal capsular serotypes from south-Saharan african clinical isolates. J Med Microbiol. 2007; 56: 1181-4.

## 3.2. OVERLAP: ESTUDIO DE VIGILANCIA PARA DETERMINAR EL DIAGNÓSTICO REAL Y LA ETIOLOGÍA DE LOS CASOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE NEUMONÍA EN NIÑOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA (MOZAMBIQUE)

Aunque estudios previos han mostrado el grado de solapamiento entre la presentación clínica de la neumonía y la malaria, aún no se dispone de suficiente evidencia para sugerir modificaciones en la actual guía clínica de la OMS y la política de recomendaciones en áreas endémicas de malaria.



Radiografía de tórax con consolidación (a la izquierda) y derrame pleural (derecha) de dos niños del estudio.

Son muy escasos los centros del África rural provistos de la infraestructura necesaria para diagnosticar adecuadamente la malaria y las neumonías.

El Hospital Distrital de Manhiça y el *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça*, en Mozambique, están equipados con un laboratorio y equipo de rayos X que permiten el diagnóstico de ambas patologías.

El objetivo de este estudio es valorar el grado de solapamiento entre neumonía y malaria en niños ingresados en este hospital, y cuya presentación clínica es compatible

con ambas enfermedades. Para ello se determinará el diagnóstico final en esos niños después de llevar a cabo todas las pruebas diagnósticas disponibles.

Los resultados preliminares del presente estudio han confirmado la elevada frecuencia de coinfecciones (malaria y neumonía [bacteriana y/o vírica]) en niños con presentación clínica compatible con ambas. Además, los datos obtenidos también reflejan que la prevalencia de infección por VIH ha sido más elevada en aquellos casos donde se aísla un agente bacteriano como causa de la infección.

### Investigadora Principal

Anna Roca

### Coinvestigadores

Quique Bassat, Cristina O'Callaghan, Sonia Machevo, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Llorenç Quintó, Sergi Sanz

### Financiador

Organización Mundial de la Salud (OMS).

### Duración del proyecto

2006 - 2008.

### 3.3. EXPLORANDO EL USO DE BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES COMUNES EN ÁFRICA

Los trabajadores sanitarios en instalaciones rurales de África se enfrentan cada día con la necesidad de diagnosticar y tratar a niños con enfermedades infecciosas.

Sin embargo, la escasez de herramientas de diagnóstico apropiadas dificulta aún más el correcto diagnóstico en aquellos casos que presentan fiebre y otros síntomas inespecíficos en este entorno. Como consecuencia de ello se produce con frecuencia un error diagnóstico de enfermedades infecciosas, provocando una deficiente provisión de la salud. A través de este proyecto se explorará el uso de la medi-

ción en sangre de niveles de diferentes citoquinas y otras proteínas para el diagnóstico de la malaria y de infecciones bacterianas y virales en países empobrecidos, a partir de un estudio en niños que acuden al Hospital Distrital de Manhica con señales ó síntomas inespecíficos de enfermedad y fiebre.

Los estudios preliminares indican la dificultad de encontrar marcadores para diferenciar las enfermedades infecciosas anteriormente indicadas.

**Investigadora Principal**

Anna Roca

**Coinvestigador Principal**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadores**

Sonia Machevo, Quique Bassat, Núria Díez, Cristina O'Callaghan, Betuel Sigauque, Luis Morais, Ruth Aguilar, Llorenç Quintó

**Financiador**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos).

**Duración del proyecto**

2007-2009.

### 3.4. ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS (ARIS) EN NIÑOS MOZAMBIQUEÑOS MENORES DE CINCO AÑOS

El distrés o sufrimiento respiratorio es muy prevalente en niños menores de 5 años que acuden al Hospital Distrital de Manhica. Con este estudio se pretende evaluar los virus respiratorios asociados a esta presentación clínica tan frecuente.

Entre septiembre de 2006 y 2007, y para llevar a cabo el diagnóstico de virus respiratorios mediante técnicas de biología molecular, se recogieron aspirados nasofaríngeos de niños menores de cinco años con distrés respiratorio y fiebre, que habían sido admitidos en el Hospital Distrital de Manhica.

La detección vírica realizada incluyó los siguientes patógenos: virus respiratorio sincitial (VRS), virus influenza y parainfluenza, metaneumovirus, rinovirus, adenovirus y enterovirus. A los pacientes del estudio, además, se les realizó el diagnóstico de infección bacteriana invasiva (a

través de hemocultivo), pruebas de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), detección de parásitos de malaria y radiografía de tórax.

Como estaba previsto, las etiologías víricas se asociaron a casi la mitad de los niños participantes en este estudio, siendo los virus más prevalentes el rinovirus y el adenovirus. La prevalencia del VIH fue del 23% y la mortalidad de los sujetos del estudio con infección vírica fue del 9%. Según los datos del estudio, la prevalencia de infección bacteriana varió mucho en función del tipo de virus detectado.

**Investigadora Principal**

Anna Roca

**Coinvestigadores**

Cristina O'Callaghan, Núria Díez, Quique Bassat, Sonia Machevo, Llorenç Quintó, Luis Morais

**Financiador**

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España).

**Duración del proyecto**

2005 - 2008.

## 3.5. REFUERZO DE LA VIGILANCIA DE LA MENINGITIS BACTERIANA EN NIÑOS MENORES DE QUINCE AÑOS ADMITIDOS EN EL HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA (MOZAMBIQUE)

La meningitis bacteriana aguda (MBA) es una de las enfermedades más graves del África subsahariana, con más de un millón de casos estimados por año en el continente. Las tasas de mortalidad y las secuelas a largo plazo son elevadas, siendo la población infantil la más expuesta.

En 1998 se puso en marcha el sistema de vigilancia de la MBA en el Hospital Distrital de Manhiça, siendo el neumococo *Haemophilus influenzae* y el meningococo los patógenos más comúnmente aislados después del periodo neonatal. Sin embargo, la carga de enfermedad real asociada a las MBA ha resultado más elevada de lo que los datos iniciales mostraban.

Con este estudio se pretende apoyar la toma de muestra por punción lumbar en niños con sospecha de MBA, y mejorar así el diagnóstico microbiológico a través de pruebas complementarias. De esta forma, se mejorará el diagnóstico con fines tanto clínicos como epidemiológicos

### Investigadora Principal

Anna Roca

### Coinvestigadores

Quique Bassat, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Inácio Mandomando, Cristina O'callaghan

(vigilancia epidemiológica). El refuerzo del diagnóstico microbiológico ha permitido evaluar, de forma más exacta, las tasas de enfermedad asociadas a la MBA; éstas han sido más de cuatro veces superiores a las descritas anteriormente. Durante los últimos años también se ha detectado un incremento de casos de meningitis meningocócica.

### Financiador

Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP), John Hopkins University, Baltimore (Estados Unidos).

### Duración del proyecto

2006 - 2008.

### Publicaciones

Sigaúque B, Roca A, Sanz S, Oliveiras I, Martinez M, Mandomando I, Valles X, Espasa M, Abacassamo F, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Aponte JJ, Levine MM, Alonso PL. Acute bacterial meningitis among children, in Manhiça, a rural area in Southern Mozambique. *Acta Trop* 2008; 105: 21-27.

## 3.6. DIEZ AÑOS DE VIGILANCIA DE INFECCIONES INVASIVAS CAUSADAS POR NEISSERIA MENINGITIDIS EN LA POBLACIÓN RURAL DE MANHIÇA (MOZAMBIQUE)

Desde 1998, la vigilancia de infecciones bacterianas invasivas en niños menores de 15 años ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça se realiza a través del *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça (CISM)*.

Los datos obtenidos desde la fecha anterior demuestran que el meningococo es la tercera causa de meningitis bacteriana aguda y una causa importante de bacteremia. A partir de 2006 se ha observado un aumento importante de casos anuales de infección por meningococo. Actualmente estas tasas de incidencias anuales son elevadas para un área que, como éste, se encuentra fuera del cinturón de las meningitis. Con el presente estudio se propone realizar la caracterización

molecular de las cepas meningocócicas aisladas en el CISM durante los últimos años para evaluar la cobertura potencial de vacunas contra el meningococo.

La caracterización de los serogrupos se realizó por PCR, y los resultados preliminares obtenidos hasta el momento indican que más del 95% de los meningococos aislados son genotipo W-135.

### Investigadora Principal

Anna Roca

### Coinvestigadores

Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Inácio Mandomando

### Financiador

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica).

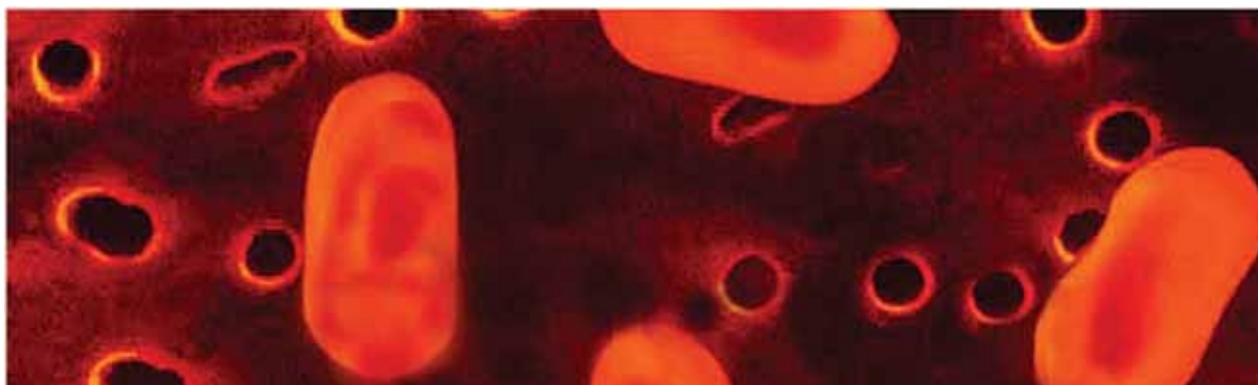
### Duración del proyecto

2008-2009.



## 3.7. ESTUDIO PARA MEDIR LA EFECTIVIDAD DE UNA VACUNA DE CONJUGADO DE Hib EN EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN RUTINARIA EN MOZAMBIQUE

La vacuna de *Haemophilus influenzae* (Hib) todavía no se ha introducido en algunos países del África subsahariana, incluyendo Mozambique.



*Haemophilus influenzae* aislado de líquido cefalorraquídeo (LCR) visto por microscopio.

Aunque esta vacuna ha demostrado ser muy efectiva en los países desarrollados, los principales obstáculos para su introducción en aquellos países económicamente más debilitados (especialmente de África), son su elevado coste y la falta de datos de vigilancia en algunas regiones, que constaten la elevada carga de la enfermedad.

Con el apoyo de datos preliminares de carga de enfermedad de Hib invasivo generados en el CISM, Mozambique introducirá la vacuna de Hib a mediados del año 2009, dentro del Programa Ampliado de Vacunación (PAI), con el apoyo económico de la Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI).

El presente estudio pretende evaluar el impacto, en términos de carga de enfermedad y muerte, de la introducción de la vacuna de Hib dentro del PAI en Mozambique, a través de diferentes estudios:

- Disminución de la carga de enfermedad de Hib invasivo en el distrito de Manhica, comparando valores antes y después de la introducción de la vacuna.
- Estudio de factores de riesgo de infección por Hib (Hib invasivo y neumonía confirmada radiológicamente).
- Evolución de la mortalidad en niños de entre 2 y 24 meses, en la zona de estudio de Manhica, antes y después de la introducción de la vacuna de Hib.

### Investigadora Principal

Anna Roca

### Coinvestigadores

Sonia Machevo, Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Betuel Sigauque, Llorenç Quintó

### Financiador

The Hib Initiative, John Hopkins University, Baltimore (Estados Unidos).

### Duración del proyecto

2008 - 2011.

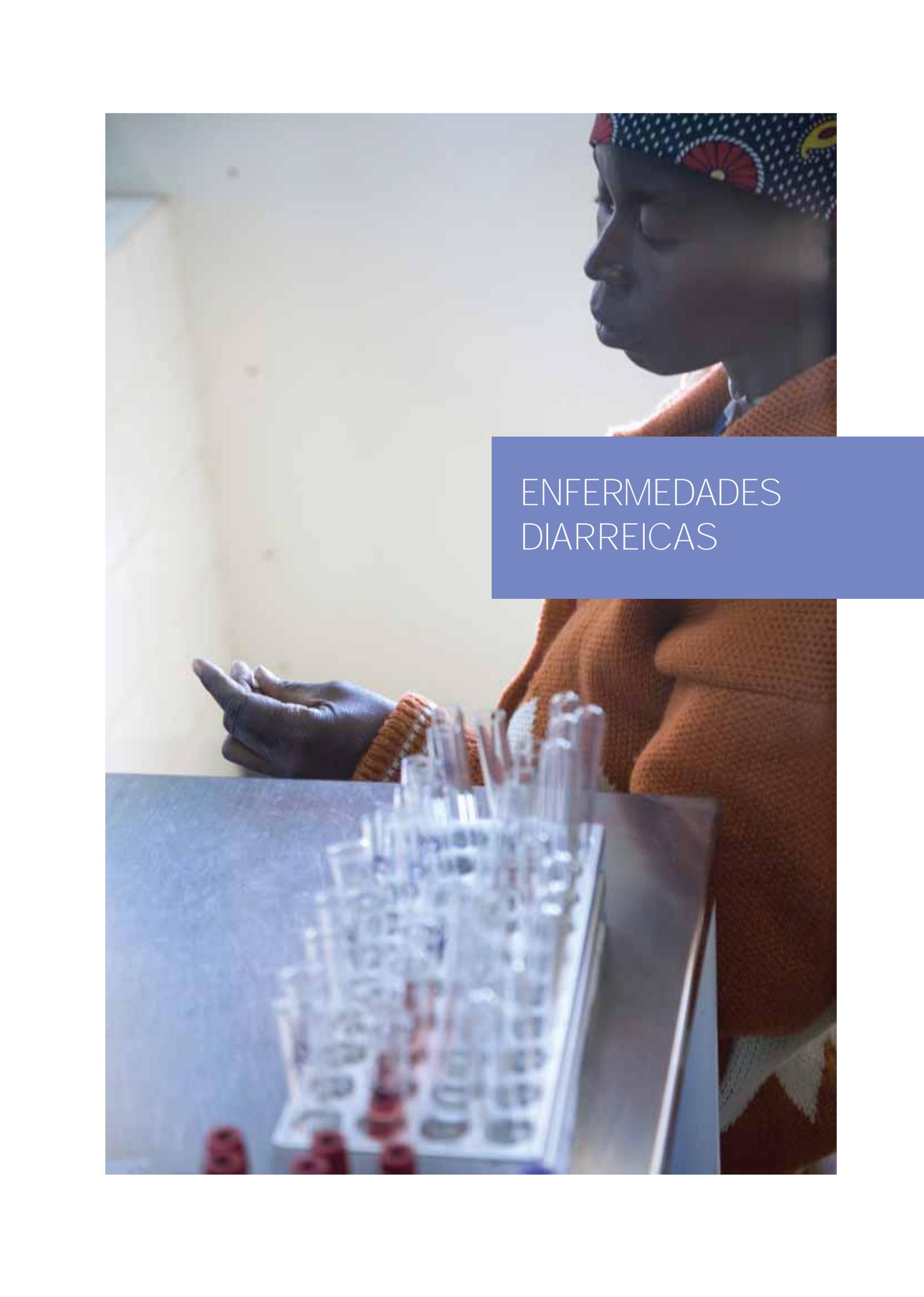
### Publicaciones

Roca A, Quinto L, Abacassamo F, Morais L, Valles X, Espasa M, Sigauque B, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Mandomando I, Levine MM, Alonso PL. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in children less than 5 years of age in Manhica, a rural area of southern Mozambique. *Trop Med Intern Health* 2008; 13: 818-26.

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
- **ENFERMEDADES DIARREICAS**
- ENFERMEDAD DE CHAGAS
- OTROS



A woman wearing a patterned headscarf and an orange sweater is shown in profile, looking down at a tray of test tubes. The tray is filled with numerous clear test tubes, some of which have red caps. The background is a plain, light-colored wall.

## ENFERMEDADES DIARREICAS

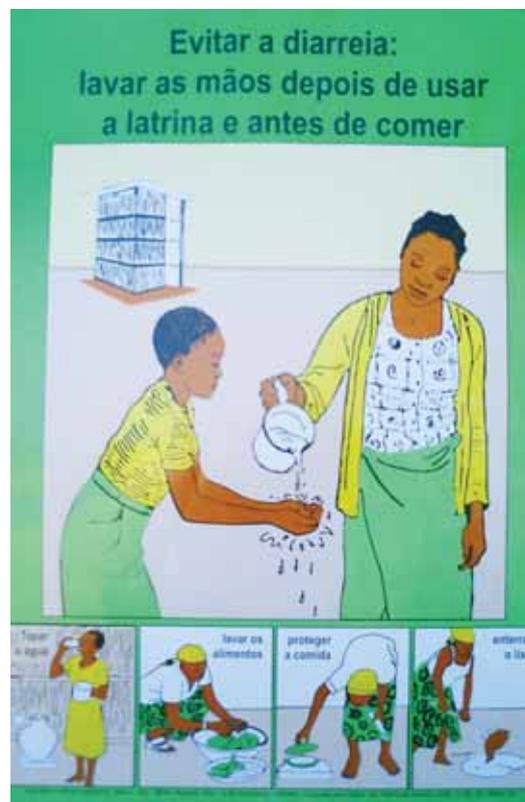
## 4. ENFERMEDADES DIARREICAS

Las enfermedades diarreicas imponen una pesada carga a los países en vías de desarrollo, cada año se registran 1.500 millones de casos en niños menores de cinco años, sobre todo en las zonas más empobrecidas, donde el saneamiento es escaso, la higiene es insuficiente y el agua de consumo no es potable.

En numerosos países en desarrollo, epidemias de enfermedades diarreicas tales como el cólera y la disentería afectan tanto a los adultos como a los niños. Estas enfermedades están muy extendidas en los países empobrecidos, en los que, con frecuencia, los padres no reconocen los signos de peligro, y los niños mueren porque sus organismos están, a menudo, debilitados por la rápida pérdida de líquidos y la desnutrición.

La investigación del CRESIB se centra en el estudio de las enfermedades diarreicas y las diarreas persistentes en estos países, poniendo especial énfasis en la etiología de estas infecciones y el cuadro clínico de la enfermedad. También son objeto de estudio las consecuencias de estas infecciones en términos de desnutrición en la población infantil, y las resistencias que se desarrollan frente a los antibióticos (mecanismos y patrones).

Desde el punto de vista epidemiológico se investiga la carga de enfermedad que suponen las enfermedades diarreicas y su prevalencia en los países de renta baja. Estos estudios son de especial importancia en aquellas zonas donde se quiere realizar ensayos clínicos de vacunas o de cualquier otra estrategia de prevención, tratamiento y control.



Cartel con consejos para prevenir la diarrea en Mozambique.

### Research Professors

Pedro L. Alonso, Joaquim Gascon

### Assistant Research Professors

Quim Ruiz

### Medical Research Fellow

Montse Renom

### Training fellows

Inácio Mandomando, Tacilta Nhamposa, Dinis Jaintilal

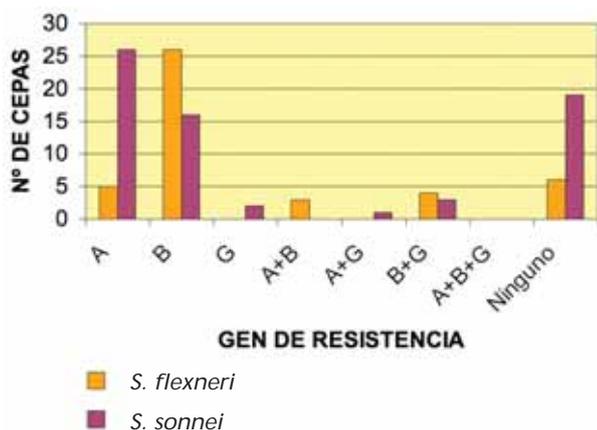
### PhD Students

M<sup>a</sup> Jesús Pons



## 4.1. CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICO-MOLECULAR DE PATÓGENOS DIARREOGÉNICOS

Los objetivos trazados en este ámbito incluyen la caracterización de la composición y evolución de la microbiota intestinal habitual, la etiología de la diarrea en niños de países de renta baja y en viajeros internacionales, y el desarrollo de estudios enfocados a la búsqueda de tratamientos alternativos a los actuales, tanto antibióticos (rifaximina), como no antibióticos (estudios sobre fimbrias, potenciales agentes antigénicos).



Genes de resistencia a tetraciclina detectados en cepas de *Shigella* spp. causantes de diarrea del viajero. A: tetA. B: tetB. G: tetG.

En este estudio se realizará una identificación, mediante técnicas convencionales en pacientes con diarrea que hayan viajado al trópico, determinando la resistencia a antibióticos, los mecanismos subyacentes, los genes implicados en la virulencia, las relaciones clonales y las tasas de recambio en la composición habitual de la microbiota. Para ello se utilizarán técnicas de PCR, ensayos colorimétricos, secuenciación, RFLP, obtención de mutantes in vitro, isoelectroenfoque y electroforesis en campo pulsado.

Tanto las cepas aisladas en Manhiça, como las de viajeros con diarrea han mostrado elevados niveles de resistencia a los antimicrobianos convencionales. En Manhiça se ha detectado una gran diversidad de genes implicados en el desarrollo de este fenotipo de resistencia. Así mismo, en muestras procedentes tanto de Manhiça como de viajeros con diarrea, se ha detectado una prevalencia distinta de genes en función de las especies estudiadas, lo que sugiere la existencia de mecanismos diferenciales de dispersión (por ejemplo, la presencia diferencial de genes tet en especies de *Shigella*).

**Investigador Principal**  
Quim Ruiz

**Coinvestigadores**

Pedro L. Alonso, Joaquim Gascon, M<sup>a</sup> Jesús Pons, Inácio Mandomando

Los resultados obtenidos también han mostrado que diferentes patógenos diarreogénicos procedentes de la India presentan elevados niveles de resistencia a quinolonas, motivo por el que se han estudiado antibióticos alternativos. Así, se ha comprobado la buena actividad de la rifaximina in vitro, no obstante, cabe destacar que este agente terapéutico presenta una cierta facilidad para el desarrollo de resistencias estables (frecuencia de mutación del orden de 10<sup>-8</sup>), detectándose, en cepas resistentes obtenidas in vitro, tanto la presencia de mutaciones en el gen rpoB (en especial a nivel del codón codificante para el aminoácido 516), como alteraciones en el perfil de Outer Membrane Proteins (OMPs), y la presencia de bombas de expulsión hiperactivadas.

### Financiador

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España).

### Duración del proyecto

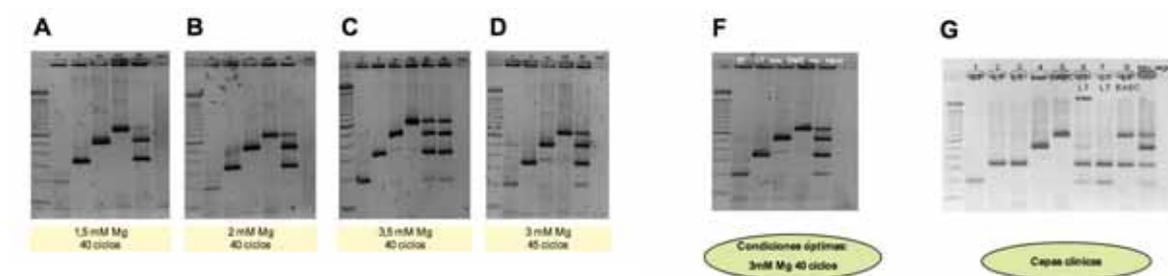
2006 – 2008.

### Publicaciones:

- Ruiz J, Marco F, Oliveira I, Vila J, Gascon J. Trends in antimicrobial resistance levels among *Campylobacter* spp. causing traveler's diarrhea. *APMIS* 2007; 115: 218-24.
- Mandomando IM, Macete EV, Ruiz J, Sanz S, Abacassamo F, Vallés X, Sacarlal J, Vila J, Navia MM, Alonso PL, Gascon J. Etiology of diarrhea in children younger than 5 years of age admitted in a rural hospital of southern Mozambique. *Am J Trop Med and Hyg.* 2007; 76: 522-7.
- Ruiz J, Mensa L, C.O'Callaghan, Pons MJ, González A, Vila J, Gascon J. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59: 473-5.
- Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of *Escherichia coli* rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 1016-9.
- Mensa L, Marco F, Vila J, Gascon J, Ruiz J. Quinolone resistance among *Shigella* spp isolated from travellers returning from India. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 279-81.
- Ruiz J, Herrera-Leon S, Mandomando I, Macete E, Puyol L, Echeita MA, Alonso PL. Detection of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 in southern Mozambique. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Dec; 79(6):918-20.

## 4.2. RELEVANCIA Y CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICO-MOLECULAR DE *ESCHERICHIA COLI* ENTEROAGREGATIVA COMO CAUSA DE DIARREA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

El objetivo principal de esta investigación es ahondar en el conocimiento de la patogenia de las cepas enteroagregativas de *Escherichia coli* (EAEC), establecer su relevancia, caracterizar tanto los mecanismos de virulencia que presenta, como los mecanismos de resistencia a antimicrobianos, y establecer además, las relaciones que pudiera haber entre resistencias y virulencia.



Detección por PCR-Multiplex de cepas diarreogénicas de *Escherichia coli*. A-F: Búsqueda de las condiciones idóneas. En todas las fotos: Carril 1: Marcador de Pesos Moleculares; Carril 2: Detección de cepa ST; Carril 3: Detección de cepa LT; Carril 4: Detección de cepa eae; Carril 5: Detección de cepa EAEC; Carril 6: Detección simultánea en PCR-Multiplex G: Aplicación de las condiciones idóneas a cepas diarreogénicas de origen clínico.

Los resultados obtenidos hasta la fecha muestran una gran heterogeneidad en la presencia de factores de virulencia. Se han encontrado altos niveles de resistencia a antimicrobianos en la zona de Manhiça (Mozambique), así como una elevada facilidad de las cepas EAEC para formar biofilms, lo que se asocia a la presencia del gen *aggR*, y puede resultar en el desarrollo de diarreas persistentes y en problemas de mala absorción intestinal.

Además, se ha detectado la presencia de estas cepas como una causa importante de bacteremia en este área geográfica (se ha detectado un 30% del total de cepas bacteriémicas de *E. coli*), siendo ésta la primera descripción de dichas cepas como agente causante de diarrea en niños menores de cinco años.

Investigador Principal

Quim Ruiz

Coinvestigadores

M<sup>a</sup> Jesús Pons, Inácio Mandomando,

Dinis Jaitilal

### Financiador

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Madrid (España).

### Duración del proyecto

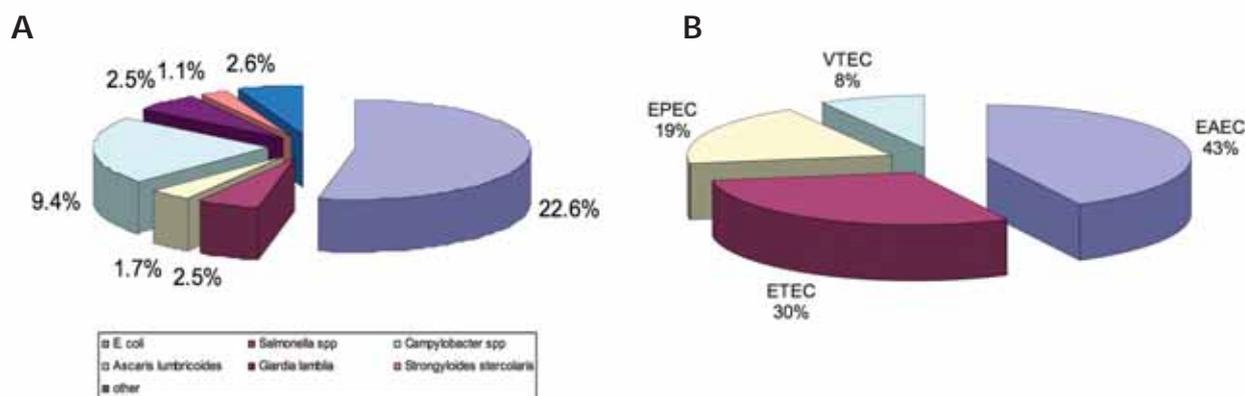
2006 – 2009.

### Publicaciones:

- Ruiz J. Iniciativas para facilitar el acceso a publicaciones científicas a países en vías de desarrollo. *Papeles Médicos* 2007; 16: 4–5
- Mendez-Arancibia E, Vargas M, Soto S, Ruiz J, Kahigwa E, Schellenberg D, Urassa H, Gascon J, Vila J. Prevalence of different virulence factors and biofilm production in enteroaggregative *Escherichia coli* isolates causing diarrhoea in children in Ifakara (Tanzania). *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 985-9.

## 4.3. GEMS: ENFERMEDAD DIARREICA EN NIÑOS DE PAÍSES DE RENTA BAJA

La diarrea es una de las causas de mortalidad infantil más relevantes en los países de renta baja, de hecho se considera la segunda causa de mortalidad infantil en estos países, precedida por las muertes perinatales, y seguida de las enfermedades respiratorias.



A) Etiología de la diarrea infantil en Manhiça (datos año 2001).

B) Desglose en diferentes patotipos de las cepas diarreogénicas de *Escherichia coli* (datos año 2001).

El objetivo de este estudio multicéntrico de casos-control es establecer las diferentes causas etiológicas de esta enfermedad (tanto bacterianas, como víricas y parasitarias), en niños menores de 5 años, estratificando el segmento de población en 3 subgrupos de edad.

Los resultados obtenidos hasta el momento en la población de Manhiça han mostrado un elevado número de aislados de Giardia y rotavirus, así como de cepas diarreogénicas de *E. coli*.

### Investigador Principal

Pedro L. Alonso

### Coinvestigador Principal

Quim Ruiz

### Coinvestigadores

Tacilta Nahmposa, Inácio Mandomando, Dinis Jaintilal, Montse Renom

### En colaboración con:

- Karen L. Kotloff. Center for Vaccine Development, Baltimore (Estados Unidos).
- Richard Adegbola. Medical Research Council (UK) The Gambia, (Gambia).
- Robert F. Breiman. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenia).
- Samba Sow. Center for Vaccine Development-Mali, Bamako (Mali).
- Sujit Bhattacharya. National Institute of Cholera and Enteric Disease, Kolkata (India).
- Abu S.G. Faruque. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka (Bangladesh).
- Anita K.M. Zaidi. Aga Khan University, Karachi (Paquistán).

### Financiador

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos).

### Duración del proyecto

2007 – 2011.

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
- ENFERMEDADES DIARREICAS
- **ENFERMEDAD DE CHAGAS**
- OTROS





## 5. ENFERMEDAD DE CHAGAS

La Enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria causada por un protozoo flagelado, el *Trypanosoma cruzi*. Esta patología, ligada tradicionalmente a entornos rurales en regiones empobrecidas de América Central y Sudamérica, ha cambiado este perfil epidemiológico debido a los movimientos migratorios, y ahora se puede diagnosticar en áreas urbanas de países no endémicos.

A causa de su potencial de transmisión y de sus complicaciones crónicas sobre la salud, la enfermedad de Chagas tiene actualmente claras implicaciones para la salud de los inmigrantes latinoamericanos, residentes en España, con el consecuente impacto en nuestro sistema sanitario. Para hacer frente a esta situación es necesario mejorar nuestro conocimiento sobre la enfermedad y los procesos fisiopatológicos que determinan las formas crónicas de la misma. Esto constituye actualmente una prioridad, aunque también lo es la accesibilidad a más y mejores tratamientos contra el parásito (medicamentos seguros con eficacia demostrada en la fase crónica de la infección), y la identificación de marcadores biológicos de progresión de la enfermedad.

En países no endémicos, uno de los principales objetivos planteados es determinar el impacto de la carga de la Enfermedad de Chagas en la población inmigrante, lo cual es necesario para poder mejorar las medidas de control y evitar así la transmisión de la enfermedad por transfusiones de sangre, transplantes de órganos y por vía vertical de madre a hijo.

Para poder valorar la carga de la Enfermedad de Chagas en la población inmigrante del área metropolitana de Barcelona, se organizó una red de trabajo en enfermedades importadas que involucra a 7 instituciones/departamentos establecidos en Barcelona: el Departamento de Cardiología del *Hospital Clínic de Barcelona*, la Unidad de Infecciones Perinatales del Departamento de Medicina Materno-Fetal del *Hospital Clínic de Barcelona*, la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional de Drassanes, el *Hospital Sant Joan de Deu*, el Departamento de Parasitología de la *Facultat de Farmacia* de la *Universitat de Barcelona*, el Banco Catalán de Sangre y Tejidos del *Hospital del Vall d'Hebrón* y el Servicio de Medicina Tropical y Salud Internacional del *Hospital Clínic de Barcelona*.

A través de esta red de trabajo, se han diseñado una serie de estudios para determinar la prevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en inmigrantes latinoamericanos, caracterizar las formas clínicas de la enfermedad, estudiar los marcadores biológicos de la progresión de la enfermedad, desarrollar nuevas herramientas de control diagnóstico para la detección de este parásito y definir y caracterizar aspectos clínicos y sociales de la población inmigrante en relación con la enfermedad de Chagas.

### Research Professors

Joaquim Gascon, Robert Pool, Montserrat Portús,  
Montserrat Gállego

### Associate Research Professor

Marjolein Gysels

### Medical Research Fellows

M<sup>a</sup> Jesús Pinazo, José Muñoz

### Research Assistants

Elizabeth Posada, Christopher Pell



## 5.1. ESTUDIO DE LA INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* EN LA POBLACIÓN INMIGRANTE DE AMÉRICA CENTRAL Y DEL SUR

Los objetivos principales de esta investigación fueron: conocer la prevalencia de la Enfermedad de Chagas en la población de potenciales donantes de sangre y mujeres gestantes procedentes de América Central y del Sur y, en consecuencia, conocer el riesgo de transmisión de la enfermedad, tanto horizontal como vertical, en nuestro medio. Otro de los objetivos prioritarios consistió en conocer la prevalencia de la infección en las personas de origen latinoamericano que acudían a las consultas especializadas en Patología Importada de Barcelona.

Los participantes del estudio fueron mujeres gestantes procedentes de áreas endémicas de Enfermedad de Chagas, atendidas en dos maternidades del área de Barcelona. Personas de países donde la Enfermedad de Chagas es endémica y que acuden a donar sangre a los Bancos de Sangre y/o personas atendidas en los servicios clínicos especializados en Patología Importada del área de Barcelona.

Las pruebas diagnósticas que se realizaron fueron: el cribaje serológico a todos los pacientes con ELISA para *T. cruzi* (BioELISA Chagas® de Biokit), la confirmación mediante otras pruebas serológicas (ELISA in-house®, Ortho® ELISA d'Ortho Clinical Diagnosis), parasitológicas (microhematocrito en recién nacidos de madres seropositivas) y técnica de PCR.

Se realizó además un seguimiento clínico y tratamiento, cuando fue preciso, en centros clínicos de referencia tanto para los adultos como para los niños seropositivos. De este modo, además de conocer la prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, se establecieron criterios para la creación de protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como de cribado en las maternidades y en los bancos de sangre.

Los resultados obtenidos hasta el momento en los estudios realizados en el Banco de Sangre indican que dieron positivo para el *T. cruzi* el 0,66% (10/1524) de los donantes de sangre latinoamericanos y el 0,42% (1/209) de los donantes españoles que habían vivido en áreas de riesgo.

Según el estudio realizado en las maternidades, el 3,4% (46/1350) de las mujeres latinoamericanas embarazadas fueron positivas para la Enfermedad de Chagas, siendo las mujeres bolivianas las que tuvieron una prevalencia más alta (27,5%). La tasa de transmisión vertical (porcentaje de recién nacidos infectados cuyas madres eran seropositivas) fue del 7,3% (3/46).

### Investigador Principal

Joaquim Gascon

Coinvestigadoras

Montserrat Gállego, Montserrat Portús, José Muñoz

Los resultados del estudio realizado en centros especializados en patología importada indicaron que el 41% (202/489) de los pacientes visitados era positivo para *T. cruzi*, detectándose en un 19% de ellos (30/202) la forma crónica cardíaca y en un 9% (15/202) la forma crónica digestiva.

### En colaboración con:

Silvia Sauleda. Banc de Sang i de Teixits, Barcelona (España).

Oriol Coll. Servicio de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).

Victoria Fumadó. Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona (España).

Jordi Gómez Prat. UMTSID, Institut Català de la Salut, Barcelona (España)

### Financiador

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM), Generalitat de Catalunya, Barcelona (España).

Fundación Bayer, Barcelona (España)

### Duración del proyecto

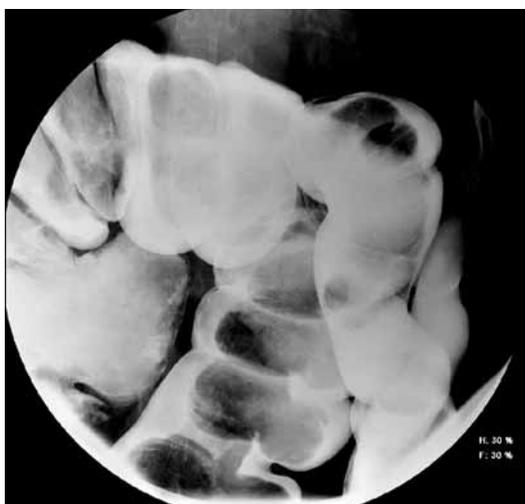
2005 – 2008.

### Publicaciones

- Muñoz J, Portús M, Corachán M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 1161-2.
- Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig LL, Vergés M, Gascon J, Gómez J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop* 2007, 103: 195-200.
- Gascon, J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, Lafuente CA, Luciardi HL, Moncayo A, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Trevino B, Sergio-Salles X. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (3): 285-93.
- Gascon J, Pinazo MJ. Controlling vertical transmission of *Trypanosoma cruzi*: the biggest challenge for imported disease in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008 Dec;26(10):607-8.
- Piron M, Verges M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymo RM, Hernandez JM, Puig L, Portús M, Gascon J, Sauleda S. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion* 2008; 48 1862-8.

## 5.2. APROXIMACIÓN SOCIAL AL PERFIL ALIMENTICIO EN INMIGRANTES BOLIVIANOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE MEDICINA TROPICAL DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Después de varios años de investigación desarrollada en la Sección de Medicina Tropical del Hospital Clínic de Barcelona, sobre la Enfermedad de Chagas en población inmigrante procedente de Latinoamérica, han surgido cuestiones que hacen necesario abordar algunos aspectos de esta afección desde una perspectiva social.



Afectación digestiva (megacolon) en un paciente con Enfermedad de Chagas.

A lo largo del año 2008 se visitaron 350 pacientes infectados por *Trypanosoma cruzi*, el 88% de origen boliviano, 56 de los cuales fueron seleccionados para participar en el presente estudio. El objetivo principal del mismo fue identificar y describir los cambios en los hábitos de alimentación en pacientes con enfermedad de Chagas que manifestaron estreñimiento en consulta, y la relación causal de la afectación digestiva con la propia patología. Para ello se organizaron tres grupos de trabajo: pacientes con serología positiva para *T. cruzi* y clínica compatible con afectación digestiva (estreñimiento, alteración del ritmo deposicional, disfagia, n=28), pacientes con serología positiva para *T. cruzi* que no referían sintomatología compatible con afectación digestiva (n=28) y un grupo control de pacientes con serología negativa para *T. cruzi* (n=18).

### Investigador Principal

Joaquim Gascon

### Coinvestigadores

Elizabeth Posada, Marjolein Gysels, M<sup>a</sup> Jesús Pinazo, Christopher Pell, Robert Pool

Se utilizaron métodos cualitativos y cuantitativos, incluyendo entrevistas semiestructuradas y recordatorio alimenticio de 24 horas a todos los pacientes, y se realizó, en función de la clínica, un estudio radiológico y tránsito colónico simplificado.

Los resultados del estudio mostraron que la cultura alimentaria del grupo es heterogénea, debido a la coexistencia de estilos diferentes de alimentación en el país de origen y a vivencias migratorias previas (21%). Esta diversidad cultural y alimentaria se ha visto influenciada por factores sociales y laborales, se ha comprobado que el tipo de trabajo y la jornada laboral influye en el perfil alimenticio de los participantes en el estudio. Además, los cambios en los hábitos alimenticios detectados entre los pacientes pueden ser una causa del estreñimiento. Cabe destacar que la definición de estreñimiento percibida ha sido diferente a la definición clínica de estreñimiento, lo que puede ser un factor de confusión para abordar la afectación digestiva de la Enfermedad de Chagas.

### En colaboración con:

Faust Gimeno. Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).

Ignasi Elizalde. Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).

### Financiador

Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i Recerca (AGAUR), Ayudas para incentivar la investigación aplicada y la formación universitaria en materia de inmigración en Catalunya (ARAFI), Generalitat de Catalunya, Barcelona (España).

### Duración del proyecto

2008 – 2009.

## 5.3. CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL ESTADO PROTROMBÓTICO EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS COMO MARCADOR PREDICTIVO DE CURACIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL

La enfermedad tromboembólica asociada a la Enfermedad de Chagas está descrita ya en las primeras publicaciones sobre la enfermedad. Históricamente se ha relacionado la cardiopatía chagásica con la presencia de dilatación de las cavidades cardíacas, aneurismas ventriculares y trombosis intracavitaria, que favorecerían la formación de trombos; si bien en los últimos años se ha postulado la existencia de otros factores, como la disfunción endotelial o la presencia de factores protrombóticos asociados, que podrían influir en la formación de tromboembolismos.



Paciente con su hijo durante una visita en el consultorio de la Enfermedad de Chagas del Hospital Clínic de Barcelona.

Por otro lado, uno de los principales problemas que presenta el manejo de la Enfermedad de Chagas es la ausencia de marcadores de evolución de la infección. La disminución o negativización de los títulos serológicos convencionales, que indican la curación de la enfermedad, tarda años en producirse, y no son útiles a corto plazo. Tampoco existen, hasta el momento, marcadores de evolución de dicha enfermedad después de la administración del tratamiento farmacológico, ni ningún otro fac-

tor que ayude a predecir qué pacientes desarrollaran la Enfermedad de Chagas y cuáles permanecerán sin repercusiones como consecuencia de la misma. Así, se pone de manifiesto la necesidad de estudiar nuevos marcadores de evolución de esta enfermedad y valorar, en nuestro entorno, la respuesta terapéutica al tratamiento convencional.

En base a lo anteriormente expuesto, se ha puesto en marcha un proyecto de investigación sobre la fisiopatolo-

gía de los fenómenos tromboembólicos asociados a la infección por *Trypanosoma cruzi*, que consta de dos fases; la primera es un estudio de casos y controles, comparativo y de corte seccional, diseñado para medir la asociación entre la infección y/o la enfermedad de Chagas, con los marcadores protrombóticos. El grupo control está constituido por individuos con serología negativa para *T.cruzi*, procedentes de la misma área geográfica que los pacientes positivos del grupo de casos, para reducir así al máximo, la variabilidad genética de los valores de los marcadores protrombóticos.

En una segunda fase se llevará a cabo un estudio de cohortes con los pacientes infectados por *T. cruzi*, en el

que se valorará la evolución de los niveles de los marcadores estudiados después de la administración del tratamiento farmacológico con benznidazol. El tamaño de la muestra en este segundo estudio, asumiendo una pérdida del 20% en el grupo de casos, se calculó en 40 casos y 33 controles.

Actualmente se ha finalizado el reclutamiento de todos los pacientes y controles necesarios para el estudio, y se está llevando a cabo el seguimiento de todos los participantes en el estudio.

#### Investigador Principal

Joaquim Gascon

#### Coinvestigadores

M<sup>a</sup> Jesús Pinazo, Elizabeth Posada,  
José Muñoz, Montserrat Portús,  
Montserrat Gállego

#### Colaboradores

Joan Carles Reverter, Dolors Tassies. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España).

Roser Fisa. Laboratorio de Parasitología, Facultat de Farmacia, Universitat de Barcelona, Barcelona (España).

#### Financiación

Fundación Mundo Sano, Madrid (España)

#### Duración del proyecto

2007-2011.



## 5.4. PLATAFORMA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COCHABAMBA (BOLIVIA) Y BARCELONA

El problema de salud pública que supone la Enfermedad de Chagas en América Latina se ha extendido a otras zonas y continentes, debido fundamentalmente a los flujos migratorios provenientes de dicha zona.



Rehabilitación y obras en el edificio que acogerá el Consultorio Monográfico de Chagas en Cochabamba (Bolivia).

Como en la práctica totalidad de enfermedades ligadas a la pobreza y a las migraciones, existe aún un gran desconocimiento de aspectos básicos de la enfermedad, y las herramientas para mejorar el control y el seguimiento clínico de los pacientes afectados por esta patología son aún escasas.

Este proyecto se propone contribuir a reforzar y consolidar los Programas de Chagas tanto en Bolivia como en Cataluña, como mecanismo fundamental de ambos sistemas de salud para mejorar la atención integral a los pacientes y los conocimientos en aspectos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, diagnósticos y terapéuticos de la Enfermedad de Chagas. Para ello se ha previsto desarrollar una estrategia de intervención global, centrada en los Programas de Chagas, que combine acciones de asistencia médica directa a los pacientes,

formación especializada a los profesionales de salud de ambos sistemas y protocolos de investigación.

Ya se han firmado convenios de colaboración con el Hospital Viedma y el Departamento de Investigación en Biomedicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón (ambos en Cochabamba, Bolivia); y actualmente se está trabajando en la adecuación de infraestructuras y el desarrollo de protocolos de manejo integral de pacientes con Enfermedad de Chagas en Bolivia.

### Investigador Principal

Joaquim Gascon

### Coinvestigadores

M<sup>a</sup> Jesús Pinazo, Elizabeth Posada, Montserrat Portús, Montserrat Gállego, Robert Pool, Christopher Pell

### En colaboración con:

- Faustino Torrico. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba (Bolivia).
- Hospital Viedma, Cochabamba (Bolivia).
- Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud y Deportes, Cochabamba (Bolivia).

### Financiador

Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD), Generalitat de Catalunya (España).

### Duración del proyecto

2008 – 2009.

## PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
- ENFERMEDADES DIARREICAS
- ENFERMEDAD DE CHAGAS
- OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN



## 6.1. PRISMA: REFLECTING THE POSITIVE DIVERSITIES OF EUROPEAN PRIORITIES FOR RESEARCH AND MEASUREMENT IN END OF LIFE CARE

**PRISMA es un programa que tiene como objetivo informar sobre las mejores prácticas dirigidas a pacientes con cáncer, y armonizar la investigación en cuidados paliativos (enfermos en fase avanzada y terminal) en Europa, a través de la comparación y el intercambio de enfoques y experiencias, midiendo también las prioridades de investigación.**

Se trata de un proyecto coordinado que se lleva a cabo a través de reuniones, talleres y el establecimiento de contactos y redes de expertos, actividades todas ellas, que se han ido desarrollando a lo largo del 2008.

En mayo del 2008 se celebró una reunión inicial en Amsterdam, para constituir una red europea de expertos en la temática y definir la dirección del trabajo a realizar en el proyecto PRISMA. Se diseñó y distribuyó una convocatoria y un cuestionario dirigido a los expertos en el ámbito de los cuidados paliativos, que participaron en la reunión.

Actualmente estamos obteniendo evidencias (revisión y análisis de la literatura), sobre cultura y cuidados terminales en los países que participan en el proyecto PRISMA (España, Reino Unido, Italia, Portugal, Alemania, Holanda, Bélgica y Noruega). También, y como parte del proyecto, se va a llevar a cabo un estudio en cinco hospicios de Kenia (país socio en este programa). El estudio, ya diseñado, es sobre inquietudes y significados culturales de los

cuidados terminales, enfermedad, muerte y agonía, en los pacientes con enfermedades terminales incurables, y en los profesionales sanitarios que los atienden. La recogida de datos se llevará a cabo en el 2009, y el protocolo ya ha sido sometido a los comités éticos de las instituciones más destacadas.

Finalmente, también se ha previsto poner en marcha un sitio web para la publicación de resultados, difundiendo e integrando, en un congreso final, las conclusiones que se obtengan en este programa.

### En colaboración con:

- Richard Harding, Irene J Higginson, Sue Hall, Fliss Murtagh. King's College London, Londres (Reino Unido).
- Stein Kaasa, Dagny Faksvaag Haugen, Anne Kvikstad. Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet, Trondheim (Noruega).
- Claudia Bausewein. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Oldenburg (Alemania)
- Peo Lopes Ferreira. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra, Coimbra (Portugal).
- Luc Deliens, Bregje Onwuteaka-Philipsen, Michael Echteld, Miel Ribbe, Jenny van der Steen. Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam, Amsterdam (Holanda).
- Lucas Ceulemans, Noël Derycke, Bart Van den Eynden, Tine De Vlieger. Universiteit Antwerpen, Antwerpen (Bélgica).
- Ana Barros Pinto. Hospital Santa Maria, Lisboa (Portugal).
- Julia Downing. African Palliative Care Association, Kampala (Uganda).
- Franco Toscan. Istituto di Ricerca in Medicina Paliativa, Cremona (Italia).
- Paul Vanden Berghe, Johan Menten, Trudie van Iersel. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen, Wemmel (Bélgica).

### Financiador

Programa FP7 de la Unión Europea.

### Duración del proyecto

2008 – 2011.

### Investigador Principal

Marjolein Gysels

### Coinvestigadores

Robert Pool, Arantza Meñaca, Natalie Evans

# SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN



## Unidad de bioestadística (UBIOES)

La Unidad de Bioestadística tiene como misión procesar desde una perspectiva integral los datos de estudios de investigación en el ámbito de la salud en sus fases de diseño, análisis estadístico e interpretación, asegurando su calidad y excelencia. Además, colabora en las actividades de formación del CRESIB y presta apoyo a los investigadores en el área de la bioestadística

Las funciones de la unidad son las siguientes:

- Desarrollo de planes analíticos
- Implementación de estudios
- Programación de limpieza de datos
- Cálculos de muestra
- Análisis estadísticos
- Automatización de procesos
- Resolución de consultas puntuales
- Formación (Cursos Stata, R)

Equipo de la Unidad de Bioestadística:

### Responsable de la Unidad

John Aponte

### Bioestadísticos

Sergi Sanz, Edgar Ayala, Llorenç Quintó, Santiago Pérez-Hoyos

## Gestión de Laboratorios

En los laboratorios de investigación del CRESIB trabajan una treintena de investigadores que utilizan técnicas diversas: ELISA, *Real Time PCR*, secuenciación, análisis transcripcional, *in vivo Imaging* y NMR, y Bioplex entre otras.

El centro dispone de una estructura de gestión de laboratorio cuya responsable es Laura Puyol, y proporciona el apoyo necesario a los investigadores para el desarrollo de su actividad en este ámbito.

Las funciones principales de gestión del laboratorio son:

- Pedidos de material/equipos del laboratorio
- Mantenimiento del stock
- Gestión de envíos
- Apoyo al laboratorio del CISM
- Mantenimiento de equipos e infraestructuras
- Gestión de espacios y equipos
- Coordinación del laboratorio
- Apoyo al personal de nueva incorporación
- Coordinación con las plataformas y servicios científico-técnicos del Campus

## Oficina de Cooperación Internacional

La Oficina de Cooperación Internacional (OCI) es un servicio de la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica*, cuya misión es fundamentalmente administrativa, prestando apoyo a las actividades del CRESIB y asegurando la transparencia, capacidad de respuesta, cumplimiento de la normativa y eficiencia en el manejo de recursos y de financiación tanto interna como externa.

Personal de la OCI:

### Director Económico-Financiero del CRESIB y Director de la OCI

Joan Vives

### Gestión del Ciclo de Proyectos:

#### Responsable de proyectos y Director Adjunto de la OCI

Enric Grau

### Gestor de Contratos

Anna Lucas

### Gestores de Cartera

Pau Balcells, Sam Mardell

### Técnicos de proyecto

Mireia Hernández, Elena Esteban y Cristina Valls

### Administración

Marga Sala

### Recursos Humanos

M<sup>a</sup> José Merino

### Contabilidad

Patricia Agustí (Contable Senior), Carla Garrido (Contable Junior) y Meritxell Graupera (Auxiliar Administrativa)

### Control

Alicia Llamas

### Secretariado y Compras

Esperanza Marín

# FORMACIÓN Y COOPERACIÓN INTERNACIONAL



# FORMACIÓN

A partir de su experiencia investigadora orientada a la generación de conocimiento, el CRESIB tiene también como misión ser un referente y facilitador en el campo de la formación en salud internacional. El centro desarrolla programas de formación propios y en colaboración con diversas instituciones, con cuatro objetivos fundamentales:

1. Promover y divulgar el conocimiento de los problemas de salud global.
2. Formar a personal investigador altamente cualificado en áreas específicas relacionadas con la salud internacional (fundamentalmente a través de programas de master, doctorado y formación continuada), poniendo especial énfasis en el personal procedente de países menos desarrollados.
3. Mejorar la formación de los profesionales sanitarios, tanto en países desarrollados, para la gestión de las patologías importadas, como en países de rentas media y baja, para hacer frente a los problemas de salud endémicos en los mismos.
4. Formar personal técnico, médico y científico procedente de los países más desfavorecidos.

El CRESIB con la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona*, es miembro de la red TropED de educación y formación en salud internacional ([www.tropED.org](http://www.tropED.org)).

El centro desarrolla actualmente los siguientes programas de formación en relación con la salud internacional:

## FORMACIÓN DE POSTGRADO

### I. MASTER

El CRESIB colabora en programas de master de las siguientes universidades:

- **Universitat de Barcelona:** Master de Medicina Tropical y Salud Internacional, Master en Internacionalización, Master en Microbiología avanzada.
- **Universitat Autònoma de Barcelona:** Master de Salud Internacional y Medicina Tropical.
- **Universitat Pompeu Fabra:** Master Oficial de Salud Pública.

### II. DOCTORADO

El CRESIB participa como centro de investigación en el Programa de Doctorado de Medicina, de la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona*.

El centro colabora con la *Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica* en un Programa de "Training Fellows", que

tiene como objetivo proporcionar formación científica a jóvenes licenciados de Marruecos y Mozambique (este último desarrolla el programa en colaboración con el *Centro d'Investigação em Saúde de Manhica*, CISM), para que puedan iniciarse en la investigación. Así se les proporciona un apoyo para la realización de estudios de postgrado, de master y/o doctorado.

### TESIS DOCTORALES

Desde su creación en 2006, y hasta el año 2008, los investigadores del CRESIB, a través de su programa de formación, han presentado las siguientes tesis doctorales:

#### Dr. Samuel José Alves Mabunda

Tesis: The Epidemiology and the Burden of Malaria in Mozambique  
Director: Pedro L. Alonso  
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona  
Fecha: Octubre 2006

#### Dr. Francesc Xavier Vallès i Casanova

Tesis: Epidemiologia de la Malaltia Invasiva Pneumocòccica en infants menors de 5 anys d'edat en un àrea rural del sud-est africà. Associació amb polimorfismes genètics de la via de la lectina d'activació del complement (MBL2 i MASP2).  
Director: Pedro L. Alonso  
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona  
Fecha: Octubre 2006

#### Dra. María Cleofé Romagosa Pérez-Portabella

Tesis: Maternal Mortality in Sub-Saharan Africa: An Autopsy Study.  
Directora: Clara Menéndez  
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona  
Fecha: Mayo 2007

#### Dr. Eusebio Victor Macete

Tesis: Evaluación de nuevas medidas de control de malaria en un área rural de Mozambique.  
Director: Pedro L. Alonso  
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona  
Fecha: Enero 2008

### OTROS PROGRAMAS DE FORMACIÓN

El CRESIB organiza también cursos cortos y de formación continuada, seminarios, talleres, conferencias y actividades similares por iniciativa propia o conjuntamente con otras instituciones.

En este tipo de programas de formación cabe destacar los seminarios semanales y los talleres de Chagas que organiza el centro y que constituyen auténticas plataformas de puesta al día e intercambio de conocimientos en investigación.

Los seminarios se imparten por investigadores expertos de todo el mundo, y son abiertos al público (consultar el detalle de los seminarios impartidos en los años 2007-2008 en el anexo II).

Los Talleres de la Enfermedad de Chagas, que el centro organiza anualmente (el IV y V Taller sobre Enfermedad de Chagas Importada corresponden a la ediciones de 2007 y 2008 respectivamente), agrupan a investigadores y expertos internacionales en esta patología, y se concretan posteriormente en la generación y edición de documentos de consenso y guías clínicas avaladas por la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI).

## PROYECTOS DE COOPERACIÓN EN EL ÁMBITO DE LA FORMACIÓN EN SALUD INTERNACIONAL

### PROGRAMA DE APOYO A LA CREACIÓN DE UNA ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ADMINISTRACIÓN SANITARIA (INAS) DE MARRUECOS

**Entidades participantes:** Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, CRESIB, Universitat de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Institut Nacional d'Administració Sanitària de Marruecos, Agencia de Salud Pública de Barcelona

**Financiación:** Fundació La Caixa

**Importe:** 200.000 €

**Periodo:** 2007-2008

### PROGRAMA DE FORMACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD EN MOZAMBIQUE: DESARROLLO DE COMPETENCIAS Y REFUERZO DE LAS CAPACIDADES ACADÉMICAS EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD EDUARDO MONDLANE

**Entidades participantes:** Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, CRESIB, Universitat de Barcelona, Centro de Investigaçao em Saude de Manhica, Universidade Eduardo Mondlane

**Financiación:** Fundació La Caixa

**Importe:** 272.000 €

**Periodo:** 2008-2009

### PROGRAMA DE BECAS DE ESTUDIOS UNIVERSITARIOS PARA MUJERES MOZAMBIQUEÑAS

**Entidades participantes:** CRESIB, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Fundação para o Desenvolvimento da Comunidade (FDC)

**Financiación:** Fundació La Caixa

**Importe:** 300.000 €

**Periodo:** 2008-2013

## COOPERACIÓN INTERNACIONAL

Una parte importante de la investigación del CRESIB se realiza en colaboración con el *Centro de Investigaçao em Saude de Manhica* (CISM), en Mozambique, y con otras instituciones de África, India, Papúa Nueva Guinea y

Latinoamérica, con las que el CRESIB establece acuerdos de colaboración. Estos programas son fundamentales no sólo para establecer determinados programas de investigación (particularmente los de largo plazo), sino para conseguir que los resultados de la investigación básica obtenidos tengan un elevado impacto internacional y puedan trasladarse a la práctica clínica y a las políticas sanitarias de los países más desfavorecidos, mejorando así la salud de todas las poblaciones.

Las actividades de cooperación del CRESIB se desarrollan a través de la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB), que ha tenido un papel fundamental en la creación y desarrollo del CISM en Mozambique ([www.manhica.org](http://www.manhica.org)), y de la Fundación Manhica, constituida recientemente para la gestión de este centro. También es destacable el papel de la FCRB en el Programa de fortalecimiento de las estrategias nacionales de salud materno-infantil, investigación en salud y formación de especialistas en Marruecos ([www.fundacioclinic.ma](http://www.fundacioclinic.ma)).



Imagen del Centro de Investigaçao em Saude de Manhica (CISM, Mozambique).

El Centro de Investigación en Salud de Manhica, CISM, es el primer centro de investigación biomédica mozambiqueño; creado en 1996, fruto de la cooperación entre los Gobiernos de Mozambique y de España, se gestiona actualmente a través de la Fundación Manhica, la cual reúne en su patronato a los Gobiernos de Mozambique y de España y a la FCRB. La presencia de esta Fundación en el patronato responde a la asociación estratégica del CISM con el *Hospital Clínic de Barcelona*, la *Universitat de Barcelona* y el CRESIB. El CISM cuenta con la financiación destacada de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), la *Bill & Melinda Gates Foundation* y de otros relevantes organismos públicos y privados.

Actualmente, este centro emplea a más de 270 trabajadores organizados en diferentes departamentos (Administración, Clínica, Laboratorio, Demografía, Centro de Datos y Ciencias Sociales). Se trata de uno de los pocos centros de investigación situados en un área rural de África, en contacto directo con los problemas de salud que afectan a su población, a la que proporciona además asistencia sanitaria. El CISM también proporciona formación a los investigadores y personal técnico y sanitario mozambiqueño.

El CISM constituye en la actualidad una de las plataformas de investigación más avanzadas del continente africano,

capaz de generar resultados relevantes y traducirlos en beneficios directos para la población. Su actividad investigadora se orienta principalmente a estudiar, desde un enfoque multidisciplinar, la malaria, el SIDA, la tuberculosis, las neumonías y las enfermedades diarreicas, enfermedades todas ellas que constituyen problemas de salud prioritarios para el país.



Mujeres en la consulta de maternidad del Hospital Español de Tetuán.

La cooperación con Marruecos se lleva a cabo a través de la FCRB, y ha sido posible a través de los acuerdos bilaterales entre España y este país, articulados por la AECID. El memorando de entendimiento firmado por ambos países contempla la mejora de la salud materno-infantil y del Programa de Maternidad Sin Riesgo, con la colaboración de su Ministerio de Salud. Además, está prevista la puesta en marcha de la Maternidad del Hospital Español de Tetuán al servicio de la red de salud pública provincial del país.

Actualmente, este modelo de cooperación se encuentra en fase de consolidación, y responde a líneas de acción prioritarias para el Ministerio de Salud marroquí, como la formación especializada de profesionales del Sistema Nacional de Salud y la investigación de algunas de las enfermedades prevalentes en Marruecos. A este respecto se está creando una plataforma conjunta de investigación operacional entre especialistas de ambos países sobre las enfermedades transmisibles y las afecciones maternas y perinatales, lo que constituirá una herramienta fundamental para el desarrollo de estudios de investigación en este ámbito. Las primeras prioridades son el estudio de las principales causas etiológicas de las enfermedades diarreicas en los niños menores de cinco años y las infecciones respiratorias agudas (IRA), en colaboración con el *Hôpital d'Enfants*, del Centro Hospitalario Universitario Ibn Sina de Rabat.

En el ámbito de la formación, la creación y puesta en funcionamiento de un Diploma en Epidemiología de Salud Pública a nivel nacional en colaboración con el *Institut National d'Administration Sanitaire* (INAS), reforzará la capacidad de vigilancia epidemiológica y de reacción ante las epidemias del Ministerio de Salud de Marruecos, a través de la Dirección de Epidemiología y de Lucha contra las Enfermedades (DELM). Asimismo, se está apoyando la formación de tercer ciclo de los profesionales del Sistema

Nacional de Salud marroquí en la Universidad de Barcelona y la Universidad Pompeu Fabra.

En asistencia materno infantil, se prevé colaborar con el Centro Nacional de Salud Reproductiva (CNSR)/ *Maternité des Orangers* (MO) de Rabat, en su plan de mejora de la calidad de los servicios para la atención y la promoción de la salud materna y neonatal en el núcleo urbano de Rabat – Salé. La implantación de un programa de perinatología en el CNSR/MO pretende mejorar la atención al parto y al posparto, tanto para la madre como para el neonato. Las buenas prácticas y procedimientos desarrollados en el CNSR y las mejoras en la coordinación y continuidad asistencial entre centros de salud y maternidades de referencia se extenderán a otras zonas del país, especialmente a la provincia de Tetuán.



Una médico del CRESIB atiende a una paciente en un consultorio piloto de Chagas en Cochabamba (Bolivia).

Bolivia es el país con mayor número de afectados por la enfermedad de Chagas, se estima que un 40% de las personas están infectadas y el área endémica de Chagas abarca el 60% del territorio nacional. Aunque se calcula que en este país, la enfermedad de Chagas es responsable del 13% de los fallecimientos de personas entre 15 y 75 años, los medios y programas para su diagnóstico y tratamiento son insuficientes tanto en Bolivia como en Barcelona.

El programa de cooperación con Bolivia se lleva a cabo en coordinación con la Universidad Mayor de San Simón, de Cochabamba y el Programa Nacional de Chagas del Ministerio de Salud. Con este programa se pretende contribuir al conocimiento efectivo y aplicable de esta enfermedad, en estrecha colaboración con el sistema de salud y sus especialistas. A largo plazo, pretende favorecer la creación y consolidación de una plataforma conjunta entre equipos de ambos países que contribuya a mejorar la asistencia, la formación y la investigación en enfermedades prioritarias y temas de salud clave entre Cochabamba y Barcelona.

La fase inicial de la actuación en Bolivia cuenta por el momento con financiación de la Agencia Catalana de Cooperación al Desarrollo (ACCD) y de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID).

# ANEXO I

## PUBLICACIONES CRESIB



## ARTÍCULOS ORIGINALES 2007

1. Aide P, Bassat Q, Alonso PL. Towards an effective malaria vaccine. *Arch Dis Child*. 2007 Jun; 92: 476–9.
2. Alonso D, Muñoz J, Ruiz J, Carmona F, Nadal A, Gascon J. Salmonellosis ovarian abscess following travel diarrhea episode. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 276: 551-3.
3. Alonso D, Muñoz J, Letang E, Salvadó E, Cuenca-Estrella M, Buitrago MJ, Torres JM, Gascon J. Imported Acute Histoplasmosis With Rheumatologic Manifestations in Spanish Travelers. *J Travel Med*. 2007 Sep; 14(5):338-42.
4. Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J, Manaca MN, Lafuente S, Barbosa A, Leach A, Lievens M, Vekemans J, Sigauque B, Dubois MC, Demoitte MA, Sillman M, Savarese B, McNeil JG, Macete E, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet*. 2007 Nov 3; 370(9598):1543-51.
5. Aponte JJ, Menéndez C, Schellenberg D, Kahigwa E, Mshinda H, Vountasou P, Tanner M, Alonso PL. Age interactions in the development of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum* and its clinical presentation. *PLoS Med*. 2007 Jul; 31,4(7):e242.
6. Azevedo MF, Del Portillo HA. Promoter regions of *Plasmodium vivax* are poorly recognized by *Plasmodium falciparum*. *Malar J*. 2007 Feb 21;6:20.
7. Bayas JM, Gonzalez-Alvarez R, Guinovart C. Herpes zoster after yellow fever vaccination. *J Travel Med*. 2007 Jan-Feb; 14 (1), 65–6.
8. Brice GT, Dobaño C, Sedegah M, Stefaniak M, Graber NL, Campo JJ, Carucci DJ, Doolan DL. Extended immunization intervals enhance the immunogenicity and protective efficacy of plasmid DNA vaccines. *Microbes Infect*. 2007 Oct; 9 (12-13):1439–46.
9. Dobaño C, Rogerson SJ, Taylor TE, McBride JS, Molyneux ME. Expression of merozoite surface protein markers by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in peripheral blood and tissues of children with fatal malaria. *Infect Immun*. 2007 Feb; 75(2):643-52.
10. Dobaño C, Wiedera G, Rabussay D, Doolan DL. Enhancement of antibody and cellular immune responses to malaria DNA vaccines by in vivo electroporation. *Vaccine* 2007 Sep 4; 25(36):6635-45.
11. Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, Lafuente CA, Luciardí HL, Moncayo A, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Treviño B, Sergio-Salles X. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Mar; 60(3):285–93.
12. Greenwood B, Alonso P, Kuile FO, Hill J, Steketee RW. Malaria in pregnancy: priorities for research. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:169–74.
13. Guinovart C, Alonso PL. Methods for determining vaccine efficacy and effectiveness and the main barriers to developing a fully deployable malaria vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 2007 Dec; 77(6 Suppl): 276–81.
14. Jelinek T, Behrens R, Bisoffi Z, Bjorkmann A, Gascon J, Hellgren U, Petersen E, Zoller T, Andersen RH, Blaxhult A. Recent cases of *falciparum* malaria imported to Europe from Goa, India, December 2006-January 2007. *Euro Surveill*. 2007 Jan 11; 12 (1), E070111.1.
15. Macete E, Aponte JJ, Guinovart C, Sacarlal J, Ofori-Anyinam O, Mandomando I, Espasa M, Bevilacqua C, Leach A, Dubois MC, Heppner DG, Tello L, Molman J, Cohen J, Duvocsky F, Tornieporth N, Thompson R, Alonso PL. Safety and immunogenicity of the RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in children aged 1-4 in Mozambique. *Trop Med Int Health* 2007 Jan; 12(1):37-46.
16. Macete EV, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Navia MM, Milman J, Guinovart C, Mandomando I, Lopez-Pua Y, Lievens M, Owusu-Ofori A, Dubois MC, Cahill CP, Koutsoukos M, Sillman M, Thompson R, Dubovsky F, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Evaluation of two formulations of adjuvanted RTS, S malaria vaccine in children aged 3 to 5 years living in a malaria-endemic region of Mozambique: a Phase I/IIb randomized double-blind bridging trial. *Trials* 2007 Mar 26; 8: 11.
17. Mandomando IM, Macete EV, Ruiz J, Sanz S, Abacassamo F, Vallés X, Sacarlal J, Vila J, Navia MM, Alonso PL, Gascon J. Etiology of diarrhea in children younger than 5 years of age admitted in a rural hospital of southern Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 2007 Mar; 76: 522-7.
18. Mandomando I, Sigauque B, Vallés X, Espasa M, Sanz S, Sacarlal J, Macete E, Abacassamo F, Ruiz J, Gascon J, Kotloff K, Levine MM, Alonso PL. Epidemiology and clinical presentation of shigellosis in children below 5 years in a rural area of southern Mozambique. *Ped Infect Dis J*. 2007 Nov; 26 (11):1059-61.
19. Mandomando I, Espasa M, Vallés X, Sacarlal J, Sigauque B, Ruiz J, Alonso PL. Antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* O1 serotype Ogawa isolated in Manhica district hospital, Southern Mozambique. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Sept; 60 (3):662-4.
20. Mayor A, Aponte JJ, Fogg C, Saute F, Greenwood B, Dgedge M, et al. The epidemiology of malaria in adults in a rural area of southern Mozambique. *Malar J*. 2007 Jan 17; 6:3.

21. Menéndez C, Mayor A. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Jun; 12(3):207-13.
22. Menéndez C, Schellenberg D, Macete E, Aide P, Kahigwa E, Sanz S, Aponte JJ, Sacarlal J, Mshinda H, Tanner M, Alonso PL. Varying efficacy of intermittent preventive treatment for malaria in infants in two similar trials: public health implications. *Malar J.* 2007 Sep 26; 6:132.
23. Millán Laplana L, Goñi Cepero MP, Ruiz J, Cerdá Zolezzi P, Rubio Calvo MC, Canales Erazo M, Gómez-Lus R. Molecular typing of *Staphylococcus aureus* clinical isolates by pulsed-field gel electrophoresis, staphylococcal cassette chromosome mec types determination and dissemination of antibiotic resistance genes. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Dec; 30(6):505-13
24. Morais L, Carvalho MG, Roca A, Flannery B, Mandomando I, Soriano-Gabarró M, Sigauque B, Alonso PL, Beall B. Sequential multiplex PCR for identifying pneumococcal capsular serotypes from south-Saharan african clinical isolates. *J Med Microbiol.* 2007 Sept; 56 (Pt 9): 1181-4.
25. Muñoz J, Portús M, Corachán M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 Nov, 101 (11): 1161-2.
26. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig LI, Vergés M, Gascon J, Gómez J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop.* 2007 Sep, 103 (3): 195-200.
27. Portús M, Gállego M, Riera C, Fisa R, Aisa MJ, Botet J, Carrio J, Castillejo S, Iniesta L, López P, Montoya L, Muñoz C, Serra T, Gállego J. A review of human and canine leishmaniasis in Catalonia, and associated vector distribution. *Rev Iber Parasitol* 2007; 67: 59-67.
28. Romagosa C, Ordi J, Saute F, Quinto L, Machungo F, Ismail MR, Carrilho C, Osman N, Alonso PL, Menéndez C. Seasonal variations in maternal mortality in Maputo, Mozambique: the role of malaria. *Trop Med Int Health* 2007 Jan; 12(1): 62-7.
29. Ruiz J. Iniciativas para facilitar el acceso a publicaciones científicas a países en vías de desarrollo. *Papeles Médicos* 2007; 16: 4-5.
30. Ruiz J, Marco F, Oliveira I, Vila J, Gascon J. Trends in antimicrobial resistance levels among *Campylobacter* spp. causing traveler's diarrhea. *APMIS* 2007 Mar; 115(13): 218-24.
31. Ruiz J, Mensa L, C.O'Callaghan, Pons MJ, González A, Vila J, Gascon J. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Dec; 59 (4): 473-5.
32. Salazar EZ, Nieves B, Ruiz M, Ruiz J, Vila J, Araque M, Velasco E. Molecular epidemiology and characterization of resistance mechanisms to various antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii* in Merida, Venezuela. *Med Sci Monit* 2007 Apr; 13(4): BR89-94.
33. Wichmann O, Gascon J, Shunk M, et al. Severe Dengue Virus Infection in Travelers: Risk Factors and Laboratory Indicators. *J Infect Dis.* 2007 Apr 15; 195(8): 1089-96.
34. Zolezzi PC, Cepero PG, Ruiz J, Laplana LM, Calvo CR, Gómez-Lus R. Molecular epidemiology of macrolide and tetracycline resistances in commensal *Gemella* spp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Apr; 51(4): 1487-90.

## ARTÍCULOS ORIGINALES 2008

1. Abellana R, Ascaso C, Aponte J, Saute F, Nhalungo D, Nhacolo A, Alonso P. Spatio-seasonal modeling of the incidence rate of malaria in Mozambique. *Malar J.* 2008 Oct 31; 7:228.
2. Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D'Alessandro U, Gonzalez R, Hamel M, Ogutu B, Martensson A, Lyimo J, Maiga H, Sasi P, Nahum A, Bassat Q, Juma E, Otieno L, Bjorkman A, Beck HP, Andriano K, Cousin M, Lefevre G, Ubben D, Premji Z. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet.* 2008 Nov 22, 372 (9652):1819-27.
3. Bae HG, Domingo C, Tenorio A, de Ory F, Muñoz J, Weber P, Teuwen DE, Niedrig M. Immune response during adverse events after 17D-derived yellow fever vaccination in Europe. *J Infec Dis.* 2008 Jun 1; 197 (11), 1577-84.
4. Bardají A, Sigauque B, Bruni L, Romagosa C, Sanz S, Mabunda S, Mandomando I, Aponte J, Sevene E, Alonso PL, Menéndez C. Clinical malaria in African pregnant women. *Malar J.* 2008 Jan 30; 7: 27.
5. Bassat Q, Guinovart C, Sigauque B, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardají A, Nhacolo A, Macete E, Mandomando I, Aponte JJ, Menéndez C, Alonso PL. Malaria in rural Mozambique Part II: children admitted to hospital *Malar J.* 2008 Feb 26; 7: 37.
6. Calleri G, Behrens R, Bisoffi Z, Bjorkman A, Castelli F, Gascon J, Gobbi F, Grobusch M, Jelinek T, Schmid ML, Niero M, Caramello P. Variability in Malaria Prophylaxis Prescribing Across Europe: A Delphi Method Analysis. *J Travel Med.* 2008 Sept-Oct; 15(5):294-301.



7. Camps M, Vilella A, Marcos MA, Letang E, Muñoz J, Salvado E, Gonzalez A, Gascon J, Jiménez de Anta MT, Pumarola T. Incidence of respiratory viruses among travelers with a febrile syndrome returning from tropical and subtropical areas. *J Med Virol* 2008 Apr; 80(4): 711-5.
8. Carlton JM, Adams JH, Silva JC, Bidwell SL, Lorenzi H, Caler E, Crabtree J, Angiuoli SV, Merino EF, Amedeo P, Cheng Q, Coulson RMR, Crabb BS, Del Portillo HA, Essien K, Feldblyum TV, Fernández-Becerra C, Gilson PR, Gueye AH, Guo X, Kang'a S, Kooij TWA, Korsinczky M, Meyer EVS, Nene V, Paulsen I, White O, Ralph SA, Ren Q, Sargeant TJ, Salzberg SL, Stoeckert CJ, Sullivan SA, Yamamoto MM, Hoffman SL, Wortman JR, Gardner MJ, Galinski MR, Barnwell JW, Fraser-Liggett CM. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nature*. 2008 Oct 9; 455 (7214): 757-63.
9. Castellsague X, Klaustermeier J, Carrilho C, Albero G, Sacarlal J, Quint W, Kleter, B, Lloveras B, Ismail MR, Sanjos S de, Bosch FX, Alonso PL, Menéndez C. Vaccine-related HPV genotypes in women with and without cervical cancer in Mozambique: burden and potential for prevention. *Int J Cancer*. 2008 Apr 15; 122(8):1901-4.
10. Coll O, Menéndez C, Botet F, Dayal R, Carbonell-Estrany X, Weisman LE, Anceschi MM, Greenough A, Gibss RS, Ville Y. Treatment and prevention of malaria in pregnancy and newborn. *J Perinat Med* 2008; 36(1): 15-29.
11. Dobaño C, Rogerson SJ, Mackinnon MJ, Cavanagh DR, Taylor TE, Molyneux ME, McBride JS. Differential antibody responses to *Plasmodium falciparum* merozoite proteins in Malawian children with severe malaria. *J Infect Dis* 2008 Mar 1; 197(5):766-74.
12. Dobaño C, Weiss WR, Kamrud KI, Chulay JD, Smith J, Carucci DJ, Doolan DL. Alphavirus Replicon Particles Are Highly Immunogenic in the Murine Malaria Model by Homologous or Heterologous Immunization. *Open Vaccine J* 2008; 1: 27-37.
13. Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, Lafuente CA, Luciardi HL, Moncayo A, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Trevino B, Sergio-Salles X. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008 Feb; 26(2): 99-106.
14. Gascon J, Pinazo MJ. Controlling vertical transmission of *Trypanosoma cruzi*: the biggest challenge for imported disease in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008 Dec; 26(10):607-8.
15. Geissler PW, Kelly A, Imoukhuede B, Pool R. 'He is now like a brother, I can even give him some blood' Relational ethics and material exchanges in a malaria vaccine 'trial community' in The Gambia. *Soc Sci Med* 2008 Sep; 67(5): 696-707.
16. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SHI, Alonso PL, Collins FH, Duffy PE. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J Clin Invest* 2008 Apr; 118(4): 1266-76.
17. Guinovart C, Bassat Q, Sigauque B, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardaji A, Nhamcolo A, Macete E, Mandomando I, Aponte JJ, Menéndez C, Alonso PL. Malaria in rural Mozambique Part I: children attending the outpatient clinic. *Malar J* 2008 Feb 26; 7:36.
18. Gysels M, Higginson IJ. Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2008 Nov; 36(5): 451-60.
19. Gysels M, Shipman C, Higginson, IJ. "I will do it if it will help others:" motivations among patients taking part in qualitative studies in palliative care *J Pain Symptom Management* 2008 Apr; 35(4): 347-55.
20. Gysels M, Shipman C, Higginson IJ. Is the qualitative research interview an acceptable medium for research with palliative care patients and carers? *BMC Med Ethics*. 2008 Apr 24; 9:7.
21. Lahuerta M, Aparicio E, Bardaji A, Marco S, Sacarlal J, Mandomando I, Alonso PL, Martinez MA, Menéndez C, Nanche D. Rapid spread and genetic diversification of HIV type 1 subtype C in a rural area of southern Mozambique. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Feb; 24(2): 327-35.
22. Mabunda S, Casimiro S, Quintó L, Alonso PL. A country-wide malaria survey in Mozambique I *Plasmodium falciparum* infection in children in different epidemiological settings. *Malar J* 2008 Oct 24; 7: 216.
23. Machado-Lima A, del Portillo HA, Durham AM. Computational methods in non-coding RNA. *J Math Biol* 2008 Jan;56(1-2):15-49.
24. Mandomando IM, Nanche D, Pasetti MF, Valles X, Cuberos L, Nhamcolo A, Kotloff KL, Martins H, Levine MM, Alonso PL. Measles-specific neutralizing antibodies in rural Mozambique: seroprevalence and presence in breast milk. *Am J Trop Med Hyg* 2008 Nov; 79(5): 787-92.
25. Manzi, F, Schellenberg, J, Hamis, Y, Mushi, AK, Shirima, K, Mwita, A, Simba, A, Rusibamayila, N, Kitambi, M, Tanner, M, Alonso, P, Mshinda, H, Schellenberg, D. Intermittent preventive treatment for malaria and anaemia control in Tanzanian infants; the development and implementation of a public health strategy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2008 103 (1), 79–86.

26. Manzi F, Hutton G, Schellenberg J, Tanner M, Alonso P, Mshinda H, Schellenberg D. From strategy development to routine implementation: the cost of Intermittent Preventive Treatment in Infants for malaria control. *BMC Health Services Research* 2008; 8: 165.
27. Mayor A, Serra-Casas E, Sanz S, Aponte JJ, Macete E, Mandomando I, Puyol L, Berzosa P, Dobaño C, Aide P, Sacarlal J, Benito A, Alonso P, Menéndez C. Molecular markers of resistance to sulfadoxine-pyrimethamine during intermittent preventive treatment for malaria in Mozambican infants. *J Infect Dis.* 2008 Jun 15; 197: 1737-42.
28. Mendez-Arancibia E, Vargas M, Soto S, Ruiz J, Kahigwa E, Schellenberg D, Urassa H, Gascon J, Vila J. Prevalence of different virulence factors and biofilm production in enteroaggregative *Escherichia coli* isolates causing diarrhoea in children in Ifakara (Tanzania). *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Jun; 78(6): 985-989.
29. Menéndez C, Bardaji A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobaño C, Naniche D, Mayor A, Ordi J, Mandomando I, Aponte J, Mabunda S, Alonso PL. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. *PLoS One* 2008 April 9; 3(4):e1934.
30. Menéndez C, Romagosa C, Ismail MR, Carrilho C, Saute F, Osman N, Machungo F, Bardaji A, Quinto L, Mayor A, Naniche D, Dobaño C, Alonso PL, Ordi J. An autopsy study of maternal mortality in Mozambique: the contribution of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008 Feb; 5(2): e44.
31. Mensa L, Marco F, Vila J, Gascon J, Ruiz J. Quinolone resistance among *Shigella* spp isolated from travellers returning from India. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Mar; 14(3): 279-81.
32. Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascon J, Trevino B, Muñoz J, Gomez I Prat J, Cabezo S J, Gonzalez Cordon A, Cayla JA. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. *Malar J.* 2008 Apr 8; 7: 56.
33. Moll C, Peris P, Moreno A, Muñoz J, Guanabens N. Severe invalidating pain syndrome associated with benznidazole therapy for Chagas' disease. *Clin Rheumatol.* 2008 Feb; 27 (2), 269-70.
34. Montgomery CM, Lees S, Stadler J, Morar NS, Ssali A, Mwanza B, Mntambo M, Phillip J, Watts C, Pool R. The role of partnership dynamics in determining the acceptability of condoms and microbicides. *AIDS Care.* 2008 Jul; 20(6): 733-40.
35. Muñoz J, Puente S, Lopez-Velez R, Domingo C, Ruiz J, Ramirez G, Navarro M, de Ory F, Sanz S, Rivas P, Turrientes MC, Tenorio A, Gascon J. Estudio clínico-epidemiológico del dengue importado en España. *Med Clin Barc* 2008 Jun 7; 131(1): 18-21.
36. Muñoz J, Alonso D, Vilella A, Naniche D, Costa J, Gascon J. Measles in travelers: are we aware enough? *J Travel Med.* Mar-Apr 2008; 15(2): 124-5
37. Muñoz J, Vilella A, Domingo C, Nicolas JM, de Ory F, Corachan M, Tenorio A, Gascon J. Yellow fever-associated viscerotropic disease in Barcelona, Spain 2008 *Journal of Travel Medicine : Official Publication of the International Society of Travel Medicine and the Asia Pacific Travel Health Association* 2008; 15: 202-205.
38. Mushi AK, Armstrong Schellenberg J, Mrisho M, Manzi F, Mbuya C, Mponda H, Mshinda H, Tanner M, Alonso PL, Pool R, Schellenberg D. Development of a behaviour change communication strategy for a vaccination-linked malaria control tool in southern Tanzania. *Malar J.* 2008 Sep 29; 7: 191.
39. Naniche D, Lahuerta M, Bardaji A, Sigauque B, Romagosa C, Berenguera A, Mandomando I, David C, Sanz S, Aponte JJ, Ordi J, Alonso P, Menéndez C. Mother-to-child transmission of HIV-1: association with malaria prevention, anaemia and placental malaria. *HIV Med* 2008 Oct; 9(9): 757-64.
40. Ndinda C, Chimbwete C, McGrath N, Pool R. Perceptions of anal sex in rural South Africa. *Cult Health Sex* 2008 Feb; 10 (2):205-12.
41. Pinazo MJ, Muñoz J, Radic LB, Maretic T, Zekan S, Avsic-Zupanc T, Aymar ES, Trilla A, Gascon J. Imported dengue hemorrhagic fever, Europe. *Emerg Infect Dis* 2008 Aug; 14 (8), 1329-30.
42. Piron M, Verges M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymo RM, Hernandez JM, Puig L, Portús M, Gascon J, Saulea S. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion* 2008 Sept; 48(9): 1862-8.
43. Pool R, Mushi A, Armstrong Schellenberg J, Mrisho M, Alonso PL, Montgomery C, Tanner M, Mshinda H, Schellenberg D. The acceptability of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in southern Tanzania. *Malar J* 2008 Oct 21; 7:213.
44. Quelhas D, Puyol L, Quinto L, Serra-Casas E, Nhampossa T, Macete E, Aide P, Mayor A, Mandomando I, Sanz S, Aponte JJ, Chauhan VS, Chitnis CE, Alonso PL, Menéndez C, Dobaño C. Impact of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine on Antibody Responses to Erythrocytic-Stage *Plasmodium falciparum* Antigens in Infants in Mozambique. *Clin Vacc Immunol* 2008 Aug; 15(8): 1282-91.



45. Renom M, Lafuente S, Alonso P. Vacuna frente a la malaria: el gran reto para los países en vías de desarrollo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 86-95.
46. Roca A, Quinto L, Abacassamo F, Morais L, Valles X, Espasa M, Sigauque B, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Mandomando I, Levine MM, Alonso PL. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in children less than 5 years of age in Manhica, a rural area of southern Mozambique. *Trop Med Intern Health*. 2008 Jun; 13(6): 818-26.
47. Ruiz J, de Julian R, Olivares SV, Mensa L, Puyol L, Puente S, Lopez MC, Baquero M, Vila J, Gascon J. Detection of the eae gene in *Escherichia coli* isolates causing traveller's diarrhoea both in atypical EPEC and in non-EPEC, non EHEC isolates. *British Travel Health Association Journal* 2008; 12: 47-48.
48. Ruiz J, Herrera-Leon S, Mandomando I, Macete E, Puyol L, Echeita MA, Alonso PL. Detection of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 in southern Mozambique. *Am J Trop Medic Hyg* 2008 Dec;79(6):918-20.
49. Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of *Escherichia coli* rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. *J Antimicrob Chemother* 2008 May; 61(5): 1016-9.
50. Sacarlal J, Aponte JJ, Aide P, Mandomando I, Bassat Q, Guinovart C, Leach A, Millman J, Macete E, Espasa M, Ofori-Anyinam O, Thonnard J, Corachan S, Dubois MC, Lievens M, Dubovsky F, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Safety of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children during a Phase IIb trial. *Vaccine* 2008 Jan 10; 26(2): 174-84.
51. Salazar de Vegas EZ, Nieves B, Ruiz J, Vila J. Utilidad del Sistema API 20NE para identificar especies del género *Acinetobacter* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Rev Soc Venez Microbiol* 2008; 28, 89-95.
52. Salvado E, Pinazo MJ, Munoz J, Alonso D, Naniche D, Mayor A, Quintó L, Gascon J. Clinical presentation and complications of *Plasmodium falciparum* malaria in two populations: travelers and immigrants. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008 May; 26(5): 282-4.
53. Schellenberg JRMA, Mrisho M, Manzi F, Shirima K, Mbuya C, Mushi AK, Ketende SC, Alonso PL, Mshinda H, Tanner M, Schellenberg D. Health and survival of young children in southern Tanzania. *BMC Public Health* 2008 Jun 3; 8: 194.
54. Sigauque B, Roca A, Sanz S, Oliveiras I, Martinez M, Mandomando I, Valles X, Espasa M, Abacassamo F, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Aponte JJ, Levine MM, Alonso PL. Acute bacterial meningitis among children, in Manhica, a rural area in Southern Mozambique. *Acta Tropica* 2008 Jan; 105(1): 21-7.
55. Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Mayor A, Bertrandpetit J, Casals F. Evolutionary analysis of genes of two pathways involved in placental malaria infection. *Hum Genet* 2008 May;123(4):343-57.
56. Ussher M, Aveyard P, Coleman T, Straus L, West R, Marcus B, Lewis B, Manyonda I. Physical activity as an aid to smoking cessation during pregnancy: two feasibility studies. *BMC Public Health* 2008 Sept 23; 8: 328.

## CARTAS AL DIRECTOR

57. Pinazo MJ, Muñoz J, Betica L, Maretia T, Zekan S, Avsic-Zupanc T, Sequeira E, Trilla A, Gascon J. *Emerg Infect Dis* 2008 Aug; 14(8):1329-30.

## OTRAS PUBLICACIONES 2007-2008

1. La situación de la salud en el mundo. Casamitjana N, Alonso P. En: Libro de la Salud del Hospital Clínic de Barcelona y la Fundación BBVA. Fundación BBVA (2007). Ed. Nerea S.A. ISBN: 978-84-96515-33-8, pag. 23-32.
2. El papel de la investigación y la formación en la cooperación en salud. Casamitjana N., Alonso P.L. En: JANO: Medicina y Humanidades (2007). ISSN02X, N° 1669, pag. 34-39.
3. La práctica de la medicina en países con escasos recursos. Gascon J. En: JANO: Medicina y Humanidades (2007). ISSN02X, N° 1669, pag. 16-19.
4. Some issues arising from the use of qualitative methods in clinical trials. Pool R. En: Proceedings of the 2007 KNAW Colloquium: Advising on research methods (2007). Ed. Ader HJ & Mellenberg GJ, Amsterdam.
5. Bioinformatics in Tropical Disease Research: A practical approach. Gruber A, Durham AM, Huynh C, del Portillo HA (2008). Ed. National Library of Medicine, Bethesda.
6. Masdevall Joseph de. "Relación de las epidemias de calenturas pútridas y malignas". Edición facsímil de la obra original y su traducción en lengua inglesa. Casamitjana N, Alonso PL, De Carlos C, Puerta JL. (2008). Ed. ARSXXI de Comunicación, Barcelona. ISBN: 978-84-9751-370-8.
7. Canvi Climàtic i salut. Alonso PL, De Carlos C. En: Paisatge i Salut (2008). Ed. Observatori del Paisatge de Catalunya, Barcelona. ISBN: 978-84-612-4858-2.

## ANEXO II SEMINARIOS CRESIB



10/1/2007

**Pneumococcal disease in Papua New Guinea**

Dr. Suparat Phuanukoonnon, Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa Nueva Guinea)

17/1/2007

**Pooled analysis of efficacy of intermittent preventive treatment in infants in Africa**

Dr. John J. Aponte, CRESIB (España)

24/1/2007

**Malaria in a district hospital in rural Mozambique**

Dr. Caterina Guinovart, CRESIB (España)

31/1/2007

**Impact of intermittent preventive treatment for malaria on mother-to-child-transmission of HIV in Mozambique**

Dr. Denise Nanche, CRESIB (España)

7/2/2007

**Desarrollo de un candidato a vacuna contra *Plasmodium vivax***

Dr. Hernando del Portillo, CRESIB - Departamento de Parasitología, Universidade de São Paulo (Brasil)

14/2/2007

**Expresión diferencial de receptores de macrófagos de bazo en infecciones experimentales de ratones Balb/c con *P. chabaudi* y *P. yoelii***

Anna Rosanas Urgell, Departamento de Parasitología, Universidade de São Paulo (Brasil)

21/02/2007

**Seguridad del candidato de vacuna de malaria RTS,S/AS02 en niños en Mozambique**

Dr. Jahit Sacarlal, Centro de investigação em Saúde da Manhica (CISM), Mozambique

28/2/2007

**Descripción clínico-epidemiológica de la tuberculosis en un Distrito rural de Moçambic**

Dr. Mateu Espasa, Centre de Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona - CISM, (España, Mozambique)

7/3/2007

**Escherichia Coli enteroagregativa (EAEC), un patógeno emergente**

Eva Méndez, Departament de Microbiologia, Hospital Clínic de Barcelona (España)

14/3/2007

**Estudios epidemiológicos e inmunológicos de enfermedad de Chagas y de malaria**

Diana Barrios, CRESIB (España)

21/3/2007

**Characterization of a DBL-alpha domain from PfEMP-1 expressed by a rosetting parasite**

Dr. Alfredo Mayor, CRESIB (España)

28/3/2007

**Social responses to indoor residual spraying (IRS) for malaria prevention in Manhica, Mozambique**

Dr. Robert Pool, CRESIB (España)

11/4/2007

**La intervenció en salut materno infantil a la provincia de Tetuan; fets i mites de les contribucions a la reducció de la mortalitat materna**

Enric Grau, CRESIB – OCI, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (España)

18/4/2007

**Epigenetic silencing of *Plasmodium falciparum* genes linked to erythrocyte invasion**

Dr. Alfred Cortes, Institut de Recerca Biomèdica (IRB) - Parc Científic de Barcelona (PCB) (España)

25/4/2007

**Underlying Molecular Mechanisms of Presymptomatic, Asymptomatic and Symptomatic Phases of Viral Illnesses**

Dr. Jesús Fco. Bermejo, Mucosal Immunology Lab, Instituto de Biología y Genética Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid (España)

2/5/2007

**Combination of interventions for malaria prevention in pregnancy**

Dr. Clara Menéndez, CRESIB (España)

16/5/2007

**Invasive Haemophilus influenzae disease among young children in rural Mozambique: from surveillance to public health interventions**

Dr. Anna Roca, CRESIB (España)

23/5/2007

**Maternal Mortality in Maputo Hospital, Mozambique: Clinico-pathological correlation**

Dr. Jaume Ordí, Servicio Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona – Universitat de Barcelona (España)

6/6/2007

**Mutilation of female genitals: human rights, tradition and identity. A methodological proposal for a change. Initiation without mutilation**

Dr. Adriana Kaplan, Dpto. Antropología Social y Cultural, Universitat Autònoma de Barcelona (España)

12/6/2007

**Host genetic factors in relation to malaria during pregnancy**

Dr. Jaume Bertranpetit, Biología Evolutiva, CEXS, Universitat Pompeu Fabra de Barcelona (España)

13/6/2007

**Use of Multilocus Sequence Typing for Epidemiological and Evolutionary Studies in Neisseria meningitidis**

Dr. Ana Belen Ibarz Pavon, The Peter Medawar Building for Pathogen Research, University of Oxford (Reino Unido)

20/6/2007

**Tracking Human Viruses That Contaminate Environments**

Dr. Rosina Girones, DeP. Microbiology, Faculty of Biology, Universitat de Barcelona (España)

27/6/2007

**Malaria vaccines against Plasmodium knowlesi tested in rhesus monkeys**

Dr. Walter Weiss, Malaria Program, Naval Medical Research Center, Maryland (Estados Unidos)

12/9/2007

**Estudio y caracterización de cepas bacteriémicas de Salmonella enterica en Manhica, Mozambique**

Dr. Joaquim Ruiz, CRESIB (España)

19/9/2007

**Autoagglutination of Plasmodium falciparum and role of a new platelet receptor**

Dr. Abdul Ahfiz, ICGEB, New Delhi (India)

26/9/2007

**Clinical and Epidemiological features of Chagas Disease in Barcelona**

Dr. Jose Muñoz, CRESIB (España)

3/10/2007

**Detección por PCR de P. falciparum en mujeres embarazadas de Manhica: infecciones submicroscópicas y recurrencia en episodios consecutivos**

Dr. Alfredo Mayor, CRESIB (España)

10/10/2007

**Impact of Intermittent Preventive Treatment with sulfadoxine-pyrimethamine on immune responses to malaria in Mozambican children**

Dr. Carlota Dobaño, CRESIB (España)

17/10/2007

**Elevated basal hepcidin levels in the liver may inhibit the development of malaria infection**

Dr. Albert Oliveras Vergés, Universitat Politècnica de Catalunya (España)

24/10/2007

**Vigilancia epidemiológica de virus respiratorios y vacunas anuales de gripe**

Dr. Pilar Pérez-Breña, Instituto de Salud Carlos III – Majadahonda, Madrid (España)

31/10/2007

**Immune Responses to Tuberculosis Vaccines (old and new)**

Dr. Helen Fletcher, Nuffield Department of Medicine, Oxford

14/11/2007

**Giardiasis: epidemiología y genotipado**

Dr. Pilar Goñi, Universidad de Zaragoza (España)

21/11/2007

**Assessment of cellular immune responses in infants participating in a RTS,S/AS02D phase I/IIIB Trial in Mozambique**

Dr. Arnaldo Barbosa, Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica (CISM), (Mozambique)

28/11/2007

**Gene expression analysis of Anopheles gambiae towards an assessment of transcriptomic divergence between lab and field mosquitoes**

Dr. Ruth Aguilar, CRESIB (España)

5/12/2007

**Innovations in improving access to malaria treatment in rural Tanzania: the ACCESS Programme**

Dr. Manuel Hetzel, Swiss Tropical Institute & Ifakara Health Research and Development Centre (Tanzania)

12/12/2007

**Using sero-conversion rates to measure malaria transmission levels**

Dr. Chris Drakeley, London School of Hygiene and Tropical Medicine - Kilimanjaro, (Tanzania)

18/12/2007

**Transport and Metabolism of Host Essential Nutrients by Malaria Parasites**

Dr. Choukri Ben Mamoun, Department of Genetics and Developmental Biology, University of Connecticut Health Center (Estados Unidos)

09/01/2008

**Proteomic approaches for the discovery of new drug and vaccine targets against American trypanosomiasis**

Dr. Igor Almeida, Department of Biological Sciences, University of Texas, El Paso (Estados Unidos)

16/01/2008

**CRESIB LECTURA DE TESIS**

Dr. Eusebio Macete, CISM (Mozambique)

23/01/2008

**Caracterización molecular de la resistencia a antimicrobianos en bacterias de origen alimentario, animal y humano**

Dr. Yolanda Saenz, Universidad de La Rioja (España)

30/01/2008

**Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas**

Dr. Faustino Torrico, Universidad de San Simón de Cochabamba (Bolivia)



06/02/2008

**The role of ethnicity and immune responses to *Plasmodium falciparum* antigens (MSP1-19, AMA-1 and CSP) in determining malaria risk in a seasonal transmission area in The Gambia**

Dr. Azucena Bardaji, CRESIB (España)

13/02/2008

**Secular trend of HPV types in invasive cervical cancer, 1920-2005**

Laia Alemany, Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia, Barcelona (España)

20/02/2008

**Lípidos y dianas terapéuticas**

Dr. Amadeu Llebaria, Research Unit on Bioactive Molecules, Department of Biological Organic Chemistry, IIQAB-CSIC Barcelona (España)

25/02/2008

**Active infection, latency, genome evolution and diagnosis: some approaches to understand the tubercle bacilli**

Dr. Leiria Salazar, Laboratorio de Biología Molecular. Departamento de Biología Estructural. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas (Venezuela)

27/02/2008

**Development of Russian doll nanovectors for the targeted drug delivery of antimalarials**

Dr. Xavier Fernández-Busquets, Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona Science Park, Universitat de Barcelona (España)

05/03/2008

**Squamous Intraepithelial lesion prevalence and HPV type distribution among Sex Workers and General Population in the Department of Escuintla, Guatemala**

Dr. Xavier Vallès Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia, Barcelona (España)

11/03/2008

**Computational and System Biology Approaches for Transcriptome Analysis**

Dr Ricardo Vencio Institute for Systems Biology, Seattle (Estados Unidos)

12/03/2008

**Reduced mortality among vaccinated children in Kenya**

Dr. Carol Rao, Centers for Disease Control and Prevention, (Estados Unidos)

26/03/2008

**CRESIB/CISM Fundación Manhica**

Dr. Pedro L. Alonso/Joan Vives, CRESIB/FCRB, Barcelona (España)

01/04/2008

***P. falciparum* malaria: How the infected erythrocyte adheres in the placenta**

Dr. Mats Wahlgren Karolinska Institutet and Smittskyddinstitutet (Suecia)

09/04/2008

**Genética de la adaptación del mosquito *Anopheles* al medio ambiente y sus implicaciones en la transmisión**

Diego Ayala IRD Montpellier (Francia)

16/04/2008

**Scientific misconduct**

Dr. Toni Trilla, Hospital Clínic de Barcelona - IRB (CEIC) (España)

21/04/2008

**The role of toll-like receptors in malaria: Implications from murine models**

Dr. Jakob P. Cramer University Medical Center Hamburg-Eppendorf and Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine (Alemania)

23/04/2008

**Malaria in the Americas: control versus eradication**

Dr. Leopoldo Villegas. Asociación civil Impacto Social, Consultor Internacional Salud Pública, Caracas (Venezuela)

30/04/2008

**Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Kaposi Sarcoma during antiretroviral therapy in a rural area of Mozambique**

Dr. Emili Letang, CRESIB-CISM (España-Mozambique)

07/05/2008

**Salmonella enterica serotipo Typhimurium fagotipo DT104: pasado, presente y futuro**

Dr. Silvia Herrera-Leon, Instituto de Salud Carlos III de Madrid (España)

14/05/2008

**A household costs estimate of hospital care associated with low birth weight infants in Manhica**

Dr. Elisa Sicuri, CRESIB (España)

20/05/2008

**Immunological mechanisms controlling erythropoietic suppression and severe anaemia in rodent malaria**

Dr. Louis Schofield, Walter Eliza Hall Institute, Melbourne (Australia)

21/05/2008

**Antimalarial drug efficacy trials in children in Manhica, Mozambique**

Dr. Raquel Gonzalez, CRESIB (España)

28/05/2008

**Exploring the use of Biomarkers for the the diagnosis of common infections in Africa**

Dr. Anna Roca, CISM, CRESIB (Mozambique, España)

04/06/2008

**Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children**

Dr. John Aponte / Jahit Sacarlal CISM, CRESIB (Mozambique, España)

05/06/2008

**Revitalizing HIV / AIDS prevention in Thailand**

Dr. Laoha Siriwong Wongsu, Faculty of Public Health, Khon Kaen University (Tailandia)

11/06/2008

**Glycosyltransferases in *Trypanosoma brucei***

Dr. Luis Izquierdo, Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, University of Dundee (Reino Unido)

18/06/2008

**Antimicrobial susceptibility evolution in rural hospital, southern Mozambique: A 5 years surveillance**

Dr. Inácio Mandomando, CISM (Mozambique)

19/06/2008

***Plasmodium* immunomics and vaccine development**

Dr. Denise Doolan, The Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Australia)

25/06/2008

**Community-Acquired Bacteremia Among Children Admitted to a Rural Hospital in Mozambique**

Dr. Betuel Sigauque CISM, CRESIB (Mozambique, España)

02/07/2008

**Increased expression levels of the multidrug resistance genes *pvcr1-o* and *pvmr1* in a patient with severe *Plasmodium vivax* malaria**

Dr. M<sup>a</sup> Jesús Pinazo / Carmen Fernández-Becerra, CRESIB (España)

03/07/2008

**Molecular systematics of *Anopheles* species with emphasis on the *Anopheles barbirostris* Subgroup. Implications for the identification of disease vectors**

Dr. Claudia Caterina Paredes-Esquivel Vector Group, Liverpool School of Tropical Medicine (Reino Unido)

09/07/2008

**Cellular IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ : correlates of immunity and risk of re-infection and symptomatic malaria in Papua New Guinean children**

Leanne Robinson, Walter Eliza Hall Institute, Melbourne (Australia)

16/07/2008

**IPTi Cost Effectiveness: Progress, Preliminary Results, Challenges**

Lesong Conteh, Swiss Tropical Institute (Suiza)

10/09/2008

**Resistencia a glicopéptidos en *Enterococcus*. Mecanismos, epidemiología e implicaciones ecológicas**

Dr. Carmen Torres, Universidad de La Rioja / CIBIR (España)

15/09/2008

**Post-translational regulation of the adenosine transporter CNT2**

Dr. Isabel Huber, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IBUB), Biochemistry and Molecular Department, Universitat de Barcelona (España)

30/09/2008

**Quantitative proteomics of the intra-erythrocytic life stages of the malaria parasite *Plasmodium falciparum***

Dr. Bernardo Javier Foth School of Biological Sciences, Nanyang Technological University (Singapur)

08/10/2008

**Quantum simulation of the molecular mechanisms underlying biological processes**

Dr. Carme Rovira, Computer Simulation & Modeling Laboratory, Parc Científic de Barcelona (España)

20/10/2008

**Global Health Supply Chains: Structural Issues and Incentives for Multiple First Line Treatments.**

Dr. Prashant Yadav, Professor of Supply Chain Management MIT-Zaragoza International Logistics Program Zaragoza Logistics Center (España)

29/10/2008

**Chagas congénito: aspectos diagnósticos, clínicos y terapéuticos: la experiencia en Bolivia**

Dr. Marisol Cordova, Hospital Materno Infantil Germán Urquidí de Cochabamba (Bolivia)

05/11/2008

**The bioinformatics approach in biomedical research**

Dr. Xavier de la Cruz, Institut de Recerca Biomèdica-Parc Científic de Barcelona (España)

12/11/2008

**Humoral immunity patterns in children with severe and uncomplicated malaria**

Eduard Rovira, Laboratori de Malària, CRESIB (España)

18/11/2008

**Malaria Vaccine Development / B Cell Biology and Malaria**

Dr. Louis H. Miller / Dr. Sue Pierce, Chief, Malaria Cell Biology Section, NIAID, NIH / Chief, Laboratory of Immunogenetics, NIAID, NIH, Bethesda (Estados Unidos)



19/11/2008

**Diving into the mRNA decay: The role of K-homology Splicing Recognition Protein**

Dr. Irene Díaz-Moreno, Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF) Universidad de Sevilla-CSIC (España)

26/11/2008

**Demand and household costs for malaria treatment in Papua New Guinea**

Dr. Elisa Sicuri Postdoctoral Fellow in Health Economics Barcelona Center for International Health Research, CRESIB (España)

03/12/2008

**Leishmaniasis: Immune responses and vaccination strategies in the canine model**

Dr. Alhelí Rodríguez, Dept. Farmacología, Terapéutica i Toxicología Veterinaria. Facultat de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona (España)

10/12/2008

**Targeting HIV-1 CCR5 and CXCR4 Coreceptors: Antagonists Characterization and Mechanisms of Viral Escape**

Gemma Moncunill, Fundació irsiCaixa Retrovirology Laboratory Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona (España)

15/12/2008

**Briefing on research activities of CRESIB in Papua New Guinea**

Dr. Anna Rosanas, Postdoctoral Fellow CRESIB (España)

17/12/2008

**Biomarkers of Obstructive Lung Diseases: a Longitudinal Population-Based Study**

Dr. Stefano Guerra, Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelona (España)

ANEXO III  
PERSONAL DEL CRESIB

## COMITÉ DE DIRECCIÓN

Pedro Alonso Director  
Núria Casamitjana Directora Técnica  
Joan Vives Director Económico y Financiero

## OFICINA DE COORDINACIÓN CIENTÍFICA E INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL

Enric Jané Coordinador Científico  
Eva Casamitjana Assistant Manager

## DIVISIÓN CIENTÍFICA

### Research Professors

Pedro Alonso  
Hernando A. del Portillo (ICREA Research Professor)  
Joaquim Gascon  
Ned Hayes  
Clara Menéndez  
Robert Pool

### Associate Research Professors

John Aponte  
Marjolein Gysels

### Assistant Research Professors

Carlota Dobaño  
Carmen Fernández-Becerra  
Alfredo Mayor  
Denise Naniche  
Santiago Pérez-Hoyos  
Anna Roca  
Quim Ruiz

### Investigadores colaboradores vinculados a otras instituciones

Montserrat Gállego (Universitat de Barcelona)  
Jaume Ordi (Hospital Clínic, Universitat de Barcelona)  
Montserrat Portús (Universitat de Barcelona)

### Post-Doctoral Fellows

Ruth Aguilar  
Tamara Berthoud  
Marina Bruçet  
Ana Belén Ibarz  
Lorena Martín  
Arantza Meñaca  
Anna Rosanas  
Edmilson Rui  
Elisa Sicuri

### Medical Research Fellows

Arnoldo Barbosa  
Azucena Bardají  
Quique Bassat  
Raquel González  
Caterina Guinovart  
Nayra Gutiérrez  
Sarah Lafuente (UASP)  
Emili Letang

Cinta Moraleda  
José Muñoz  
María Jesús Pinazo  
Montserrat Renom  
Cleofé Romagosa

### Research Assistants

Joseph Campo  
Natalie Evans  
Mauricio Humberto Rodríguez  
María Maixenchs  
Christopher Pell  
Elizabeth Posada  
Lianne Straus  
Helen Street

### Training Fellows

Pedro Aide (CISM, Mozambique)  
Dinis Jaintilal (CISM, Mozambique)  
Eusebio Macete (CISM, Mozambique)  
José Machado (CISM, Mozambique)  
Sonia Machevo (CISM, Mozambique)  
Maria Nélia Manaca (CISM, Mozambique)  
Inácio Mandomando (CISM, Mozambique)  
Luis Morais (CISM, Mozambique)  
Augusto Nhabomba (CISM, Mozambique)  
Tacilta Nhamposa (CISM, Mozambique)  
Diana Quelhas (CISM, Mozambique)  
Jahit Sacarlal (CISM, Mozambique)  
Esperanza Sevene (Universidad Eduardo Mondlane, Mozambique)  
Betuel Sigauque (CISM, Mozambique)  
Rachid Ben Messaoud (FCRB, Marruecos)  
Imane Jroundi (Institut National d'Administration Sanitaire-  
Ministère de la Santé de Rabat, Marruecos)

### PhD Students

María Bernabeu  
Núria Díez  
Mireia Ferrer  
María Lahuerta  
Cristina O'Callaghan  
María Jesús Pons  
Eduard Rovira  
Celia Serna  
Elisa Serra

### Unidad de Bioestadística

John Aponte	Jefe de Unidad
Edgar Ayala	Técnico Bioestadístico
Santiago Pérez-Hoyos	Técnico Bioestadístico
Llorenç Quintó	Técnico Bioestadístico
Sergi Sanz	Técnico Bioestadístico

### Informática

Jordi Deu Técnico de Soporte Científico-Informático

### Gestión de Proyectos

Carolyn Daher	Project Manager
Andrea Egan	Project Manager
María Oziemkowska	Project Manager
Janifer Quick	Project Manager

Sònia Tomàs Project Manager  
 Ana Aguilera Project Manager-Mozambique (CISM)  
 Patricia García Project Assistant  
 Montse Pi Project Assistant

#### Laboratorio

Laura Puyol Lab Manager  
 Pep Astola Técnico de Laboratorio  
 Diana Barrios Técnico de Laboratorio  
 Pau Cisteró Técnico de Laboratorio  
 Alfons Jimenez Técnico de Laboratorio  
 Roberto Álvarez Bioseguridad-CISM  
 María José López Lab. Manager-Garantía de calidad-CISM

#### Unidad de Comunicación y Formación

Cristina De Carlos Técnico de Soporte Científico-Comunicación  
 Salut Renom Técnico de Soporte Científico, Formación y Comunicación-CISM

#### Personal Administrativo

Yolanda Antín Personal Assistant  
 Anna Lozano Personal Assistant  
 Sònia Tomàs Personal Assistant  
 Maribel Espinosa Administrativa  
 Marcela Yñesta Administrativa

#### Administración

Marga Sala Jefe de Administración

#### Contabilidad

Patricia Agusti Técnico de Gestión-Contabilidad  
 Jaume Tarragó Técnico de Gestión-Proyectos  
 Fernando Pizzabioche Controller-CISM

#### Control

Alicia Llamas Técnico de Gestión-Controller

#### Recursos Humanos

María José Merino Técnico de Gestión-Recursos Humanos

#### Secretariado y Compras

Esperanza Marín Personal Assistant  
 Carla Garrido Administrativa  
 Laia Pon Administrativa  
 M<sup>a</sup> Luz Smaldoni Administrativa  
 Noemi Bellanco Documentalista  
 Meritxell Graupera Documentalista

## DIVISIÓN ECONÓMICA FINANCIERA - OFICINA DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

#### Dirección

Joan Vives Director Económico y Financiero

#### Proyectos

Enric Grau Jefe de Proyectos

Omar Díaz Consultor  
 Pep Figueras International Fellow  
 Anna Lucas Técnico de Gestión-Contratos  
 Pau Balcells Técnico de Gestión-Desk Officer  
 Marta Cuezva Técnico de Gestión de Proyectos  
 Elena Esteban Técnico de Gestión de Proyectos  
 Mireia Hernández Técnico de Gestión de Proyectos  
 Sam Mardell Técnico de Gestión-Desk Officer  
 Cristina Valls Técnico de Gestión-Proyectos  
 Sergi Noguera Administrador-CISM  
 Pascal Andignac Jefe de Departamento-Marruecos  
 Anne Lise Sirvain Técnico de Apoyo Científico y Logística-Marruecos  
 M<sup>a</sup> Luisa Usera Dirección Médica-Marruecos  
 Eva López Técnico de Soporte Científico-Marruecos

