
MEMORIA

ANUAL

ISGLOBAL 20**13**

Una iniciativa de:





Away Reagent

BORO

UN 1170

DESTROYER CONFORME A LA REGLAMENTACION
ENVASES PARA RESIDUOS CLINICOS
UN 1170

COMPACT SL

P404

15

1

2

3

4

5

Investigación

Antoni Plasència

Director técnico del CRESIB, centro de investigación de ISGlobal

2013 ha sido testigo de la consolidación de las capacidades y resultados de investigación de ISGlobal, que son el pilar fundamental de la organización. En los últimos años, el número de publicaciones se ha estabilizado en torno a 160 artículos científicos por año, con malaria e infecciones víricas y bacterianas como temas principales. En general, uno de cada tres nuevos proyectos presentados fue aprobado y financiado, con un total de 177 proyectos activos que ascienden a 17 millones de euros.

Hemos aumentado nuestros fondos competitivos y hemos invertido mucho esfuerzo en obtener una mayor variedad de fondos públicos (40%) y privados (60%). Según un reciente informe de la Generalitat de Catalunya*, patrono del CRESIB y principal financiador de estructura, por cada euro aportado por la Generalitat se obtuvieron más de 8 euros procedentes de fuentes de financiación externas para la investigación. Así, el CRESIB es el centro de investigación en salud más eficaz de Cataluña.

En 2013, el primer ciclo estratégico del CRESIB (2010-2013) concluyó con éxito y fue valorado positivamente por el Consejo Asesor Científico Externo. Nuestras actividades traslacionales se han fortalecido con la creación de Innovex Therapeutics, la primera spin-off del CRESIB cuyo objetivo es el desarrollo de vacunas basadas en exosomas. Además, la posición de ISGlobal como centro de investigación líder en salud global ha sido reforzada por su designación.

*Observatorio del Sistema de Salud de Cataluña. Central de Resultados. Investigación en Ciencias de la Salud. Datos 2012. Barcelona: Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2014.

La investigación de ISGlobal se lleva a cabo en el CRESIB, un centro de investigación en salud internacional preexistente a ISGlobal con personalidad jurídica propia durante 2013. ISGlobal potencia el impacto del conocimiento científico generado desde el CRESIB a través de sus distintas áreas, fomentando el círculo virtuoso de conocimiento-acción-impacto en salud.



Hospital Clínic - Universitat de Barcelona

Centro de investigación de:

ISGlobal



Patronato

Hble. Dr. Boi Ruiz Garcia, Presidente
Conseller de Salut, Generalitat de Catalunya

Hble. Dr. Andreu Mas-Colell,
Vicepresidente primero
Conseller de Economia y Conocimiento,
Generalitat de Catalunya

Magfco. Sr. Dídac Ramírez Sarrió,
Vicepresidente segundo
Rector de la Universitat de Barcelona

Dr. Josep M^a Piqué Badia,
Vicepresidente tercero
Director General del Hospital Clínic
de Barcelona

Sr. Antoni Castellà Clavé,
Patrono designado
Secretario de Universidades e Investigación,
Departamento de Economía
y Conocimiento, Generalitat de Catalunya

Dr. Gabriel Capellà Munar,
Patrono designado
Responsable de Investigación,
Departamento de Salud, Generalitat
de Catalunya

Sr. Josep M^a Martorell Rodon,
Secretario
Presidente de la Junta de Gobierno
del Consorcio IDIBAPS
Director General de Investigación,
Departamento de Economía
y Conocimiento, Generalitat de Catalunya

Junta de Gobierno

Dr. Gabriel Capellà Munar, Presidente
Responsable de Investigación,
Departamento de Salud, Generalitat
de Catalunya

Sr. Josep M^a Martorell Rodon
Presidente de la Junta de Gobierno
del Consorcio IDIBAPS,
Director General de Investigación,
Departamento de Economía y
Conocimiento, Generalitat de Catalunya

Dra. Montserrat Vendrell Rius
Directora General de BIOCAT

Dr. Jordi Alberch Vié
Vicerrector de Investigación,
Universitat de Barcelona

Dr. Josep Brugada Terradellas
Director Médico, Hospital Clínic
de Barcelona

Dr. Ramon Gomis de Barbarà
Director de Investigación
del Consorcio IDIBAPS



Número de artículos

157

% en el primer cuartil

67%

% en el primer decil

33%

Impacto normalizado 2007-11*

2,09

* Ranking de Instituciones Scimago 2013

Investigadores



Innovación

Patente: Conjugados de nanopartículas lipídicas con heparina

- Inventores: Fernández-Busquets, X., Marques, J., Moles, E.
- Instituciones: IBEC, CRESIB
- Número de referencia: EP13152187.4
- Países prioritarios: Europa
- Fecha de presentación: 22 de enero de 2013

Principales proyectos de investigación

“Estudio multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia de la vacuna candidata contra la malaria causada por *P. falciparum* en niños, RTS,S/AS01E, en contextos de transmisión de malaria en África”

IP: Pedro L. Alonso
 Financiador: PATH/MVI
 Financiación: 9,6 M\$
 Calendario: 2009-2013

SYSMALVAC - “Identificación de correlatos de protección para acelerar ensayos de vacunas: evaluación mediante biología de sistemas de dos modelos de inmunidad inducida de forma experimental frente a la malaria”

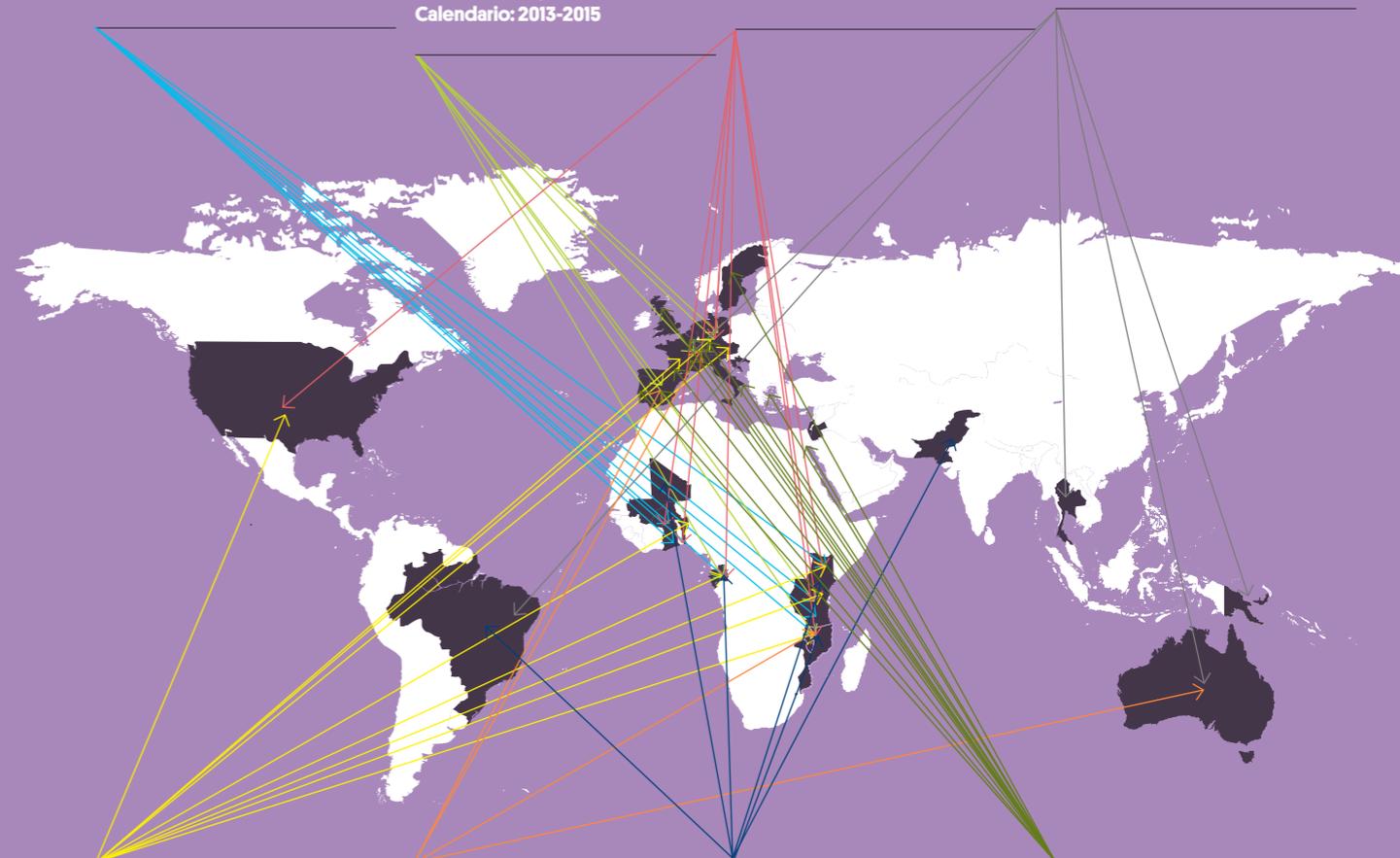
IP y coordinadora: Carlota Dobaño
 Financiador: FP7, Unión Europea
 Financiación: 2,8 M€
 Calendario: 2013-2015

“Comprensión de los mecanismos de protección inmunológica de la vacuna RTS,S a través del análisis integrado de las respuestas inmunes de anticuerpos, linfocitos B y linfocitos T”

IP y coordinadora: Carlota Dobaño
 Financiador: NIH
 Financiación: 3 M\$
 Calendario: 2012-2017

TRANSEPI - “Epidemiología comparada de la transmisión de *P. falciparum* y *P. vivax* en Brasil, Tailandia y Papúa Nueva Guinea”

IP y coordinador: Ivo Mueller
 Financiador: Fundación Bill y Melinda Gates
 Financiación: 3,5 M\$
 Calendario: 2012-2015



MiPPAD - “Evaluación de fármacos antimaláricos alternativos a la sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento preventivo intermitente en el embarazo en el contexto de redes mosquiteras impregnadas con insecticida”

IP y coordinadora: Clara Menéndez
 Financiador: EDCTP, Consorcio de la malaria en el embarazo (MiPc) y Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS)
 Financiación: 6,6 M€
 Calendario: 2008-2013

GAMA - “Desarrollo de nuevos biomarcadores gastrointestinales para determinar la incidencia del VIH en un entorno del África subsahariana”

IP y coordinadora: Denise Naniche
 Financiador: Fundación Bill y Melinda Gates
 Financiación: 1 M\$
 Calendario: 2012-2016

CaDMIA – “Validación de la Autopsia Mínimamente Invasiva como herramienta para la investigación de las causas de mortalidad en países en desarrollo”

IP y coordinadores: Quique Bassat, Clara Menéndez y Jaume Ordi
 Financiador: Fundación Bill y Melinda Gates
 Financiación: 1,4 M\$
 Calendario: 2013-2015

COMBACTE - “Combatir la Resistencia Bacteriana en Europa”

IP: Jordi Vila
 Financiador: Innovative Medicines Initiative (IMI), Unión Europea
 Financiación: 2,5 M€
 Calendario: 2013-2020

A pesar de ser prevenible y tratable, la malaria es un grave problema de salud en amplias zonas del mundo, sobre todo en el África subsahariana, y en dos grupos de población particularmente vulnerables: niños y mujeres embarazadas. Gracias al incremento de recursos y a las nuevas herramientas disponibles, la última década ha sido testigo de avances espectaculares contra la enfermedad. Aun así, la evidencia muestra que cuando los esfuerzos se relajan, la situación vuelve a empeorar. Por ello, la única solución sostenible a largo plazo es la eliminación completa de la enfermedad.

En nuestro centro, la Iniciativa para la Eliminación de la Malaria recoge y da cohesión a todos los esfuerzos que se centran en la eliminación de esta enfermedad parasitaria.

Principales líneas de investigación

- Desarrollo de nuevas tecnologías para mejorar la investigación de la malaria
- Biología del parásito
- Fisiopatología
- Inmunología de la malaria
- Diagnóstico
- Evaluación de las herramientas terapéuticas y de prevención
- Epidemiología y presentación clínica de *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*
- Biología y control del vector
- Nuevos enfoques y estrategias para la eliminación de la malaria

Principales resultados en 2013

● Evaluamos el rendimiento de seis kits comerciales de multiplex para la cuantificación de la respuesta inmune de citocinas y quimiocinas en sobrenadantes de cultivos celulares estimulados con *P. falciparum*, demostrando que los kits basados en Luminex® con microesferas magnéticas ofrecen los mejores resultados (Moncunill *et al*, PLoS One, 2013 a).

● Demostramos que la heparina se une con una alta especificidad a los glóbulos rojos infectados por *P. falciparum* en comparación a los glóbulos rojos no infectados. Este resultado abre la posibilidad de diseñar nanoterapias basadas en la heparina para la administración dirigida de fármacos antimaláricos (Valle-Delgado *et al*, Nanoscale, 2013).

● Presentamos la primera evidencia de la presencia de azúcares nucleótidos en las fases sanguíneas de *P. falciparum* y describimos las rutas metabólicas activas implicadas en su biosíntesis. Además, realizamos la caracterización de la ruta *de novo* de a GDP-Fucosa, un metabolito que podría intervenir en la biosíntesis de nuevos glicanos fucosilados todavía no descritos en el parásito de la malaria (Sanz *et al*, J Biol Chem, 2013).

● Demostramos que los parásitos de la malaria pueden volverse resistentes a compuestos tóxicos tales como los fármacos mediante cambios epigenéticos en la expresión de los genes necesarios para la formación de canales de solutos (Mira-Martinez *et al*, Cell Microbiol, 2013).

● Demostramos que la producción de anticuerpos contra *P. falciparum* en mujeres embarazadas se ve afectada por variables que influyen en el riesgo de exposición al parásito tales como la paridad, la estación del año y el barrio. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) altera dichas aso-



ciaciones entre la exposición al parásito y la producción de anticuerpos, probablemente a través del impacto que tiene este virus sobre el mantenimiento del nivel de anticuerpos IgG (Mayor *et al*, JID, 2013).

● Estudiamos la expresión de variantes específicas del gen VAR2CSA en parásitos de *P. falciparum* que pueden alcanzar una elevada parasitemia en la placenta y eventualmente pueden aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo. Los motivos que describimos en el estudio pueden ser relevantes para entender los mecanismos moleculares que intervienen en el secuestro de los parásitos en los tejidos del huésped, además de contribuir al desarrollo de nuevas herramientas de prevención contra la malaria placentaria (Rovira-Vallbona *et al*, PLoS One, 2013).

● Evaluamos distintos compuestos anti-maláricos en dos estudios. Determinamos que la combinación de Arteméter y Lume-

fantrina (AL) es una opción provisional aceptable para niños de corta edad en zonas endémicas de ambos parásitos (*P. falciparum* y *P. vivax*), donde *P. vivax* es resistente a la cloroquina. AL produce una rápida respuesta clínica en la malaria causada tanto por *P. falciparum* como por *P. vivax*. Sin embargo, se asocia a una elevada tasa de episodios clínicos recurrentes causados por *P. vivax*, por lo que sería conveniente complementarlo con un ciclo de primaquina (Senn *et al*, CID, 2013). Además, los análisis de diferentes programas de dosificación de la combinación de dihidroartemisinina y piperaquina demostraron su excelente eficacia en una gran variedad de entornos de transmisión de la enfermedad. Asociamos el fracaso terapéutico a una dosis inferior de piperaquina, especialmente en niños de corta edad, sugiriendo que existe potencial para la optimización de la dosis administrada (WorldWide Antimalarial Resistance Network DP Study Group, PLoS Med, 2013).

Iniciativa para la Eliminación de la Malaria

● Presentamos los avances en el desarrollo de un sistema de cultivo *in vitro* para *P. vivax* (Fernandez-Becerra *et al*, Mem Inst Oswaldo Cruz, 2013; Martín-Jaular *et al*, Malar J, 2013).

● Empleamos un nuevo enfoque computacional para redefinir la superfamilia subtelomérica *vir* de *P. vivax*. Esta metodología, los recursos y una nueva clasificación de los genes *vir* contribuirá a una nueva caracterización estructural de esta familia multigénica y de otras familias multigénicas de parásitos de la malaria (Lopez *et al*, BMC Genomics, 2013).

● En un estudio cuyo objetivo era la descripción de los fenotipos citoadherentes clínicamente relevantes de *P. vivax*, demostramos que la formación de rosetas era un fenotipo citoadherente común en las infecciones por *P. vivax* asociado con un aumento del riesgo de padecer anemia. No observamos fenotipos citoadherentes específicos asociados con el embarazo, aunque un haplotipo de *P. vivax* fue hallado con más frecuencia en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas, sugiriendo que otros fenotipos del parásito todavía desconocidos pueden aumentar la propagación de ciertos clones de *P. vivax* en mujeres embarazadas (Marín-Menéndez *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013).

● En zonas donde *P. vivax* y *P. falciparum* son ambos endémicos, parece que la inmunidad a *P. vivax* se adquiere más rápidamente. Demostramos que el elevado número de clones de *P. vivax* que infecta a niños de corta edad puede contribuir considerablemente a la rápida adquisición de inmunidad a la malaria clínica causada por *P. vivax* (Koepfli *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013). Además, en una cohorte de niños de entre 1 y 3 años en Papúa Nueva Guinea, demostramos que la presencia de anticuerpos contra

las proteínas de superficie del merozoito 3a. Bloque II y 9 N-terminal está asociada con la protección contra la malaria clínica causada por *P. vivax*. Por ello, se debe seguir investigando estas proteínas con el fin de evaluar su potencial como antígenos de la vacuna contra la malaria causada por *P. vivax* (Stanisic *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013).

- Las respuestas inmunes a las infecciones por *Plasmodium* dependientes de la edad y la exposición a la malaria pueden ser fundamentales para comprender el papel que desempeñan estos factores en la adquisición y mantenimiento de la inmunidad a la malaria adquirida de forma natural. Evaluamos las respuestas inmunes (niveles de citocinas, quimiocinas y anticuerpos IgG frente a las proteínas del parásito presentes en la fase sanguínea) mediante citometría de flujo y Luminex en plasma de niños y adultos de Mozambique, viajeros de Europa e inmigrantes que han estado expuestos a la malaria anteriormente y que actualmente viven en España. Los datos globales indican que la edad no juega un papel principal en las respuestas inmunes a un primer episodio de malaria. Los inmigrantes mostraron un perfil de anticuerpos y de citocina/quimiocina diferente comparado con los adultos inmunizados y con los adultos no expuestos a la infección. Al finalizar la exposición a la malaria, las respuestas de los anticuerpos IgG a antígenos específicos de la malaria se mantuvieron en gran medida, aunque el mantenimiento y la magnitud de la memoria de la respuesta inmune dependió de la naturaleza del antígeno. Sin embargo, parece que el control de las respuestas proinflamatorias y la tolerancia a *P. falciparum* se redujeron (Moncunill *et al*, PLoS One, 2013 b,c,d).

- Establecimos la influencia de la temperatura sobre la eficacia y la toxicidad de los insecticidas químicos, facilitando así información que influye en el impacto de las herramientas de control del vector. Especialmente, mostramos la influencia que tienen las variaciones de temperatura a lo largo del día, que dio como resultado

nuevas recomendaciones relativas a las pruebas analíticas con el propósito de obtener nuevas herramientas que incluyan un rango de análisis más amplio y que permitan su uso en cualquier entorno (Glunt *et al*, PLoS Pathog, 2013). También estudiamos las fluctuaciones diarias de temperatura del hábitat en relación a lo que se conoce como “fitness” de los vectores, y demostramos que una temperatura media fresca aumenta de forma significativa el desarrollo y la supervivencia de las larvas, mientras que las temperaturas cálidas reducen estos procesos. Estos resultados son esenciales para comprender los límites de distribución de los vectores y su respuesta al cambio climático (Paaijmans, Global Change Biology, 2013).

- Investigamos la epidemiología de la malaria en la isla de Lihir, en Papúa Nueva Guinea. Los resultados mostraron una considerable reducción de las tasas de incidencia y prevalencia de *P. falciparum* y *P. vivax* en los pueblos contiguos a una zona minera donde se había establecido una estrategia integral de control de la malaria, en comparación con los alrededores de la isla, en los que los niveles de parasitemia seguían siendo elevados. Las reducciones observadas confirmaron el impacto positivo de las intervenciones contra la malaria en los patrones de transmisión de la enfermedad (Mitjà *et al*, Malaria Journal, 2013).

- Estimamos la carga económica de la malaria en niños menores de cinco años en tres países del África subsahariana, considerando tanto los costes directos como los indirectos. Los resultados de este estudio pueden servir de ayuda a aquellos que toman las decisiones políticas a la hora de diseñar e implementar futuras intervenciones de control de la malaria, pueden orientar en la adopción de nuevas medidas profilácticas y mejorar las estrategias actuales para el control de la malaria (Sicuri *et al*, Malaria Journal, 2013).

- La reflexión estratégica sobre los desafíos y perspectivas que son cruciales para el control y la eliminación de la malaria ha puesto de relieve los riesgos que representan la resistencia a los insecticidas y a los fármacos, la debilidad de los sistemas sanitarios y la disminución de la financiación, mientras que ha hecho hincapié en la importancia de continuar con la investigación y el desarrollo con el fin de mejorar el control de la malaria y avanzar hacia su eliminación, además de destacar la necesidad de abordar tanto *P. falciparum* como *P. vivax* en cualquier campaña de eliminación (Alonso y Tanner, Nat Med, 2013).

Debido a su potencial de transmisión y a los problemas de salud crónicos que provoca, la enfermedad de Chagas posee una clara implicación sobre la salud de los inmigrantes latinoamericanos que residen en España, con el consiguiente impacto sobre el sistema sanitario español. Desde el año 2002, investigamos en esta patología importada desde España, un país no endémico, y en el año 2008 iniciamos una estrategia de intervención en Bolivia, el país endémico más afectado por esta enfermedad olvidada.



Principales líneas de investigación

- Epidemiología de la enfermedad de Chagas en zonas no endémicas
- Biomarcadores de eficacia terapéutica en pacientes que reciben tratamiento y de detección precoz de daño cardíaco en pacientes con Chagas
- Ensayos clínicos de nuevos fármacos para el tratamiento parasitológico del Chagas
- Estudios sobre la farmacocinética de benznidazol

Principales resultados en 2013

- Los movimientos migratorios han llevado la enfermedad de Chagas a zonas donde antes era desconocida. Los factores económicos, sociales y culturales desempeñan un papel importante en su presencia y perpetuación. Hemos realizado una revisión sistemática con el objetivo de ofrecer una visión integral de la investigación cualitativa acerca de la enfermedad de Chagas, tanto en países endémicos como en países no endémicos. Debido a que la mayoría de las intervenciones no abordan los aspectos clínicos, ambientales, sociales y culturales de una forma conjunta, un enfoque claramente multidimensional que incorpore las experiencias de las personas afectadas es una herramienta potencial para el desarrollo de programas que funcionen a largo plazo (Ventura-García *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013).

- Tras el trabajo realizado en biomarcadores, evaluamos una prueba de detección ELISA basada en un antígeno de glicoproteínas tipo mucina del parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Esta técnica permite realizar una detección serológica de anticuerpos líticos contra el parásito y demostró ser un método muy sensible y específico. Por ello, se puede utilizar este análisis para detectar una infección activa de *T. cruzi* y para monitorizar el tratamiento tripanosomicida (Izquierdo *et al*, MemInstOswaldo Cruz, 2013).

- La inmunosupresión, que ha adquirido una mayor relevancia clínica en los últimos años, altera el curso natural de la infección por *T. cruzi* en la mayoría de los pacientes con Chagas. La parasitemia es la característica que mejor define la reactivación. Hemos analizado la relación existente entre la enfermedad de Chagas y las condiciones inmunosupresoras, y hemos proporcionado recomendaciones para el manejo de estos pacientes basadas en nuestra experiencia y en los datos encontrados en la literatura (Pinazo *et al*, PLoSNegl Trop Dis, 2013).

Salud materna, infantil y reproductiva

- Los biomarcadores que confirman la curación de la enfermedad resultan esenciales para evaluar la eficacia de los fármacos antiparasitarios en los ensayos clínicos. La falta de un método fiable para evaluar la curación de la enfermedad de Chagas es motivo de gran preocupación. Se han propuesto varios biomarcadores potenciales para la detección de cardiopatía temprana o enfermedad gastrointestinal. La validación de estas herramientas clínicas es fundamental para identificar los pacientes de alto riesgo que requieren una monitorización intensiva y un tratamiento precoz. Hemos realizado una revisión sistemática de los posibles biomarcadores útiles como un repaso de la materia y con el fin de ayudar a los investigadores a escoger futuras líneas de investigación (Requena-Mendez *et al*, Expert Rev Anti Infect Ther, 2013).

- Existe una información limitada sobre la farmacocinética del benznidazol. Los datos de nuestro estudio muestran que un régimen de dosis de benznidazol de 5 mg/kg/día da como resultado unas concentraciones séricas medias que se encuentran en el límite superior del rango tripanocida (de 3 a 6 µg/ml), lo cual indica que esta dosis es adecuada para obtener concentraciones terapéuticas del fármaco. Además, las concentraciones séricas medias se encuentran por debajo de las concentraciones tóxicas. La aparición de efectos adversos no estuvo relacionada con las concentraciones séricas del fármaco en esta cohorte de pacientes (Pinazo *et al*, Antimicrob Agents Chemother, 2013).

- Conjuntamente con la Plataforma de Atención Integral a los Pacientes con Enfermedad de Chagas y la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi), hemos llevado a cabo un ensayo clínico de fase II del fármaco experimental E1224 candidato de tratamiento de la enfermedad de Chagas. El nuevo fármaco demostró ser seguro y eficaz en la eliminación del parásito que causa la enfermedad de Chagas pero su eficacia sostenida a lo largo del tiempo fue baja (30%) comparada con el tratamiento actual de benznidazol (80%).



Cada año, alrededor de 287.000 mujeres mueren por complicaciones derivadas del embarazo o el parto y más de ocho millones de niños no viven para cumplir los cinco años de edad. Casi todas estas muertes son prevenibles y muchas podrían evitarse haciendo un uso apropiado de la tecnología basada en evidencias, de las herramientas de prevención y tratamiento o adoptando medidas coste-efectivas. En la última década, hemos contribuido a la salud materna e infantil a través de la investigación de campo. Nuestro objetivo es crear herramientas que permitan aplicar el conocimiento generado por la investigación de forma más eficaz en contextos de recursos medios y bajos.

Principales líneas de investigación

- Malaria en el embarazo
- Investigación operativa sobre la aceptabilidad y viabilidad de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en niñas preadolescentes africanas
- Estudios de farmacovigilancia de antirretrovirales y antimaláricos en mujeres embarazadas
- Etiología y factores de riesgo de padecer anemia en niños
- Causas de muerte en países de renta baja



Principales resultados en 2013

- En un estudio cuyo objetivo era la descripción de los fenotipos citoadherentes clínicamente relevantes de *P. vivax*, demostramos que la formación de rosetas era un fenotipo citoadherente común en las infecciones por *P. vivax* asociado con un aumento del riesgo de padecer anemia. No se observaron fenotipos citoadherentes específicos asociados con el embarazo, aunque un haplotipo de *P. vivax* fue hallado con más frecuencia en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas, sugiriendo que otros fenotipos del parásito todavía desconocidos pueden aumentar la propagación de ciertos clones de *P. vivax* en mujeres embarazadas (Marín-Menéndez *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013).

- Demostramos que la producción de anticuerpos contra *P. falciparum* en mujeres embarazadas se ve afectada por variables que influyen en el riesgo de exposición al parásito tales como la paridad, la estación del año y el barrio. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) altera dichas asociaciones entre la exposición al parásito y la producción de anticuerpos, probablemente a través del impacto que tiene este virus sobre el mantenimiento del nivel de anticuerpos IgG (Mayor *et al*, JID, 2013).

- Estudiamos la expresión de variantes específicas del gen VAR2CSA en parásitos de *P. falciparum* que pueden alcanzar una elevada parasitemia en la placenta y eventualmente pueden aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo. Los motivos que describimos en el estudio pueden ser relevantes para entender los mecanismos moleculares que intervienen en el secuestro de los parásitos en los tejidos del huésped, además de contribuir al desarrollo de nuevas herramientas de prevención contra la malaria placentaria (Rovira-Vallbona *et al*, PLoS One, 2013).



- Determinamos las concentraciones de los compuestos de diclorodifeniltricloroetano (DDT) en la sangre del cordón umbilical de 214 niños nacidos entre 2003 y 2006 en Manhica (Mozambique). El principal factor que afectó a la concentración de DDT fue la paridad. Observamos una clara tendencia hacia la reducción de la concentración en la sangre del cordón umbilical en el periodo de estudio. Los niños de mujeres multíparas mostraron concentraciones muy inferiores respecto a aquellos de mujeres primíparas (Manaca *et al*, Environ Sci Pollut Res Int, 2013).

- Las mujeres que presentan ARN del VIH en la leche materna mostraron un patrón diferente en la composición microbiológica, sugiriendo la existencia de fenómenos inmunopatológicos específicos en mujeres infectadas por el VIH. La composición de la microbiota tanto en la leche materna como en las heces varió durante el periodo de lactancia. Estos resultados generaron conocimiento sobre las interacciones entre las bacterias comensales y la infección causada por el VIH en la leche materna y el papel que desempeñan dichas bacterias en la protección de la mucosa frente a infecciones en niños lactantes (Gonzalez *et al*, PLoS One, 2013).

- La desnutrición grave entre los niños admitidos en un hospital mozambiqueño fue común aunque pasó inadvertida con frecuencia, aún encontrándose asociada a un alto riesgo de muerte. Se necesita urgentemente adoptar medidas con el fin de mejorar su reconocimiento por parte de los médicos responsables de la primera evaluación de los pacientes en la consulta externa para mejorar su probabilidad de supervivencia (Nhampossa *et al*, Public Health Nutr, 2013).

- En un estudio prospectivo de la autopsia realizada en mujeres embarazadas que murieron de forma consecutiva en un hospital terciario en Maputo (Mozambique) entre octubre de 2002 y diciembre de 2006, llevamos a cabo un amplio muestreo de todas las vísceras principales. Los resultados mostraron que el secuestro masivo de PfiE en las vísceras con una participación significativa del sistema nervioso central era poco frecuente aunque se trataba claramente de una causa directa de la mortalidad materna en zonas endémicas de África (Castillo *et al*, Clin Microbiol Infect, 2013).

Infecciones víricas y bacterianas

Las infecciones víricas y bacterianas contribuyen de forma notable a la carga global de enfermedad, especialmente en niños menores de cinco años en los países de renta baja. Un ámbito especialmente relevante es la resistencia a los antibióticos, que representa un grave problema: amenaza nuestra capacidad de tratar enfermedades infecciosas, aumenta los costes sanitarios y pone en peligro los avances logrados en salud global en las últimas décadas. Por ello, hemos decidido usar nuestra experiencia y conocimiento en esta área para contribuir, a través de la Iniciativa de Resistencias a Antibióticos, a los esfuerzos globales que luchan contra las llamadas superbacterias y las múltiples causas de la resistencia antimicrobiana.

Principales líneas de investigación

- Diseño de nuevas herramientas rápidas para diagnosticar enfermedades infecciosas
- Bases moleculares de la resistencia antimicrobiana
- Relación entre la virulencia y la resistencia antimicrobiana
- Descubrimiento y evaluación de nuevos fármacos antibacterianos
- Vigilancia, filogenia e impacto clínico del virus de la gripe y virus emergentes
- Búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y el pronóstico de las infecciones víricas y bacterianas
- Patogenia y resistencia antimicrobiana de los microorganismos causantes de la sepsis neonatal
- Tratamiento del pian en Papúa Nueva Guinea

Principales resultados en 2013

- Como parte de un estudio multicéntrico en cuatro centros en África y tres en Asia, reclutamos 9.439 niños con diarrea de moderada a grave que estaban siendo atendidos en los centros de salud y de uno a tres niños control por cada caso sindiarrea (13.129), reclutados al azar en la comunidad. Mediante el análisis de las fracciones atribuibles poblacionales ajustadas, la mayoría de los casos atribuibles a diarrea de moderada a grave fueron debidos a cuatro patógenos: *rotavirus*, *Cryptosporidium*, *Escherichia coli* enterotoxigénica productora de una toxina termoestable (ECET-TE, con o sin coexpresión de enterotoxina termolábil (TL)) y *Shigella* (Kotloff *et al* Lancet, 2013).

- En el distrito rural de Manhica, en el sur de Mozambique, la diarrea es una de las principales causas de mortalidad en niños menores de cinco años. Estudiamos la utilización de los servicios de atención sanitaria para tratar la gastroenteritis y encontramos que la diarrea con fiebre y sin síntomas de deshidratación, y tener una televisión en casa estaba relacionado de manera independiente con una disminución en la utilización de los centros de salud. En otro estudio encontramos que la utilización de los servicios de atención sanitaria estaba asociada de manera significativa con la diarrea que presentaba fiebre y vómitos. El establecimiento de una monitorización continua permite explicar los cambios en la utilización de estos servicios debidos a la estacionalidad o a eventos seculares (Nhampossa, Am J Trop Med Hy, 2013).

- En la caracterización de *Escherichia coli* enterotoxigénicas, la toxina más frecuentemente encontrada fue STh y los factores de colonización (FC) más frecuentes fueron CS21, CS6 y CS3 (Rivera *et al*, J Clin Microbiol, 2013).



- Evaluamos si la hospitalización debida a infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) asociadas al rinovirus (RV) durante la infancia está relacionada con un aumento del riesgo de sibilancias. Se ha sugerido un aumento del riesgo de sibilancias a corto plazo tras un episodio inicial de IVRI con RV (O'Callaghan-Gordo *et al*, PLoS one, 2013).

- Analizamos la carga viral (CV) del metapneumovirus humano y del bocavirus humano en niños menores de 12 meses admitidos por bronquiolitis. La CV estaba relacionada en ambos virus con la duración de la estancia hospitalaria, la CV del metapneumovirus humano estaba relacionada con la duración del tratamiento con oxígeno y la CV del bocavirus humano estaba inversamente relacionada con los días de esfuerzo respiratorio antes de la admisión hospitalaria (Ricart *et al*, Pediatr Infect Dis, 2013).

- La vacuna conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ha reducido de forma espectacular la enfermedad invasiva causada por Hib en todo el mundo. Sin embargo, se dispone de datos limitados sobre la protección contra la neumonía y en niños con VIH. Evaluamos el impacto de la introducción de la vacuna conjugada contra el Hib

en el año 2009 en una zona rural de Mozambique con alta prevalencia del VIH. Observamos reducciones considerables de la enfermedad invasiva y de la neumonía tras la introducción de la vacuna conjugada contra el Hib en esa zona. También vimos la necesidad de llevar a cabo una vigilancia continua con el fin de monitorizar los efectos a largo plazo de la vacuna conjugada contra el Hib, especialmente en niños con VIH (Sigauque *et al*, J Pediatr, 2013).

- En el año 2012 demostramos que una dosis oral de azitromicina era tan eficaz como la penicilina intramuscular en el tratamiento de la enfermedad de pian y la OMS lanzó una nueva iniciativa para erradicar esta enfermedad en el año 2020. (Mitjà *et al*, Lancet, 2013).

Iniciativa de Resistencias a Antibióticos

- La resistencia a múltiples fármacos representa un problema a la hora de tratar la tuberculosis. Por ello, existe la necesidad urgente de elaborar nuevas pautas de tratamiento que incluyan los fármacos actualmente disponibles. Entre las diferentes combinaciones que evaluamos, levofloxacino, amikacina y etambutol resultaron ser los antibióticos más potentes contra *M. tuberculosis* que se multiplica en el interior de los macrófagos (Rey Jurado *et al*, Int J Antimicrob Agents, 2013).

- Encontramos un elevado nivel de resistencia a la ampicilina y al cotrimoxazol en *E. coli* diarreogénica causante de diarrea en niños menores de cinco años en Lima (Perú). Además, también demostramos que existe una tendencia a hacer un uso excesivo de los antibióticos para los diagnósticos de faringitis, broncoespasmo y resfriado común (Ecker *et al*, Pediatric, 2013; Rev Peru Med Exp Salud Public, 2013).

- De 362 aislados de *Salmonella* enterica de serotipos no Typhimurium aislados de Terres de l'Ebre (España), un 16,5% mostraron multiresistencia (MR). En total, 35 aislados pertenecientes a 15 serotipos distintos (9% de todos los aislados y 54% de los aislados MR) eran portadores de integrones de clase 1. Al investigar la resistencia antimicrobiana de *Shigella sp.*, responsable de la diarrea del viajero, observamos un aumento en la resistencia a la tetraciclina y al ácido nalidíxico (Pérez-Moreno *et al*, Int J Med Microbiol, 2013; Pons *et al*, Travel Med Infect Dis, 2013).

- Se ha sugerido que las bombas de expulsión son el principal mecanismo de resistencia a rifaximina en aislados de *E. coli* y también que desempeñan un papel en los niveles basales y el desarrollo de la resistencia a la azitromicina en *S. boydii*. La combinación de antibióticos y los inhibidores de las bombas de expulsión parece ser una buena opción para



reducir la frecuencia de la mutación en los aislados clínicos de *E.coli* y *Shigella sp.* (Gomes *et al*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 2013; Microb Drug Resist, 2013; Int J Antimicrob Agents, 2013).

- La prevalencia de aislados clínicos de resistentes a carbapenémicos pertenecientes al clon europeo tipo II están aumentando en todo el mundo, principalmente asociado con la producción de OXA-23. Presentamos la primera descripción de dicho clon en España y un brote causado por *Acinetobacter baumannii* productor de la carbapenemasa OXA-23 (Mosqueda *et al*, Antimicrob Agents Chemother, 2013; Espinal *et al*, Antimicrob Agents Chemother, 2013).

- Comparamos la actividad *in vitro* de la ozenoxacina, una nueva quinolona tópica no fluorada, con las actividades de otras quinolonas frente a bacterias Gram-positivas bien caracterizadas susceptibles y resistentes a las quinolonas. La ozenoxacina resultó ser de tres a 321 veces más activa que las otras quinolonas. Por ello, la ozenoxacina podría convertirse en la mejor quinolona no fluorada para el tratamiento tópico de un amplio rango de infecciones dermatológicas (Lopez *et al*, Antimicrob Agents Chemother, 2013).



VIH/sida

Se han logrado importantes avances contra la epidemia mundial del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los últimos años que incluyen descensos históricos en el número de muertes relacionadas con el sida y de nuevas infecciones por el VIH, y una rápida extensión de los programas de tratamiento. No obstante, cada año se producen más de dos millones de nuevas infecciones, la cobertura de los antirretrovirales todavía está rezagada en algunas regiones y siguen existiendo importantes desigualdades, particularmente para los hombres, las mujeres embarazadas, los adolescentes y las poblaciones clave. Nuestra investigación en este campo se centra en el África subsahariana y principalmente en mujeres y niños, los dos grupos más afectados por la epidemia.



Principales líneas de investigación

- VIH y salud materna e infantil
- Patogénesis de la infección temprana y aguda por el VIH
- Estudios epidemiológicos en la comunidad con el fin de informar futuras intervenciones de prevención contra el VIH
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)
- Respuesta a la vacunación en pacientes infectados por el VIH
- Modalidades diagnósticas para el VIH

Principales resultados en 2013

- Encontramos que la incidencia y la mortalidad del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado al sarcoma de Kaposi (SK-SIRI) eran superiores en el África subsahariana que en el Reino Unido. Esto se debe en gran parte a que el sarcoma de Kaposi se detecta cuando está en fases más avanzadas en África y al hecho de tener una menor disponibilidad de tratamientos de quimioterapia en este continente. Los resultados sugieren la necesidad de seguir aumentando progresivamente el uso de antirretrovirales y adelantar el inicio del tratamiento con estos fármacos, mejorar la formación de los médicos y de los pacientes para fomentar la detección, la derivación y el diagnóstico del sarcoma de Kaposi más precoz y promover una sensibilización al más alto nivel para mejorar el acceso a los mejores tratamientos de quimioterapia con la finalidad de disminuir la mortalidad asociada al SK y al SK-SIRI, que se encuentra a niveles inaceptablemente altos en el continente africano (Letang *et al*, AIDS, 2013).

- Ser seropositivo a VIH se considera un factor de riesgo a las complicaciones en la infección causada por el virus de la hepatitis A. Describimos los factores asociados a la respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis A en pacientes

infectados por el VIH. Los resultados obtenidos subrayaron la importancia de identificar estrategias que optimicen el programa y la eficacia de la vacuna contra la hepatitis A en pacientes infectados por el VIH y destacaron también la necesidad de realizar más estudios sobre los factores individuales que pueden tener un efecto sobre la respuesta a la vacuna, tales como el sexo y la coinfección por el virus de la hepatitis C (Mena *et al*, Vaccine, 2013).

- Realizamos una revisión sistemática de la implementación operativa de los programas de diagnóstico de pruebas y asesoramiento ofrecidos por profesionales sanitarios en el África subsahariana y destacamos que la adopción generalizada de este enfoque ofrece una oportunidad sin precedentes para la identificación de individuos VIH-positivos que ya están en contacto con los servicios de atención sanitaria. Sin embargo, debería venir acompañada de medidas para fortalecer los sistemas de salud y fomentar la normalización del VIH a nivel comunitario. Sin embargo, no se debería subestimar los recursos y los esfuerzos necesarios para llevarla a cabo con éxito (Roura *et al*, AIDS, 2013).



Principales líneas de investigación

- Salud del inmigrante y medicina del viajero
- *Leishmania*
- Evaluación de las campañas de vacunación
- Patología de las lesiones premalignas y neoplasias relacionadas con la infección por el virus del papiloma humano (VPH)

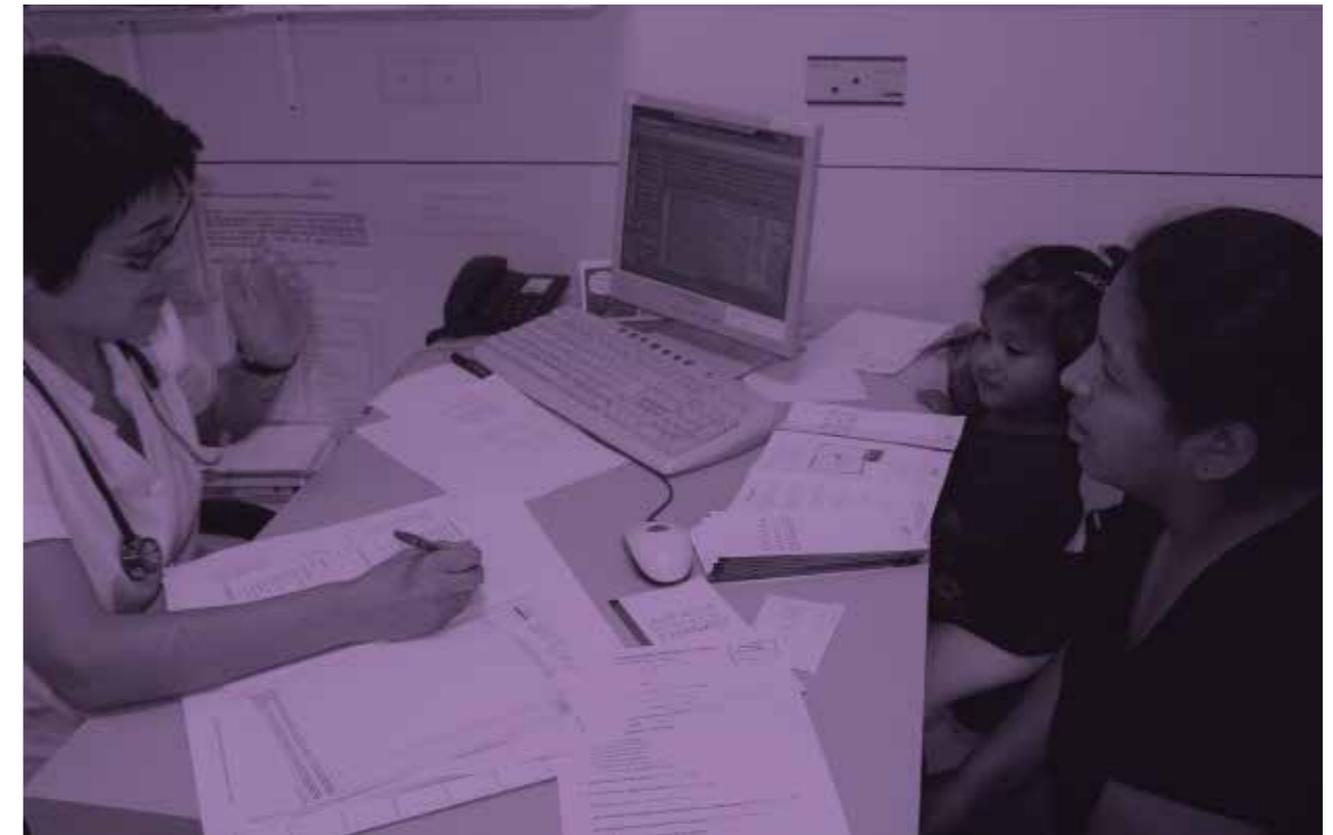
Principales resultados en 2013

- Hicimos una revisión sistemática de la literatura especializada sobre la tuberculosis en poblaciones inmigrantes mostró que el conocimiento y la actitud de los inmigrantes que con respecto a la enfermedad se basan en gran medida en sus experiencias anteriores. Concluimos que además de ampliar las intervenciones actuales y aumentar la monitorización de la incidencia y la prevalencia de la tuberculosis en las poblaciones inmigrantes, resulta crucial comprender las percepciones de los inmigrantes en relación a la enfermedad y los obstáculos concretos que afrontan a la hora de acceder al sistema de atención sanitaria, de buscar un diagnóstico y de seguir un programa de tratamiento (Abarca *et al*, PLoS One, 2013).

- Propusimos una mejora en la gestión y el diagnóstico clínicos para aquellas enfermedades infecciosas que afectan principalmente a los viajeros, tales como la estrongiloidiasis (Requena-Méndez *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013), la giardiasis refractaria (Muñoz *et al*, Travel Med Infect Dis, 2013), la esquistosomiasis (Muñoz *et al*, PLoS Negl Trop Dis, 2013) y las complicaciones neurológicas de la infección causada por el virus del dengue (Carod-Artal *et al*, Lancet Neurol, 2013).

- Describimos el primer caso de encefalitis japonesa en España (Doti *et al*, Eurosurveillance, 2013).

- Los estudios epidemiológicos que realizamos sobre la *leishmaniasis* canina en las islas baleares (Alcover *et al*, Acta Tropica, 2013) y en Lleida (Ballart *et al*, Prev Vet Med, 2013) mostraron un brote aparente de *leishmaniasis* canina en Menorca y la



presencia de un foco autóctono de esta enfermedad en la región del Pallars Sobirà en Lleida (España).

- Evaluamos la campaña de vacunación contra la gripe entre los profesionales sanitarios en un hospital universitario de Barcelona y vimos que el hecho de proporcionarles más información y de aumentar la percepción que tienen del riesgo de contraer la enfermedad parece no conducir necesariamente a una mayor aceptación de la vacuna contra la gripe (Llupia *et al*, Am J Infect Control, 2013). Además, evaluamos el efecto de tres estrategias para promover la vacunación sobre la intención de estudiantes de medicina de vacunarse y el análisis de los factores asociados. Vimos que haber realizado rotaciones clínicas y haberse vacunado previamente contra la gripe son factores asociados de forma independiente con la intención de vacunarse. Las campañas de promoción online parecieron mejorar la intención de vacunarse (Mena *et al*, BMC Med Educ, 2013).

- Revisamos las rutas de la neoplasia intraepitelial vulvar y del carcinoma de células escamosas (Del Pino *et al*, Histopathology, 2013).

- Demostramos que un resultado negativo o una baja carga viral en la prueba de VPH de alto riesgo realizada antes de la conización está asociada con la ausencia de neoplasia intraepitelial cervical en la pieza de exéresis. Además, los pacientes que presentan un resultado negativo o una baja carga viral en dicha prueba tienen un riesgo bajo de recurrencia tras la conización (Rodríguez-Manfredi *et al*, Gynecologic Oncology, 2013).

- En un estudio piloto, evaluamos la capacidad de la prueba de VPH de alto riesgo realizada de forma intraoperatoria, inmediatamente tras la conización, para detectar precozmente el fracaso terapéutico en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical. Dicha prueba ha sido capaz de predecir de forma precisa el fracaso

terapéutico, demostrando una sensibilidad y especificidad idénticas a la de la prueba de VPH realizada a los seis meses, que constituye el método convencionalmente establecido para el seguimiento de estas pacientes. Este nuevo enfoque posibilitaría la identificación temprana de las pacientes en las que el tratamiento ha sido insuficiente y permitiría establecer un seguimiento menos estricto de las pacientes con resultado negativo para el test, las cuales tienen un riesgo de recidiva muy bajo (Torné *et al*, Gynecologic Oncology, 2013a).

- Evaluamos la inyección de un radio-marcador en el miometrio mediante ecografía transvaginal (TUMIR) como un nuevo método para la detección de los ganglios linfáticos centinelas en las pacientes con cáncer de endometrio. Este método demostró ser seguro y viable para detectar los ganglios centinelas en dichas pacientes, presentando una buena tasa de detección y proporcionando información representativa del drenaje linfático en las mujeres con cáncer de endometrio (Torné *et al*, Gynecologic Oncology, 2013b).