

CRESIB  
Memoria  
2009



# CRESIB Memoria 2009



Hospital Clínic - Universitat de Barcelona

CRESIB Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona

• Órganos de Gobierno.....	8
• Introducción.....	10
• Resumen del año.....	12
• Avance del Plan Estratégico 2010-2013.....	14
• Hechos y cifras.....	16
• El CRESIB en los medios.....	18
• Investigación	
1 Malaria.....	26
1.1. Tecnologías para la investigación de la malaria.....	27
- Comparación de dos métodos para cuantificar la densidad de <i>Plasmodium falciparum</i> en sangre periférica humana.....	27
- OptiMalVac: Iniciativa para la optimización de la evaluación de los ensayos de laboratorio con la vacuna contra la malaria.....	28
1.2. Patofisiología de la malaria.....	29
- SEVMAL. Malaria grave en niños de Manhiça; papel de la adherencia de <i>Plasmodium falciparum</i> y las respuestas inmunitarias al parásito.....	29
- PREGMAL: Caracterización del ligando de <i>Plasmodium falciparum</i> implicado en la adhesión a la placenta y su papel en el desarrollo de la inmunidad a la malaria durante el embarazo.....	31
- EPIC: Mecanismos fisiopatológicos implicados en la infección placentaria por malaria y su impacto en el desarrollo fetal.....	33
1.3 Inmunología de la malaria.....	34
- Programa de inmunología de la malaria.....	34
- AgeMal: Exposición a <i>Plasmodium falciparum</i> y desarrollo de inmunidad contra la malaria en niños menores de un año.....	36
- CYTOMAL: Estudio de los marcadores de inmunidad y susceptibilidad a la malaria en individuos expuestos a la infección por <i>Plasmodium falciparum</i> .....	39
- ExtMal039: Estudio de los marcadores inmunológicos de fase sanguínea asexual asociados con protección prolongada en niños vacunados con la RTS,S/AS02A.....	40
- Mal055-Immuno: Estudio de las correlaciones inmunitarias de protección contra la malaria después de la vacunación con RTS,S/AS01E: rama inmunológica de un ensayo integral de fase III doble ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico.....	42
- TIMNET-Immuno: Efecto del tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina en mujeres mozambiqueñas embarazadas sobre la adquisición de inmunidad natural a la malaria en las madres y sus hijos.....	44
1.4. Evaluación de las intervenciones: vacunas y fármacos.....	46
- Marcadores moleculares de la resistencia farmacológica del <i>Plasmodium falciparum</i> en el contexto de los ensayos con el tratamiento preventivo intermitente para la malaria en mujeres embarazadas.....	46
- Evaluación de cuatro tratamientos combinados basados en la artemisinina para tratar la malaria no complicada en niños africanos.....	47
- Mal055: Estudio de fase III, doble ciego (de observador ciego), aleatorizado, controlado y multicéntrico para evaluar, en niños y neonatos, la eficacia del candidato a vacuna RTS,S/AS01E contra la malaria causada por la infección de <i>Plasmodium falciparum</i> en diversos entornos de transmisión de la enfermedad en África.....	48



1.5. De las herramientas a las políticas.....	49
- Carga económica de la malaria en niños de corta edad en los países del África sub-sahariana precursores en la introducción de la vacuna de la malaria.....	49
- Comprender la implementación y recepción de la fumigación intradomiciliaria con insecticidas de efecto residual en Manhiça, (Mozambique).....	51
- malERA: Agenda de Investigación para la Erradicación de la Malaria.....	52
- iVAX: Beca de planificación para un consorcio interdisciplinar de investigación sobre <i>Plasmodium vivax</i> .....	53
1.6. El Consorcio <i>Plasmodium vivax</i> .....	54
- Descripción de la epidemiología de la malaria en Careiro (Amazonas, Brasil).....	56
- Caracterización clínica de la malaria grave por <i>Plasmodium vivax</i> en Bikaner (India) y en Manaos (Brasil).....	57
- Función de las proteínas Vir.....	57
- Descubrimiento de antígenos para encontrar correlaciones de protección clínica e inmunidad naturalmente adquirida en estudios longitudinales prospectivos.....	60
- Papel del bazo en la expresión de los genes de <i>Plasmodium vivax</i> .....	61
- Estudios funcionales y estructurales del bazo en modelos experimentales de ratones Balb/c con <i>Plasmodium yoelii</i> .....	63
1.7. El Consorcio IPTi.....	65
- IPTi Immuno: Impacto del tratamiento preventivo intermitente en el desarrollo de la inmunidad naturalmente adquirida en niños mozambiqueños.....	66
- IPTi Acceptability: Aceptabilidad del tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi) para el control de la malaria y la anemia.....	68
- Grupo de trabajo del coste-efectividad del IPTi (IPTi Cost-Effectiveness Working Group, CEWG).....	70
1.8. MiPc: Consorcio de malaria en embarazo.....	72
- MiPPAD: Evaluación de fármacos antimaláricos alternativos a la sulfadoxina-pirimetamina (SP) para el tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo (IPTp) en el contexto del uso de redes mosquiteras tratadas con insecticida.....	73
- ImmunoMiPPAD: Papel de la inmunidad materna en la evolución clínica de la malaria en el embarazo.....	75
- Evaluación económica de los fármacos alternativos preventivos de la malaria en el embarazo (Eco_MiPPAD).....	76
- PregVax: Infección por <i>Plasmodium vivax</i> durante el embarazo.....	77
- MiPAnthro: Consorcio de malaria en el embarazo. Impacto en la salud pública. Componente antropológico.....	78
<b>2. Enfermedades importadas.....</b>	<b>82</b>
- Plataforma para la atención integral de pacientes con enfermedad de Chagas en Cochabamba (Bolivia) y Barcelona.....	83
- Caracterización y evaluación del estado protrombótico en la enfermedad de Chagas como marcador predictivo de recuperación después del tratamiento con benznidazol.....	85
- DIGESCHA: Caracterización de los pacientes con enfermedad de Chagas e implicación gastrointestinal en una zona endémica (Cochabamba, Bolivia) y en una zona no endémica (Barcelona, España).....	86
<b>3 VIH/SIDA.....</b>	<b>90</b>
- ENIC: Evaluación de los parámetros inmunológicos y de los indicadores de salud durante el primer año de vida en niños seronegativos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) nacidos de madres seropositivas para el VIH en Manhiça (Mozambique).....	91

- RITA: Evaluación de la reconstitución inmunológica después de haber iniciado el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en Manhiça (Mozambique).....	92
- Afrevacc: Red afro-europea para el desarrollo de la vacuna del VIH.....	93
- GEMES: Grupo español del estudio multicéntrico de seroconvertidores. Estudio del periodo de incubación del SIDA y de la supervivencia a partir de la seroconversión al VIH en cohortes de seroconvertidores.....	95
- MDP: Componente social del programa de desarrollo de microbicidas.....	96
<b>4. Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas.....</b>	<b>100</b>
- IBI: Vigilancia de las infecciones bacterianas invasivas en los ingresos pediátricos en Manhiça, en el Mozambique rural.....	101
- Epidemiología molecular de la enfermedad meningocócica a lo largo de un periodo de once años en Manhiça.....	102
- Etiología, epidemiología y presentación clínica de las infecciones respiratorias agudas en niños mozambiqueños menores de 5 años.....	104
- Explorando el uso de biomarcadores para el diagnóstico de infecciones comunes en África.....	106
- Overlap: Estudio de vigilancia para determinar el diagnóstico real y la etiología de los casos con sospecha clínica de neumonía en niños ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça (Mozambique).....	107
- Medición de la efectividad de introducir la vacuna conjugada contra el Hib en el programa rutinario de inmunización de Mozambique.....	108
<b>5. Enfermedades diarreicas.....</b>	<b>112</b>
- Relevancia y caracterización epidemiológico-molecular de <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa como causa de diarrea en niños menores de 5 años.....	113
- GEMS: Enfermedades diarreicas en recién nacidos y niños en países en vías de desarrollo.....	114
- Mejora de las infraestructuras en la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) para emprender estudios exhaustivos sobre enfermedades diarreicas.....	115
- Gastroenteritis comunitaria y nosocomial por rotavirus en Cataluña, España. Análisis de la carga de la enfermedad (período 2003-2008).....	116
<b>6. Otros proyectos de investigación.....</b>	<b>119</b>
- MorMat. Mortalidad materna en el África sub-sahariana: contribución de la infección por VIH y la malaria.....	120
- Etiología de la anemia en niños en una zona rural de Mozambique endémica de malaria.....	121
- EPSIMA: Cuantificación de la exposición prenatal y postnatal a insecticidas y sus efectos sobre la salud del niño en una zona rural del sur de Mozambique.....	122
- Evaluación de la persistencia del virus de la vacuna de la fiebre amarilla en orina.....	124

- Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla en viajeros con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana.....	124
- Estudio sobre la utilización de los servicios y evaluación económica de la gripe A (H1N1) 2009.....	125
- PRISMA: Reflejo de la positiva diversidad europea en las prioridades para la investigación y la medición en los cuidados paliativos.....	127
<b>7 Integración de nuevos equipos de investigación.....</b>	<b>129</b>
<b>8 Servicios de apoyo a la investigación.....</b>	<b>135</b>
- Unidad de Bioestadística.....	136
- Gestión de laboratorio.....	137
- Oficina de Cooperación Internacional.....	137
• <b>Educación y formación.....</b>	<b>138</b>
• <b>Cooperación internacional.....</b>	<b>144</b>
• <b>Publicaciones.....</b>	<b>146</b>
• <b>Personal.....</b>	<b>154</b>
• <b>Financiadores.....</b>	<b>160</b>

## 1. PATRONATO

### Presidenta

**Marina Geli Fàbrega**  
Consejera de Salud  
Departamento de Salud  
Generalitat de Catalunya

### Vicepresidente primero

**Josep Huguet Biosca**  
Consejero de Innovación,  
Universidades y Empresa  
Departamento de Innovación,  
Universidades y Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Vicepresidente segundo

**Dídac Ramírez Sarrió**  
Rector  
Universitat de Barcelona

### Vicepresidente tercero

**Raimon Belenes Juárez**  
Director general  
Hospital Clínic de Barcelona

**Ramon Moreno Amich**  
Presidente de la Junta de Gobierno  
IDIBAPS  
Director General de Investigación  
Departamento de Innovación,  
Universidades y Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Miembros designados:

**Antoni Plasència Taradach**  
Director general de Salud Pública  
Departamento de Salud  
Generalitat de Catalunya

**Bianca Palmada Fèlez**  
Comisionada de Universidades e  
Investigación  
Departamento de Innovación,  
Universidades y Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Miembros asociados:

**Pere Mir Puig**  
Presidente  
Fundación CELLEX

## 2. COMITÉ EJECUTIVO

### Presidente

**Antoni Plasència Taradach**  
Director general de Salud Pública  
Departamento de Salud  
Generalitat de Catalunya

**Ramon Moreno Amich**  
Presidente de la Junta de Gobierno  
IDIBAPS  
Director General de Investigación  
Departamento de Innovación,  
Universidades y Empresa  
Generalitat de Catalunya

**Josep Maria Piqué Badia**  
Director Médico  
Hospital Clínic de Barcelona

**Ramon Gomis de Barbarà**  
Director de Investigación  
IDIBAPS  
Hospital Clínic de Barcelona

**Jordi Alberch Vié**  
Vicerrector de Investigación  
Universitat de Barcelona

**Miquel Gómez Clarès**  
Secretario de Estrategia y Coordinación  
Departamento de Salud  
Generalitat de Catalunya

**Jordi Segarra Pijuán**  
Fundación CELLEX

### Secretaria

**Gemma Capdevila Ponce**  
Abogada de la Generalitat  
Departamento de Salud  
Generalitat de Catalunya





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

**Dr. José Alcamí**

Jefe de la Unidad de Inmunopatología del SIDA  
Centro Nacional de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Madrid (España)

**Dr. Manuel Corachán**

Ex-jefe 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)

**Dr. Maria C. Freire**

Presidenta  
Lasker Foundation  
Nueva York (Estados Unidos)

**Dr. Federico Gómez de las Heras**

Director  
Diseases of the Developing World Drug Discovery  
GlaxoSmithKline  
Madrid (España)

**Dra. Marie-Paule Kieny**

Directora  
Initiative for Vaccine Research  
Organización Mundial de la Salud  
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  
Center for Vaccine Development  
School of Medicine, University of Maryland  
Baltimore (Estados Unidos)

**Prof. David Mabey**

Profesor de Enfermedades Transmisibles  
Clinical Research Unit  
London School of Hygiene & Tropical Medicine  
Londres (Reino Unido)

**Dr. José Nájera**

Ex-director del Programa de Enfermedades Tropicales (Programa de la Malaria)  
Organización Mundial de la Salud  
Ginebra (Suiza)

**Dra. Regina Rabinovich**

Directora de Enfermedades Infecciosas  
Global Health Program  
Bill & Melinda Gates Foundation  
Seattle (Estados Unidos)

**Prof. Marcel Tanner**

Profesor y Director  
Swiss Tropical Institute  
Basilea (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**

## Introducción

# El 2009 ha sido un año de crecimiento y consolidación para el Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB).



El centro que nació y empezó a configurarse en 2006, ha ido cobrando forma y desarrollándose a lo largo de sus tres años y medio de vida, situándose, por méritos propios, entre los actores más relevantes que operan en el ámbito de la salud global a escala local, nacional y mundial, gracias a su planteamiento sólido e innovador.

A pesar de la crisis económica internacional del 2009, nuestro centro creció en todos los sentidos; ampliamos nuestras áreas y programas de investigación, consolidando las líneas ya existentes como las de los estudios sobre *Plasmodium vivax* y el desarrollo de la fase III de la vacuna contra la malaria que, una vez finalizada, se presentará a la Agencia Europea del Medicamento para su registro. Este año hemos dedicado más recursos a la investigación y desarrollo en el ámbito de la salud materna e infantil, y durante este período concluimos el proyecto MalERA, una iniciativa que reunió a más de doscientos investigadores del más alto nivel, especialistas en malaria y otras



enfermedades, procedentes de 36 países distintos. El objetivo de MalERA fue desarrollar una agenda de investigación para erradicar la malaria en el mundo.

En el año 2009 contratamos más personal y reforzamos así nuestros ya estrechos vínculos con las plataformas de Mozambique, Marruecos y Bolivia, y establecimos partenariados con nuevos centros de investigación, tanto de España como del extranjero. El proceso de creación e implementación de la *Fundação Manhiça* -un referente en la gestión de centros de investigación basados en el continente africano- recibió un apoyo especial por parte del CRESIB a lo largo de todo el año.

Nuestra producción científica también creció en el 2009, incrementamos el número de publicaciones e invertimos en más programas de formación. El conocimiento generado por el CRESIB nos ha permitido posicionarnos como uno de los asesores y consultores clave en cuestiones de salud

global tanto en España como en el ámbito internacional.

Todo lo anterior ha sido posible gracias al mayor número de financiadores y socios con capacidad de obtener financiación que han confiado en nosotros, lo cual nos ha permitido disponer de un presupuesto superior al de años anteriores.

Durante el año 2009 también se trabajó intensamente y se diseñó conceptualmente el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), del cual el CRESIB formará parte en un futuro próximo.

Finalmente, me gustaría destacar uno de los hitos más importantes del 2009: el Plan Estratégico 2010-2013 del CRESIB, diseñado para impulsar nuestro centro y para acercarnos más a los objetivos que emanan de nuestra misión: mejorar la salud global mediante la investigación y la formación, para contribuir al desarrollo de las poblaciones más desfavorecidas.

**Pedro L. Alonso**  
Director

## Uno de los logros más destacables del 2009 ha sido el desarrollo del Plan Estratégico 2010-2013 del CRESIB



Durante el año 2009, además de las actividades de investigación, formación y cooperación, en las que se entra en detalle en esta memoria, ha habido acciones destacables que han marcado la actividad del centro, como la elaboración de su plan estratégico 2010-2013, la negociación del contrato programa y la promoción del nuevo Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal).

Después de una etapa inicial de desarrollo de las actividades científicas, basadas en un programa de investigación muy lineal y fundamentado en lo que se estaba realizando en el momento de su creación, el CRESIB ha alcanzado la madurez suficiente para desarrollar, en el marco de su plan estratégico, un nuevo plan de investigación que refleja mejor nuestra misión y el espíritu de multidisciplinariedad y traslacionalidad que nos caracteriza. A diferencia de otros centros de investigación, para nosotros es fundamental la aproximación a los problemas de salud desde una perspectiva multidisciplinar, y con el objetivo final de que los resultados de nuestra investigación tengan un impacto medible en las políticas de salud y en la salud de las poblaciones más desfavorecidas, que son las que más sufren las consecuencias. Por este motivo, nuestra actividad científica se desarrolla en equipos en los que participan investigadores con visiones y disciplinas diferentes, y nuestro trabajo de campo se enmarca siempre en las prioridades de aquellas poblaciones y países en los que trabajamos. El sistema de trabajo en el desarrollo del plan estratégico ha sido participativo y consensuado, y ha sido, para todos nosotros, el resultado de un proceso de aprendizaje y conocimiento de nuestro

centro y sus actividades. Con estos términos me gustaría agradecer las ideas, el trabajo y el tiempo que todos le hemos dedicado a este gran proyecto. Así, finalmente tenemos una propuesta para presentar a nuestros órganos de gobierno (Junta de Gobierno y Patronato) así como al *Scientific and Technical Advisory Committee* (STAC) que nos ha acompañado con su asesoramiento a lo largo de todo el proceso.

En el plan estratégico de 2010-2013 hemos comenzado por definir nuestra misión: mejorar la salud global a través de la investigación y la formación, y responder mejor así a aquello que somos y queremos ser. El resultado del plan de investigación recogido en el plan estratégico, y al cual se adaptarán nuestras memorias anuales a partir del próximo año, se concreta en una estructura matricial con áreas y programas que se entrecruzan y que reflejan la realidad de nuestra actividad investigadora. Las áreas responden a disciplinas enfocadas a sistemas de salud o problemas de salud relevantes para grupos de poblaciones, en cambio los programas se concretan en enfermedades o grupos de enfermedades bien definidas. A partir de este planteamiento inicial se desarrollan todas las actividades de investigación y todos los recursos necesarios para llevarlas a cabo.

El nuevo plan estratégico pretende ser un documento vivo y dinámico, que responda y se adapte continuamente a las necesidades y condiciones del entorno. A partir de ahora, este plan se concretará en planes de acción anuales.

A lo largo del 2009 también hemos trabaja-



do, conjuntamente con el *Departament de Salut i el Departament d'Innovació, Universitats i Empresa*, en las bases del contrato programa para los próximos cuatro años (2010-2013), que garantizará el apoyo económico a las líneas de actuación desarrolladas en el plan estratégico y alcanzar así la misión del CRESIB. Se espera que la fase de negociación de este contrato, con los departamentos anteriormente mencionados de la *Generalitat de Catalunya*, finalice y se apruebe en el primer semestre del 2010.

La actividad científica desarrollada por el CRESIB ha venido acompañada de una importante tarea de formación de personal investigador y especialistas en salud internacional, y que se ha concretado en programas de máster y doctorado, además de en seminarios, talleres y conferencias sobre los temas de investigación que se desarrollan y son del interés del centro. En estos programas de formación cabe destacar la participación de estudiantes e investigadores o especialistas de todos aquellos centros y países con los que colabora el CRESIB, especialmente investigadores en formación de Mozambique y Marruecos.

La experiencia del CRESIB en el ámbito de la investigación también se ha asociado a actividades de cooperación en salud y en formación de profesionales sanitarios en aquellos países en los que el centro lleva a cabo actividades de investigación y formación, principalmente en Mozambique, Marruecos y Bolivia.

Así mismo, en el año 2009 se ha puesto en marcha la nueva Unidad de Políticas de Sa-

lud cuya trayectoria se ha concretado, de forma mayoritaria, en el desarrollo de actividades de *advocacy* en salud global y de apoyo y asesoramiento en el desarrollo de nuevos proyectos.

Finalmente, y junto con la *Fundació "la Caixa"*, el CRESIB ha promovido y participado en el proceso de consultoría y desarrollo del concepto del Institut de *Salut Global de Barcelona* (ISGlobal) que culminará con su constitución, a principios del año próximo. Este nuevo instituto quiere aprovechar el hecho de que la salud global está presente en las agendas políticas internacionales y al mismo tiempo la experiencia y el potencial existente en Barcelona en este campo para desarrollar la cadena de valor de generación, gestión, transmisión y aplicación del conocimiento en salud global. ISGlobal se organizará en cuatro áreas: investigación, que continuará enmarcada en el CRESIB, formación, un laboratorio de ideas, análisis y prospectiva, y consultoría/asesoría, con el objetivo de crear sinergias entre todas ellas.

Antes de acabar me gustaría indicar que durante el año 2009, a pesar del contexto económico general, los ingresos por la actividad en salud internacional han crecido un 28% respecto al ejercicio anterior, incremento que ha permitido mejorar la estructura de apoyo a la investigación y ganar en eficiencia y competitividad.

Todos los resultados y logros anteriores no habrían sido posible sin la dedicación y el entusiasmo de todos los que trabajamos en el CRESIB.

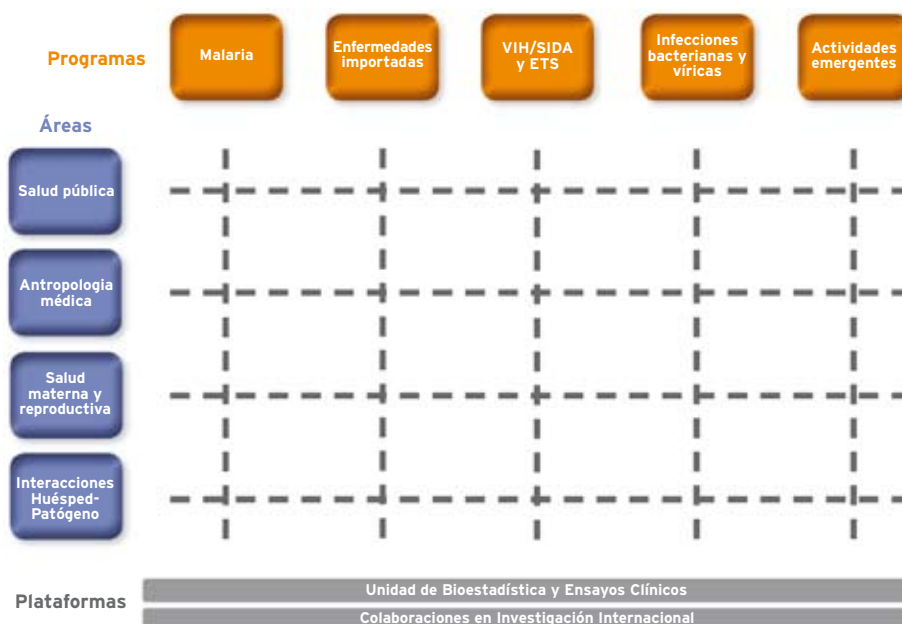
**Núria Casamitjana**  
Directora técnica

## Avance del Plan Estratégico 2010-2013

Cuatro años después de su creación, el Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (*CRESIB, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona*) ha adoptado un nuevo modelo organizativo que refleja mejor el carácter multidisciplinar y transversal de su investigación, y que contribuirá a una mejor consecución de su misión: **Mejorar la**

### **salud global a través de la investigación y la formación.**

El CRESIB se ha reestructurado y adoptado una organización de tipo matricial que permitirá maximizar la interacción entre los investigadores y coordinar y promover mejor una investigación multidisciplinar, translacional y transversal, tal como muestra la figura siguiente:



Nueva organización científica matricial del CRESIB

#### En esta matriz:

Las **áreas** que se centran en los siguientes sistemas sanitarios o problemas de salud de grupos de población relevantes:

- Salud pública (efectividad y seguridad de intervenciones preventivas)
- Antropología médica
- Salud materna y reproductiva
- Interacciones huésped-patógeno

Els **programas** se centran en enfermedades o grupos de enfermedades específicos:

- Malaria
- Enfermedades importadas

- VIH/SIDA y enfermedades de transmisión sexual (ETS)
- Infecciones bacterianas y víricas
- Actividades emergentes

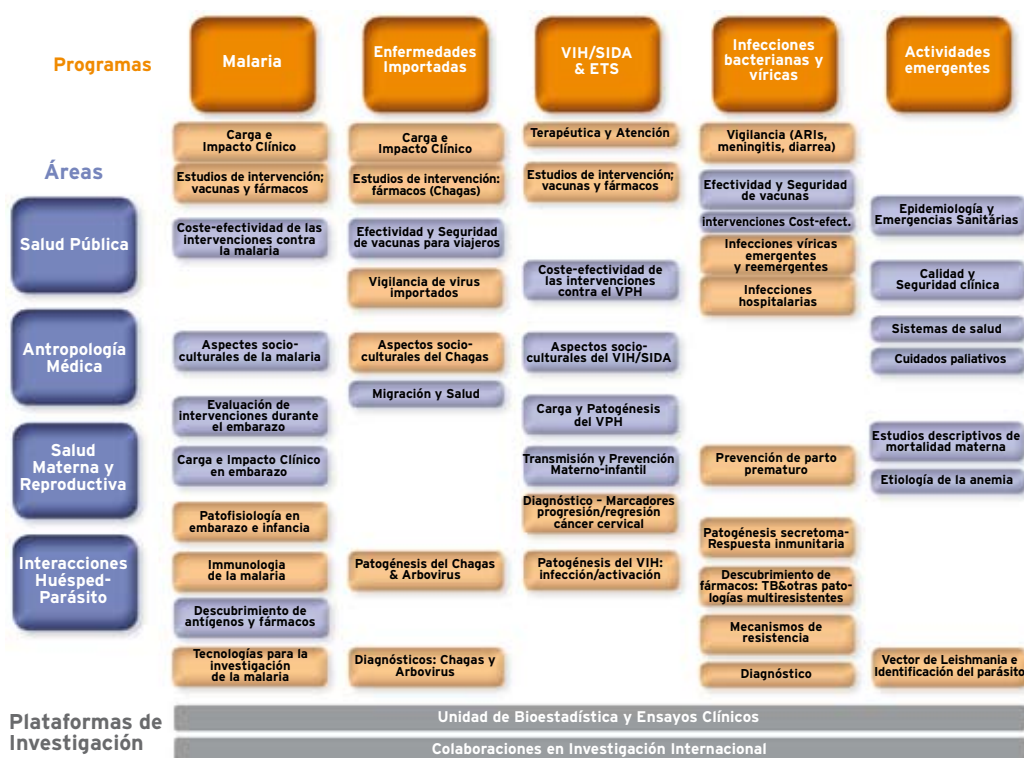
Las **plataformas** proporcionan servicios específicos de apoyo a la investigación y pueden a su vez llevar a cabo investigaciones propias de carácter metodológico:

- Unidad de Bioestadística y Ensayos Clínicos
- Colaboración en investigaciones internacionales



Cada programa o área tiene sus propias líneas de investigación, que pueden incluir investigadores de diferentes disciplinas, tal como se describe en la figura siguiente, en la cual el color indica la ubicación del investigador principal. Se ha añadido

el apartado **“Actividades emergentes”** que incluye los proyectos o líneas de investigación no transversales o que todavía no tienen bastante recorrido para poder considerarse un programa o un área.



Líneas de investigación del CRESIB por programas y áreas

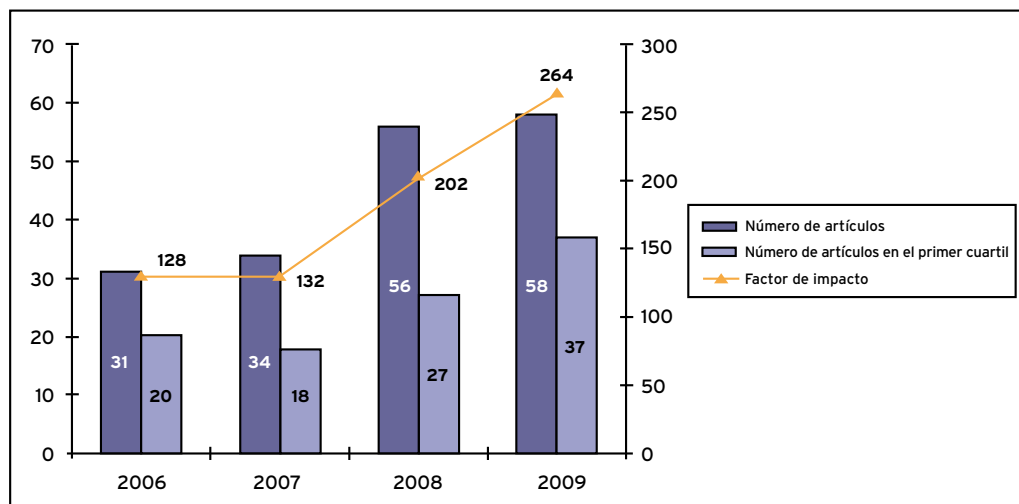
Con la aplicación de este plan estratégico, el CRESIB aspira a jugar un papel fundamental en la consecución de los siguientes objetivos clave dentro del campo de la salud pública:

- En colaboración con sus socios, registrar la vacuna contra la malaria RTS,S.
- Establecer un programa de control de la enfermedad de Chagas en Cataluña.
- Aprobar nuevas estrategias de prevención y tratamiento para prevenir la malaria en las mujeres embarazadas.

- Mejorar las estrategias de control de las enfermedades víricas emergentes en Cataluña.
- Crear una nueva oferta educativa para hacer frente a los principales problemas de salud global.
- Crear un nuevo Instituto de Salud Global en Barcelona.

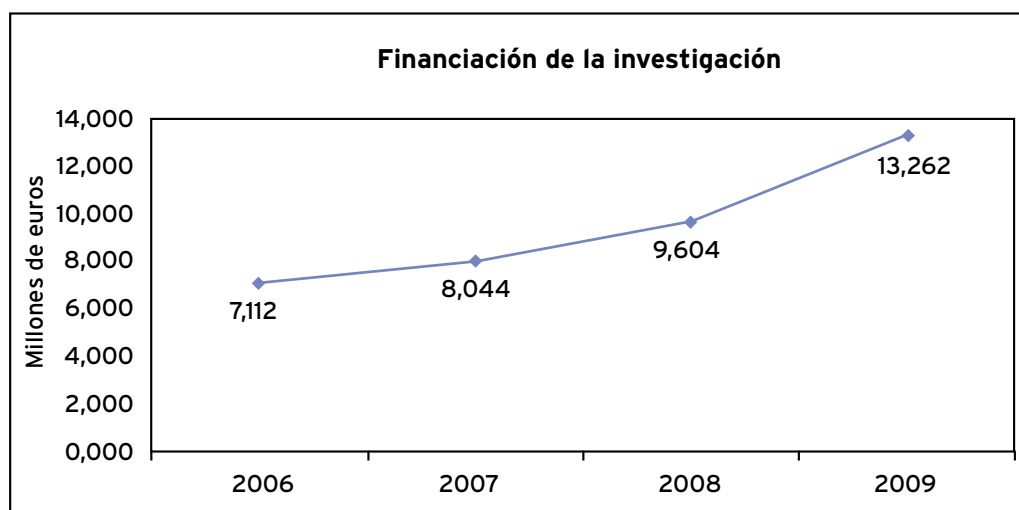
## Hechos y cifras

### Publicaciones del CRESIB



Número de artículos, factor de impacto y artículos en el primer cuartil de especialidad publicados por los investigadores del CRESIB desde su fundación.

### Financiación de la investigación

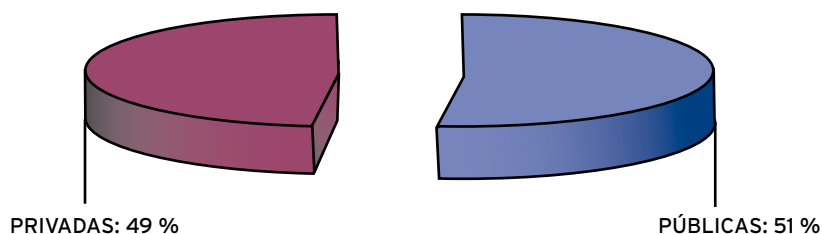


Evolución del presupuesto anual ejecutado del CRESIB desde su fundación. El centro se financia con fondos de investigación sanitaria internacional (fondos competitivos y estructurales) concedidos al CRESIB, a sus instituciones fundacionales (*Hospital Clínic de Barcelona*, IDIBAPS, *Universitat de Barcelona*) y a *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB), que actúa como organización responsable de la gestión de dichos fondos.



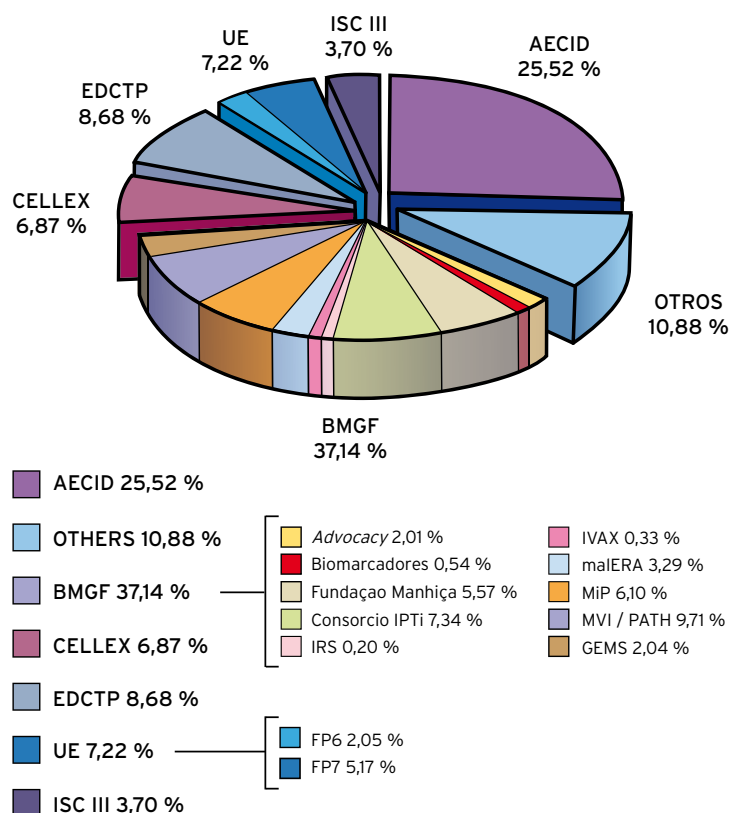


## Fuentes de financiación



Fuentes de financiación (públicas o privadas) de los fondos y ayudas para los proyectos activos del año 2009.

## Principales financiadores



Principales financiadores del CRESIB, teniendo en cuenta los fondos y las ayudas a proyectos activos del año 2009. Como en la figura 2, se incluyen los fondos de investigación sanitaria internacional concedidos al CRESIB, a sus instituciones fundacionales (*Hospital Clínic de Barcelona*, IDIBAPS, *Universitat de Barcelona*) y a la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB). (AECID: Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo; BMGF, *Bill & Melinda Gates Foundation*; EDCTP, *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership*; UE, Unión Europea; ISCIII, Instituto de Salud Carlos III, IPTi consortium, *Intermittent preventive treatment in infants consortium*; IRS, *Indoor Residual Spraying*; IVAX, *Interdisciplinary P. vivax Research Consortium Planning Grant*; malERA, *malaria Eradication Research Agenda*; MiP, *Malaria in Pregnancy consortium*; MVI/PATH, *Malaria Vaccine Initiative/Programme for Appropriate Technology in Health*; GEMS, *Global Enteric Multi-Centre Study*, FP6/7, Programa Marco 6/7).

# El CRESIB en las noticias

## El CRESIB organiza el quinto taller sobre enfermedad de Chagas: "Complicaciones neurológicas y transmisión vectorial "



El Dr. Gascon (CRESIB) durante el taller sobre la enfermedad de Chagas

Como en previas ediciones, en febrero del 2009 el CRESIB, con el apoyo de la Fundación Mundo Sano, organizó en Barcelona el quinto taller sobre la enfermedad de Chagas titulado: "Complicaciones neurológicas y transmisión vectorial ". Este evento fue coordinado por el investigador y especialista en la enfermedad de Chagas, el Dr. Joaquim Gascon (CRESIB, *Hospital Clínic-Universitat de Barcelona*), en el marco del programa de formación del centro. Al taller acudieron investigadores expertos internacionalmente reconocidos entre los que se encontraban, entre otros, el Dr. Faustino Torrico, de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba (Bolivia) y el Dr. Jean Jannin, de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra).

Después de la finalización del taller, se empezó a trabajar en un documento de consenso, a través del Grupo de Trabajo en enfermedad de Chagas de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). A iniciativa de la SEMTSI y el CRESIB (HC-UB), se trabajó un borrador que se envió para su publicación a: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, la revista oficial de la sociedad española que lleva su mismo nombre. En este documento se abordó el diagnóstico, manejo y tratamiento de las manifestaciones neurológicas o complicaciones en pacientes infectados por el *Trypanosoma cruzi*, en España.

## El CRESIB participa en la exposición Malaria, en Madrid y Barcelona

Con el objetivo de concienciar a la ciudadanía sobre el problema que en el mundo actual, supone la malaria, la carga que esta enfermedad representa y las repercusiones económicas sufridas por los países donde la malaria se ha extendido, así como para apoyar la lucha contra la malaria, el CRESIB (HC-UB) participó en la exposición *Malaria*, liderada por la Biblioteca Nacional de España, con el apoyo de Cruz Roja Española y la Fundación Obra Social CajaMadrid. Esta exposición se celebró desde el mes de marzo hasta junio del 2009 en Madrid, y posteriormente, desde octubre de 2009 a enero del 2010, permanecerá abierta al público en la sede de CajaMadrid, en Barcelona.



De izq. a dcha: Carmen Contreras, presidenta de Obra Social Caja Madrid; Milagros del Corral, directora de la Biblioteca Nacional de España; Bernat Soria, ministro español de Sanidad; Juan Manuel Suárez del Toro, presidente de Cruz Roja, y Pedro L. Alonso, director del CRESIB.

La exposición se organizó en un recorrido cronológico a lo largo de la historia que ilustra la intensa batalla librada contra esta enfermedad, y en la que España jugó un papel predominante. *Malaria* se organizó siguiendo el orden temporal desde las primeras teorías hipocráticas hasta los tiempos actuales, pasando a través de algunos de los hitos históricos fundamentales: los primeros conceptos sobre las 'fiebres intermitentes' y su tratamiento, la utilización de la quina y el aislamiento de la quinina, el descubrimiento de los agentes parásito/vector causantes de la enfermedad y sus ciclos vitales, las estrategias de lucha empleadas desde los comienzos del siglo XX, las campañas antipalúdicas emprendidas en España y la evolución de la enfermedad en los tiempos recientes.



## El CRESIB (HC-UB) colabora en un programa de formación en ciencias de la salud con la Universidad Eduardo Mondlane en Mozambique.



Un grupo de doctores mozambiqueños, todos ellos profesores de la *Universidade Eduardo Mondlane* (Mozambique), durante una reunión con el Dr. Xavier Carné (Hospital Clínic de Barcelona)

Este innovador programa de formación denominado "Desarrollo de Competencias y Refuerzo de las Capacidades Académicas en la Facultad de Medicina de la *Universidade Eduardo Mondlane* (UEM)", comenzó en enero del 2008, gracias al apoyo de la *Fundació Obra Social "la Caixa"* (Barcelona), y a lo largo del 2009 fue promovido por el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (Mozambique), la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* (FCRB) y el CRESIB (HC-UB).

El principal objetivo de este programa de colaboración en ciencias de la salud, entre la UEM y la *Universitat de Barcelona* (UB), consiste en la creación de capacidades y cualificación de los profesores universitarios, para mejorar así los procesos de aprendizaje y enseñanza y, consecuentemente, crear y consolidar profesionales de la salud altamente cualificados. Con este objetivo, un grupo de doctores mozambiqueños, todos ellos profesores de la *Universidade Eduardo Mondlane* (Mozambique), participantes en este programa de formación, visitaron el *Hospital Clínic de Barcelona*, su Departamento de Farmacología y el CRESIB, para recibir formación específica en metodología de la enseñanza y en la utilización de otras tecnologías con aplicación a los campos de la biomedicina y la investigación. Una vez finalizado este periodo de formación, los profesores trans-

mitarán su experiencia a sus estudiantes universitarios siguiendo un modelo de formación de formadores.

## Aumenta la tasa de neonatos infectados, con enfermedad de Chagas en la población inmigrante

Un grupo de expertos científicos liderados por el Dr. Joaquim Gascon (CRESIB, HC-UB), trabajaron en este estudio de manera conjunta: el Dr. Oriol Coll, Jefe de la Sección de Salud Materna y Fetal (*Hospital Clínic de Barcelona*); el grupo de parasitología de la *Facultat de Farmacia* (UB), liderado por la Dra. Montserrat Portús; e investigadores del *Hospital Sant Joan de Déu* (Barcelona), representados por la Dra. Victoria Fumadó.



De izq. a dcha: Victoria Fumadó, Joaquim Gascon, Oriol Coll y Montserrat Gállego, en representación de Montserrat Portús, durante la rueda de prensa en la que presentaron los resultados de su estudio.

Los resultados de este trabajo se publicaron en la revista *Clinical Infectious Diseases* (*Clin Infect Dis* 2009 Jun 15; 48(12):1736-40), y mostraron que el 3.4 por ciento de las mujeres Latinoamericanas que dieron a luz en Barcelona estaban infectadas y eran positivas para la enfermedad de Chagas, y que la tasa de transmisión de neonatos se había incrementado al 7.3% en Cataluña. Gracias a los programas de cribado en mujeres embarazadas, se puede realizar una detección temprana de los niños infectados por el *Trypanosoma cruzi*, permitiendo así una administración más eficaz de los tratamientos disponibles; esto es especialmente relevante en los neonatos, en los que el tratamiento farmacológico alcanza una efectividad muy cercana al 100%, y además permite prevenir las complicaciones derivadas de la enfermedad de Chagas que se desarrollarían en la edad adulta.

### La plataforma de Chagas: un proyecto de colaboración entre Barcelona y Bolivia



Faustino Torrico, el primero por la dcha., y Joaquim Gascon, cuarto por la dcha., durante la ceremonia de inauguración de la plataforma de atención integral al paciente adulto con enfermedad de Chagas en Cochabamba (Bolivia)

El CRESIB (HC-UB), con el apoyo de la *Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament* y la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo, promovió la creación de un nuevo centro para la atención de especializada de adultos con enfermedad de Chagas en Cochabamba (Bolivia). El Dr. Joaquim Gascon, Jefe de Servicio de Medicina Tropical del *Hospital Clínic de Barcelona* y Research Professor del CRESIB, junto con el Dr. Faustino Torrico, catedrático de la Universidad Mayor de San Simón de Cochamba (Bolivia), ambos expertos en enfermedad de Chagas; han liderado la creación de este centro que forma parte de las Guías Nacionales para el Control del Chagas del Ministerio de Salud de Bolivia.

El objetivo de este proyecto es compartir un modelo de manejo de la enfermedad de Chagas similar al de la consulta especializada del *Hospital Clínic de Barcelona*, así como también promover los proyectos de investigación compartiendo grupos de trabajo para avanzar en el campo de la investigación biomédica y optimizar el diagnóstico y tratamiento de esta patología. Actualmente, el centro boliviano consta de tres clínicas, una farmacia, un laboratorio y una sala con equipos básicos para la

evaluación y el control de la enfermedad de Chagas, tales como electrocardiógrafos y ecocardiógrafos.

### MalERA (Malaria Eradication Research Agenda) lanza su web para promover la participación de la comunidad involucrada en el proceso

La iniciativa de consulta llamada **malERA** (*Malaria Eradication Research Agenda*) tiene como objetivo identificar las lagunas en el conocimiento y las nuevas herramientas necesarias para la erradicación de la malaria. MalERA lanzó su sitio web en mayo del 2009 (<http://malera.tropika.net>), con el propósito de recoger aportaciones e ideas innovadoras de la comunidad involucrada con la malaria en su conjunto, y que ayudasen así a concretar y definir la agenda I+D relacionada con la malaria y el objetivo final de su erradicación.



Reunión de jóvenes investigadores de MalERA en Boston, 8 y 9 de octubre del 2009

MalERA es una continuación natural del Plan de Acción Global contra la Malaria lanzado en septiembre del 2008 por la iniciativa *Roll Back Malaria*. Se trata de un proceso de consulta que culminará con la publicación de un Libro Blanco que incluirá propuestas sobre la dirección que debería tomar la actual I+D en malaria para alcanzar el objetivo final de su erradicación. La Agenda será desarrollada por el conjunto de siete grupos consultivos, enfocados a distintas disciplinas relacionadas con el control de la malaria, junto con las aportaciones que se recojan a partir



del sitio web de malERA que se ha desarrollado en colaboración con TropiKA.

A través de la web de malERA se proporcionaban los resúmenes de las reuniones y documentos generales para su revisión. Desde esta plataforma, se animaba a la comunidad perteneciente al ámbito de la malaria a que visitase esta web y participase en el proceso respondiendo a las cuestiones claves planteadas en las reuniones consultivas.

### **Investigadores del CRESIB y del CISM publicaron los resultados de un ensayo clínico que demuestra la eficacia a largo plazo y la seguridad del candidato a vacuna de la malaria RTS,S/ASO2A en niños mozambiqueños**



Jahit Sacarlal –en el centro– conversando con dos trabajadores del *Centro de Investigação em Saúde de Manhica* (CISM).

En agosto del 2009 y casi coincidiendo con la puesta en marcha del ensayo clínico en fase III con el candidato a vacuna de la malaria, el RTS,S/ASO2A de GlaxoSmithKline Biologicals, salieron a la luz los resultados de un nuevo estudio publicado en el *Journal of Infectious Diseases*; dicho estudio proporcionaba nuevos datos sobre la duración de la eficacia de este candidato a vacuna en niños.

El Dr. Pedro L. Alonso (CRESIB, HC-UB), que lidera el desarrollo clínico de esta vacuna, junto con el Dr. Jahit Sacarlal, investigador del *Centro de Investigação em Saúde de Manhica* (CISM, Mozambique) y primer autor del estudio, dieron a conocer los re-

sultados obtenidos en este ensayo clínico llevado a cabo en más de 2.000 niños mozambiqueños de entre uno y cuatro años de edad. Según estos resultados, dicho candidato a vacuna mantiene su eficacia durante un período de al menos 45 meses, reduciendo en su conjunto los episodios clínicos de malaria en un 30%, y los casos graves en un 38%. Estos resultados refuerzan la idea de que, en caso de completar con éxito su desarrollo clínico, esta vacuna podría ser de utilidad en la prevención de la malaria, especialmente en niños africanos.

### **Arranca el ensayo clínico en fase III de la vacuna contra la malaria - estudio final con la RTS,S**



Eusebio Macete, director del CISM (Mozambique), conversando con un grupo de madres mozambiqueñas participantes en el ensayo clínico de fase III de la vacuna contra la malaria.

El 26 de mayo del 2009 se puso en marcha el ensayo clínico en fase III con el candidato a vacuna contra la malaria clínicamente más avanzado del momento, con la inoculación de la RTS,S en el *Bagamoyo Research and Training Centre del Ifakara Health Institute* (IHI) en Tanzania, uno de los once centros participantes en este ensayo multicéntrico. En los siguientes meses, el ensayo arrancó en los otros siete países del África sub-sahariana, entre los que se incluye Mozambique, con una participación total de 16.000 niños.

La RTS,S de GlaxoSmithKline Biologicals (GSK Bio), el principal candidato en el esfuerzo de desarrollar una vacuna contra la malaria, ha sido el primero en demostrar una prometedora seguridad y eficacia significativa, para justificar el ensayo en fase III.

Este estudio fue diseñado en su totalidad para demostrar cómo se comporta la vacuna en un grupo grande de niños -incluyendo neonatos-, en diferentes entornos de transmisión de una amplia área geográfica. Si se obtienen los resultados requeridos por las autoridades reguladoras correspondientes y se recomienda su uso por parte de las autoridades de salud pública internacionales y africanas, la RTS,S podría introducirse en el 2012 como vacuna antimalárica para niños de entre 5 y 17 meses de edad.

### El tratamiento preventivo intermitente en niños redujo la incidencia de malaria clínica en un 30% durante el primer año de vida



De izq. a dcha: Clara Menéndez, John Aponte y Andrea Egan (CRESIB), principales participantes en el estudio, presentaron los resultados obtenidos durante una rueda de prensa con motivo de esta ocasión

El consorcio internacional IPTi (administración a intervalos regulares de un tratamiento antimalárico en niños, independientemente de si existe infección o enfermedad por malaria), está formado por más de 20 instituciones de África, Europa y Estados Unidos, la OMS y la UNICEF. Se trata de una iniciativa desarrollada por investigadores del CRESIB, centro responsable de su coordinación que, liderado por uno de sus investigadores, la Dra. Clara Menéndez, evaluó esta nueva estrategia de control de la malaria, a través de un análisis global (metanálisis) de seis ensayos clínicos realizados en cuatro países africanos (entre 1999 y 2008), en los que participaron casi 8.000 niños.

Los resultados de esta investigación, publicada por la revista The Lancet el 17 de

septiembre de 2009, mostraron que el IPTi, utilizando la combinación sulfadoxina-pirimetamina, redujo la malaria clínica en un 30%, los ingresos hospitalarios en un 23% y la anemia en un 21%. El IPTi se administró en los niños al mismo tiempo que las vacunas de rutina, dentro del Programa Ampliado de Inmunización de la OMS. El IPTi demostró ser una herramienta segura, asequible y sencilla, un método recomendado por la OMS que podría prevenir seis millones de casos nuevos de malaria anualmente en los menores de un año en África.

### El CRESIB participa en el convenio de colaboración entre el Hospital Clínic de Barcelona y el Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Sina de Rabat

El 14 de junio del 2009, el *Hospital Clínic de Barcelona* y el *Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Sina* de Rabat firmaban en Barcelona un convenio de colaboración. El director general del Hospital Clínic de Barcelona, el Dr. Raimon Belenes, y el director general del CHU Ibn Sina de Rabat, el profesor Charif Chefchaoui Al Mountacer, firmaron un acuerdo de colaboración entre ambas entidades con el objetivo de intercambiar modelos de gestión y promover proyectos de investigación en enfermedades transmisibles, en niños menores de cinco años de edad. Este proyecto promueve iniciativas en la creación de capacidades entre los profesionales sanitarios así como la interacción entre los distintos grupos de trabajo.



De izq. a dcha: Raimon Belenes (*Hospital Clínic de Barcelona*), Ghoulam Maichane (Consulado de Marruecos), Charif Chefchaoui Al Mountacer (*CHU Ibn Sina* de Rabat), Angeles Matesanz (AECID), Francesc Cardellach (*Universitat de Barcelona*) y Pedro L. Alonso (CRESIB)



Este convenio internacional, que representa un importante paso adelante, es fruto de los esfuerzos realizados en Marruecos desde 1999 por la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica*, la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), el Ministerio de Salud del reino de Marruecos, así como por el CRESIB (HC-UB).

El CRESIB participará en el diseño y creación de un laboratorio de investigación en el *Hopital d'Enfants del CHU* de Rabat, e inicialmente en la implementación de protocolos de epidemiología y etiología de las enfermedades respiratorias y diarreicas en niños menores de cinco años.

### **El gel microbicida vaginal PRO 2000 no fue eficaz para prevenir el VIH-SIDA**



Robert Pool (CRESIB), coordinador del componente social del estudio

Entre septiembre del 2005 y septiembre del 2009, se llevó a cabo el mayor ensayo clínico internacional realizado hasta la fecha con un gel para la prevención del virus del SIDA (VIH). Este estudio contó con un importante componente social diseñado y liderado desde el CRESIB por el Dr. Robert Pool, antropólogo y *research professor* del centro; los resultados obtenidos demostraron que el gel microbicida intravaginal PRO 2000 no es eficaz para reducir el riesgo de infección por el VIH en mujeres.

Este fue un ensayo clínico controlado con placebo en el que participaron 9.385 mujeres de seis centros de investigación procedentes de cuatro países africanos, a las que se les facilitó el gel PRO 2000. Los resultados obtenidos demostraron que el riesgo de infección por el VIH en las mujeres que utilizaban el gel no fue significativamente distinto al de las mujeres que no lo utilizaban. Sin embargo, aunque ineficaz para proporcionar protección, el gel resultó seguro de utilizar.

Se informó de los resultados obtenidos a las participantes en el estudio, y los resultados completos se enviarán para su presentación en conferencias internacionales en el 2010, así como para su publicación en una revista científica especializada.



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.





Investigación

# Malaria

# Malaria

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite por la picadura de un mosquito. Sus síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza y vómitos, que generalmente aparecen entre diez y quince días después de la transmisión. Si no se trata, la malaria puede poner rápidamente en peligro la vida, por provocar la interrupción del aporte de sangre a los órganos vitales.

Según el Informe Mundial sobre la Malaria 2009, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mitad de la población mundial corre el riesgo de contraer malaria, y se estima que durante el 2008 hubo alrededor de 243 millones de casos clínicos que provocaron, aproximadamente, 863.000 muertes. La inmensa mayoría de casos (el 85%) y de muertes (el 89%) se produjeron en África, especialmente en niños menores de cinco años y mujeres embarazadas.

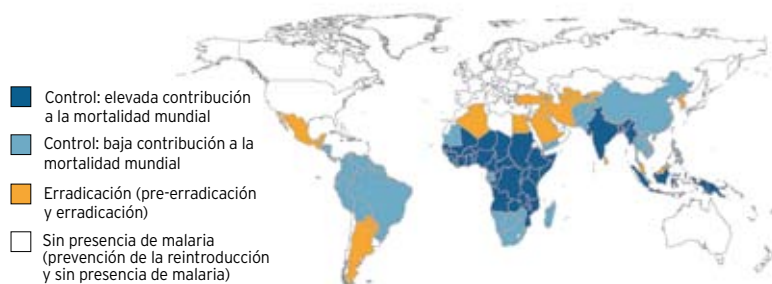
En los últimos años se ha avanzado mucho en la lucha contra esta enfermedad gracias, fundamentalmente, a la mejor implementación de las principales intervenciones de control de la malaria. Sin embargo, para mejorar las herramientas de prevención y control actuales, y desarrollar otras más efectivas, es necesario llevar a cabo investigación a lo largo del continuum que va desde la innovación (investigación básica) y la validación (ensayos clínicos), hasta la aplicación para determinar el impacto de las intervenciones (estudios de efectividad y de políticas públicas).

El de la malaria ha sido uno de los principales programas de investigación del CRESIB desde su creación. Las actividades en este

ámbito se centran en el desarrollo de nuevas tecnologías para mejorar la investigación sobre esta enfermedad; el descubrimiento de nuevos antígenos y fármacos; el estudio de la patofisiología de la malaria grave y de la malaria en el embarazo, y la inmunidad natural y adquirida a la malaria; la evaluación de la seguridad, eficacia y efectividad de las vacunas y fármacos contra la malaria, y la descripción de la carga de enfermedad, presentación clínica y características epidemiológicas de la enfermedad en diferentes contextos epidemiológicos. La investigación también incluye aspectos socioculturales de la malaria y la relación coste-efectividad de las intervenciones.

Con respecto a la investigación sobre políticas de salud, el CRESIB lidera un proceso consultivo sobre la malaria con la comunidad investigadora y académica, para desarrollar una agenda global multidisciplinar de Investigación y Desarrollo que puedan poner en práctica las agencias de investigación y de salud pública, así como los organismos financiadores (Agenda de Investigación para la Erradicación de la Malaria, malERA por sus siglas en inglés). Además, el CRESIB lidera también un proceso de planificación para crear un consorcio de investigación interdisciplinar en *Plasmodium vivax* (iVAX) cuyo objetivo es, por un lado, definir una agenda de investigación prioritaria sobre esta especie parásitaria, y por el otro, desarrollar una propuesta para crear un consorcio de investigación que contribuya a desarrollar nuevas herramientas contra *P. vivax*, ahondando para ello en el estudio de las lagunas de conocimiento más relevantes que existen actualmente sobre este parásito.

## Clasificación de los países según el estado de control y carga de la malaria



Fuente: World Malaria Report 2008. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008. [Datos correspondientes a 2006].

A continuación se describen todos los proyectos activos de investigación de la malaria que el CRESIB ha llevado a cabo durante el año 2009, ordenados desde aquellos proyectos de investigación más básica hasta los de carácter más clínico y relacionados con las políticas sanitarias, excepto para los grandes consorcios de investigación, que se describen al final del capítulo, ya que en la mayoría de casos muestran un enfoque integral.



## 1.1 Tecnologías para la investigación de la malaria

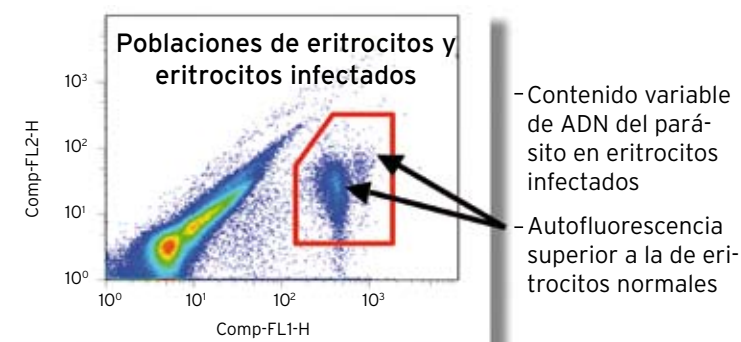
# Comparación de dos métodos para cuantificar la densidad de *Plasmodium falciparum* en sangre periférica humana

Actualmente, el método más utilizado para determinar la parasitemia y la densidad de parásitos en los estudios de *P. falciparum*, es el análisis microscópico de frotis sanguíneos. Este método, sin embargo, es subjetivo y laborioso, lo que complica su utilización en programas de evaluación a gran escala

La citometría de flujo es una técnica útil en el análisis de alto rendimiento, aunque a causa de su limitada especificidad, no se había utilizado en ensayos clínicos. Sin embargo, actualmente existe una aplicación de la citometría de flujo basada en la tinción del ADN del parásito, una técnica

que ha demostrado su potencial para ser una alternativa eficaz en la medición de la parasitemia en sangre periférica humana.

Este estudio constituye una vía para explorar y evaluar una nueva técnica de citometría de flujo desarrollada por el grupo de María Belén Jiménez e Iñigo Angulo, del Centro de Investigación de GlaxoSmithKline en Tres Cantos (Madrid, España). Este método estima la parasitemia en modelos de roedores en función del recuento de glóbulos rojos infectados, que se identifican a través de la autofluorescencia y del contenido de ADN después de su tinción con YOYO-1.



Patrón de eritrocitos infectados por *P. falciparum* mediante citometría de flujo

Durante el 2009, se finalizó el análisis estadístico de los datos y se comenzó a preparar el correspondiente manuscrito para la publicación de resultados. El estudio ha sido presentado en las XIII Jornadas de Salud de Mozambique (Ministerio de Salud) y en la 5ª Conferencia Panafricana sobre Malaria de la *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM), que tuvo lugar en Nairobi (Kenia) en noviembre de ese año.

### Investigador principal

Joseph J. Campo

### Coinvestigadores principales:

Carlota Dobaño, John Aponte

### Coinvestigadores:

Augusto Nhabomba, Jahit Sacarlal, Pedro L. Alonso

### En colaboración con:

Iñigo Angulo Barturen, María Belén Jiménez. 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

## 1.1 Tecnologías para la investigación de la malaria

# OptiMalVac: Iniciativa para la optimización de la evaluación de los ensayos de laboratorio con la vacuna contra la malaria

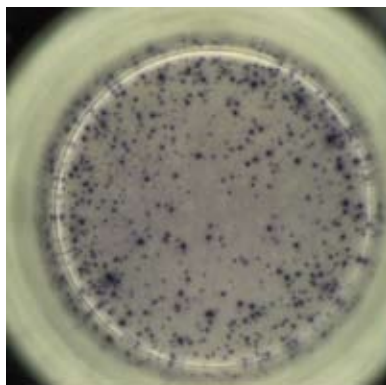
Los múltiples enfoques adoptados por diferentes grupos de investigación han dado lugar a un amplio abanico de candidatos a vacuna contra la malaria, derivados de las distintas y nuevas tecnologías. La mayoría de estos candidatos son proteínas recombinantes basadas en complejos de antígenos nativos de superficie del parásito. El potencial de vacuna de estos antígenos se basa a menudo en datos epidemiológicos, así como en la capacidad de inducir significativamente anticuerpos específicos para el antígeno o potenciales respuestas protectoras en animales primero y, posteriormente, en humanos. Los ensayos *in vivo*, como los modelos de protección en ratones o en primates no humanos, así como la reinmunización con esporozoitos humanos, proporcionan datos adicionales sobre algunos antígenos relevantes.

En el contexto de los esfuerzos para descubrir una vacuna contra la malaria, y con el objetivo de testar antígenos específicos, diferentes grupos de investigación han identificado, individualmente, procesos significativos de crecimiento y virulencia de

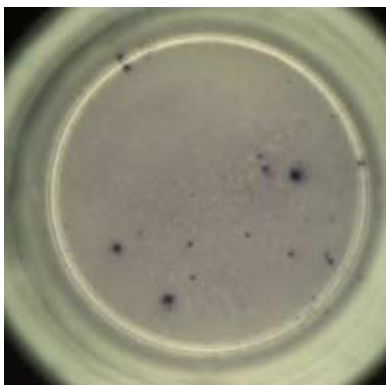
los parásitos. Estos ensayos, sin embargo, poseen especificidades relativas a la cepa, la fase del ciclo de vida del parásito o incluso algún proceso en particular lo que, junto con la diversidad de metodologías utilizadas y las diferencias en los componentes empleados como parásitos, células y reactivos, limita la capacidad para comparar resultados entre los distintos candidatos. La ausencia de un cierto nivel de estandarización y de armonización de las prácticas también complica la interpretación del significado y la relevancia de los resultados de la investigación de las vacunas.

Para permitir una comparación fiable e informada de los candidatos a vacuna y de los diversos enfoques, es necesario crear un entorno favorable, con un nivel básico de estandarización de referencia en los ensayos clave que se pueden utilizar para el desarrollo y la evaluación de las vacunas de la malaria. La confianza en el potencial de los candidatos a vacuna se vería sumamente beneficiada por la obtención de resultados coherentes, reproducibles y comparables entre diferentes laboratorios, así como

Ejemplos representativos de respuestas de las citocinas en leucocitos humanos después de la estimulación antigénica, utilizando la técnica de ELISpot que se ha estandarizado en el consorcio OptiMalVac



C10: Alta responsividad inmunitaria a la estimulación *in vitro*



A3: Baja responsividad inmunitaria



B8: Nula responsividad



por una mayor exactitud y precisión de los datos sobre los resultados.

El objetivo general de este proyecto es desarrollar ensayos armonizados con el fin de facilitar la comparación de los resultados y mejorar la toma de decisiones en los ámbitos siguientes:

- Descubrimiento, desarrollo del concepto y fundamentación.
- Caracterización del producto.
- Selección de candidatos y/o formulación.
- Planes de desarrollo clínico.

Se han creado grupos de trabajo para abordar la optimización y la armonización de los ensayos humorales, funcionales y con células T, en estrecha colaboración con otros esfuerzos alrededor del mundo. En abril del 2009 se hizo una primera reunión del consorcio OptiMalVac en la sede de la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra.

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadores:**

Tamara Berthoud, Gemma Moncunill,  
Pedro L. Alonso

**Técnico de laboratorio:**

Pau Cisteró

**En colaboración con:**

- Odile Leroy. European Vaccine Initiative (EVI)/Statens Serum Institut, Copenhagen (Dinamarca)
- Patrice Dubois. ImmunoVac Consulting, Bruselas (Bélgica)
- David Cavanagh. University of Edinburgh, Edimburgo (Escocia)
- Adrian Hill. University of Oxford, Oxford (Reino Unido)
- Adrian Luty. Radboud University Nijmegen, Nimega (Países Bajos)
- Vasee Moorthy. Organizació Mundial de la Salut, Ginebra (Suiza)
- Alan Thomas. Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk (Países Bajos)
- Klavs Berzins y Marita Troye-Blomberg. Stockholm University, Estocolmo (Suecia)
- Pierre Druilhe. Institut Pasteur UPBM, París (Francia)
- Barry Walker. National Institute for Biological Standards and Control, South Mimms (Reino Unido)
- Ya Ping Shi. Centre for Diseases Control (CDC), Atlanta (Estados Unidos)
- Emily Locke. PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos)

**Financiador:**

Programa FP7, Unión Europea (Acción de Coordinación)

**Duración del proyecto:**

2009-2012

## 1.2 Patofisiología de la malaria

# SEVMAL. Malaria grave en niños de Manhiça; papel de la adherencia de *Plasmodium falciparum* y las respuestas inmunitarias al parásito

La malaria grave se ha atribuido, en parte, al secuestro de eritrocitos infectados por *P. falciparum* en el sistema microvascular de los órganos huéspedes vitales. Definir los fenotipos de citoadherencia de los eritrocitos infectados que son predictivos de malaria grave puede conducir

al desarrollo de nuevas estrategias contra la malaria potencialmente mortal.

Se estudiaron 92 casos de niños mozambiqueños menores de 5 años con malaria grave por *P. falciparum* (casos) emparejados por sexo y edad con niños con

## 1.2 Patofisiología de la malaria

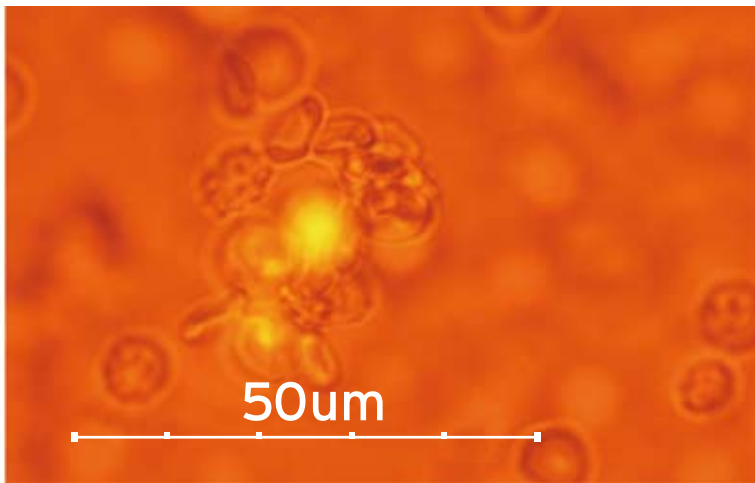
malaria no complicada (controles). Entre ambos grupos se comparó la adherencia de eritrocitos infectados a los receptores purificados (CD36, ICAM1 y gC1qR), a eritrocitos no infectados (*rosetting*) y la aglutinación mediada por plaquetas mediante pruebas no paramétricas.

El síndrome más comúnmente asociado con la malaria grave fue la postración. En comparación con los controles emparejados, la prevalencia de aglutinación mediada por plaquetas fue superior en los casos ( $p = 0,019$ ), en los niños con postración ( $p = 0,049$ ) y en los niños con anemia grave ( $p = 0,025$ ). La prevalencia de la adherencia a gC1qR fue también más elevada en los aislados de los casos

con trastornos múltiples en comparación con sus correspondientes controles ( $p = 0,025$ ).

Nuestros datos indican que la aglutinación mediada por plaquetas y la adherencia a gC1qR desempeñan un papel específico en la patogénesis de la malaria grave. La inhibición de la aglutinación mediada por plaquetas y de la adhesión a gC1qR podrían mejorar los resultados en los casos de malaria grave.

Durante el 2009 hemos ido finalizando el análisis de las respuestas inmunitarias en los niños con malaria grave, y comparándolas con las de los controles con malaria no complicada. Estos resultados proporcionarán información sobre los mecanismos inmunitarios diferenciales implicados en la gravedad de la infección. Parte de estos datos se presentaron en la 5ª Conferencia Panafricana sobre Malaria de la *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM), que tuvo lugar en Nairobi (Kenia) en noviembre de 2009.



Agglutinado de eritrocitos infectados en una muestra clínica de Manhiça

**Investigador principal:**  
Alfredo Mayor

**Coinvestigador principal:**  
Pedro L. Alonso

**Coinvestigadores:**  
Eduard Rovira, Quique Bassat, Inácio Mandomando, Betúel Sigauque, Pedro Aide, Carlota Dobaño, Ruth Aguilar, Clara Menéndez

**Técnico de laboratorio:**  
Pau Cisteró

**En colaboración con:**

• Chetan Chitnis. Centre 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:**

2007-2010

**Publicaciones:**

• Mayor A, Rovira-Vallbona E, Srivastava A, Sharma SK, Pati SS, Puyol L, Quinto L, Bassat Q, Machevo S, Mandomando I, Chauhan VS, Alonso PL, Chitnis CE. Functional and immunological characterization of a Duffy binding-like alpha domain from *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 that mediates rosetting. *Infect Immun.* 2009 Sep;77(9):3857-63.

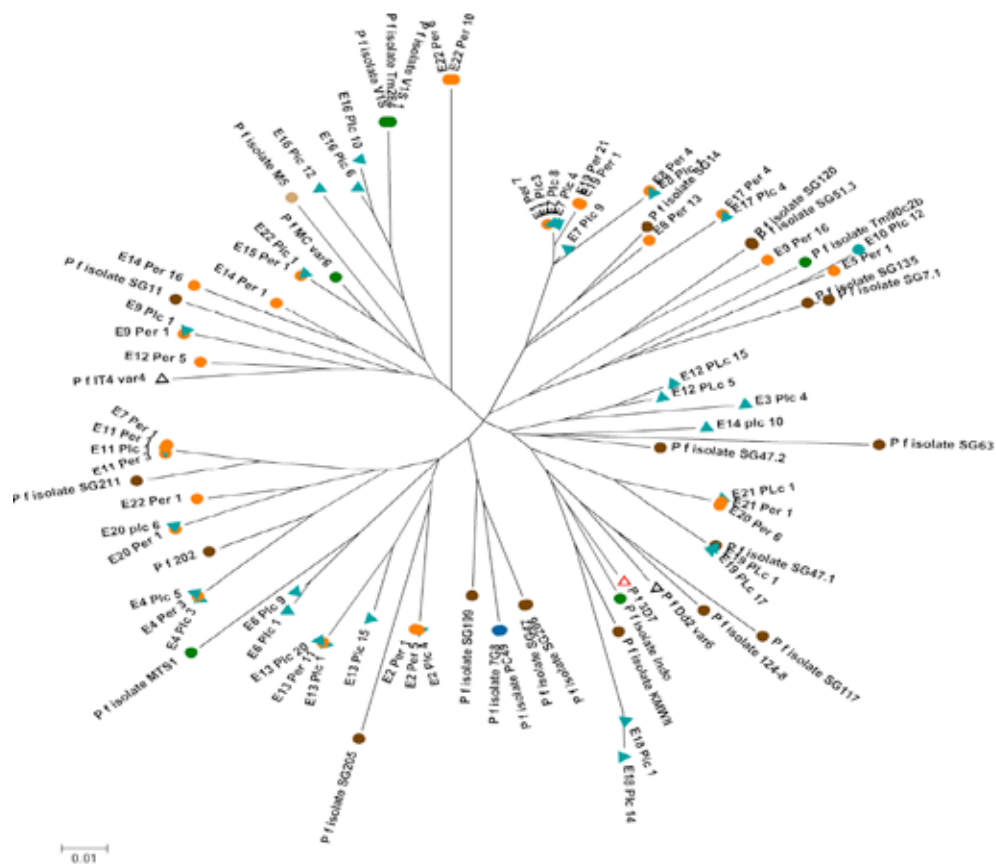


# PREGMAL: Caracterización del ligando de *Plasmodium falciparum* implicado en la adhesión a la placenta y su papel en el desarrollo de la inmunidad a la malaria durante el embarazo

Las mujeres poseen mayor riesgo de contraer la infección y enfermedad por *Plasmodium falciparum* durante el embarazo. Existe una creciente evidencia de que la susceptibilidad a la malaria en primigrávidas puede explicarse en gran medida por la ausencia de anticuerpos capaces de bloquear la adhesión de los eritrocitos infectados al sulfato de

condroitina A (CSA) de la placenta. El fenotipo de la adhesión al CSA es específico de los parásitos de la placenta, y se ha relacionado con un gen *var* único (*var2csa*). La inmunidad a los parásitos aglutinantes de CSA es específica del género femenino (es decir, los hombres expuestos a la malaria no poseen estos anticuerpos), dependiente de la paridad

● Muestras placentarias ● Muestras periféricas ● África oriental ● África occidental ● Asia ● Sudamérica



Análisis filogenético de secuencias DBL3X de *var2CSA* en parásitos de Manhiça comparados con parásitos de otras áreas geográficas.

## 1.2 Patofisiología de la malaria

(es decir, los anticuerpos aumentan en embarazos sucesivos), y se ha asociado con un menor riesgo de parasitemia placentaria, de anemia materna y de bajo peso al nacer. A la luz de estos resultados experimentales, se ha sugerido que *var2csa* puede constituir un objetivo atractivo para la vacunación contra la malaria en el embarazo. Sin embargo, también se ha encontrado un perfil similar dependiente de la paridad para los anticuerpos contra los antígenos de *P. falciparum* no específicamente asociados al embarazo.

El objetivo de este proyecto es caracterizar los mecanismos moleculares implicados en la adhesión de *P. falciparum* a la placenta y en el desarrollo de la inmunidad protectora contra los efectos adversos de la infección (anemia materna y bajo peso). Examinamos el efecto de la *paridad* sobre los niveles de anticuerpos maternos contra aislados de *P. falciparum* de 15 mujeres mozambiqueñas embarazadas y 26 niños, hombres y mujeres no embarazadas. Estudios transcripcionales determinaron que los aislados maternos, pero no los aislados de los individuos no embarazados, transcribían *var2csa*. Se cuantificaron las IgG contra la superficie de los eritrocitos infectados por *P. falciparum* y contra los antígenos recombinantes de los merozoitos en el

plasma de mujeres en el momento del parto, en hombres y en niños. La infección placentaria estaba asociada a un incremento del nivel de anticuerpos contra aislados de parásito, tanto maternos como no maternos. Las primigrávidas sin infección placentaria reconocieron menos aislados maternos y no maternos, y tuvieron niveles más bajos de IgG contra los antígenos de los merozoitos que las multigrávidas sin infección. Igualmente, reconocieron menos aislados maternos y no maternos que los hombres.

Estos resultados muestran que la infección placentaria y la paridad pueden modular la inmunidad materna contra *P. falciparum*. Nuestra hipótesis es que las bajas respuestas de anticuerpos en primigrávidas pueden contribuir a su mayor susceptibilidad a la malaria. Finalmente, también estamos determinando el nivel de conservación genética y antigénica de *var2csa*, y estamos caracterizando la respuesta humoral desarrollada naturalmente por las mujeres embarazadas en una zona endémica de malaria, contra diferentes dominios de *var2csa* y otros antígenos de los merozoitos. Estos datos se presentaron en la 5ª. Conferencia Panafricana sobre Malaria de la *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM), que tuvo lugar en Nairobi (Kenia) en noviembre de 2009.

**Investigador principal:**

Alfredo Mayor

**Coinvestigador 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 Centre 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:**

2007-2010





## EPIC: Mecanismos fisiopatológicos implicados en la infección placentaria por malaria y su impacto en el desarrollo fetal

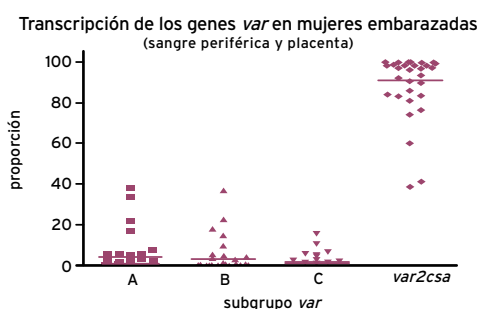
El objetivo de este estudio fue investigar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la infección placentaria por malaria desde una perspectiva multidisciplinar: histológica, parasitológica, citométrica, inmunológica y molecular, así como evaluar el impacto de las diferentes alteraciones en el desarrollo del feto.

Durante el 2009 la tarea se centró principalmente en dos subestudios:

### • Transcripción de los genes *var* en los parásitos *Plasmodium falciparum* en mujeres embarazadas

La malaria en el embarazo se caracteriza por la acumulación de parásitos *Plasmodium falciparum* en la placenta, lo que se cree contribuye a resultados clínicos adversos en la madre y su recién nacido. *Var2csa*, el ligando del parásito que interviene en el secuestro placentario a través de la unión al sulfato de condroitina A (CSA), puede constituir un objetivo atractivo para la vacunación contra la malaria en el embarazo; si bien es necesario llevar a cabo más estudios para ayudar a comprender los mecanismos fisiopatológicos de la malaria durante la gestación.

Para evaluar la especificidad y singularidad de la transcripción *var2csa* en el embarazo, medimos los patrones de transcripción



Proporción de transcripciones de genes *var* en aislados de mujeres embarazadas de Mozambique, medidos por PCR en tiempo real. Se asumió que la suma de los transcritos de *var2csa*, A, B y C representa la cantidad total de genes *var* en cada muestra.

de los genes *var* por PCR en tiempo real en los parásitos *P. falciparum* de 25 mujeres embarazadas infectadas, y 40 mujeres no embarazadas -controles- de Mozambique. Los aislados de las mujeres embarazadas transcribieron unos niveles de *var2csa* más elevados en comparación con los de las mujeres no embarazadas ( $p = 0,0001$ ), si bien *var2csa* se detectó en niveles bajos en 39 de los 40 aislados (el 98%) de las donantes no embarazadas. Se detectó la presencia de otros subgrupos de genes *var* en 15 de los 19 aislados placentarios (el 78% de las mujeres embarazadas), y en todas las muestras periféricas. La proporción de transcritos A fue significativamente más elevada en niños (el 71% del total de genes *var*) que en adultos (el 38%;  $p = 0,0001$ ), mientras que los genes B fueron más comunes en los adultos (el 42%) en comparación con los niños (el 19%;  $p = 0,0002$ ).

A pesar de estos resultados, y para poder determinar si la presencia de parásitos que transcriben genes *var* no-*var2csa* tiene o no un papel de relevancia en la infección de la placenta y el desarrollo de la inmunidad durante el embarazo, sigue siendo necesario disponer de nuevos estudios.

Para cuantificar el grado de conservación de las variantes *var2csa* expresadas secuenciamos los dominios de unión a DBL2 y DBL3 de *var2csa* de 22 aislados placentarios y 21 aislados periféricos de mujeres embarazadas. Se obtuvieron 388 secuencias diferentes para DBL2 y 456 para DBL3. La diversidad de nucleótidos fue del 7,3% para DBL2 y del 6,5% para DBL3. La región aglutinante DBL2-CSA comentada anteriormente fue más polimórfica que otras regiones de DBL2. El análisis filogenético sugirió una superposición de las secuencias *var2csa* entre los aislados de Mozambique y del resto del mundo.

## 1.2 Patofisiología de la malaria

### • Mecanismos inmunitarios celulares implicados en la infección placentaria por malaria y su impacto en la evolución del feto

El objetivo de esta investigación es estudiar la relación entre las poblaciones de células inmunitarias y mediadores inmunoendocrinos y los resultados adversos de la malaria en el embarazo. Para ello, se ha llevado a cabo un análisis fenotípico de las células inmunitarias de la sangre periférica, placentaria

y del cordón umbilical de mujeres mozambiqueñas (50 con infección activa de malaria en la placenta, 72 que habían sido infectadas en el pasado, 50 sin infección y 17 controles). Los marcadores de superficie celular fueron CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD56, CD57, CD94, CD14 y CD45. Se midieron los niveles de hormonas (gonadotropina coriónica, prolactina, 17-estradiol, progesterona, cortisol) y de citocinas (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) en el plasma de la placenta.

**Investigadores principales:**

Jaume Ordi, Clara Menéndez

**Coinvestigadores principales:**

Alfredo Mayor, Carlota Dobaño

**Coinvestigadores:**

Tamara Berthoud, Gemma Moncunill, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají, Eusébio Macete, Elisa Serra, Eduard Rovira, Isadora Monteiro

**Financiador:**

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

**Duración del proyecto:**

2003-2010

## 1.3 Inmunología de la malaria

# Programa de inmunología de la malaria

Durante el 2009, este programa se centró principalmente en el desarrollo de ensayos inmunológicos para medir las respuestas de los anticuerpos contra *Plasmodium falciparum*. Los ensayos en fase de desarrollo tienen las características siguientes:

- **Múltiple:** se acopla una amplia muestra de proteínas, incluyendo genotipos diferentes, a microesferas Bioplex para analizar simultáneamente los niveles de anticuerpos contra múltiples antígenos del parásito (PfMSP-1<sub>19</sub>, PfAMA-1, PfEBA-175, PfMSP-1<sub>42</sub>-3D7, PfMSP-1<sub>42</sub>-FVO) obtenidos de colaboradores de la India y de Estados Unidos, utilizando la plataforma Luminex.

- **Miniaturizados:** debido a la poca cantidad de sangre que se obtiene de los niños, se da prioridad a los procedimientos que utilizan un pequeño volumen de suero o de plasma.
- **Alto rendimiento:** a causa del gran número de muestras analizadas en nuestros estudios inmunoepidemiológicos y en los ensayos de vacunas, estas técnicas favorecen el tratamiento de muchas muestras en poco tiempo.
- **Ensayos de funcionalidad:** estamos estableciendo técnicas que pueden evaluar la capacidad funcional de los anticuerpos, como el ensayo de inhibición del crecimiento (GIA). Hemos



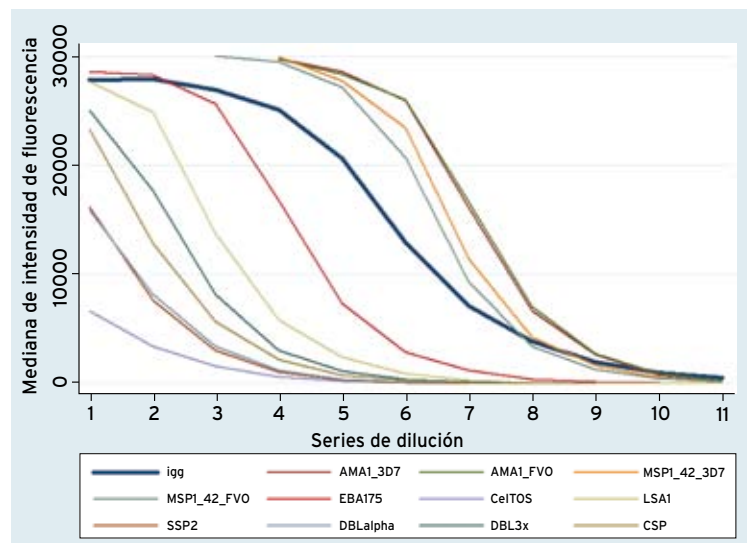
comparado los rendimientos de diferentes protocolos de GIA, obtenidos a través de colaboraciones y publicaciones, que utilizan diferentes procedimientos para cuantificar el crecimiento de *P. falciparum in vitro*: espectrofotometría con la enzima pLDH (NIH, Ejército de Estados Unidos), FACS con tinción de hidrotidina (Ejército de Estados Unidos) y FACS con parásitos fluorescentes D10-GFP (Melbourne), con el objetivo de escoger el mejor método para aplicar en otros estudios del área de la inmunología de la malaria.

Además, estamos desarrollando ensayos de inmunidad celular para comprender la biología de las células B en zonas endémicas de malaria, ya que las células B son responsables de la producción de los an-

ticuerpos. En concreto, nuestro objetivo consiste en:

- Describir la inducción y la longevidad de la respuesta específica de las células B de memoria (MBC).
- Explorar hasta qué punto la vacunación podría "reforzar" las células B de memoria específicas de la fase sanguínea.
- Explorar el fenotipo de la población de células B en personas vacunadas y en controles vacunados.

Se han recogido células mononucleares de sangre periférica de los niños que participan en el ensayo de fase III de la vacuna RTS,S/AS01E, en Mozambique, con el fin de evaluar las respuestas de las células B.



Desarrollo de un panel multiplex de antígenos de *P. falciparum* utilizando un protocolo estándar para la cuantificación absoluta de anticuerpos IgG (mcg/mL) en suero o plasma

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadores:**

Carlota Dobaño, Joseph J. Campo,  
Gemma Moncunill

**Técnico de laboratorio:**

Pau Cisteró

**Financiador:**

Fundación Ramón Areces, Madrid (España)

**Duración del proyecto:**

2008-2012

### 1.3 Inmunología de la malaria

## AgeMal: Exposición a *Plasmodium falciparum* y desarrollo de inmunidad contra la malaria en niños menores de un año

El objetivo general de este proyecto fue evaluar el efecto de la exposición a los antígenos de la fase eritrocítica del *P. falciparum* durante diferentes periodos de la infancia, en el desarrollo de la inmunidad naturalmente adquirida. Con el fin de explorar el efecto de la edad en la construcción de la inmunidad naturalmente adquirida se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de tres ramas de tratamiento, en una zona endémica del sur de Mozambique. En este ensayo controlamos selectivamente la exposición a *P. falciparum* en diferentes periodos de la infancia (entre los 2,5 y los 5,5 meses, entre los 5,5 y los 10,5 meses o sin exposición) con una quimioprofilaxis mensual con sulfadoxina-pirimetamina más artesunato.

Los niños nacidos de madres seronegativas para el VIH, se inscribieron en el programa en el momento de nacer o antes de cumplir los 2 meses de edad, y fueron asignados a una de las tres cohortes de 98

niños cada una. Se hizo un seguimiento de los participantes mediante la detección activa y pasiva de casos hasta los 11 meses de edad, y mediante la detección pasiva de casos entre los 11 y los 24 meses. Se llevaron a cabo cinco muestreos transversales para obtener muestras de sangre.

Se ha comparado el riesgo de malaria clínica y de anemia entre las cohortes durante el segundo año de vida, así como su correlación con el tipo y la calidad de las respuestas inmunitarias (anticuerpos contra diversos antígenos de *P. falciparum*, citocinas), con los marcadores de estrés oxidativo y con los factores genéticos del huésped.

Los análisis estadísticos del estudio de campo finalizaron en 2009. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de malaria clínica en el segundo año de vida, en los niños que habían estado expuestos a la malaria por primera vez, a diferentes edades y durante el primer año.



Grupo de trabajo de AgeMal



Este dato sugiere que la exposición a *P. falciparum* entre los 0 y los 5,5 meses de vida contribuye a la inmunidad naturalmente adquirida, e indica que el hecho de administrar vacunas contra la malaria de forma temprana en la vida de un recién nacido tendría un efecto positivo sobre su sistema inmunitario. Eso es coherente con las evidencias recientes sobre la eficacia considerable de un candidato a vacuna contra la malaria administrado a bebés en el marco del Programa Ampliado de Inmunización.

El análisis estadístico de las **respuestas inmunitarias maternas** se finalizó en el 2009. Las respuestas de los anticuerpos a PfMSP-1<sub>19</sub>, PfAMA-1, PfF2-EBA-175, R29varR+-PfDBL $\alpha$  y lisado de parásitos (hemozoina cruda extraída utilizando digitonina) se verificaron por ELISA. Se midió la IgG en antígenos variantes de superficie (VSA) utilizando la cepa de laboratorio CS2-CSA, dos aislados de placenta y tres aislados de niños mediante FACS en 299 plasmas periféricos y 247 plasmas de cordón. Las concentraciones de citocinas (IL-12p70, IFN $\gamma$ , IL-2, IL-10, IL-8, IL-6, IL-4, IL-5, IL-1 $\beta$ , TNF, TNF $\beta$ ) después de una estimulación de 24 horas con lisados de esquizontes se determinaron en sobrenedantes de cultivo de 251 células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y 213 células mononucleares de sangre del cordón (CBMC) utilizando el kit Bender MedSystems de Múltiplex; se midieron los niveles de mRNA de las citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF, IL-13, normalizadas en el gen de referencia RPL13a) en una submuestra por PCR cuantitativa en tiempo real (RTqPCR). Se evaluó la infección parasitaria en las placentas mediante análisis histológico, y en la sangre periférica y de cordón mediante microscopía y/o RTqPCR. Los resultados preliminares fueron los siguientes:

- La infección materna aumentó los anticuerpos maternos, la IgG transplacentaria, la IgM fetal y las citocinas (IL-5 y IL-8).
- En las mujeres embarazadas los niveles

de IgG maternos, IgG maternos transplacentarios y citocinas (IL-12, IL-2) aumentaron con el número de partos.

- Se detectó una tendencia de asociación del bajo peso al nacer con unas IgG/IgM maternas más elevadas y con la producción de citocinas (IL-12, IL-8, TNF) por las células mononucleares de sangre periférica (PBMC).
- La anemia se asoció a niveles elevados de IgM maternas y de citocinas del cordón (IL-12, 10, 8 y 4).
- La exposición intrauterina dependió de la infección materna y placentaria y tuvo un efecto negativo sobre la inmunidad del niño.

Aunque el análisis estadístico de las **respuestas inmunitarias en los niños** se finalizará en 2010, los análisis preliminares de los anticuerpos han indicado que:

- Hubo una importante contribución de la transferencia pasiva de anticuerpos de IgG maternos que reconocen a los antígenos de *P. falciparum* en la primera infancia, si bien se redujo durante el primer año de vida.
- Los anticuerpos IgG y IgM se adquirieron con la edad y la exposición a la infección por parásitos.
- Las subclases de IgG que reconocen los extractos del parásito MSP-1<sub>19</sub>, AMA-1 y EBA 175 eran de los isotipos citofílicos IgG1 e IgG3.
- Las respuestas de IgG a los antígenos variantes de superficie fueron muy bajas durante el primer año de vida.
- La IgG aumentó considerablemente entre el episodio agudo y la convalecencia, mientras que los niveles de IgM fueron más altos en el episodio agudo que en la convalecencia.

Los análisis preliminares de las respuestas inmunitarias celulares indican que las respuestas de las citocinas al lisado de *P. falciparum* (medido como ARNm en pellets

### 1.3 Inmunología de la malaria

de PBMC o concentraciones de proteínas en sobrenadantes de cultivo) parecen aumentar con la edad durante el primer año de vida, y fueron más altas durante los episodios clínicos agudos, a la vez que disminuían en la convalecencia.

El análisis estadístico del **estrés oxidativo** en los niños también se finalizará en el 2010, aunque los análisis preliminares indicaron que:

- Los aductos de hidroxinonenal (HNE) en la superficie de los eritrocitos, pero no el glutatión reducido (GSH)-marcadores del daño por estrés oxidativo- aumentaron en los estados agudos y de convalecencia en comparación con los no infectados.
- La lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada aumentó con la edad, si bien con una fuerte heterogeneidad individual.
- No se observó ninguna correlación entre los aductos de HNE, GSH o la LDL oxidada en plasma.
- Como marcadores de respuesta contra

el estrés oxidativo, se produjo un aumento de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GPX) y glutatión reductasa (GR) en el estado agudo y de convalecencia, en comparación con las muestras no infectadas.

Si bien el análisis estadístico de los factores genéticos del huésped se finalizará en el 2010, en los análisis preliminares se identificó un cierto número de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes candidatos IL-4, IL-13, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$  y CD14 que parecen estar asociados con la susceptibilidad a la malaria clínica. Los marcadores genéticos examinados fueron: 9 genes TH1/TH2, 19 genes de respuesta inflamatoria e inmune, 9 genes de estrés oxidativo, y 4 genes hematológicos (con un total de 41 genotipos). Se adoptó la química automatizada Qiagen M48 para aislar el ADN humano de las muestras de PBMC y se utilizó el sistema iPLEX Gold de Sequenom MassARRAY para la genotipación de SNP de las muestras.

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadores:**

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

**Técnicos de laboratorio:**

Alfons Jiménez, Pau Cisteró

**Gestora de proyecto:**

Patricia García

**En colaboración con:**

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

**Financiador:**

Programa FP6, Unión Europea  
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España)  
Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (España)

**Duración del proyecto:**

2005-2010



# CYTOMAL: Estudio de los marcadores de inmunidad y susceptibilidad a la malaria en individuos expuestos a la infección por *Plasmodium falciparum*

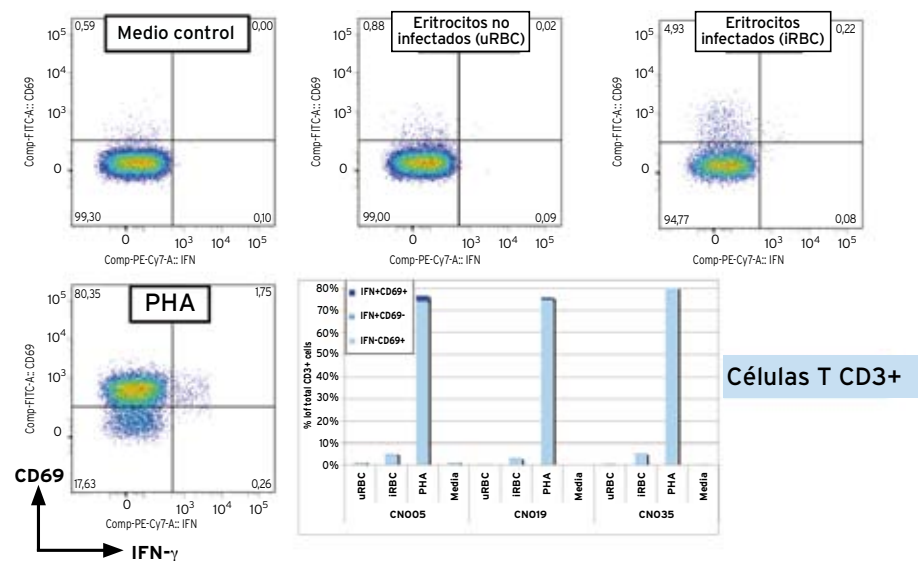
El objetivo de este estudio es identificar las respuestas inmunitarias celulares contra *P. falciparum* que se podrían utilizar como marcadores de la inmunidad y/o de la sensibilidad contra la malaria en individuos naturalmente expuestos a la infección. Los objetivos específicos son:

- 1) Caracterizar los marcadores inmunopatológicos de la malaria grave en niños.
- 2) Caracterizar los marcadores de inmunidad clínica en niños y adultos.
- 3) Caracterizar los marcadores inmunopatológicos de la malaria placentaria en mujeres embarazadas.

La actividad principal ha sido el establecimiento de una serie de técnicas de inmunología celular para medir las respuestas de las citocinas en los humanos.

- Medición de la concentración de las citocinas  $T_H1$  y  $T_H2$  en sobrenadantes

de cultivo después de la estimulación *in vitro* con *Plasmodium falciparum*, incluyendo esquizontes lisados, parásitos vivos, y controles positivos (fitohemaglutinina mitógena) y negativos. Los sistemas de perfiles de citocinas múltiples son herramientas útiles para investigar las correlaciones de la inmunidad protectora. En el mercado se pueden adquirir diversos métodos, Luminex y de citometría de flujo, pero la información de que se dispone sobre el rendimiento relativo de los diferentes equipos es aún limitada. Las tecnologías de agrupación de las suspensiones microesféricas que probamos diferían en la sensibilidad, en la reproducibilidad y en el volumen de la muestra, en el número de citocinas medido, y en el tiempo y coste de los ensayos. Los valores absolutos de las citocinas detectadas con métodos diferentes no se podrían comparar. Con nuestro sistema, los métodos de citometría de flujo probados parecieron ofrecer unos resultados más



Medida del IFN- $\gamma$  intracelular en controles y células T activadas tras la estimulación con antígenos de *P. falciparum*, mediante citometría de flujo.

### 1.3 Inmunología de la malaria

adecuados que los métodos Luminex, y por ello decidimos escogerlos para los estudios posteriores.

- Medición de las citocinas (principalmente IFN- $\gamma$ ) secretadas por los leucocitos después de la estimulación con antígenos de *P. falciparum* mediante ELISpot *ex-vivo*.
- Medición de las citocinas intracelulares después de la estimulación con antígenos de *P. falciparum* mediante citometría de flujo. Establecimos dos paneles de seis colores y un panel de ocho colores para medir la producción de IFN- $\gamma$  y IL-2 en células T CD4 y CD8, células T $\gamma\delta$  y células asesinas naturales.

Una segunda actividad que llevamos a cabo fue la medición de las respuestas de las citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN- $\gamma$ , TNF, TNF $\beta$ ) en diferentes grupos de enfermos de malaria y controles. Los patrones de respuesta de las citocinas se están analizando en relación con las siguientes variables: edad (niños vs adultos), exposición (nunca vs la primera vez vs pocas veces vs crónicos), estado de la enfermedad (asintomática vs leve vs grave), estado de infección (infectado vs no infectado), origen étnico (africano vs europeo), condición de embarazada y sexo.

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadores:**

Tamara Berthoud, Gemma Moncunill, Maria Nélia Manaca, Joseph J. Campo

**Técnico de laboratorio:**

Alfons Jiménez

**Financiador:**

Plan Nacional de I+D, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (España)

**Duración del proyecto:**

2008-2011

## ExtMal039: Estudio de los marcadores inmunológicos de fase sanguínea asexual asociados con protección prolongada en niños vacunados con la RTS,S/AS02A

Un ensayo clínico previo de eficacia de fase IIb con el candidato a vacuna de la malaria RTS,S (RTS,S con el adyuvante AS02A -RTS,S/AS02A-) realizado en niños en Manhica, Mozambique, demostró una eficacia protectora significativa y mantenida hasta 45 meses después de la primera vacunación (Sacarlal et al., 2009). De acuerdo con los resultados de este estudio, los títulos de anticuerpos contra el antígeno de la vacuna de la fase preeritrocítica, disminuyeron rápidamente y no mostraron ninguna correlación con la protección contra la malaria clínica, si bien los niveles de IgG se mantuvieron más altos en el grupo que había recibido la vacuna. Los mecanismos de protección a largo plazo de la vacuna RTS,

S/AS02A, permanecen sin esclarecerse en su totalidad.

Este estudio pretende probar la hipótesis según la cual la vacunación con RTS,S induce una respuesta preeritrocítica parcialmente protectora que limita el desarrollo de esporozoitos en la fase sanguínea, conduciendo a la exposición prolongada a dosis bajas de parásitos en fase sanguínea asexual y a la elevación de la inmunidad correspondiente (Guinovart et al., 2009).

Así, cinco años después de la vacunación de los niños, se realizó un estudio transversal de las dos cohortes de la vacuna en el cual se recogió sangre de los participantes, y se





midió la parasitemia por microscopía con el fin de investigar la inmunogenicidad en la fase sanguínea. Sesenta meses después de la primera inmunización, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de la infección entre los grupos vacunados y de control, lo cual indica que la protección con la RTS,S/AS02A en estos niños mozambiqueños duró cuatro años.

Como siguiente paso se evaluó la respuesta inmunitaria basada en anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos asexuales en una submuestra aleatoria de niños vacunados con la RTS, S/AS02A y un grupo control, tomada en el mes 8,5 del estudio. Concretamente, en el año 2009, medimos:

- El nivel de anticuerpos IgG contra un panel de antígenos de la fase sanguínea mediante una técnica de microesferas recubiertas en plataforma múltiple (Luminex) en 645 niños. Los antígenos de dicho panel incluidos como marcadores de la inmunidad en la fase sanguínea fueron: PfMSP-142 (tipo 3D7 y FVO), PfAMA-1 (tipo 3D7 y FVO) y PfEBA175.

- El nivel de anticuerpos IgG contra los antígenos variantes de superficie (VSA) expresado en los parásitos R29 de *P. falciparum* en 869 niños, mediante citometría de flujo.

Después de los análisis preliminares univariantes con estos marcadores inmunitarios de la fase sanguínea no purificados, no encontramos ninguna diferencia en las respuestas de los anticuerpos entre los niños vacunados y los del grupo control en los seis meses posteriores a la vacunación, y por lo tanto no encontramos ninguna base para la hipótesis del estudio. Para determinar el efecto de la vacuna RTS,S en la adquisición de inmunidad en la fase sanguínea, hacen falta por lo tanto análisis más completos y multivariantes y en diferentes periodos de tiempo. Los datos resultantes de este estudio se presentaron en la 5ª Conferencia Panafricana sobre Malaria de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM), que tuvo lugar en Nairobi (Kenia) en noviembre del 2009.

#### En colaboración con:

- GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica)

#### Financiador:

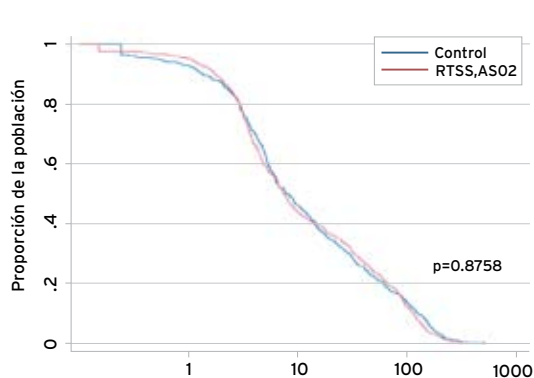
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos)

#### Duración del proyecto:

2008-2010

#### Publicaciones:

- Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, Renom M, Leach A, Mandomando I, Lievens M, Bassat Q, Lafuente S, Macete E, Vekemans J, Guinovart C, Sigauque B, Sillman M, Milman J, Dubois MC, Demoitié MA, Thonnard J, Menéndez C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. **J Infect Dis.** 2009 Aug 1;200(3):329-36.
- Guinovart C, Aponte JJ, Sacarlal J, Aide P, Leach A, Bassat Q, Macete E, Dobaño C, Lievens M, Loucq C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Insights into long-lasting protection induced by RTS,S/AS02A malaria vaccine: further results from a phase IIb trial in Mozambican children. **PLoS ONE.** 2009;4(4):e5165.



Niveles de IgG contra antígenos variantes de superficie de *P. falciparum* representados como distribución acumulativa inversa de valores de MFI (mediana de intensidad de la fluorescencia), medidos mediante citometría de flujo. No se hallaron diferencias significativas en las respuestas de los anticuerpos entre los niños vacunados y los del grupo control (N=869).

#### Investigadores principales:

Pedro L. Alonso, Carlota Dobaño

#### Coinvestigadores principales:

Joseph J. Campo, Jahit Sacarlal

#### Coinvestigadores:

Augusto Nhabomba, John J. Aponte, Caterina Guinovart

### 1.3 Inmunología de la malaria

## Mal055-Immuno: Estudio de las correlaciones inmunitarias de protección contra la malaria después de la vacunación con RTS,S/AS01E: rama inmunológica de un ensayo integral de fase III doble ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico

Como estudio determinante para la obtención de la licencia para la comercialización de la vacuna RTS,S formulada con el adyuvante AS01E (RTS,S/AS01E), y probablemente como último ensayo en que habrá un grupo de control sin vacunar, el ensayo clínico de fase III Mal055 representa la mejor oportunidad para entender los mecanismos de acción de la vacuna y las correlaciones inmunológicas de la protección inducida por ella. Así, propusimos llevar a cabo un único estudio cooperativo multicéntrico -auxiliar del ensayo de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado- que partía de la experiencia, el rigor y la capacidad necesarios para investigar las bases inmunológicas de la inmunidad inducida por la RTS,S. Nuestra propuesta fue ir más allá de la medición actual de la respuesta de anticuerpos inducida por la

vacuna, la de los títulos de anticuerpos de proteínas anticircunsporozoito adquiridos, e incluir la evaluación del isotipo (subclases), la calidad (afinidad/avidez) y la funcionalidad (invasión/ desarrollo de la inhibición/migración de los esporozoitos) de las respuestas de los anticuerpos IgG contra los antígenos preeritrocíticos. Además, nuestro objetivo fue medir las respuestas inmunitarias celulares (de las células B y T) inducidas después de la vacunación con RTS,S/AS01E en un subgrupo de niños estudiados durante el cribaje y las visitas transversales. Finalmente, nos proponemos medir la inducción de anticuerpos y de respuestas inmunes celulares contra la fase sanguínea del *Plasmodium falciparum* para investigar, en mayor profundidad, los mecanismos potenciales de la protección a largo plazo inducida por la RTS,S.



Recuento automático de células mononucleares de sangre periférica aislada de niños participantes en el ensayo en fase III con la vacuna RTS,S, que serán utilizadas para evaluar las respuestas de las citocinas después de la vacunación.



Separación de la sangre en las fases de plasma, eritrocitos y leucocitos, después de la centrifugación utilizando los sistemas vacutainer disponibles comercialmente y precargados con un reactivo de gradiente de densidad. La sangre venosa se obtuvo de los niños participantes en el ensayo clínico en fase III con la RTS,S para evaluar las respuestas inmunitarias de este candidato a vacuna contra la malaria



Los objetivos específicos del estudio fueron:

1) Describir la inducción de anticuerpos y las respuestas inmunitarias celulares contra la fase preeritrocítica y eritrocítica asexual de los antígenos de *P. falciparum* después de la vacunación con RTS, S/AS01E.

2) Comparar los anticuerpos y las respuestas inmunes celulares inducidas por la RTS,S/AS01E entre las cohortes de edad (niños de entre 6 y 12 semanas de edad vs niños de entre 5 y 17 meses de edad).

3) Evaluar el efecto en los anticuerpos y las respuestas celulares inmunes de una cuarta "dosis de refuerzo" de la vacuna RTS,S/AS01E.

4) Comparar los anticuerpos y las respuestas inmunes celulares inducidas por la RTS,S/AS01E entre zonas con intensidades de transmisión de la malaria diferentes.

5) Describir las correlaciones de la inmunidad asociadas a la vacuna y a la protección adquirida naturalmente.

El estudio inmunológico se está llevando a cabo en ocho de los once lugares que participan en el ensayo de la vacuna RTS,S/AS01E e incluye dos cohortes de edad (niños de entre 6 y 12 semanas de edad y niños de entre 5 y 17 meses de edad).

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadores:**

Joseph J. Campo, Gemma Moncunill, Augusto Nhabomba, John J. Aponte, Jahit Sacarlal, Diana Quelhas, Pedro L. Alonso

**Gestora de proyecto:**

Nana Aba Williams

Durante el año 2009, en Manhica se han recogido, procesado y almacenado muestras de sangre en el momento del cribaje y al cabo de un mes a partir de la tercera vacunación, en una submuestra de aproximadamente trescientos niños para futuros estudios inmunológicos.

**En colaboración con:**

- Eusébio Macete. Centro de Investigação em Saúde de Manhica (CISM), Manhica (Mozambique)
- Claudia Daubenberger. Swiss Tropical Institute, Basilea (Suiza)
- Maximilian Mpina. Ifakara Health Institute, Research and Training Centre Bagamoyo (Tanzania)
- Eleanor Riley. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido)
- Mwanaidi Kafuye. Joint Malaria Programme, Korogwe (Tanzania)
- Maxime Agnandji. Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabón)
- Ben A. Gyan y David Dosoo. Kintampo Health Research Centre, Ghana/Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Kintampo (Ghana)
- Hermann Sorgho. Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS)/Centre Muraz, Nanoro (Burkina Faso)
- Simon Kariuki. Kenya Medical Research Institute (KEMRI/CDC), Kisumu (Kenia)
- John Waitumbi. Kenya Medical Research Institute (KEMRI)/Walter Reed Project, Kisumu (Kenia)
- GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica)

**Financiador:**

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

**Duración del proyecto:**

2009-2013

**Publicaciones:**

- Dobaño C, Campo JJ. Understanding protective immune mechanisms induced by malaria vaccines in the context of clinical trials. **Hum Vaccin**. 2009 Aug;5(8):562-5.

1.3 Inmunología de la malaria

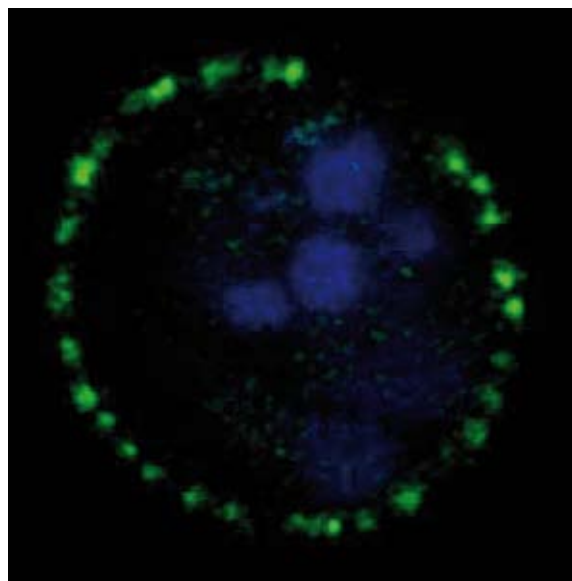
## TIMNET-Immuno: Efecto del tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina en mujeres mozambiqueñas embarazadas sobre la adquisición de inmunidad natural a la malaria en las madres y sus hijos

Para la prevención de la malaria durante el embarazo, en el África sub-sahariana, se recomienda el tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-pirimetamina (IPTp-SP). Sin embargo, poco se sabe de su efecto específico sobre la inmunidad a la malaria de las madres y sus hijos.

En este estudio se analizó el plasma de 302 mujeres embarazadas que participaban en un ensayo clínico controlado con placebo con el IPTp-SP, con el fin de buscar anticuerpos contra los antígenos de los merozoitos, parásitos completos en su etapa asexual y antígenos variantes de superficie (VSA) de líneas que se unen o no a al sulfato de condroitina A. Se com-

pararon los niveles de anticuerpos entre los grupos, y se evaluó su asociación a los resultados de morbilidad.

Las madres seropositivas para el VIH que recibieron SP tenían menos anticuerpos periféricos contra el antígeno de membrana apical 1 y VSA, y menos anticuerpos de cordón contra el antígeno EBA-175 y los parásitos lisados que las mujeres seropositivas para el VIH que recibieron placebo. No se observó ninguna diferencia en los grupos de intervención entre las madres no infectadas por el VIH. Los altos niveles de anticuerpos se asociaron con la infección materna y con un mayor riesgo del bebé a sufrir un primer episodio de ma-



Antígenos de superficie en eritrocitos infectados con *Plasmodium falciparum* (inmunofluorescencia).



laria. Las respuestas de los anticuerpos no se asociaron de manera coherente con una menor anemia materna, con el nacimiento prematuro o con el bajo peso al nacer en los niños.

La reducción de anticuerpos asociada al IPTp-SP en las mujeres infectadas con el VIH, pero no entre las no infectadas por el VIH, puede reflejar una mayor eficacia de la intervención para prevenir la infección por malaria entre las madres infectadas con el VIH. Esta reducción no se tradujo en un mayor riesgo de morbilidad asociada a la malaria en las madres ni en sus hijos. Estos datos se presentaron en la 5ª Conferencia Panafricana sobre Malaria de la *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM), que tuvo lugar en Nairobi (Kenia) en noviembre del 2009.

Otro objetivo del estudio fue evaluar el efecto del IPTp-SP en mujeres embarazadas, en el desarrollo de las respuestas de anticuerpos adquiridos naturalmente en sus hijos durante el primer año de vida. Las determinaciones de laboratorio en los recién nacidos a los 3, 9 y 12 meses de vida se finalizaron durante este año, y se procederá a su análisis estadístico en el 2010. Las determinaciones incluyeron:

- Niveles de anticuerpos IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 y IgM contra los antígenos de *P. falciparum* PfMSP-119, PfAMA-1 y 175-PfEBA mediante ELISA.
- Niveles de anticuerpos IgG y IgM contra el lisado de fase sanguínea de *P. falciparum* mediante ELISA.
- Niveles de anticuerpos IgG contra los VSA de *P. falciparum* mediante citometría de flujo.
- Infecciones submicroscópicas mediante RTqPCR.

**Investigador principal:**

Alfredo Mayor

**Coinvestigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadores:**

Clara Menéndez, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají, John J. Aponte, Pedro Aide, Inácio Mandomando, Jaume Ordí, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz, Elisa Serra, Tamara Berthoud, Llorenç Quintó, Diana Quelhas

**Técnico de laboratorio:**

Diana Barrios

**En colaboración con:**

- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India)
- Antonio Langa y Catarina David. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Mozambique)

**Financiadores:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos)  
Banco Bilbao Vizcaya Argentaria, Fundación BBVA, Bilbao (España)

**Duración del proyecto:**

2007-2010

**Publicaciones:**

- Mayor A, Serra-Casas E, Bardají A, Sanz S, Puyol L, Cisteró P, Sigauque B, Mandomando I, Aponte JJ, Alonso PL, Menéndez C. Sub-microscopic infections and long-term recrudescence of *Plasmodium falciparum* in Mozambican pregnant women. **Malar J.** 2009; 8:9.
- Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Laayouni H, Menendez C, Mayor A, Bardaji A, Sigauque B, Mandomando I, Alonso PL, Bertranpetit J, Casals F. A variant in the gene *FUT9* is associated with susceptibility to placental malaria infection. **Hum Mol Genet.** 2009 Aug 15;18(16):3136-44.

## 1.4 Evaluación de las intervenciones: vacunas y fármacos

# Marcadores moleculares de la resistencia farmacológica del *Plasmodium falciparum* en el contexto de los ensayos con el tratamiento preventivo intermitente para la malaria en mujeres embarazadas

Hay muchos factores que pueden influir en la eficacia del tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo (IPTp). Uno de los factores más relevantes es, probablemente, la sensibilidad del *Plasmodium falciparum* al fármaco o fármacos antimaláricos utilizados para el IPTp. Al igual que con cualquier estrategia de intervención basada en fármacos, también en este caso ha sido necesario evaluar el impacto del IPTp en la selección de la resistencia farmacológica en la población de estudio.

Con el fin de poner en contexto los resultados de los ensayos individuales con el IPTp y de proporcionar información a los responsables políticos con respecto a la eficacia prevista del IPTp en otras zonas, hemos recogido información sobre la prevalencia de parásitos mutantes en cada centro del estudio durante el tiempo en que se llevó a cabo el ensayo. Al mismo tiempo, esti-

mamos el cambio en la prevalencia de los marcadores de resistencia a fármacos en las mujeres que reciben el IPTp con sulfadoxina-pirimetamina (SP), mefloquina (MQ) y cotrimoxazol (CTX). Todo ello se ha empezado a llevar a cabo en dos estudios con el IPTp en Manhiça.

Los datos preliminares del primer ensayo muestran que el IPTp parece estar asociado con algunos cambios en la prevalencia de los genotipos involucrados en la resistencia a la SP. Con todo, este efecto sólo se observa inmediatamente después de la última dosis del IPTp, y las prevalencias vuelven a los niveles normales dos meses después. Los resultados de este estudio mejoran nuestra comprensión sobre las condiciones en las que el IPTp será más eficaz, contribuyendo así a que el IPTp se utilice con el máximo efecto en la prevención de la morbilidad por malaria en las mujeres embarazadas y sus hijos.

**Investigador principal:**

Alfredo Mayor

**Coinvestigador 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:**

• Michael Scahill, Stanford University School of Medicine, California (Estados Unidos)

**Financiadores:**

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

**Duración del proyecto:**

2008-2012



## Evaluación de cuatro tratamientos combinados basados en la artemisinina para tratar la malaria no complicada en niños africanos

El objetivo general de este proyecto fue comparar la eficacia y la seguridad de los cuatro tratamientos combinados basados en la artemisinina (amodiaquina-artesunato, dihidroartemisinina-piperquina, arteméter-lumefantrina y artesunato de clorproguanil-dapsona) para el tratamiento de la malaria no complicada en niños. Se trató de un estudio multicéntrico de fase IV, aleatorizado y abierto, con tres ramas de tratamiento, que se llevó a cabo en diez centros de investigación de cinco países africanos (Burkina Faso, Nigeria, Zambia, Gabón y Mozambique) en colaboración con el *East African Network for the Monitoring of Antimalarial Treatment* (EANMAT), una red activa presente en Kenia, Tanzania, Uganda, Ruanda y Burundi, y con cinco socios europeos (Bélgica, Alemania, Francia, el Reino Unido y España).

Los objetivos del proyecto eran establecer la seguridad y eficacia de estas nuevas terapias combinadas durante los 28 días posteriores al tratamiento, así como la determinación de la tasa de retratamiento en cada régimen durante los seis meses posteriores.

En el Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica (CISM, Mozambique), 511 niños con malaria no complicada fueron asignados aleatoriamente a tres de los cuatro tratamientos combinados. La muestra total constó de 5.100 niños, de diez centros diferentes procedentes de siete países del

África sub-sahariana. El seguimiento de los niños estudiados se llevó a cabo durante el 2009, y en el 2010 se llevará a cabo la limpieza y el análisis de los datos obtenidos.

### En colaboración con:

- Umberto D'Alessandro. Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bélgica)
- Bruno Gryseels. Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bélgica)
- Emmanuel Ezedinachi. Institute for Tropical Diseases Research & Prevention, University of Calabar Teaching Hospital, Calabar (Nigeria)
- Serge Potiandi Diagbouga. Centre Muraz, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)
- Vincent Brown. Epicentre, Paris (Francia)
- Saadou Issifou. Medical Research Unit, Lambaréné (Gabon)
- Janet Hemingway. The Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Reino Unido)
- Drummond Bone. The University of Liverpool, Liverpool (Reino Unido)
- Emili Bargalló. Fundació Clínic per a la Recerca Biomedica/Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, Barcelona (España)/ Manhica (Mozambique)
- Peter Kremsner. Institute for Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen (Alemania)
- Ambrose O. Talisuna, Moses Kanya. Uganda Malaria Surveillance Project, Mulago Hospital Complex, Kampala (Uganda)
- Emmanuel Kafwembe. Tropical Diseases Research Centre, Ndola (Zambia)
- Daniel Ngamije, National Malaria Control Programme Rwanda, Kigali (Rwanda)

### Financiadores:

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:

2007-2010

### Investigador principal:

Clara Menéndez

### Coinvestigadores:

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

#### 1.4 Evaluación de las intervenciones: vacunas y fármacos

### Mal055: Estudio de fase III, doble ciego (de observador ciego), aleatorizado, controlado y multicéntrico para evaluar, en niños y neonatos, la eficacia del candidato a vacuna RTS,S/AS01E contra la malaria causada por la infección de *Plasmodium falciparum* en diversos entornos de transmisión de la enfermedad en África

La RTS,S es el candidato a vacuna contra la malaria más avanzado del momento y el primero en demostrar en ensayos clínicos que puede proteger a la población infantil que vive en zonas endémicas de malaria contra la infección y la enfermedad clínica causada por *Plasmodium falciparum*. Esta vacuna se creó en 1987, y el CRESIB, junto con el Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica (CISM), trabaja desde el año 2002 en su desarrollo clínico, en colaboración con la PATH *Malaria Vaccine Initiative* (MVI) y GlaxoSmithKline Biologicals (GSK).

En 2003 se inició el primer ensayo de fase IIb en niños mozambiqueños de entre 1 y 4 años de edad, y se ha demostrado que la RTS,S reduce la incidencia de los episodios de malaria clínica (el 35,3%) y de malaria grave (el 48,6%) durante un periodo de 18 meses después de la vacunación. El CRESIB y el CISM llevaron a cabo los primeros ensayos clínicos en fase I/IIb de la vacuna en niños para evaluar su seguridad, eficacia e inmunogenicidad; los resultados se publicaron en 2007, y demostraron que la vacuna es segura, bien tolerada y eficaz contra las nuevas infecciones (en el 65,9% de los casos) en este grupo de edad.







En mayo de 2009 GSK, PATH MVI y once de los principales centros de investigación africanos pusieron en marcha un ensayo de fase III con el candidato a vacuna de la malaria RTS,S de GSK, conocido como el estudio Mal055, en Mozambique y en otros seis países africanos, con el objetivo de reclutamiento de 16.000 niños incluyendo recién nacidos.

El 6 de agosto de 2009 el CISM inició el ensayo de fase III de la vacuna RTS,S contra la malaria, reclutando y vacunando a 1.002 niños de entre 5 y 17 meses de

edad. El CISM tenía previsto iniciar el reclutamiento y la vacunación de los bebés de entre 6 y 12 meses en 2010.

Los principales objetivos de este estudio son continuar evaluando la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad de este candidato a vacuna, pero esta vez en condiciones diferentes de transmisión de la malaria. En caso de que los resultados obtenidos sean favorables, se podrá obtener la concesión de la licencia para la comercialización de la vacuna en un futuro próximo.

**Investigadores principales**

Pedro L. Alonso, Jahit Sacarlal

**Coinvestigadores:**

Pedro Aide, John J. Aponte, Joseph J. Campo, Carlota Dobaño, Caterina Guinovart, Cinta Moraleda, Gemma Moncunill, Augusto Nhabomba

**Gestora de proyecto:**

Diana Quelhas

**En colaboración con:**

• Eusébio Macete y Sónia Machevo. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Mozambique)

**Financiadores:**

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estados Unidos). GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica)

**Duración del proyecto:**

2009-2013

---

## 1.5 De las herramientas a las políticas

# Carga económica de la malaria en niños de corta edad en los países del África sub-sahariana precursores en la introducción de la vacuna de la malaria

Aunque hay diversos estudios que documentan la carga epidemiológica y clínica de la malaria, todavía existe una falta de información sobre la carga económica de la enfermedad. En un contexto de recursos escasos, es fundamental conocer los costes que la malaria supone para las familias, para el sistema de salud y para la economía de un país en su conjunto. Esta información puede guiar futuras

intervenciones preventivas y de tratamiento y puede ayudar a diseñar políticas sanitarias tanto a nivel local como a nivel nacional.

Si bien algunos estudios se han centrado en estimaciones locales de los costes que la malaria comporta para las familias y para el sistema de salud, todavía existen lagunas de información y escasez

### 1.5 De las herramientas a las políticas

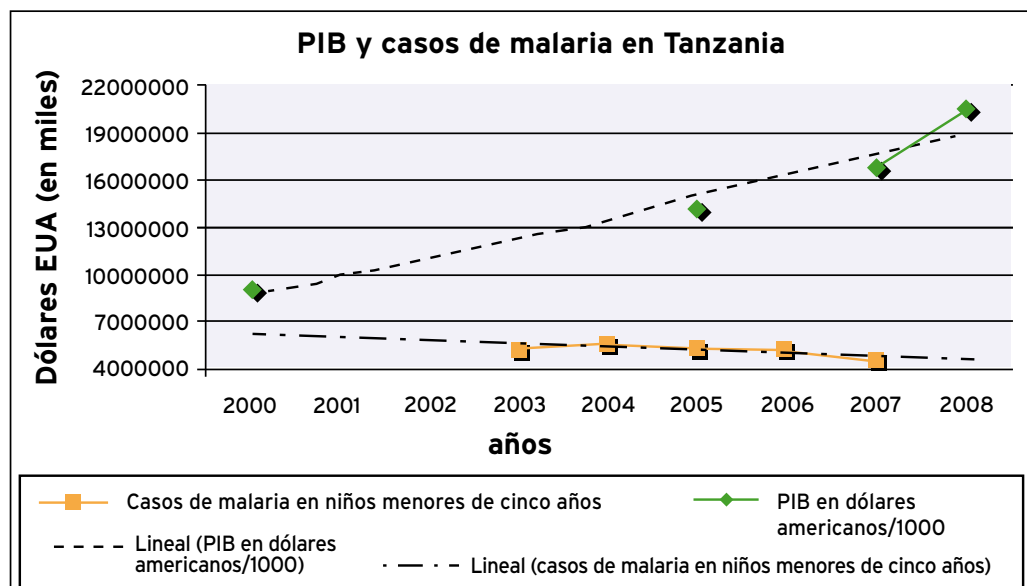
de modelos sencillos que contribuyan a extender las estimaciones de costes de la malaria al contexto nacional, lo que permitiría generalizar a toda la población del país los datos referidos a zonas pequeñas. Este estudio tiene como objetivo subsanar estas carencias, al menos para tres países del África sub-sahariana -Ghana, Kenia y Tanzania- mediante la consecución de los objetivos que se enumeran y se explican a continuación.

El objetivo principal de este estudio fue estimar la carga económica de la malaria en niños incluyendo neonatos en Ghana, Tanzania y Kenia. La carga económica incluyó:

- Los costes directos de la prevención y el tratamiento de la malaria desde el punto de vista social.
- El impacto de la malaria en la productividad
- El impacto de la malaria sobre el bienestar económico

Otros objetivos, por países, fueron los siguientes:

- Comprender/documentar los protocolos de atención a neonatos y niños de corta edad.
- Comprender/documentar los recursos destinados a la prevención y tratamiento de neonatos y niños de corta edad y sus costes asociados.
- Comprender/documentar los costes de la prevención y el tratamiento de neonatos y niños de corta edad a nivel doméstico.
- Construir una base de datos de los costes centralizada que pueda nutrir los modelos de economía de la salud.
- Evaluar el impacto de la malaria en la productividad tanto a nivel individual como a nivel nacional.
- Evaluar el impacto de la malaria sobre el bienestar económico a nivel nacional.
- Evaluar el impacto de la malaria en los neonatos y niños de corta edad con respecto al desarrollo de discapacidades, tanto a nivel individual como a nivel nacional



Tendencia de los casos de malaria en niños menores de cinco años y Producto Interior Bruto PIB en Tanzania



Durante los últimos meses del 2009 se redactó el protocolo, se repasó a fondo la bibliografía existente tanto sobre los costes como sobre los datos epidemiológicos y clínicos, se establecieron contactos en

los tres países del estudio con la intención de organizar la recogida de datos sobre el terreno, y se diseñaron árboles de decisión para estimar los costes de un episodio de malaria en los tres países.

**Investigador principal:**

Elisa Sicuri

**Coinvestigador**

Caterina Guinovart

**En colaboración con:**

- Eusébio Macete. Centro de Investigaçao em Saúde, Manhica (Mozambique)
- Xavier Badia. IMS Health, Barcelona (España)

**Financiador:**

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica), through IMS Health, Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2009-2010

## Comprender la implementación y recepción de la fumigación intradomiciliaria con insecticidas de efecto residual en Manhica (Mozambique)

Este estudio antropológico examina los factores sociales, culturales e históricos que intervienen en la reintroducción y la recepción de la fumigación intradomiciliaria con insecticidas de efecto residual (IRS) para la prevención de la malaria en Mozambique.

Se trata de un estudio que va más allá de los problemas de "aceptabilidad", y su objetivo es comprender los procesos y las prácticas más informales a través de los cuales se aplican y se reciben las intervenciones sanitarias como la IRS. Comprender estos procesos es esencial para el éxito a largo plazo de cualquier nueva intervención sanitaria. Más allá de este contexto inmediato, no es posible comprender adecuadamente la aceptación (o el rechazo) de intervenciones

como la IRS al margen del proceso de aplicación, y éste a su vez no se puede entender independientemente del contexto más amplio de los debates sobre las políticas públicas, la cobertura de los medios de comunicación, los contextos políticos local y regional y los procesos históricos. Así, para comprender las políticas en materia de IRS y la aplicación actual de esta intervención en Mozambique y en el África meridional en general, hace falta un análisis histórico de los factores políticos, sociales y culturales que influyeron en el anterior (y fracasado) intento de controlar la malaria mediante la fumigación con DDT, así como estudiar el discurso con el que se presentan los programas actuales de IRS y las estrategias retóricas que se utilizan para justificarlos.

### 1.5 De las herramientas a las políticas

En el marco de este proyecto, se estudió la aplicación de la fumigación intradomiliar y su recepción sobre el terreno en Mozambique, por medio de las observaciones de los participantes, entrevistas en profundidad y discusiones de grupo. El proyecto también incluyó entrevistas con responsables políticos de cada país, con grupos focales y con expertos internacionales.

En 2009 se terminó el trabajo de campo en Mozambique y se llevaron a cabo las entrevistas con las autoridades políticas y los expertos internacionales.

**Investigador principal:**  
Robert Pool

#### En colaboración con:

- Khatia Munguambe. Centro de Investigação em Saúde 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

## malERA: Agenda de Investigación para la Erradicación de la Malaria

En los últimos años hemos asistido a un renovado impulso para controlar la malaria, y se ha establecido el objetivo a largo plazo de su completa erradicación. Sin embargo, existe un consenso generalizado sobre el hecho de que con las herramientas actualmente disponibles se puede controlar mejor la malaria y eliminarla en algunas zonas, pero que no se podrá alcanzar la erradicación en todo el mundo. Por lo tanto, la investigación y el desarrollo (I+D) constituyen un elemento fundamental dentro de la estrategia mundial para controlar, eliminar y eventualmente erradicar la malaria.

La iniciativa malERA complementa el Plan de Acción Mundial contra la Malaria (conocido como el Global Malaria Action Plan) del 2008 con temas relacionados con I+D. Consistió en un riguroso proceso científico consultivo para identificar las actuales lagunas de conocimiento y

las nuevas herramientas necesarias para erradicar la malaria. El objetivo era desarrollar una agenda mundial de I+D de carácter multidisciplinar para ser puesta en práctica por los centros de investigación y salud pública y por los organismos financiadores.

El proceso consultivo se organizó en torno a siete grupos (vacunas, fármacos, control de vectores, modelos matemáticos, sistemas de salud, investigación operativa y diagnósticos, evaluación y vigilancia epidemiológica, y estrategias de integración), y culminará con la elaboración de un Libro Blanco con la agenda de investigación y desarrollo propuesta que se publicará de manera que sea de acceso público.

Durante un año y medio, más de doscientos expertos de 37 países participaron en diecisiete reuniones de malERA por todo el mundo. Como resultado de este pro-



ceso, cada grupo consultivo elaboró un documento científico que servirá de base para el Libro Blanco, el cual debía consolidarse durante la Semana Cenit, una reunión prevista para marzo del 2010.

Los resultados más importantes de malERA se compartieron con las comunidades científica y de políticas sanitarias durante los simposios dedicados a esta iniciativa en el marco de la *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM) del 2009 y en los congresos de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH por sus siglas en inglés), en Nairobi y en Washington DC, respectivamente.

El Comité Directivo y los grupos consultivos estuvieron constituidos por científicos independientes con experiencia acreditada en malaria y otras enfermedades infecciosas, y han sido coordinados por el Dr. Pedro L. Alonso. La continuidad y la comunicación entre los diversos elementos del programa han sido facilitadas por una secretaría con sede en el CRESIB, Barcelona.



**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Gestora de proyecto:**

Carolyn Daher (hasta junio del 2009,  
Almudena Legarda (desde septiembre del 2009)

**Asistente de proyecto**

Patricia García

**Redactora científica**

Matiana González

**Técnica de las reuniones:**

Desiree van der Mei

**Financiador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle  
(Estados Unidos)

**Duración del proyecto:**

2008-2010

## iVAX: Beca de planificación para un consorcio interdisciplinar de investigación sobre *Plasmodium vivax*

El objetivo general de este proyecto es crear una red interdisciplinar de investigación sobre *P. vivax*, definir una agenda de investigaciones prioritarias sobre este parásito y desarrollar una propuesta para constituir un consorcio interdisciplinar de investigación sobre *P. vivax* (iVAX) que tendrá como objetivo contribuir al desarrollo de nuevas herramientas de lucha contra este parásito mediante el abordaje de las carencias más importantes en nuestro conocimiento de esta especie del *Plasmodium*.

El presente proyecto se inició el 30 de septiembre del 2009; la reunión fundacional, que tuvo lugar en Barcelona los días 29 y 30 octubre de 2009, congregó a once expertos de Australia, Brasil, Colombia, India, Papúa Nueva Guinea, Tailandia y Estados Unidos, así como del CRESIB, y tuvo como objetivo fijar la estructura principal y las líneas de investigación prioritarias del Consorcio iVAX. Durante esta reunión se decidió centrar la propuesta en la biología parásito-huésped y en el desarrollo

## 1.5 De las herramientas a las políticas

de los grupos consultivos siguientes:

- Reticulocitos
- Hipnozoitos
- Inmunología
- Fisiopatología
- Biología del vector
- Epidemiología

Además, se acordó que se fijaría una segunda reunión en Atlanta, en febrero del 2010, a la cual se invitaría a más investigadores para debatir así en profundidad cada una de las prioridades de investigación.

Investigador principal:  
Hernando del Portillo

Gestora del proyecto:  
Ariadna Sanz

**En colaboración con:**

- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Nueva Guinea)

**Financiador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos)

**Duración del proyecto:**

2009-2010

**Publicaciones:**

- Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, del Portillo HA. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. **Lancet Infect Dis.** 2009 Sep;9(9):555-66.

---

## 1.6 El Consorcio *Plasmodium vivax*

### El consorcio *Plasmodium vivax*

El parásito *Plasmodium vivax* es, desde el punto de vista geográfico, la causa más extendida de malaria en humanos, con un total de 2.500 millones de personas en situación de riesgo y una estimación de entre 80 y 300 millones de casos clínicos cada año, incluyendo la enfermedad grave y la muerte. A pesar de esta gran carga de enfermedad, el *P. vivax* se subestima y permanece a la sombra del enorme problema causado por el *Plasmodium falciparum* en el África sub-sahariana. Como consecuencia de ello, existen importantes lagunas de conocimiento sobre la clínica, la epidemiología y la fisiopatología de la infección causada por este parásito.

El consorcio *Plasmodium vivax* es un programa de cuatro años coordinado por el CRESIB y financiado por la Fundació Cellex, que tiene como objetivo mejorar el cono-

cimiento sobre la malaria causada por *P. vivax* y acelerar el desarrollo de nuevas herramientas de control, especialmente vacunas. El consorcio está formado por seis instituciones de cinco países diferentes (Papúa-Nueva Guinea, India, Brasil, Colombia y España), y se centra en los cinco objetivos específicos siguientes:

- 1) Llevar a cabo estudios longitudinales prospectivos sobre la epidemiología de la malaria por *P. vivax* en dos regiones con transmisión diferente: Brasil y Papúa-Nueva Guinea.
- 2) Estudiar la inmunidad natural contra los antígenos de *P. vivax* e identificar las respuestas inmunitarias correlacionadas con la protección clínica.

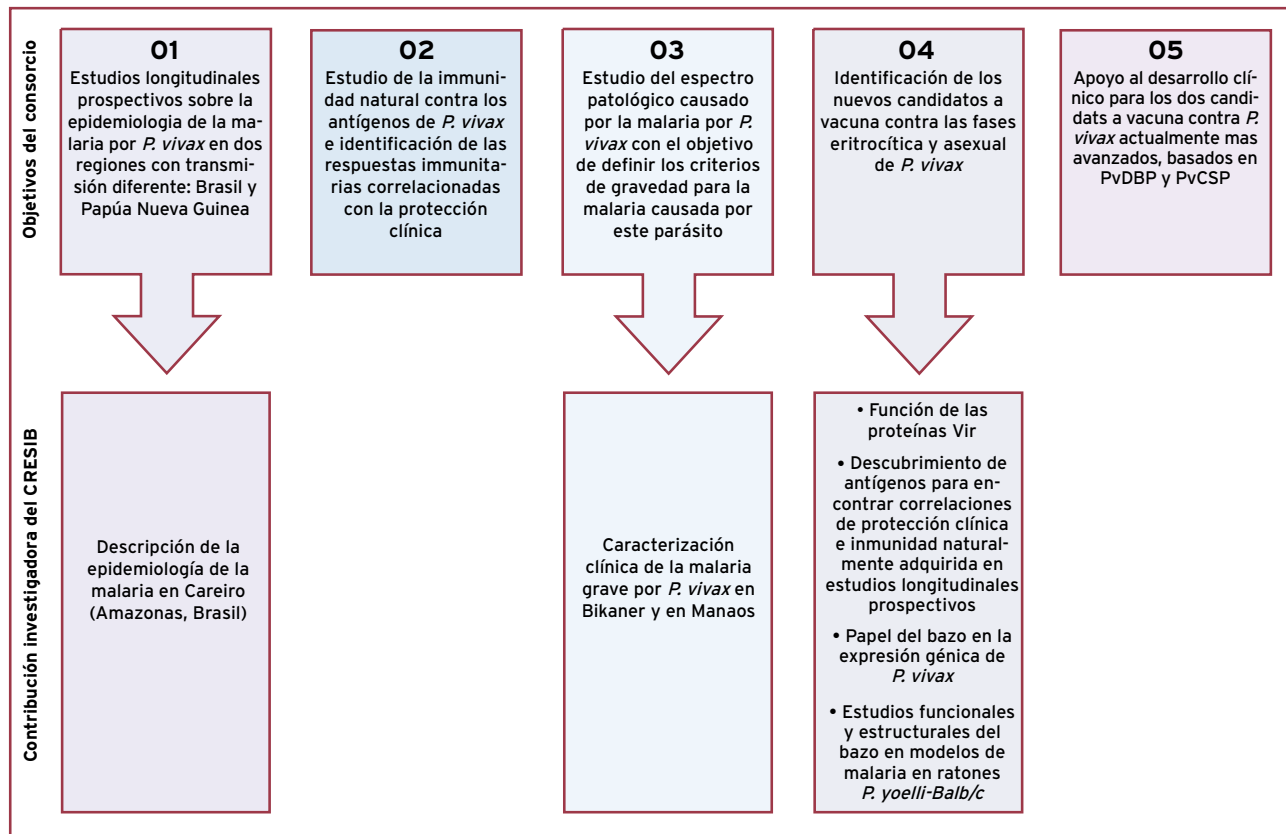


3) Estudiar el espectro patológico causado por la malaria por *P. vivax* con el objetivo de definir los criterios de gravedad para la malaria causada por este parásito.

4) Identificar nuevos candidatos a vacuna contra las fases eritrocítica y asexual del *P. vivax*.

5) Dar apoyo al desarrollo clínico de los dos candidatos a vacuna contra el *P. vivax* que actualmente están más adelantados, basados en la proteína aglutinante Duffy (PvDBP) y en la proteína del circunsporozoito (PvCSP).

Objetivos del consorcio *Plasmodium vivax* y contribución investigadora que aporta el CRESIB:



1.6 El Consorcio *Plasmodium vivax*

## Descripción de la epidemiología de la malaria en Careiro (Amazonas, Brasil)

A lo largo del 2009 se ha continuado un estudio prospectivo para determinar la epidemiología de la malaria en Careiro, una zona endémica de la malaria próxima a Manaus (Brasil).

Antes del inicio de este estudio se elaboró un censo de la población de la zona (de unos ochocientos habitantes). En la actualidad se está haciendo un seguimiento de los participantes de dieciocho meses de duración, mediante la detección pasiva de casos y visitas transversales semestrales (dos durante la estación seca y dos durante la estación de lluvias). En las visitas se elabora la historia clínica, se lleva a cabo

un reconocimiento físico y la extracción de muestras de sangre.

A finales del año 2009 se completaron tres de los cuatro estudios transversales, y se programó el último para la primavera del 2010. La población censada se mostró dispuesta a participar en el proceso de detección pasiva de casos, detectándose casos de malaria en los centros de salud que cubren el área del estudio. Los datos se han ido introduciendo rutinariamente en diferentes bases de datos electrónicas, y los análisis se llevarán a cabo tan pronto como se finalice la última visita transversal.



Trabajadores del estudio de campo y técnicos de laboratorio en el Centro de Salud de Careiro, Amazonas, Brasil

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadores:**

Caterina Guinovart, Quique Bassat, John J. Aponte, Hernando del Portillo  
Patricia García (hasta noviembre del 2009)  
y Ariadna Sanz (desde diciembre del 2009)

**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





## Caracterización clínica de la malaria grave por *Plasmodium vivax* en Bikaner (India) y Manaus (Brasil)

En los últimos años ha dejado de considerarse cierto el paradigma según el cual el *P. vivax* era un parásito clínicamente benigno. Si bien la mayoría de los episodios clínicos causados por este parásito no son graves, hay una creciente evidencia que demuestra que *P. vivax* puede ser responsable de cuadros médicos graves o causar la muerte.

A pesar de ello, la OMS no ha establecido criterios para la malaria grave por *P. vivax*, ni ha estudiado la patogénesis de las complicaciones clínicas de la forma grave de esta enfermedad. Ante este escenario, se llevará a cabo un estudio prospectivo descriptivo 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). Los dos hospitales estimarán la frecuencia de hospitalizaciones

de pacientes con malaria por *P. vivax*, y de pacientes con infección confirmada por *P. vivax* que cumplan los criterios de malaria grave, así como los factores de riesgo para los pacientes ingresados con malaria por *P. vivax*. Además, se comparará la presentación clínica de esta enfermedad en dos continentes diferentes utilizando un único protocolo.

El proyecto ya ha empezado en los dos centros, y en Manaus ya se han reclutado más de doscientos cincuenta pacientes en el 2009. En Bikaner el proceso ha sido más lento, a causa de una temporada con una incidencia de malaria especialmente baja y de la alta estacionalidad de la transmisión de malaria en la zona. Nuestro objetivo es continuar reclutando pacientes hasta finales de 2010.

### Investigadores principales:

Quique Bassat, Pedro L. Alonso

### Coinvestigadores:

Caterina Guinovart, John Aponte

### Gestora del proyecto:

Patricia García (hasta noviembre del 2009)  
y Ariadna Sanz (desde diciembre del 2009)

### 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

## Función de las proteínas Vir

El análisis secuencial del repertorio completo del gen *vir* de la cepa Salvador I mostró que sólo 171 genes *vir* contienen los dominios transmembrana (TM) previstos y que sólo cuatro genes *vir*, todos ellos pertenecientes a la subfamilia D, tienen el motivo exacto PEXEL/HT, mientras que 160 proteínas Vir deducidas tienen un motivo parecido a PEXEL. Originariamente, y a

partir de imágenes confocales láser obtenidas de los frotis de un único aislado salvaje y utilizando suero inmune contra una secuencia de péptidos conservados de la subfamilia D, se pensó que las proteínas Vir estaban situadas exclusivamente en la superficie de los reticulocitos infectados. Sin embargo, el análisis *in silico* de los dominios de las proteínas y de las estructu-

### 1.6 El Consorcio *Plasmodium vivax*

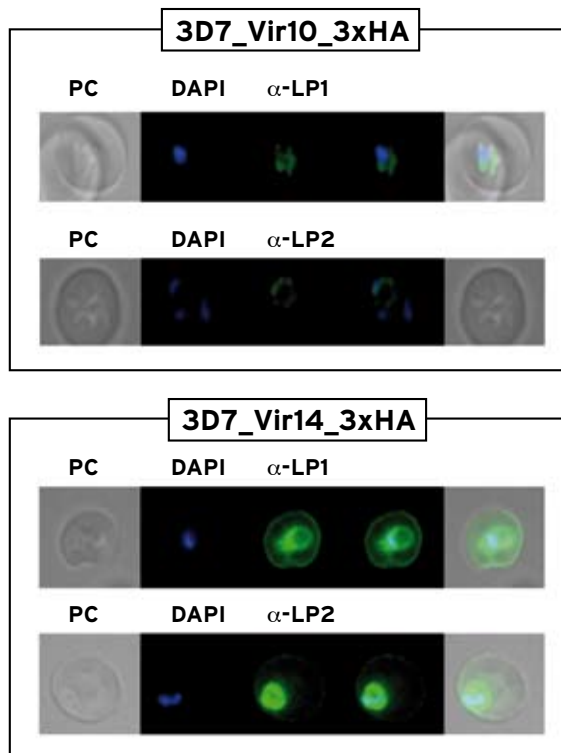
ras secundarias a partir de secuencias de parásitos obtenidas directamente de los pacientes, revelaron que la subfamilia A está relacionada con la familia multigénica subtelomérica SURFIN de *P. falciparum* y que la subfamilia D de las proteínas Vir contiene dominios 2TM similares a los de la familia multigénica Pfmc-2tm. Estos datos indican que las proteínas Vir podrían tener localizaciones subcelulares distintas a la membrana superficial de los reticulocitos infectados. Desgraciadamente, en ausencia de un sistema continuo de cultivo *in vitro* de *P. vivax* que permita obtener material suficiente para la experimentación, estos resultados no se pueden considerar inequívocos. Como enfoque alternativo, se pueden explotar la transfección heteróloga y la expresión de los genes *vir* en *P. falciparum*.

El objetivo principal de este proyecto es determinar la localización subcelular de

las proteínas Vir, y los objetivos específicos son los siguientes:

- 1) Construir líneas transgénicas de *P. falciparum* expresando diferentes proteínas Vir en trans.
- 2) Determinar su localización subcelular mediante microscopía confocal láser
- 3) Establecer un cultivo *in vitro* de *P. vivax* a corto plazo
- 4) Validar los resultados obtenidos en transfecciones heterólogas.

Hemos construido diversas líneas transgénicas de *P. falciparum* que expresan proteínas Vir con dominios de proteínas y localizaciones subcelulares diferentes de los previstos. Los resultados demuestran, ciertamente, que las proteínas Vir tienen diferentes localizaciones subcelulares.

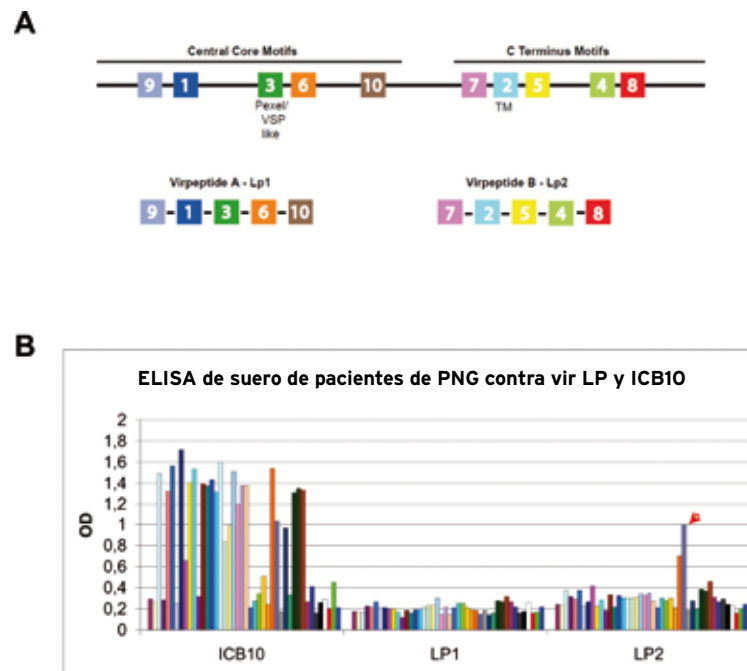


Microscopía confocal láser de líneas transgénicas de *P. falciparum* que expresan proteínas Vir. La identificación de las proteínas Vir10 y Vir14 en las líneas transgénicas se llevó a cabo utilizando anticuerpos policlonales de cobayas que reconocen diferentes péptidos Vir. Los parásitos se incubaron con DAPI (marcador del núcleo, en azul) y anti-LP1 o LP2 (marcador de proteínas Vir específicas de *P. vivax*, en verde)



Para validar estos resultados hemos sintetizado péptidos largos (90-100 aminoácidos) y hemos generado anticuerpos policlonales anti-vir LP1 y LP2 mono-específicos en cobayas. Estos péptidos son

reconocidos por los sueros inmunes de los pacientes infectados por *P. vivax*, y estos anticuerpos reconocieron las proteínas Vir expresadas en líneas transgénicas de *P. falciparum*.



A. Representación esquemática de los motivos conservados de la familia multigénica Vir presentes en los péptidos de cadena larga 1 y 2 (Lp1 y Lp2). Motivo 2: dominio transmembrana (TM); motivo 3: tipo PEXEL/VSP

B. Resultados de ELISA de los péptidos LP1 y LP2 contra 32 sueros de pacientes de Papúa Nueva Guinea con malaria por *P. vivax* (en rojo, los sueros que reconocen el LP2). La proteína recombinante ICB10, que representa la región C-terminal de PvMSP1, se utilizó como control positivo, ya que esta proteína es altamente inmunogénica en las infecciones naturales.

**Investigadores principales:**

Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo

**Coinvestigadores:**

María Bernabeu, Lorena Martín-Jaular, Mireia Ferrer

**Técnico de laboratorio:**

Pep Astola

**Gestora de proyecto:**

Patricia García (hasta noviembre del 2009) y Ariadna Sanz (desde diciembre del 2009)

**En colaboración con:**

- Peter H. David. L'Institut Pasteur, Paris (Francia)
- Tobias Spielmann. Tropical Medicine Institute of Hamburg, Hamburg (Alemania)

**Financiadores:**

Fundació Cellex, Barcelona (España)  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2007-2011

**Publicaciones:**

- Fernandez-Becerra C, Yamamoto MM, Vêncio RZN, Lacerda M, Rosanas-Urgell A, del Portillo HA. *Plasmodium vivax* and the importance of the subtelomeric multigene *vir* superfamily. **Trends Parasitol.** 2009 Jan;25(1):44-51.

1.6 El Consorcio *Plasmodium vivax*

## Descubrimiento de antígenos para encontrar correlaciones de protección clínica e inmunidad naturalmente adquirida en estudios longitudinales prospectivos

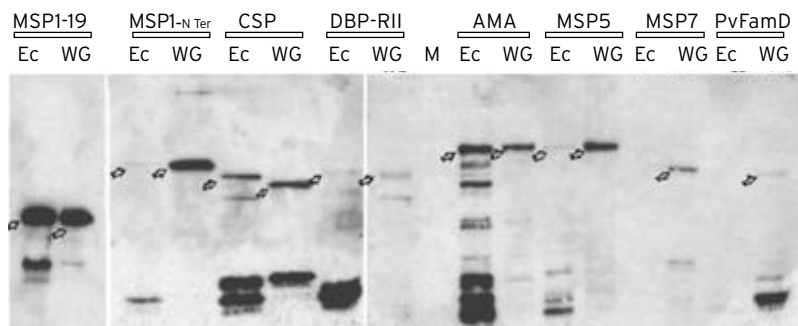
La biología computacional está acelerando rápidamente el descubrimiento de nuevas dianas de intervención. Este proyecto utiliza diferentes algoritmos para predecir nuevas dianas para el desarrollo de vacunas contra el *P. vivax*. Los antígenos se expresarán utilizando sistemas de expresión de proteínas *in vitro*, que ofrecen una alternativa a los sistemas basados en células de *E. coli* y tienen una serie de ventajas potenciales, incluyendo, entre otras, la producción de proteínas que sufren proteólisis o que se acumulan en cuerpos de inclusión. Los nuevos antígenos se utilizarán en estudios inmunoepidemiológicos utilizando el sistema Bio-Plex. Se han desarrollado tecnologías de arrays en suspensión con capacidad de alto rendimiento para analizar simultáneamente diversas proteínas con una cantidad mínima de sueros inmunes.

El objetivo principal de este proyecto es descubrir nuevos antígenos para el desarrollo de la vacuna contra *P. vivax* hallando

correlaciones de protección clínica y respuestas de inmunidad humoral naturalmente adquirida en estudios longitudinales prospectivos, y más concretamente:

- 1) Utilizar los sistemas de expresión del germen de trigo *in vitro* para expresar proteínas de la malaria.
- 2) Validar este sistema en comparación con los sistemas de expresión de *E. coli*.
- 3) Aplicar y validar las técnicas de Bio-Plex y *arrays* de proteínas para los antígenos de *P. vivax*.
- 4) Encontrar las correlaciones de protección clínica y la inmunidad naturalmente adquirida en niños de 1 a 5 años, de la cohorte longitudinal prospectiva del estudio de Cellex realizado en Papúa-Nueva Guinea.

Hemos construido diversos vectores recombinantes de expresión para proteínas



WB - anti GST 1:5000

Sistema de transferencia *Western-blot* que muestra la expresión de ocho proteínas de *P. vivax* fusionadas a GST y expresadas en la fracción soluble de sistemas libres de células de *E. coli* (Ec) y germen de trigo (WG). Les proteínas se detectaron utilizando un antisuero policlonal de conejo anti-GST a una dilución de 1:5000



de la malaria. Los clones recombinantes enviados a nuestro socio de Japón no expresaban de manera creíble nuestras propias construcciones. En el 2009 hemos sustituido el sistema de expresión *in vitro* del germen de trigo, así como de la *E. coli*, y hemos conseguido expresar con éxito veinte antígenos de *P. vivax*, entre los cuales hay siete principales candidatos a vacuna.

Se ha activado y validado el sistema BioPlex para el descubrimiento de antígenos

de *P. vivax* en nuestro grupo utilizando la proteína PvMSP1 como marcador molecular. Se han acoplado siete antígenos a las microesferas Bioplex y la "prueba de concepto" de su inmunogenicidad se ha testado utilizando sueros inmunes.

Además, se ha finalizado el estudio longitudinal prospectivo en Papúa-Nueva Guinea y se han analizado todas las muestras (9.000) por PCR en tiempo real para *P. falciparum* y *P. vivax*.

**Investigadores principales:**

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández-Becerra

**Coinvestigadores:**

Edmilson Rui, Anna Rosanas, Luis Izquierdo, Sergi Sanz, Marina Bruçet

**Técnico de laboratorio:**

Pep Astola

**Gestora del proyecto:**

Patricia García (hasta noviembre del 2009)  
y Ariadna Sanz (desde diciembre del 2009)

**En colaboración con:**

- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa-Nueva Guinea)
- Takafumi Tsuboi. Ehime University, Ehime (Japón)

**Financiador:**

Fundació Cellex, Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2007-2011

## Papel del bazo en la expresión de los genes de *Plasmodium vivax*

*P. vivax* invade de manera predominante, si no de manera exclusiva, los reticulocitos, y es de sobra aceptado que tiene que pasar necesariamente por el bazo. El bazo es un órgano complejo que está perfectamente adaptado a filtrar y destruir selectivamente los glóbulos rojos senescentes, los microorganismos infecciosos que se escapan de las barreras epiteliales y los glóbulos rojos infectados con *Plasmodium*.

Las infecciones experimentales de malaria en animales sin bazo (esplenectomizados) han demostrado el papel esencial del bazo en la expresión de antígenos variantes implicados en la citoadherencia y secuestro.

Así, los parásitos *P. knowlesi* que expresan proteínas variantes en la superficie de los glóbulos rojos infectados pierden rápidamente esta expresión y la capacidad de aglutinación del suero de los eritrocitos infectados cuando se transfieren a monos *Rhesus* esplenectomizados, y se recuperan nuevamente cuando se vuelven a transferir a animales con bazo. En los estudios de infección por *P. falciparum* en monos *Saimiri* esplenectomizados se observó un resultado ligeramente diferente; los eritrocitos infectados perdieron su capacidad de citoadherencia, si bien parece que expresaron una nueva serie de antígenos variantes. En conjunto, estos datos

### 1.6 El Consorcio *Plasmodium vivax*

demuestran la importancia del bazo en la expresión de antígenos variantes asociados con la citoadherencia.

Dado que es ampliamente aceptado que *P. vivax* no se citoadhiere, sería interesante estudiar el papel del bazo en la expresión de las proteínas variantes Vir. Además, dado que la secuencia completa del genoma de *P. vivax* es ahora de libre acceso, se puede realizar este análisis de la transcripción a nivel global.

El principal objetivo de esta propuesta es identificar los genes de *Plasmodium vivax* cuya expresión depende del bazo en el modelo experimental de monos *Aotus lemurinus griseimebra* infectados con la

cepa Salvador-1 de *P. vivax* y utilizar esta información para avanzar en el desarrollo de vacunas.

Nuevos análisis bioinformáticos de los datos del *microarray* que contiene todas las secuencias codificadoras de *P. vivax* han revelado 24 proteínas cuya expresión depende de la presencia del bazo. Hemos diseñado cebadores específicos para amplificar, a partir del ADNg o del ADNc, la codificación genética completa de estas 24 proteínas. Actualmente estamos expresando estas proteínas en el sistema de germen de trigo *in vitro* para validar los resultados de la transcripción a nivel de las proteínas (es decir, el descubrimiento del antígeno).

Sp-3 cy5 vs Sp+2 cy3



Resultados del *microarray*

*Microarray* que muestra un patrón diferencial de expresión en presencia (verde) o ausencia (rojo) del bazo

**Investigadores principales:**

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández-Becerra

**Coinvestigadores:**

Cristina Peligero Cruz, Pablo Suárez Cortés, Edmilson Rui

**Técnico de laboratorio:**

Pep Astola

**Gestora del proyecto:**

Patricia García (hasta noviembre del 2009) y Ariadna Sanz (desde diciembre del 2009)

**En colaboración con:**

- Sócrates Herrera y Myriam Arévalo Herrera. Centro Internacional de Vacunas, Cali (Colombia)
- Ricardo N.Z. Venzio. Universidade de São Paulo, São Paulo (Brasil)

**Financiador:**

Fundació Cellex, Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2007-2011

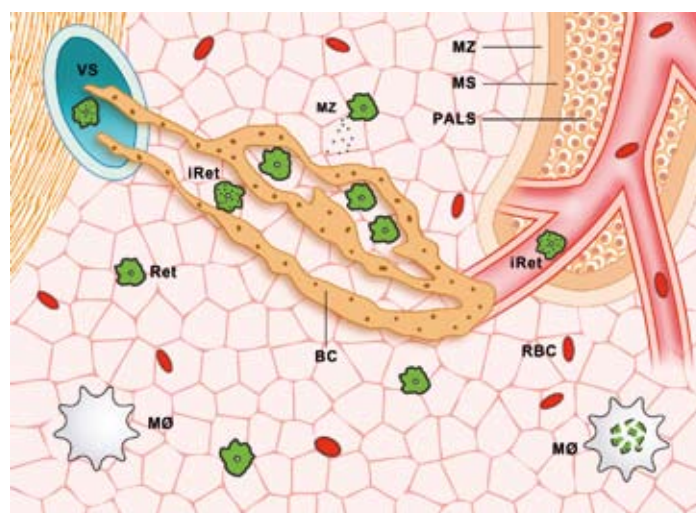


## Estudios funcionales y estructurales del bazo en modelos experimentales de ratones Balb/c con *Plasmodium yoelii*

El bazo es un órgano complejo perfectamente adaptado a filtrar y destruir selectivamente los glóbulos rojos senescentes, los microorganismos infecciosos que se escapan de las barreras epiteliales y los glóbulos rojos infectados con *Plasmodium*. Esta capacidad de filtrado está relacionada con su compleja estructura y con la microcirculación sanguínea. Así, el bazo consiste en un sistema trabecular en el que el tejido linfóide de pulpa blanca, donde residen la mayoría de las células efectoras inmunes; la pulpa roja, una malla reticular en donde se produce la destrucción de los glóbulos rojos senescentes y aberrantes; y la zona marginal, que se extiende entre la pulpa blanca y la pulpa roja y donde se eliminan las partículas inertes, las bacterias y los

virus, forman una estructura compleja. Además, la sangre entra al bazo a través de una arteria central que se ramifica en capilares la mayoría de los cuales desembocan en los lechos de filtración de la pulpa roja antes de llegar al sistema venoso, en lo que se denomina “sistema abierto”. Por lo tanto, este es un órgano complejo cuya estructura tridimensional consta de diferentes zonas microanatómicas exquisitamente adaptadas para realizar diferentes funciones.

El principal objetivo de este proyecto es determinar el mecanismo por el cual la cepa de *P. yoelii* no letal es capaz de escapar a la depuración del bazo y el papel de las células de la barrera en este proceso. Los objetivos específicos son los siguientes:



Modelo del mecanismo de evasión al aclaramiento del bazo en reticulocitos con afinidad por la malaria no letal. *P. yoelii* 17X induce un remodelado estructural del bazo, incluyendo la formación de células de barrera a las cuales los reticulocitos infectados se citoadhieren específicamente, protegiéndose así mismos de la eliminación por parte de los macrófagos del bazo.

Abreviaturas: VS, lumen del seno venoso; RBC, eritrocitos; Ret, reticulocitos; iRet, reticulocitos infectados; mz, merozoitos; PALS, tejido periarteriolar linfóide; MS, seno marginal; MZ, zona marginal; MØ, macrófagos; BC, células de barrera.

## 1.6 El Consorcio *Plasmodium vivax*

1) Perfeccionar el análisis de los cambios estructurales que se producen en el bazo de los ratones inoculados experimentalmente con *P. yoelii* letales y no letales utilizando nuevas sondas y reactivos generados para el análisis histológico.

2) Realizar imágenes cuantitativas *in vivo* del bazo de ratones inoculados experimentalmente con reticulocitos letales y no letales de *P. yoelii*.

3) Buscar marcadores moleculares de las "células de la barrera" del bazo en infecciones experimentales de ratones BALB/c infectados con *P. yoelii* mediante un análisis global de transcripción.

4) Construir ratones con genes desactivados para demostrar funcionalmente cuándo, dónde y cómo los reticulocitos albergados en *P. yoelii* interactúan con las células barrera.

Después de dos años de invertir en tecnologías de vanguardia en modelos de ratones, hemos implementado la imagen intravital y la resonancia magnética del bazo del roedor y hemos descubierto un nuevo mecanismo de evasión del bazo, en parásitos de malaria no letal que infectan predominantemente reticulocitos, similar a *P. vivax*. Se ha enviado un manuscrito

sobre esta cuestión a la revista PLoS Pathogens. Además, se ha registrado una patente sobre el uso de exosomas derivados de reticulocitos: Exosomas derivados de reticulocitos, método para su aislamiento y utilización (P200931275), y se ha aprobado un protocolo para estudiar el bazo humano en pacientes con malaria en el *Hospital Clínic de Barcelona*.

### En colaboración con:

- James Burn. Drexel School of Medicine, Philadelphia (Estados Unidos).
- Volker Heussler. Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg (Alemania)
- Ricardo N.Z. Venzio. Universidade de São Paulo, São Paulo (Brasil)
- María Calvo. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España)
- Susana Kalko. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (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)
- Carmen Ayuso. Departament de Radiologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona (España)
- Jaume Ordi. Departament de Patologia, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona (España)

### Financiadores

Fundació Cellex, Barcelona (España)  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (España)

### Duración del proyecto:

2007-2011

### Investigadores principales:

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández-Becerra

### Coinvestigadores:

Lorena Martín-Jaular, Mireia Ferrer, Anna Rosanas-Urgell

### Técnico de laboratorio:

Pep Astola

### Gestora del proyecto:

Patricia García (hasta noviembre del 2009) y Ariadna Sanz (desde diciembre del 2009)





## 1.7 El consorcio del tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi)

### El Consorcio IPTi



El tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi) consiste en administrar un fármaco contra la malaria en dos o tres ocasiones durante el primer año de vida y durante la vacunación, coincidiendo con el exitoso Programa Ampliado de Inmunización (EPI, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud, independientemente de si los niños tienen o no malaria, lo que les proporciona una protección profiláctica durante el tiempo en el que el fármaco está presente en la sangre.

El consorcio IPTi se creó en 2003 y está financiado por la Bill & Melinda Gates Foundation. El CRESIB ha coordinado la secretaría del consorcio, que reúne diecinueve instituciones que trabajan juntas con el fin de resolver rápidamente las cuestiones científicas pendientes que hay que abordar antes de que se pueda recomendar el IPTi como política de control y prevención de la malaria.

El consorcio realizó ensayos de eficacia del IPTi aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con sulfadoxina-pirimetamina (IPTi-SP) en Mozambique y en Gabón, y con fármacos y combinaciones alternativos en Kenia, Tanzania y Papúa-Nueva Guinea, concretamente: artesunato con SP y artesunato con amodiaquina y clorproguanil-dapsona (Lapdap) en Kenia; mefloquina con chloproguanil-dapsona (Lapdap) en Tanzania; y artesunato con SP y amodiaquina con SP en Papúa-Nueva Guinea.

A través de dos series de estudios de implementación del IPTi con SP, realizados de forma paralela a los ensayos de eficacia, el consorcio generó información sobre los problemas operativos, la aceptabilidad y los costes de implementación en una se-

rie de países y en el contexto de diferentes sistemas de salud. Esta era la primera vez que una posible herramienta de control de la malaria ha sido objeto de una evaluación robusta y en profundidad como ésta, y en que los prometedores resultados de la investigación se han sometido a una evaluación completa en cuanto a su aplicación e impacto en salud pública. También es probable que el consorcio se convierta en un modelo de colaboración y asociación internacional en el desarrollo y evaluación de nuevas herramientas de control.

El IPTi ha sido objeto de estudio por parte de dos comités de expertos: el Grupo de Expertos Técnicos (TEG) convocado por la OMS, y un grupo de expertos convocado por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM). Ambas comisiones han recomendado (el IOM en julio del 2008, y el TEG en abril del 2009) aplicar el IPTi en zonas de transmisión de malaria de moderada a alta, y hacerlo con SP en las zonas donde no hay un nivel muy alto de resistencia a este medicamento.

La investigación ha demostrado además que el hecho de que el IPTi se administre junto con las vacunas del Programa Ampliado de Inmunización no tiene ningún efecto negativo sobre las respuestas a las vacunas de este programa ni en las actitudes de la gente hacia el mismo, de manera que el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE) -el organismo asesor en materia de políticas para el Programa Ampliado de Inmunización- afirmó, en octubre del 2009, que el IPTi se puede administrar junto con las vacunas de este programa. Por otro lado, el Programa Mundial contra la Malaria (GMP) de la OMS está tomando la iniciativa para desarrollar una declaración conjunta de la OMS (GMP, AFRO y PAI) y UNICEF para recomendar el uso del IPTi.

## 1.7 El Consorcio IPTi

El consorcio ha trabajado en los proyectos siguientes:

- Análisis combinado de la eficacia del IPTi-SP
- Análisis combinado de la seguridad del IPTi-SP
- Efecto del IPTi-SP en las respuestas inmunitarias a las vacunas del PAI
- Efecto del IPTi-SP en el desarrollo de inmunidad a la malaria adquirida naturalmente
- Efecto de la resistencia a la SP sobre la eficacia del IPTi-SP
- Fármacos y combinaciones alternativos para el IPTi
- Efectividad del IPTi administrado a través del sistema de salud existente
- Implementación piloto del IPTi en seis países africanos por parte del UNICEF
- Análisis coste-efectividad del IPTi
- Aceptabilidad del IPTi
- Distribución de la malaria por edades y aplicabilidad del IPTi, y creación de

una herramienta web para dar apoyo a las decisiones sobre dónde implementar el IPTi

- Modelo del impacto del IPTi

El color púrpura indica los proyectos en los que han participado investigadores del CRESIB durante el año 2009.

Los resultados sobre la eficacia y la seguridad del IPTi con SP se han publicado en:

- Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Doodoo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Becheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menendez C. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. **Lancet**. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42.

## IPTi Immuno: Impacto del tratamiento preventivo intermitente en el desarrollo de la inmunidad naturalmente adquirida en niños mozambiqueños

Este estudio tiene como objetivo investigar el impacto del IPTi sobre el desarrollo de la inmunidad adquirida naturalmente. Esta intervención en la infancia puede interferir con la adquisición de la inmunidad a la malaria en etapas posteriores de la vida de los niños, con potenciales consecuencias negativas, como un rebote de la malaria clínica, o consecuencias positivas, como una protección a largo plazo contra la malaria después de la finalización del tratamiento.

Para investigar la posible interferencia en

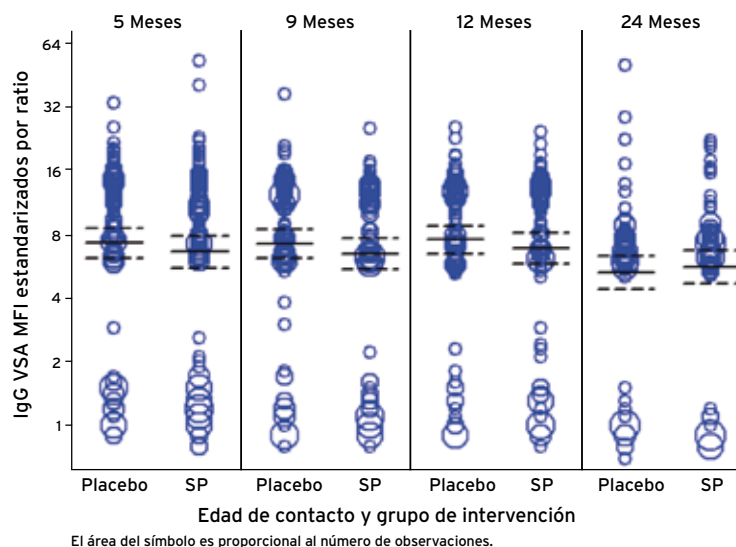
la inmunidad adquirida naturalmente, se recogieron muestras de sangre de niños que habían recibido IPTi- SP o placebo, con el fin de medir el patrón de respuesta inmunitaria a la infección por *P. falciparum* durante los dos primeros años de vida. El análisis prospectivo de estas respuestas inmunitarias, en paralelo con la vigilancia de la morbilidad y de la mortalidad, permitirá entender mejor las bases inmunológicas de cualquier efecto potencial que el IPTi podría tener sobre el riesgo de padecer malaria clínica.



Durante el 2009 se finalizaron los análisis estadísticos de las respuestas de anticuerpos a los antígenos variantes de superficie (VSA) expresados en *Plasmodium falciparum* mediante un ensayo de citometría de flujo (FACS), a los 5, 9, 12 y 24 meses. También se realizaron los análisis estadísticos de los anticuerpos que inhiben el crecimiento *in vitro* de *P. falciparum* medidos a los 12 y a los 24 meses. Los datos mostraron que el IPTi no afecta a los niveles de anticuerpos de los antígenos variantes de superficie ni a

la frecuencia de anticuerpos inhibidores del crecimiento durante los dos primeros años de vida. Estos anticuerpos funcionales no están asociados con el riesgo futuro de malaria.

Los resultados obtenidos se presentaron en las Jornadas de Salud en Maputo, Mozambique, en septiembre de 2009 y en la 5ª Conferencia Panafricana sobre Malaria de la Multilateral Initiative on Malaria, que tuvo lugar en Nairobi (Kenia) en noviembre de 2009.



No existen diferencias significativas en los niveles de anticuerpos IgG anti-VSA entre los niños que recibieron SP o placebo. Los niveles de IgG disminuyeron significativamente durante los dos primeros años de vida

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigador principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadores:**

Diana Quelhas, Llorenç Quintó

**En colaboración con:**

- Eusébio Macete. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Manhiça (Mozambique)
- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India)
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Australia).
- James Beeson. The Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Australia)

**Financiador:**

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

**Duración del proyecto:**

2003-2009

## 1.7 El Consorcio IPTi

# IPTi Acceptability: Aceptabilidad del tratamiento preventivo intermitente en niños (IPTi) para el control de la malaria y la anemia

El objetivo general del proyecto es facilitar la aplicación y la aceptación a largo plazo del tratamiento preventivo intermitente de la malaria en niños (IPTi) vinculado al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en África por medio de la identificación y la comprensión de los obstáculos reales y potenciales y de los factores facilitadores de la aceptación de esta intervención, así como formular recomendaciones para superar los impedimentos y desarrollar y fortalecer los factores facilitadores, con el fin de contribuir a reducir la carga de la malaria y la anemia en niños.

El enfoque general y el diseño de este estudio son de carácter antropológico. Ello implica que se estudian directamente

las acciones y las reacciones de las personas con relación al IPTi, el PAI y otras cuestiones relacionadas, y que éstas se sitúan en el contexto tanto de la cultura local como del contexto más amplio de los procesos sociales, políticos, históricos y económicos. El estudio, además, compara estas acciones y contextos, con diferentes entornos.

El estudio está vinculado a los estudios de eficacia del IPTi que se llevaron a cabo bajo los auspicios del Consorcio IPTi en Gabón (Lambarene), Kenia (Kisumu), Tanzania (Kilimanjaro) y Papúa-Nueva Guinea (Madang) y también a los dos estudios de implementación dirigidos por UNICEF en Malawi (Lilongwe) y en Ghana (Navrongo).





A principios del 2009 se finalizó la recogida de datos en todos los lugares de estudio excepto en Papúa-Nueva Guinea, donde continuó hasta mediados del 2009. En agosto del mismo año se publicaron los resultados de los estudios de aceptabilidad realizados en el África sub-sahariana, de los cuales se sacaron las conclusiones siguientes:

- El IPTi administrado a través del PAI encaja bien con las culturas locales de salud y parece que fácilmente se puede convertir en rutinario.
- Hay pocas evidencias que indiquen que el IPTi podría tener un impacto negativo en las actitudes hacia el PAI o en el cumplimiento de este programa.
- También hay pocas evidencias que indiquen que la administración simultánea del IPTi y de la inmunización haya provocado que la gente perciba el IPTi como inmunización y que haya perjudicado la actual actitud de búsqueda de atención sanitaria.
- La comprensión local de los nuevos fármacos y tratamientos (y de los ya existentes) es fragmentaria y a menudo inexacta.
- Es importante desarrollar una formulación pediátrica, idealmente en una única dosis, para administrarse en la clínica como parte del PAI.

**Investigador principal:**

Robert Pool

**Coinvestigadores:**

Marjolein Gysels, Christopher Pell

**Gestora del proyecto:**

Marjolein Gysels

**En colaboración con:**

- Mary Hamel, Frank Odiambo. 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)
- Roly Gosling. London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres (Reino Unido)
- Peter Mangesho. National Institute for Medical Research, Tanga Centre, Tanga (Tanzania)
- 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:**

- Gysels M, Pell C, Mathanga DP, Adongo P, Odiambo F, Gosling R, Akweongo P, Mwangi R, Okello G, Mangesho P, Slutsker L, Kremsner PG, Grobusch MP, Hamel MJ, Newman RD, Pool R. Community response to intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in five African settings. **Malar J.** 2009;8:191.
- Schwarz NG, Gysels M, Pell C, Gabor J, Schlie M, Issifou S, Lell B, Kremsner PG, Grobusch MP, Pool R. Reasons for non-adherence to vaccination at mother and child care clinics (MCCs) in Lambaréné, Gabon. **Vaccine.** 2009 Aug 27;27(39):5371-75.

## 1.7 El Consorcio IPTi

# Grupo de trabajo del coste-efectividad del IPTi (IPTi Cost-Effectiveness Working Group, CEWG)

Se ha demostrado que el IPTi disminuye la malaria clínica en un 30% en el primer año de vida y que es una estrategia prometedora para el control de la malaria en el África sub-sahariana que puede administrarse con el Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Hasta ahora se ha dispuesto de escasos datos sobre la relación coste-efectividad de esta estrategia utilizando sulfadoxina-pirimetamina (SP), y no se han publicado datos sobre la relación coste-efectividad utilizando otros antimaláricos.

El grupo de trabajo sobre el coste-efectividad del IPTi (CEWG por sus siglas en inglés) analizó los datos de cinco países del África sub-sahariana utilizando un total de cinco regímenes de fármacos diferentes para el IPTi: SP, mefloquina (MQ), tres días de clorproguanil-dapsona (CD), SP más tres días de artesunato (SP-AS3)

y tres días de amodiaquina-artesunato (AQ3-AS3). Se modelaron el coste por episodio de malaria evitado y el coste por año de vida ajustado en función de la discapacidad (disability-adjusted life-year DALY) tanto por medio de un ensayo específico de la eficacia protectora para todos los fármacos del IPTi como por medio de un ensayo combinado de la eficacia protectora del IPTi con SP, junto con la incidencia de la malaria, un índice estimado de casos de mortalidad por malaria del 1,57%, los costes de administración del IPTi y los costes específicos del proveedor de cada país y del tratamiento doméstico de la malaria.

En los lugares donde el IPTi tuvo un efecto significativo en la reducción de la malaria, el coste por episodio evitado por IPTi-SP fue muy bajo, de entre 1,36 y 4,03 dólares estadounidenses según los datos



Grupo de trabajo del coste-efectividad del IPTi



de los ensayos específicos y de entre 0,68 y 2,27 dólares según el análisis combinado. Para el IPTi con antimaláricos alternativos, el menor coste por caso evitado fue para el AQ 3-AS3 en Kenia occidental (4,62 dólares), y el coste más alto fue para el MQ en Korowge, Tanzania (18,56 dólares). Allí dónde es eficaz, y atendiendo únicamente a los costes de intervención, el IPTi ha demostrado ser rentable en todos los lugares, y muy rentable en todos a excepción de uno de ellos, con costes que van desde los 2,90 dólares (en Ifakara, Tanzania, con SP) hasta los 39,63 dólares (en Korogwe, Tanzania, con MQ) por DALY evitado. Además, el IPTi redujo los costes del sistema de salud y comportó un ahorro importante para los hogares por los casos de malaria evitados. Un análisis de umbral demostró que hay espacio para que la eficacia del IPTi disminuya pero continúe siendo al mismo tiempo muy rentable en todos los lugares donde tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la malaria clínica.

La administración del IPTi con el PAI es una intervención altamente rentable contra la malaria clínica, con una gama de fármacos y en una serie de entornos de transmisión de la malaria. Allí donde el IPTi no ha tenido un impacto estadísticamente significativo sobre la malaria, que en general son lugares de transmisión baja, esta intervención no resultó rentable.

**Investigador principal:**  
Elisa Sicuri

Lugar del estudio		Umbral de CFR e ICERs para llegar a los 36 dólares
Ifakara SP	Ensayo	0.10%
Ifakara SP	Agrupada	0.19%
Navrongo SP	Ensayo	0.10%
Navrongo SP	Agrupada	0.08%
Manhiça SP	Ensayo	0.28%
Manhiça SP	Agrupada	0.13%
Kumasi SP	Ensayo	0.11%
Kumasi SP	Agrupada	0.06%
Tamale SP	Ensayo	0.10%
Tamale SP	Agrupada	0.05%
Lambaréné SP	Agrupada	0.65%
Western Kenya SP+Art	Ensayo	0.28%
Western Kenya AQ+Art	Ensayo	0.35%
Korogwe MQ	Ensayo	1.57%

CFR= Tasa de mortalidad

ICERs= Razón incremental del coste-efectividad

#### En colaboración con:

- Lesong Conteh. Swiss Tropical Institute, Basel (Suiza)
- Peter Otieno. CDC/KEMRI Research Station, Kisumu (Kenia)
- Fred Matovu. Consultant, Makerere (Uganda)
- Paul Masika. National Institute for Medical Research, Tanga (Tanzania)
- Prosper Biao. Consultant, Lambarene (Gabón)
- Fatuma Manzi. Ifakara Health Research and Development Centre (Tanzania)
- Carol Davy. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa-Nueva Guinea)

#### Financiador:

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos)

#### Duración del proyecto:

2006-2009

1.8 MiPc: El consorcio de malaria en embarazo

# MiPc: El consorcio de malaria en embarazo



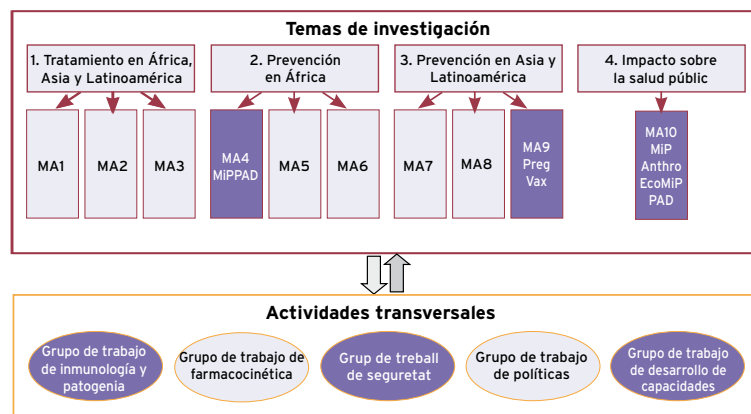
La malaria en el embarazo (MiP) afecta cada año a 50 millones de mujeres en todo el mundo, y puede comportar abortos, la mortalidad materna, la anemia materna grave y el bajo peso al nacer, lo que incrementa enormemente el riesgo de muerte. La malaria en el embarazo causa la muerte de 100.000 niños cada año, y en el África sub-sahariana, donde la malaria grave representa aproximadamente el 10% de las muertes maternas, se estima que cada año se podrían evitar 25.000 muertes maternas con un mejor control de la malaria en el embarazo.

El consorcio MiP es un programa de investigación de cinco años de duración que tiene como objetivo evaluar las nuevas intervenciones mejoradas existentes para la prevención y el tratamiento de la malaria en el embarazo. El consorcio, coordinado por la *Liverpool School of Tropical Medicine* y constituido por 43 instituciones

asociadas de 29 países de todo el mundo, tiene el apoyo de la *Bill & Melinda Gates Foundation* y de la Unión Europea. La misión del consorcio es mejorar el control de la malaria en el embarazo en África, Asia y América Latina.

El consorcio desarrolla un total de diez actividades principales (MI) de investigación directa en cuatro áreas clave de la malaria en el embarazo: la prevención, el tratamiento, la evaluación de la carga de enfermedad, y el estudio de la mejor manera de ampliar las estrategias y las intervenciones existentes. El CRESIB participa en la coordinación de tres de estas actividades principales:

- MA4: Nuevos fármacos para el tratamiento preventivo intermitente (MiPPAD)
- MA9: Estrategia de prevención en América Latina (PregVax)
- MA Impacto en la salud pública (MiPAnthro y EcoMiPPAD)



Organización del Consorcio MiP. En color púrpura se indican las actividades y los grupos de trabajo en que participan investigadores del CRESIB. MA: actividad principal.





## MiPPAD: Evaluación de fármacos antimaláricos alternativos a la sulfadoxina-pirimetamina (SP) para el tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo (IPTp) en el contexto del uso de redes mosquiteras tratadas con insecticida

La malaria en el embarazo (MiP) es una de las causas evitables de bajo peso al nacer más importantes en todo el mundo, y una de las principales causas de anemia materna grave, que contribuye a la mortalidad materna. Encontrar intervenciones preventivas eficaces para reducir la incidencia y las consecuencias de la infección de la malaria en las mujeres embarazadas es una prioridad en los países endémicos. Como parte del consorcio MiP, este proyecto no pretende sólo desarrollar nuevas medidas preventivas de la malaria en el embarazo, sino también promover la colaboración investigadora entre Europa y África y fortalecer la capacidad de las

instituciones africanas para llevar a cabo investigación clínica.

El proyecto MiPPAD tiene como objetivo contribuir al desarrollo de nuevas intervenciones clínicas para luchar contra la malaria en el embarazo mediante la evaluación de diferentes alternativas a los fármacos antimaláricos utilizados en el tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo (IPTp), en el contexto del uso de redes mosquiteras tratadas con insecticida. El estudio compara la seguridad y la eficacia de sulfadoxina-pirimetamina, actualmente recomendada por la OMS para el IPTp, con mefloquina, en 4.716 mujeres



Mujer embarazada mostrando una red mosquitera impregnada con insecticida durante una visita a domicilio (Manhiça, Mozambique)

### 1.8 MiPc: El consorcio de malaria en embarazo

de cuatro países del África sub-sahariana: Benín, Gabón, Mozambique y Tanzania. Para obtener una mejor comprensión de las herramientas de control de la malaria durante el embarazo en las poblaciones infectadas por el VIH, este estudio también incluyó 1.070 mujeres embarazadas infectadas por el VIH reclutadas en Kenia, Mozambique y Tanzania.

Además de los países africanos mencionados, la participación de Austria, Francia, Alemania y España fortalece la coordinación y el trabajo en red entre los diferentes lugares.

Con el apoyo del comité ejecutivo del MiPPAD, constituido por los investigadores principales de todos los centros que participan en el consorcio, el CRESIB coordina la implementación cronológica y el progreso del proyecto. Ello incluye la preparación y/o el acondicionamiento de todas las herramientas de estudio, el seguimiento clínico, la recogida de datos en la base de datos central del CISM (Mozambique) y la presentación de informes de seguridad con el apoyo de una junta independiente de supervisión de los datos de seguridad. Además, se promueve activamente el trabajo en red y la formación entre los dife-

rentes centros, se han programado una serie de cursos relacionados con el proyecto y una beca para master y doctorado. A modo de ejemplo, el grupo de trabajo de estadística del MiPPAD reúne un miembro *senior* y un miembro *junior* de cada centro para el análisis de los datos globales.

En 2009 se creó la infraestructura de coordinación del proyecto y se iniciaron los ensayos en dos de los cinco centros africanos asociados.

**En colaboración con:**

- Eusébio Macete, Esperança Sevene. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Manhiça (Mozambique)
- Michel Cot. Institut de Recherche pour le Développement, Marsella (Francia)
- Achille Massoughbodji. Faculty of Health Sciences, Université d'Abomey Calavi, Cotonou (Benín)
- Meghna Desai. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenia)
- Ghyslain Mombo-Ngoma. Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambarene (Gabón)
- Larry Slutsker. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estados Unidos)
- Salim Abdulla. Ifakara Health Institute, Ifakara (Tanzania)
- Michael Ramharter. Institute of Tropical Medicine, Universität Tübingen, Tübingen (Alemania)
- Gabriela Schreyer. 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:**

Los estados miembros de la Unión Europea que participan en este proyecto

**Duración del proyecto:**

2008-2013

**Investigador principal:**  
Clara Menéndez

**Coinvestigadores:**  
Raquel González, John Aponte

**Monitor clínico:**  
Daniel Iñiguez

**Monitores de seguridad:**  
Anna Llupià, Laia Sánchez

**Gestora del proyecto:**  
Golbahar Pahlavan

**Asistente de proyecto:**  
Montse Pi



## ImmunoMiPPAD: Papel de la inmunidad materna en la evolución clínica de la malaria en el embarazo

Las mujeres poseen un mayor riesgo de sufrir infecciones y enfermedades durante el embarazo. Dado que los niveles de IgG contra la superficie de los eritrocitos infectados aislados de la placenta, que aumentan en embarazos sucesivos –es decir, con la *paridad*– reflejan la creciente resistencia a la malaria con la *paridad*, se han relacionado causalmente con la adquisición de protección contra la malaria durante el embarazo. Sin embargo, se ha encontrado que los niveles de anticuerpos para un amplio abanico de antígenos de *P. falciparum* también aumentan con la paridad, lo cual sugiere la posibilidad de un efecto generalizado de la fisiología del embarazo sobre la inmunidad materna.

El aumento de la susceptibilidad a la malaria de las mujeres primigrávidas puede explicarse por factores fisiológicos asociados al embarazo que confieren ventaja a la infección por malaria, y no sólo por una falta de inmunidad contra los parásitos de la placenta. El objetivo

del estudio es determinar el papel de los factores inmunoendocrinos maternos medidos en diferentes momentos del embarazo en la protección contra el resultado deficiente del embarazo en las mujeres gestantes expuestas a la malaria.

Un total de 530 mujeres embarazadas participarán en un ensayo aleatorizado y abierto de superioridad en el contexto del proyecto de fármacos alternativos para la prevención de la malaria en el embarazo (MiPPAD). Las muestras de sangre se recogerán antes de recibir la dosis del IPTp (la primera como mínimo a las trece semanas de gestación y la segunda como mínimo un mes después de la dosis anterior), y en el momento del parto. Se determinarán la inmunidad mediada por anticuerpos (específicos de la malaria y en general), la inmunidad celular (efectoras y de memoria) y los niveles hormonales, y se asociarán con los resultados del embarazo.

### Investigador principal:

Alfredo Mayor

### Coinvestigadores:

Clara Menéndez, Raquel González, Carlota Dobaño, Augusto Nhabomba, Sergi Sanz

### En colaboración con:

- Eusébio Macete. Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, Manhica (Mozambique)
- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nueva Delhi (India)

### Financiadores:

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España)  
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Reino Unido)

### Duración del proyecto:

2009-2012

### 1.8 MiPc: El consorcio de malaria en embarazo

## Eco-MiPPAD: Evaluación económica de los fármacos alternativos preventivos de la malaria en el embarazo

La evaluación económica de los fármacos alternativos para el tratamiento preventivo intermitente en el embarazo (IPTp) forma parte de un proyecto general de estudio coste-efectividad de todas las intervenciones de prevención de la malaria en el embarazo en el marco del consorcio de la malaria en el embarazo (MiPc).

Si bien la recogida de datos para este estudio se llevará a cabo en Tanzania, el estudio sobre la rentabilidad global de los fármacos alternativos para el IPTp incluirá todos los países donde se están llevando a cabo los ensayos MiPPAD (Tanzania, Mozambique, Kenia, Benín y Gabón).

El objetivo principal del estudio es calcular la relación coste-efectividad incremental de la mefloquina (MQ) en comparación con la sulfadoxina-pirimetamina (SP) como tratamiento para la prevención de la malaria en el embarazo. A corto plazo se llevará a cabo el análisis coste-efectividad de los dos ensayos en cuanto a la eficacia de la intervención sobre la salud de las madres (en particular sobre la malaria y la anemia durante el embarazo) y sobre la salud neonatal (peso al nacer, mortalidad neonatal y morbilidad). A medio plazo se realizará el análisis coste-efectividad de los dos ensayos en cuanto a la eficacia de la intervención sobre la salud de los bebés, tanto en términos de la influencia directa de las intervenciones sobre la reducción de la morbilidad y de la mortalidad durante el primer año de vida como de la reducción de la

morbilidad y de la mortalidad como consecuencia de una menor prevalencia del bajo peso al nacer.

Los objetivos secundarios del proyecto incluyeron:

- 1) Construir un modelo de coste-efectividad para la evaluación económica del IPTp, que proporcione a los responsables políticos herramientas de evaluación para ser utilizadas cuando en el futuro se tengan que considerar cambios en la intervención.
- 2) Verificar cuáles son las variables que tienen el mayor efecto sobre la relación coste-efectividad en el modelo estimado.
- 3) Determinar a partir de qué niveles de algunas variables importantes (incidencia de la malaria, eficacia protectora, peso al nacer, etc.) la relación coste-efectividad de la intervención deja de ser positiva.

Durante el 2009 se redactó el protocolo del estudio y se reclutaron los investigadores sobre el terreno. Posteriormente, se envió el protocolo para su aprobación por parte del consejo revisor institucional del Ifakara Health Institute.

**Investigador principal:**  
Elisa Sicuri

**Coinvestigadores:**  
Clara Menéndez, Raquel González

**En colaboración con:**

- Kara Hanson. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido)
- Fatuma Manzi. Ifakara Health Institute, Ifakara (Tanzania)

**Financiador:**

Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Reino Unido)

**Duración del proyecto:**

2009-2014



## PregVax: Infección por *Plasmodium vivax* durante el embarazo

Aproximadamente 25 millones de mujeres viven en zonas donde la infección por *P. vivax* es endémica, lo que hace necesario estudiar el impacto de la infección por este parásito durante el embarazo. Los estudios intentan aportar un poco de luz sobre este tema y caracterizar los efectos de la malaria por *P. vivax* en el embarazo, tal como se hizo anteriormente con la malaria por *P. falciparum*.

El programa de investigación PregVax es un estudio observacional de cohortes realizado en cinco países donde *P. vivax* es endémico: Brasil, Colombia, Guatemala, la India y Papúa-Nueva Guinea. Estos países son representativos de la mayoría de las infecciones de este parásito en el mundo. El programa de investigación PregVax incluye estudios clínicos y epidemiológicos y análisis inmunológicos con la finalidad de:

- 1) Estudiar la prevalencia de la infección por *P. vivax*.
- 2) Estudiar el impacto de la malaria por *P. vivax* en el peso al nacer, en los nacimientos prematuros y en la anemia materna.

- 3) Estudiar las respuestas inmunitarias antígeno-específicas adquiridas naturalmente y las respuestas innatas no específicas en mujeres embarazadas infectadas con parásitos *P. vivax*, y su asociación con el resultado del embarazo.

Si bien durante 2008 se dieron los primeros pasos, en 2009 se puso en marcha el proyecto de manera definitiva. Las herramientas de trabajo desarrolladas anteriormente se han aplicado de manera estandarizada en todas las instituciones participantes. Además, se ha gestionado activamente el reclutamiento y seguimiento de las mujeres embarazadas participantes en el estudio, lo que ha permitido planificar los estudios clínicos y epidemiológicos, los análisis inmunológicos y otros componentes patofisiológicos del proyecto.

Los informes de 2009 indican que el proyecto progresaba adecuadamente, siguiendo el calendario previsto. El equipo del CRESIB ha supervisado el reclutamiento y la aplicación de las herramientas de trabajo con visitas de campo. Por otra parte, se han empezado estudios de calidad sobre el



### 1.8 MiPc: El consorcio de malaria en embarazo

reclutamiento y los análisis iniciales. Como parte de los estudios inmunológicos, se han establecido los procedimientos operativos estándar para la recogida, el almacenaje y la cuantificación de muestras de sangre, y se ha clonado y expresado una selección de proteínas Vir de *P. vivax* para su utilización en futuros ensayos inmunológicos. Además, ya se han comenzado los estudios de adherencia de los parásitos a los receptores de la placenta en Papúa-Nueva Guinea.

En junio del 2009 el equipo del CRESIB participó en la segunda reunión anual del consorcio de malaria en embarazo (MiPc) en Dakar (Senegal), donde presentó una reseña del estado del proyecto.

**Investigadora principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadores:**

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

**Gestora del proyecto:**

Janifer Quick

**Asistente de proyecto:**

Yolanda Antín (hasta agosto de 2009),  
Cecilia Olmos (desde noviembre de 2009)

**En colaboración con:**

- Mats Wahlgren. Karolinska Institute, Estocolm (Suecia)
- Carlo Severini. Instituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa-Nueva Guinea)
- Swati Kochar. S.P. Medical College, Bikaner (India)
- Chetan Chitnis. International Centre 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 (Guatemala)
- Myriam Arévalo y Sócrates Herrera. Instituto de Inmunología, Cali (Colombia)
- Meghna Desai. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estados Unidos)
- Stephen Rogerson. University of Melbourne, Melbourne (Australia)

**Financiadores:**

FP7 Programme (Unión Europea)  
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Reino Unido)  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (España)  
Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (España)

**Duración del proyecto:**

2008-2012

## MiPANtrho: Consorcio de malaria en el embarazo. Impacto en la salud pública. Componente antropológico

El componente antropológico del consorcio de malaria en el embarazo (MiPc), que forma parte de las actividades de investigación sobre el impacto de esta intervención en la salud pública, tiene como objetivo describir el contexto social y cultural general de la malaria en el embarazo y su influencia en la aceptabilidad y la imple-

mentación de diferentes tratamientos y estrategias de prevención de la malaria en el embarazo.

Este estudio adopta un enfoque etnográfico con técnicas de recolección de datos tanto narrativas como de observación cualitativa además de una teoría



metodológica sólida para analizar estos datos. Los datos se recogieron en cinco centros diferentes (cuatro en África y uno en Papúa-Nueva Guinea), donde se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos del consorcio MiP.

Durante el 2009 se alcanzaron los objetivos siguientes:

- Se obtuvo la aprobación ética de los cinco centros del estudio y del Comité Ejecutivo del MiPc.
- Se finalizó el reclutamiento de personal en Malauí, Navrongo, Kisumu y Kumasi.
- Se formó a los investigadores ayudantes en el uso de las diferentes herramientas diseñadas para el proyecto.
- Se adaptaron las herramientas de recogida de datos a los diferentes contextos y se hizo una prueba piloto.
- Se inició la recogida de datos en los centros del estudio en África.



**Investigador principal:**  
Robert Pool

**Coinvestigadores:**  
Lianne Straus, Arantza Meñaca, Christopher Pell, Erin Andrew

**En colaboración con:**

- Jayne Webster, Anne Mills y 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)
- Mary Hamel. Kenya Medical Research Institute/CDC Research Station, Kisumu (Kenia)
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papúa-Nueva Guinea)

**Financiador:**

Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Reino Unido).

**Duración del proyecto:**

2007-2011



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/sida
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.





Investigación

# Enfermedades importadas

## Enfermedades importadas

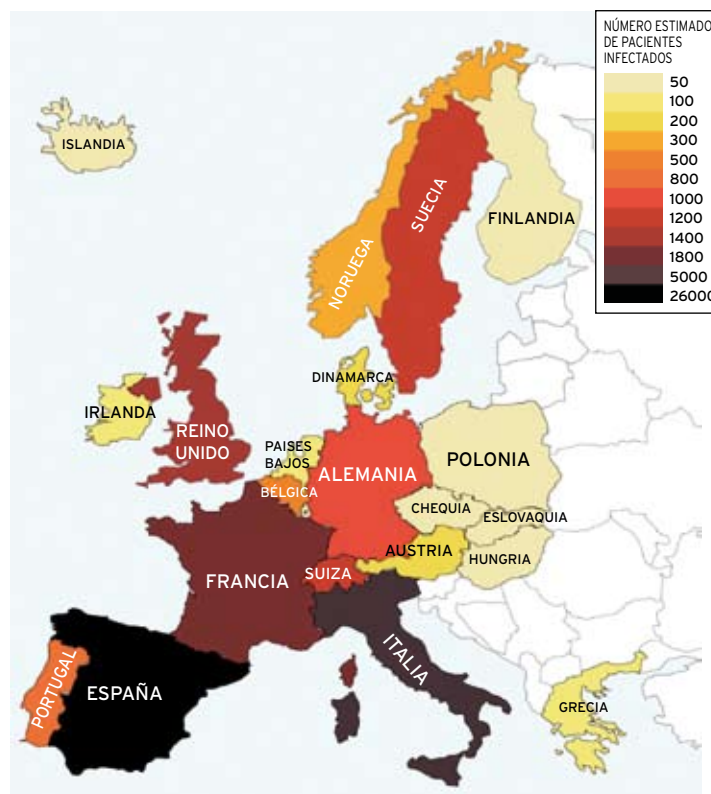
Si bien las enfermedades infecciosas emergentes que amenazan nuestra salud pública tienen su origen en causas tanto de ámbito nacional como internacional, en los últimos años se han incrementado considerablemente las enfermedades importadas del extranjero, en una época en que el comercio, los viajes, los cambios ambientales y los movimientos de población han adquirido una dimensión global.

Una de estas enfermedades es la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. La enfermedad de Chagas es un importante problema de salud pública en los países latinoamericanos, donde actualmente afecta a entre diez y veinte millones de personas, aproximadamente. La transmisión del *Trypanosoma cruzi* en zonas donde es endémico se produce a través de un insecto que libera excrementos infectados con el parásito en la piel lacerada o en la mucosa.

Otras vías principales de infección son las transfusiones de sangre y la transmisión congénita a través de madres infectadas.

La enfermedad de Chagas se produce en diferentes fases. La forma aguda, que dura de cuatro a ocho semanas, o bien es asintomática o bien causa una enfermedad leve. La enfermedad progresa a continuación a la fase indeterminada, que es asintomática y puede durar años o décadas. Entre el 20% y el 40% de las personas infectadas pasará finalmente a la fase crónica y desarrollará síntomas que en su mayoría afectan al sistema digestivo, el sistema cardíaco y/o el sistema nervioso. Hasta ahora únicamente hay dos fármacos antiparasitarios, que son eficaces durante la fase aguda pero que en la fase crónica son eficaces aproximadamente en el 20% de los casos.

Los flujos migratorios procedentes de América Latina han modificado sustancialmente



*Eur Heart J.*, Noviembre 2008; 29(21):2587-91. Publicado en línea el 7 de octubre de 2008. PMID: 18840880



la epidemiología de la enfermedad. Tradicionalmente considerada una enfermedad de la pobreza asociada a la vivienda rural pobre en América Latina, ya que a menudo los insectos se cobijan en los techos y las paredes de adobe de estas viviendas, la enfermedad se está generalizando a escala mundial a través de la migración internacional. Actualmente hay más de dos millones de inmigrantes latinoamericanos en España, de los cuales 750.000 son mujeres en edad fértil.

Desde 2003 los investigadores del CRESIB han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos y clínicos sobre la enfermedad de Chagas en Barcelona. En un estudio prospectivo realizado entre 2005 y 2007 se demostró que la prevalencia de la enfermedad de Chagas entre las mujeres latinoamericanas embarazadas era del 3,4%, porcentaje que subía hasta el 27,5% en caso de las bolivianas. La tasa de transmisión de madre a hijo era del 7,3%, muy similar a la que se encuentra en las regiones endémicas. Además, también se demostró que en los bancos de sangre de Barcelona el 0,66% de la sangre donada por los inmigrantes latinoamericanos era positiva para la enfermedad de Chagas. Estos estudios, junto con estudios de coste-efectivi-

dad, han contribuido a la adopción de medidas de salud pública en España; así, desde 2005 todos los donantes de sangre procedentes de países endémicos o nacidos de madres procedentes de países endémicos son examinados para detectar la enfermedad de Chagas. Además, a partir del 2010 el CRESIB participará en un programa de cribaje de la enfermedad de Chagas en las mujeres latinoamericanas embarazadas en Cataluña, promovido por la *Generalitat de Catalunya*.

La investigación sobre la enfermedad de Chagas que lleva a cabo el CRESIB se centra en la investigación epidemiológica y clínica, y en la búsqueda de marcadores de progresión y/o de curación de la enfermedad.

El centro también colabora con diversas redes de enfermedades importadas y participa en

- *European Network on Imported Infectious Diseases*, TropNetEurop ([www.tropnet.net](http://www.tropnet.net))
- *European Network of Infectious Diseases* EUNID ([www.eunid.eu](http://www.eunid.eu))
- Red Mundial de la OMS para la Erradicación de la Enfermedad de Chagas

## Plataforma para la atención integral de pacientes con enfermedad de Chagas en Cochabamba (Bolivia) y Barcelona

La enfermedad de Chagas es la tercera infección parasitaria más común en todo el mundo y la primera en los países latinoamericanos. A causa de los flujos migratorios, también es un importante problema de salud pública en los países no endémicos, siendo España el país más afectado de Europa.

Igual que en otras enfermedades relacionadas con la pobreza, hay una falta de conocimiento de aspectos básicos de la en-

fermedad de Chagas. Los retos pendientes cubren desde las políticas de salud pública y los programas de control de la transmisión de la enfermedad hasta los aspectos clínicos, fisiopatológicos y moleculares de la misma. En la práctica clínica, se dispone de escasas herramientas para mejorar el control y la vigilancia médica de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Los objetivos de este proyecto son contribuir a reforzar y consolidar los programas

## Enfermedades importadas

de enfermedad de Chagas tanto en Bolivia como en Cataluña, mejorar la atención integral a los pacientes y aumentar el conocimiento sobre los aspectos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Chagas. La plataforma desarrolla una estrategia global de intervención centrada en el programa de Chagas que combina las medidas de asistencia médica directa a los pacientes, la formación especializada de los profesionales de la salud de los dos sistemas

de salud y el desarrollo de protocolos de investigación.

Se ha firmado un acuerdo de colaboración con el Hospital Viedma y el Departamento de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón (ambos en Cochabamba, Bolivia). Se está trabajando en la adecuación de infraestructuras y en el desarrollo de protocolos para la gestión integrada de los pacientes con enfermedad de Chagas en Bolivia.



Equipo de trabajo de la plataforma de atención integral al paciente adulto con enfermedad de Chagas

**Investigador principal:**

Joaquim Gascon

**Coinvestigadores:**

María 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, Barcelona (España).

**Duración del proyecto:**

2008-2010.



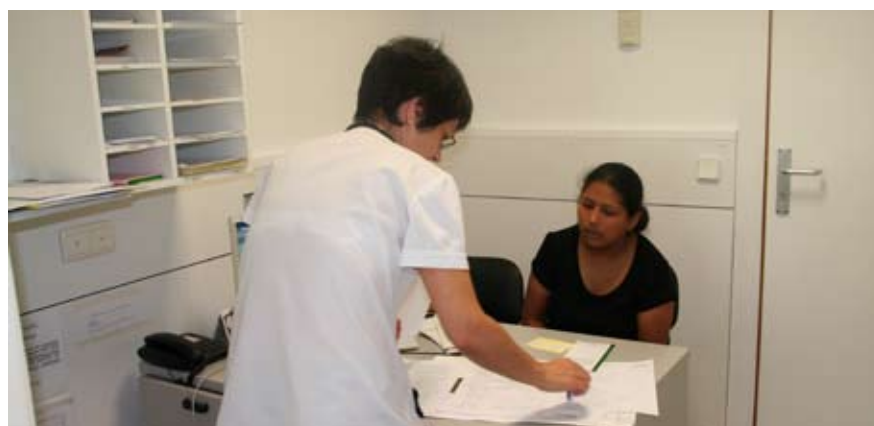
## Caracterización y evaluación del estado protrombótico en la enfermedad de Chagas como marcador predictivo de recuperación después del tratamiento con benznidazol

La enfermedad tromboembólica asociada a la enfermedad de Chagas se describió ya desde las primeras publicaciones sobre esta enfermedad. Históricamente, la cardiopatía chagásica se ha asociado a la presencia de dilatación de las cavidades cardíacas, aneurismas ventriculares y trombosis intracavital, que favorecerían la formación de trombos. En los últimos años, sin embargo, 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.

Uno de los principales problemas en el manejo de la enfermedad de Chagas es la ausencia de marcadores de progresión de la infección. La disminución o negativización de los títulos serológicos convencionales, que indican la curación de la enfermedad, tardan años en producirse, y no son útiles a corto plazo. Hasta el momento no se dispone de marcadores de progresión de la enfermedad después del tratamiento con fármacos, ni tampoco se

dispone de otros factores que ayuden a predecir qué pacientes desarrollarán la enfermedad de Chagas y cuáles no sufrirán sus repercusiones. Por lo tanto, es necesario estudiar nuevos marcadores de evolución de la enfermedad y evaluar, en nuestro entorno, la respuesta terapéutica al tratamiento convencional.

Sobre esta base, se ha puesto en marcha un proyecto de investigación sobre la fisiopatología de los acontecimientos tromboembólicos asociados a la infección por *Trypanosoma cruzi*, y que consta de dos fases. La primera de ellas es un estudio comparativo y transversal de casos y controles, diseñado para medir la asociación entre la infección por *T. cruzi* y/o la enfermedad de Chagas, con marcadores protrombóticos. El grupo de control está formado por individuos no infectados con *T. cruzi* de la misma zona geográfica que los pacientes infectados con *T. cruzi* del grupo de casos, con el fin de reducir al máximo la variabilidad genética de los valores de los marcadores protrombóticos. Los primeros



Una paciente durante una visita al consultorio de la enfermedad de Chagas del *Hospital Clínic de Barcelona*

resultados de esta fase están siendo revisados por una publicación internacional.

La segunda fase consistirá en un estudio de cohortes, que evaluará la evolución de los niveles de los marcadores estudiados después de la administración del tratamiento con benznidazol en pacientes infectados

con *Trypanosoma cruzi*. El tamaño de la muestra de este estudio, suponiendo una pérdida del 20% en el grupo de casos, se estima en 40 casos y 33 controles. En el 2009 se finalizó el reclutamiento de todos los pacientes y los controles necesarios para el estudio, y se continuó haciendo el seguimiento de los pacientes reclutados.

**Investigador principal:**

Joaquim Gascon

**Coinvestigadores:**

María Jesús Pinazo, Elizabeth Posada, José Muñoz, Montserrat Portús, Montserrat Gállego

**En colaboración con:**

- Joan Carles Reverter, Dolors Tàssies. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España)
- Roser Fisa. Laboratori de Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona (España)

**Financiador:**

Fundación Mundo Sano, Madrid (España)

**Duración del proyecto:**

2007-2011

## DIGESCHA: Caracterización de los pacientes con enfermedad de Chagas e implicación gastrointestinal en una zona endémica (Cochabamba, Bolivia) y en una zona no endémica (Barcelona, España)

La afectación gastrointestinal en pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi* es de hasta un 20%, y causa una morbilidad considerable que requiere una gestión específica. Sin embargo, los síntomas gastrointestinales se pueden deber a otras enfermedades.

El objetivo principal de este estudio fue definir la prevalencia de la enfermedad gastrointestinal de Chagas en una zona endémica y en una zona no endémica mediante la determinación de la prevalencia de implicaciones de colon y de esófago en pacientes infectados con *T. cruzi* y en controles. Un objetivo secundario fue el desarrollo de nuevas estrategias de diag-

nóstico, como la manometría esofágica, con el fin de abordar las primeras fases de la enfermedad.

Se investigó la infección por *Helicobacter pylori* y los gérmenes patógenos intestinales (helmintos y otros parásitos) con el fin de encontrar otros agentes patógenos que pudieran afectar a estos pacientes.

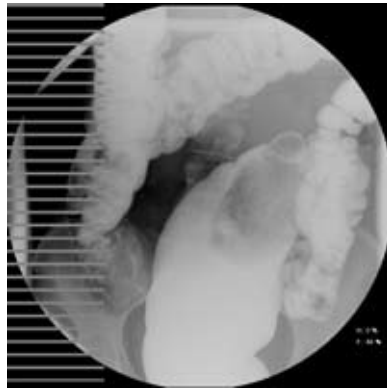
El objetivo final de este estudio era establecer pautas útiles para el diagnóstico precoz, la gestión y el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales en pacientes con infección por *T. cruzi*.

En España el reclutamiento de los pacien-

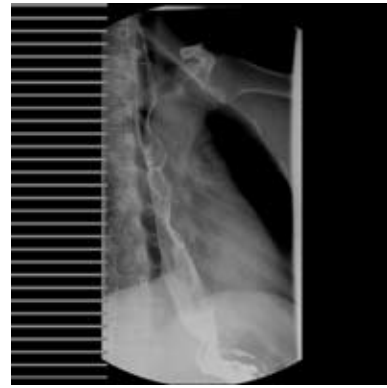


tes y de los controles se inició en junio de 2009, y estaba previsto que finalizara durante el primer trimestre del 2010 (la

muestra es de 50 pacientes y de 50 controles). En Cochabamba el reclutamiento empezó en diciembre de 2009.



Afectación digestiva (megacolon) en un paciente con enfermedad de Chagas



Enfermedad de Chagas esofágica

**Investigador principal:**  
Joaquim Gascon

**Coinvestigadores:**  
María Jesús Pinazo, Elizabeth Posada,  
Montserrat Gállego

**En colaboración con:**

- Faustino Torrico. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba (Bolivia)
- Jimmy Pinto. Plataforma de atención integral al paciente adulto con Enfermedad de Chagas, Cochabamba (Bolivia)
- Jaime Sarabia. Instituto Gastroenterológico Boliviano-Japonés, Cochabamba (Bolivia)
- José Ignacio Elizalde, Fausto Gimeno, Gloria Lacima. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España)

**Financiadores:**

Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), Madrid (España)  
Fundación Mundo Sano, Madrid (España)

**Duración del proyecto:**

2009-2010

**Publicaciones:**

- Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, Gomez J, Guhl F, Ortiz V, Posada E D, Puente S, Rezende J, Salas J, Saravia J, Torrico F, Torrus D, Treviño B. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. **Gastroenterol Hepatol.** 2010 Mar;33(3):191-200. [Ahead of print 2009].



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.





Investigación

**VIH/SIDA**

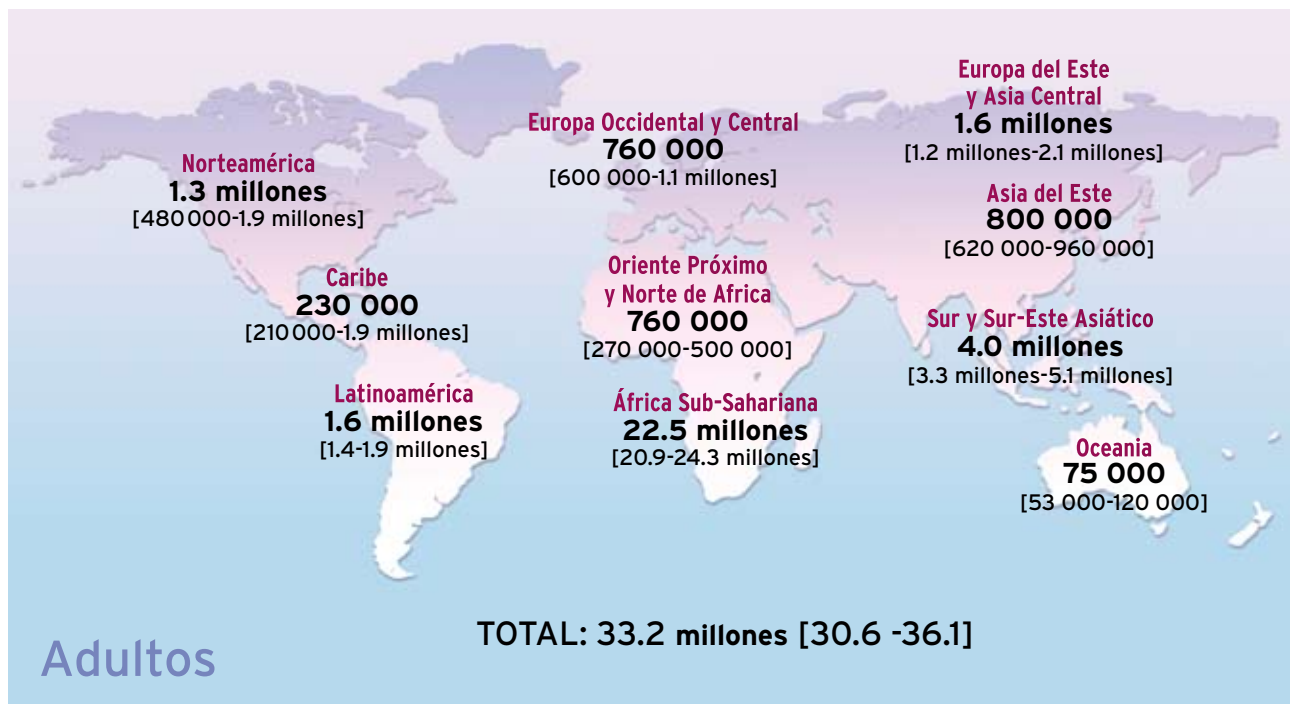
# VIH/SIDA

De acuerdo con el Informe 2009 de la Epidemia Global de SIDA (UNAIDS/OMS), a pesar de los importantes avances en la prevención de nuevas infecciones por el VIH y de la reducción del número anual de muertes relacionadas con el SIDA, durante 2008 el número de personas que viven con el VIH en el mundo continuó creciendo hasta alcanzar una cifra estimada de 33,4 millones de personas. El África sub-sahariana concentra el 67% de las infecciones por el VIH en el mundo y es hoy en día la región del mundo más afectada, con el 68% de nuevas infecciones entre los adultos, el 91% de nuevas infecciones entre los niños y 72% de las muertes relacionadas con el SIDA durante 2008.

La mayor parte de la investigación del CRESIB sobre el VIH/ SIDA se lleva a cabo en estrecha colaboración con el Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça (CISM), en Mozambique. Según datos de UNAIDS, la prevalencia de la enfermedad en este país se estima en el 12,5%, siendo Mozam-

bique uno de los países más afectados por el VIH/ SIDA. Los datos del Programa de Prevención de la Transmisión Vertical de 2007 en Manhiça mostraron que más del 25% de las mujeres embarazadas atendidas en visitas antenatales eran seropositivas para el VIH.

Las actividades de investigación sobre el VIH/SIDA desarrolladas por el CRESIB durante 2009 tenían como objetivo estudiar la transmisión del VIH de madre a hijo, la epidemiología y la respuesta al tratamiento antirretroviral (TAR) en los adultos, así como la caracterización de las infecciones recientes. El CRESIB también participa en un estudio multicéntrico español sobre seroconvertidores que aborda cuestiones relacionadas con el periodo de incubación y la supervivencia a partir del momento de la seroconversión al VIH. Además, la investigación sobre el VIH/ SIDA se centra también en aspectos socioculturales de la enfermedad y en la aceptabilidad de las intervenciones.



Vista global de la infección por el VIH (UNAIDS). Prevalencia estimada del VIH en adultos por países en 2007. En: 2008 Report on the global AIDS epidemic (UNAIDS, WHO), ISBN 978 92 9 173711 6.



## ENIC: Evaluación de los parámetros inmunológicos y de los indicadores de salud durante el primer año de vida en niños seronegativos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) nacidos de madres seropositivas para el VIH en Manhiça (Mozambique)

La prevalencia del VIH en mujeres embarazadas supera el 40% en algunas regiones del África sub-sahariana, donde las tasas de transmisión del VIH de madre a hijo oscilan entre el 10% y el 50%. Con una prevalencia tan alta de VIH en las mujeres embarazadas, los niños no infectados por el VIH nacidos de madres infectadas por el VIH deben representar una proporción creciente de la población africana. Se ha sugerido que la exposición al VIH induce anomalías hematológicas e inmunológicas, y que provoca asimismo inmunidad celular específica para el VIH en niños seronegativos para el VIH nacidos de mujeres infectadas por este virus. Es por lo tanto esencial comprender el impacto de la exposición al VIH en estos niños en el contexto africano, caracterizado por el predominio del virus VIH-1 subtipo C, una alta carga de coinfecciones y una población que mayoritariamente se alimenta de leche materna.

Este proyecto permitirá estudiar los parámetros inmunológicos durante el primer año de vida en niños sin VIH nacidos de

madres seropositivas para el VIH en una región del sur de Mozambique (Manhiça). Los parámetros evaluados incluyen el fenotipo de los linfocitos, las poblaciones celulares y la respuesta a la vacunación rutinaria. Por otra parte, en los recién nacidos que no se hubieran infectado durante el primer año de vida se evaluarían las respuestas específicas de las células T CD8 para investigar si existía una correlación entre la presencia de células CD8 específicas para el VIH y la falta de infección durante el periodo de lactancia.

El reclutamiento de las parejas madre-hijo finalizó en 2009, durante este año se continuó con las visitas programadas, el procesamiento de las muestras y la limpieza de la base de datos. Según lo previsto, el seguimiento de los pacientes finalizará en julio del 2010. Se observó que la prevalencia del VIH en las mujeres que dieron a luz en el centro de salud de Manhiça era del 49%, una cifra significativamente más alta que los datos del 2004 en la clínica prenatal de Manhiça, que mostraban una prevalencia del 23%.

### Investigador principal:

Denise Nanche

### Coinvestigadores:

Clara Menéndez, Montse Renom, Cinta Moraleda, Celia Serna

### En colaboración con:

- Montse Plana. Servicio de Enfermedades Infecciosas y Unidad de VIH, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España)
- Nilsa de Deus. Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça (CISM), Manhiça (Mozambique)

### Financiador:

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

### Duración del proyecto:

2007-2010

## RITA: Evaluación de la reconstitución inmunológica después de haber iniciado el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en Manhiça (Mozambique)

Se estima que en 2009 la pandemia del VIH afecta a más de treinta millones de personas en todo el mundo, con más del 67% de la carga concentrada en el África sub-sahariana. Mozambique es uno de los países incluidos en el programa de tratamiento antirretroviral, dirigido por la Organización Mundial de la Salud. Si bien los países occidentales tienen mucha experiencia en la aplicación del TARGA, sencillamente no es posible trasladar sus regímenes y enfoques a los países africanos. Concretamente, hay diferentes subtipos de VIH-1, y la mayoría de los conocimientos sobre la biología básica del VIH y sobre las respuestas inmunitarias provienen de los pacientes europeos infectados por el subtipo B del VIH-1, mientras que los principales virus que circulan en el África sub-sahariana son el VIH-1 de los subtipos C, A y D. Además, la carga de coinfecciones es mucho mayor en el África sub-sahariana, y podría dar lugar a diferentes respuestas al TARGA. Es necesario, por lo tanto, disponer de información básica sobre la cinética de la recuperación inmu-

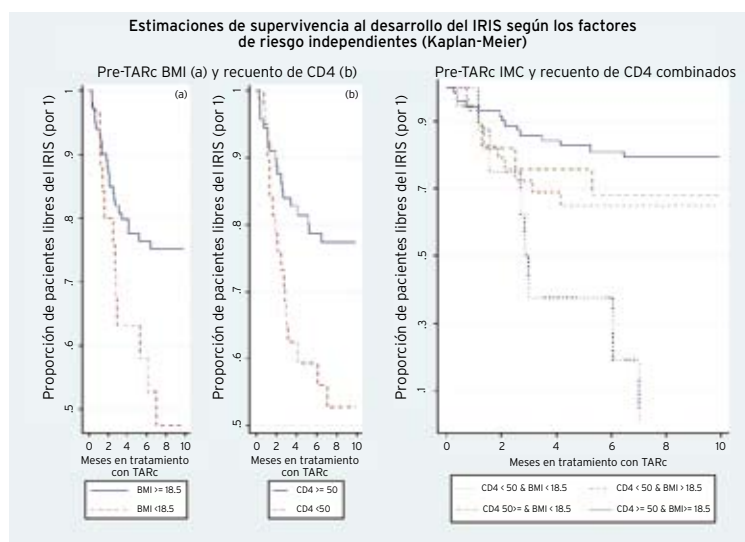
nológica después del TARGA y sobre la dinámica de las enfermedades oportunistas, para poder diseñar así estrategias innovadoras específicas para el tratamiento antirretroviral en el contexto africano.

Este protocolo evaluó los parámetros inmunológicos en los pacientes incluidos en el programa TARGA en Manhiça, Mozambique, durante un periodo de dieciséis meses. La valoración incluyó la evaluación de las dinámicas de restauración de un sistema inmunitario funcional y la incidencia y la morbilidad asociadas al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS).

EL IRIS se observa en los pacientes que muestran una buena respuesta viral e inmunológica al TARGA pero que, paradójicamente, experimentan un empeoramiento clínico. En los pacientes con IRIS, la hipótesis consiste en que el restablecimiento inmediato de las células específicas de los antígenos funcionalmente activos después del TARGA tiene, inicialmente, un efecto inmunopatológico, más que de protección, que resulta en el empeoramiento de una condición conocida o en la presentación atípica de infecciones oportunistas desconocidas.

La figura muestra las estimaciones de supervivencia al desarrollo del IRIS de acuerdo con los predictores independientes identificados. El 45% de los pacientes con un recuento de CD4 inferior a 50 células/ $\mu$ l al inicio del tratamiento antirretroviral, y el 55% de los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 18,5 habían desarrollado el IRIS a los diez meses del tratamiento. Cuando se combinaron los dos predictores todos los pacientes con un recuento de CD4 inferior a 50 células/ $\mu$ l al inicio del TAR y un IMC inferior a 18,5 desarrollaron el IRIS a los siete meses de tratamiento antirretroviral.

BMI= Índice de masa corporal  
Pre-cART= Pre-TARGA





Los resultados iniciales de este estudio han demostrado una prevalencia del 11,6% de IRIS asociada con el sarcoma de Kaposi (SK). El análisis multivariable identificó cuatro factores predictivos independientes de IRIS-SK: el tratamiento previo del SK, la presencia de ADN del herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi detectable en plasma, la anemia y la carga viral de ARN del VIH-1.

Los resultados preliminares también han demostrado un mejor pronóstico global en términos de indicadores inmunológicos y de salud para aquellos pacientes que controlan la carga viral a los cuatro meses del tratamiento en comparación con aquellos que llegan a una carga viral indetectable en momentos posteriores.

**Investigador principal:**

Denise Naniche

**Coinvestigadores:**

Emili Letang, Jose Machado, Edgar Ayala

**En colaboración con:**

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

**Financiadores:**

Fundació "la Caixa", Barcelona (España)  
Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD), Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2005-2009

**Publicaciones:**

- Letang E, Almeida JM, Miró JM, Ayala E, White IE, Carrilho C, Bastos R, Nhampossa T, Menéndez C, Campbell TB, Alonso P L, Naniche D. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2010 Apr;53(5): 589-97. [Ahead of print 2009].

## Afrevacc: Red afro-europea para el desarrollo de la vacuna del VIH

La red afro-europea para el desarrollo de la vacuna del VIH (Afrevacc) es una asociación de instituciones europeas y africanas creada para incrementar la capacidad para llevar a cabo ensayos de vacunas contra el VIH en países africanos. El CRESIB está trabajando específicamente en colaboración con el *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica*, en Mozambique, para alcanzar los objetivos específicos siguientes:

- 1) Evaluar la prevalencia e incidencia comunitarias del VIH por grupos de edad específicos.
- 2) Determinar los niveles de carga viral del VIH establecidos en infecciones recientes.

3) Evaluar la viabilidad y la aceptabilidad por parte de la comunidad de una potencial vacuna contra el VIH que es probable que no induzca una inmunidad neutralizante contra la infección pero que puede tener un efecto protector contra la enfermedad.

4) Identificar los canales de reclutamiento de grupos de riesgo bajo y moderado para los posibles futuros ensayos de fase I/II de vacunas contra el VIH.

Otros objetivos consisten en promover actividades de formación y otras actividades destinadas a garantizar la calidad de los procesos con muestras celulares, así como en estandarizar y validar los protocolos in-

munológicos para la detección de las respuestas inmunitarias celular y humoral a los candidatos a vacuna.

El componente de investigación de este proyecto se desarrolla en tres ámbitos: la epidemiología, la viabilidad y las actitudes hacia un ensayo con la vacuna contra el VIH, y las infecciones agudas y recientes por el VIH. El estudio epidemiológico tiene como objetivo evaluar la prevalencia específica por edades y la incidencia del VIH en la comunidad. El protocolo titulado "Establecimiento de la prevalencia comunitaria de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y de infecciones de transmisión sexual en el distrito de Manhica, en el sur de Mozambique (AFEPI)" fue aprobado por el comité de ética de Mozambique en septiembre de 2009, mientras que el primer estudio transversal de prevalencia estaba previsto que se iniciara durante el primer trimestre de 2010. En 2009 el estudio de viabilidad se encontraba en fase de preparación, y estaba previsto llevarlo a cabo en el 2010.

El estudio de las infecciones agudas y recientes por el VIH se inició en el 2008 bajo el nombre "Caracterización de la infección aguda por el VIH y del punto de ajuste de la carga viral en adultos en Manhica, Mozambique (PRISMA)". La identificación y el seguimiento de los pacientes con infección aguda por el VIH se realizaron durante 2008 y 2009. La prueba serológica del VIH entre los adultos que se presentaron con fiebre en la sala de pacientes ambulatorios reveló que el 37,8% de ellos sufría infección por VIH establecida, pero no diagnosticada. Entre los pacientes seronegativos para el VIH, se encontró que una elevada proporción presentaba infección aguda por el VIH (el 3,3%). El reclutamiento para la

identificación de infecciones recientes por el VIH para determinar el punto de ajuste de la carga viral se puso en marcha en abril del 2009, y el seguimiento continuaría hasta agosto del 2010.

#### En colaboración con:

- Khatia Mungambe. Centro de Investigaçao em Saude de Manhica, Manhica (Mozambique)
- Jonathan Weber. Imperial College, Londres (Reino Unido)
- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council South Africa, Durban (Sudáfrica)
- Helen Rees. Reproductive Health & HIV Research Unit /RHRU), Department of Obstetrics and Gynaecology, University of the Witwatersrand, Johannesburgo (Sudáfrica)
- Marie-Louise Newell. University of KwaZulu-Natal/Africa Centre for Health and Population Studies, Somkhele (Sudáfrica)
- Leonard Maboko. Mbeya Medical Research Programme, Mbeya (Tanzania).
- Michael Hoelscher. Kliniken der Universität München, 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, Johannesburgo (Sudáfrica)
- Giuseppe Pantaleo. Division of Immunology and Allergy / EuroVacc, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne (Suiza)
- Sheena McCormack. Medical Research Council, Clinical Trial Unit, Londres (Reino Unido)
- Jim Tartaglia. Sanofi Pasteur SA, Lion (Francia)
- Hans Wolf. Institute for Medical Microbiology and Hygiene, Universität Regensburg, Regensburg (Alemania)

#### Financiadores:

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP), (Unión Europea)  
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Instituto de Salud Carlos III, Madrid (España)

#### Duración del proyecto:

2007-2011

#### Publicaciones:

- Serna-Bolea C, Muñoz J, Almeida JM, Nhampossa T, Ferreira E, Alonso P, Naniche D. High prevalence of symptomatic acute HIV infection in an outpatient ward in southern Mozambique: identification and follow-up. **AIDS**. 2010 Feb 20;24(4):603-8. [Ahead of print 2009].

#### Investigador principal:

Denise Naniche

#### Coinvestigadores:

Clara Menéndez, Robert Pool, Raquel González, Celia Serna



## GEMES: Grupo español del estudio multicéntrico de seroconvertidores. Estudio del periodo de incubación del SIDA y de la supervivencia a partir de la seroconversión al VIH en cohortes de seroconvertidores

GEMES es un proyecto multicéntrico compuesto por epidemiólogos, estadísticos y virólogos que recogen datos de más de 2.500 seroconvertidores al VIH en diez cohortes en España. La mayoría de las cohortes de GEMES se establecieron a finales de la década de 1980, pero no se articularon hasta 1998, y llegaron a su pleno desarrollo gracias a la financiación de FIPSE desde 1999. GEMES es la única cohorte de seroconvertidores al VIH en España y una de las mayores de Europa. Además, GEMES es un miembro activo del Proyecto Europeo de Cohortes de Seroconvertidores CASCADE (Acción Concertada sobre la Seroconversión al SIDA y la Muerte en Europa), de la Colaboración COHERE (Colaboración de Investigación Epidemiológica para la Observación del VIH en Europa) y del EUROCOORD (Comité Europeo de Coordinación para la Integración de las Acciones de Coordinación en Curso Relacionadas con la Investigación Clínica y Epidemiológica sobre el VIH). GEMES también colabora con un proyecto causal del VIH financiado por los National Institutes of Health y coordinado por la *Public Health School de Harvard*.

Desde el principio, el objetivo principal de GEMES ha sido supervisar el periodo de incubación del SIDA, la supervivencia desde la seroconversión al VIH y la evolución de los biomarcadores de progresión en diferentes momentos, así como analizar la influencia de diferentes variables (tratamiento, prevención, etc.) en la duración de estos periodos.

**Investigador principal:**  
Santiago Pérez-Hoyos

**Co-investigador:**  
Immaculada Ferreros

Durante el 2009 hemos estado trabajando en la evaluación de la eficacia del TARGA, en los efectos de modificar los tratamientos, en las diferencias de género, en el riesgo de mortalidad relacionado y en la aplicación de nuevas metodologías.

### En colaboración con:

- Julia del Amo. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España)
- Robert Muga. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (España)
- Patricia García de Olalla. Agència de Salut Pública de Barcelona (España)
- Kholoud Porter. CASCADE Collaboration, Oxford (Reino Unido)
- Miguel Hernan. HIV-Causal Collaboration. Harvard Public Health School, Boston (Estados Unidos)
- Genevieve Chêne. COHERE Collaboration. Université Victor Segalen, Burdeos (Francia)

### Financiadores:

Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE), Madrid (España)  
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España)  
Proyectos de investigación en evaluación de tecnologías sanitarias y servicios de salud, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, (España)

### Duración del proyecto:

1998-2011

### Publicaciones:

- Hurtado I, Alastrue I, García de Olalla P, Albiach D, Martín M, Pérez-Hoyos S. [Preventive intervention in venues for interaction used by men who have sex with men]. **Gac Sanit.** 2010 Feb;24(1):78-80. [Ahead of print 2009].
- Jarrín I, Geskus R, Pérez-Hoyos S, del Amo J. [Analytical methods in cohort studies of patients with HIV infection]. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** 2010 May;28(5):298-303. [Ahead of print 2009].

## MDP: Componente social del programa de desarrollo de microbicidas

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico de fase III con un microbicida vaginal, para la prevención de la infección por el VIH en seis centros de investigación de cuatro países (Uganda, Sudáfrica, Zambia y Tanzania). En el estudio, que finalizó en octubre de 2009, participaron 9.385 mujeres. Los resultados se hicieron públicos en noviembre del 2009. El ensayo demostró de manera concluyente que el producto PRO2000 no era efectivo para prevenir la infección por el VIH.

El ensayo tenía un gran componente social integrado, centrado en el estudio del cumplimiento del programa, la aceptabilidad del producto, la comprensión del consentimiento informado y la exactitud de los datos clave del ensayo. El equipo de investigadores sociales desarrolló y utilizó un método mixto integral y un modelo de triangulación -con cuestionarios estructurados, diarios de los coitos y entrevistas en profundidad- para recoger datos más precisos y detallados sobre el cumplimiento del programa y el comportamiento sexual. Se trató del uso más

extendido de métodos mixtos y de triangulación realizado hasta ahora en el contexto de un ensayo clínico.

La evidencia a partir de la evaluación de este proceso (ya se han presentado dos documentos) revela imprecisiones considerables en los datos de conducta y de cumplimiento del programa recogidos a través de entrevistas estructuradas convencionales y de los formularios de registro de casos en un entorno clínico -que es la principal fuente de obtención de estos datos en la mayoría de ensayos de fase III de prevención del VIH-. Sin embargo, los datos también muestran que estas inexactitudes son en gran medida no intencionadas, y que es posible identificarlas con relativa facilidad utilizando métodos mixtos y de triangulación, y corregir la mayoría durante el estudio a través del diálogo con los participantes.

**Investigador principal:**  
Robert Pool

### En colaboración con:

- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council, Durban (Sudáfrica)
- Helen Rees. Reproductive Health & HIV Research Unit /RHRU), Department of Obstetrics and Gynaecology, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Sudáfrica)
- Claire Moffat. LSHTM/NIMR/AMREF Collaborative Research Projects, Mwanza (Tanzania)
- Anatoli Kamali. MRC Programme on AIDS, Uganda Virus Research Institute, Entebbe (Uganda)
- Maureen Chisembele. University Teaching Hospital, Lusaka (Zambia)
- Mitzy Gafos. Africa Centre for Health and Population Studies, KwaZulu-Natal (Sudáfrica)
- Jonathan Weber. Imperial College, Londres (Reino Unido)
- Richard Hayes. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Reino Unido)





- Khatia Munguambe. Centro de Investigação em Saúde de Manhica, Manhica (Mozambique)
- Sibone Mocumbi. Maputo Central Hospital, Maputo (Mozambique)
- Sheena MacCormack. Medical Research Council, Londres (Reino Unido)
- Andrew Nunn. 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),  
Medical Research Council (MRC),  
Londres (Reino Unido)

**Duración del proyecto:**

2006-2009

**Publicaciones:**

- Nunn A, McCormack S, Crook AM, Pool R, Rutterford C, Hayes R. Microbicides Development Programme: design of a phase III trial to measure the efficacy of the vaginal microbicide PRO 2000/5 for HIV prevention. **Trials**. 2009;10:99.



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.



Investigación

**Infecciones  
respiratorias  
agudas y otras  
enfermedades  
bacterianas  
invasivas**

## Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas

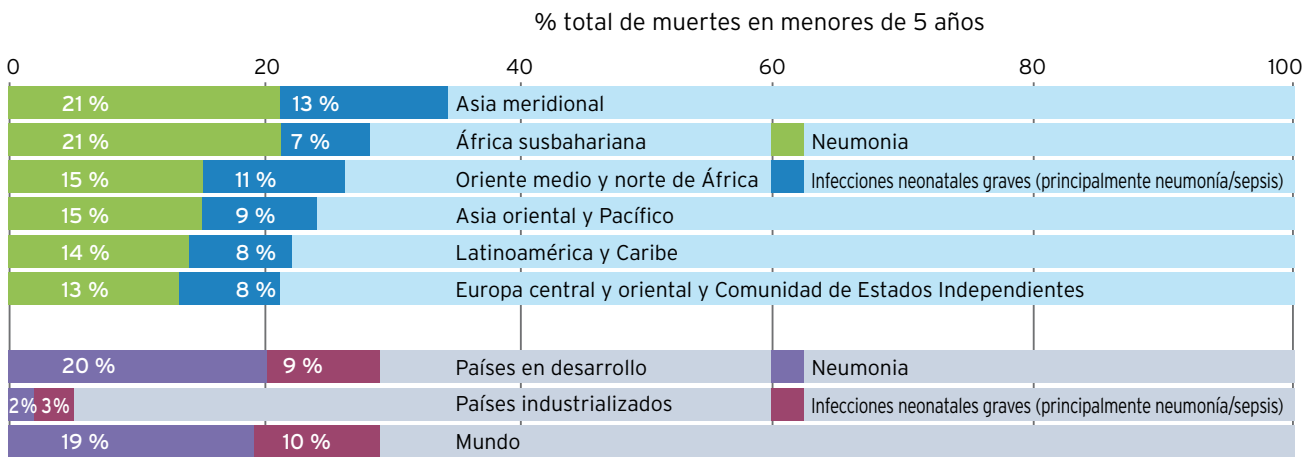
Las enfermedades bacterianas invasivas son causadas por las bacterias *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, entre otras. Estos organismos causan enfermedades con muy diversas presentaciones clínicas, incluyendo las cerebrales (meningitis), pulmonares (neumonía) y del flujo sanguíneo (sepsia), entre otras.

Según la OMS, en torno al 20% de todas las muertes de niños menores de 5 años se deben a infecciones respiratorias agudas bajas (neumonía, bronquiolitis y bronquitis), el 90% de las cuales son causadas por la neumonía. En todas las regiones del mundo la neumonía mata a más niños menores de cinco años que ninguna otra enfermedad. La neumonía puede ser causada por bacterias (sobre todo *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo b), virus (virus sincitial respiratorio, gripe y otros) u hongos (especialmente *Pneumocystis jiroveci*, responsable de al menos una cuarta parte de todas las muertes por neumonía en bebés infectados por el VIH).

Las medidas clave de prevención incluyen la promoción de una nutrición adecuada (incluyendo la lactancia materna exclusiva y la ingesta de zinc), la reducción de la contaminación del aire en espacios interiores y la vacunación. Existen tres vacunas que tienen el potencial de salvar la vida a millones de niños mediante la reducción de la incidencia de neumonía causada por las bacterias patógenas *Streptococcus pneumoniae* (la vacuna conjugada pneumocócica) y *Haemophilus influenzae* tipo b (la vacuna Hib), así como por la neumonía derivada de complicaciones graves del sarampión (la vacuna contra el sarampión).

La investigación del CRESIB sobre las infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas se centra en la mejora del diagnóstico, la vigilancia epidemiológica y la evaluación de las estrategias de control. La investigación se lleva a cabo principalmente en colaboración con el *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica*, en Mozambique, y con el *Hôpital d'Enfants de Rabat*, en Marruecos.

### Porcentaje total de muertes en menores de cinco años (fuente UNICEF)



Fuente: *Pneumonia: The forgotten killer of children*, 2006. Ed. UNICEF, OMS. ISBN-13: 978-92-806-4048-9. ISBN-10: 92-806-4048-8.



## IBI: Vigilancia de las infecciones bacterianas invasivas en los ingresos pediátricos en Manhiça, en el Mozambique rural

Las infecciones bacterianas invasivas (IBI) son una de las principales causas de mortalidad en niños menores de cinco años en el mundo, y muchas de estas muertes se pueden evitar mediante la vacunación. Sin embargo, en África la cobertura de las vacunas que salvan vidas es muy baja debido, entre otros factores, a la falta de datos locales sobre la carga de enfermedad lo que lleva a un reconocimiento insuficiente de la misma. Generalmente, en África no se realiza el diagnóstico etiológico de las infecciones bacterianas, lo que es debido a la ausencia de infraestructuras necesarias para realizar diagnósticos microbiológicos.

La vigilancia de las infecciones bacterianas invasivas se ha realizado desde 1998 en los niños menores de 15 años ingresados en el Hospital del Distrito de Manhiça, en colaboración con el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM). Los datos de vigilancia indican que la *Salmonella no tifoide* (NTS), *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* (meningococo) podrían tener un papel destacado en la mortalidad infantil como causa de bacteremia o septicemia, meningitis bacteriana aguda y neumonía bacteriana invasiva.



Incubadora automatizada de hemocultivos Benchtop, en el laboratorio de microbiología del CISM

### Investigadores principales:

Pedro L. Alonso, Anna Roca

### Coinvestigadores:

Betuel Sigauque, Inácio Mandomando, Luis Morais, Quique Bassat, Sonia Machevo, Xavier Vallès, Ana Belén Ibarz, Llorenç Quintó, Ariel Nhacolo

### En colaboración con:

- Brendan Flannery, Anne Schuchat, Montse Soriano-Gabarró. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta (Estados Unidos)
- Myron M. Levine. Center for Vaccine Development (CVD), University of Maryland School of Medicine, Baltimore (Estados Unidos)

**Financiadores:**

University of Maryland, Baltimore (Estados Unidos)  
World Health Organization (WHO), Ginebra (Suiza)  
PATH, Seattle (Estados Unidos)  
Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP), John Hopkins University, Baltimore (Estados Unidos)

**Duración del proyecto:**

1998-2009

**Publicaciones:**

- Mandomando I, Macete E, Sigaúque B, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Espasa M, Vallès X, Bassat Q, Aide P, Nhampossa T, Machevo S, Ruiz J, Nhacolo A, Menéndez C, Kotloff KL, Roca A, Levine MM, Alonso PL. Invasive non-typhoidal *Salmonella* in Mozambican children. **Trop Med Int Health.** 2009 Dec;14(12):1467-174.
- Roca A, Bassat Q, Morais L, Machevo S, Sigaúque B, O'Callaghan C, Nhampossa T, Letang E, Mandomando I, Nhalungo D, Quintó L, Alonso P. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. **Clin Infect Dis.** 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S172-80.
- Sigaúque B, Roca A, Bassat Q, Morais L, Quintó L, Berenguera A, Machevo S, Bardaji

A, Corachan M, Ribó J, Menéndez C, Schuchat A, Flannery B, Soriano-Gabarró M, Alonso PL. Severe pneumonia in Mozambican young children: clinical and radiological characteristics and risk factors. **J Trop Pediatr.** 2009 Dec; 55(6):379-87.

- Sigaúque B, Roca A, Mandomando I, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Macete E, Nhampossa T, Machevo S, Aide P, Bassat Q, Bardají A, Nhalungo D, Soriano-Gabarró M, Flannery B, Menendez C, Levine MM, Alonso PL. Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique. **Pediatr Infect Dis J.** 2009 Feb;28(2):108-13.
- Vallès X, Sarrias M, Casals F, Farnós M, Piñer R, Suárez B, Morais L, Mandomando I, Sigaúque B, Roca A, Alonso PL, Torres A, Thielens NM, Lozano F. Genetic and structural analysis of *MBL2* and *MASP2* polymorphisms in south-eastern African children. **Tissue Antigens.** 2009 Oct; 74(4):298-307.
- Bassat Q, Guinovart C, Sigaúque B, Mandomando I, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardají A, Morais L, Machevo S, Letang E, Macete E, Aponte JJ, Roca A, Menéndez C, Alonso PL. Severe malaria and concomitant bacteraemia in children admitted to a rural Mozambican hospital. **Trop Med Int Health.** 2009 Sep; 14(9):1011-19.

## Epidemiología molecular de la enfermedad meningocócica a lo largo de un periodo de once años en Manhiça

Los datos sobre la etiología de la meningitis bacteriana aguda (MBA) en niños menores de 15 años se obtuvieron del Hospital Distrital de Manhiça, en colaboración con el Centro de Investigaçao em Saúde de Manhiça (CISM) desde 1998. Estos datos apuntan al *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* como los tres principales agentes causales de esta enfermedad invasiva. Sin embargo, si bien la enfermedad causada por los dos

primeros agentes patógenos se mantuvo estable, el número de casos de enfermedad meningocócica ha ido experimentando un aumento sustancial en los últimos años.

Las cepas meningocócicas recogidas desde 1998 hasta 2008 y almacenadas en el CISM se caracterizaron mediante técnicas de biología molecular, y se verificó la sensibilidad a los antibióticos de uso común en Mozambique para el tratamiento de la meningitis



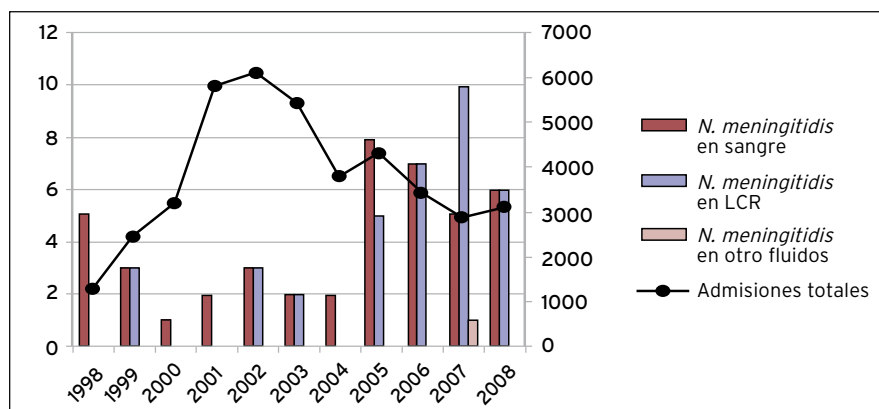
bacteriana aguda. El objetivo del estudio era caracterizar genéticamente las cepas causantes de la enfermedad en Manhiça en un periodo de once años, con el fin de determinar si se había producido alguna sustitución de grupos serológicos y de cepas en los últimos años, y detectar la aparición de cepas resistentes a los antibióticos.

Nuestros resultados han revelado una incidencia de la enfermedad meningocócica más alta de lo que era de esperar, dada la situación de Manhiça. En el 2005 se produjo un incremento sustancial en el número de casos, que se mantuvo durante los dos años siguientes. La cepa responsable de este incremento es un meningococo del serogrupo W-135 que estaba asociado con un brote mundial relacionado con el *Hajj* (peregrinaje a la Meca) del 2000, y que fue responsable de un aumento similar en Sudáfrica. Nuestros datos sugieren que esta cepa podría haber sido endémica en nuestra área de estudio antes de su

propagación a nivel mundial. También se detectaron cepas del serogrupo A y del serogrupo Y, pero representaron una parte más pequeña de los casos.

Los aislados de *N. meningitidis* en Manhiça continuaban siendo sensibles a los antibióticos utilizados para tratar la meningitis bacteriana aguda, pero detectamos la presencia de cepas resistentes a la penicilina, que hasta entonces raramente se habían encontrado en otros lugares de África, así como también altos niveles de resistencia al cotrimoxazol, que se administra como tratamiento preventivo para la neumonía en pacientes seropositivos para el VIH.

Con este estudio se proporcionan los primeros datos fiables publicados sobre la enfermedad meningocócica en Mozambique, y aboga a favor del desarrollo de estrategias de vacunación contra el serogrupo W-135 en los países africanos.



Número total de *N. meningitidis* aislados en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros líquidos estériles, respecto al número total de ingresos en el Hospital Distrital de Manhiça durante los once años de vigilancia del estudio (1998-2008).

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigadores:**

Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Inácio Mandomando, Quique Bassat, Betuel Sigaúque, Ariel Nhacolo, Llorenç Quintó, Pedro L. Alonso

**En colaboración con:**

• Montse Soriano-Gabarró. GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica)

**Financiador:**

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica)

**Duración del proyecto:**

1998-2009

## Etiología, epidemiología y presentación clínica de las infecciones respiratorias agudas en niños mozambiqueños menores de 5 años

El papel de los virus en la neumonía pediátrica continúa estando insuficientemente estudiado, especialmente en el África sub-sahariana, donde al menos 900.000 niños mueren anualmente a causa de la neumonía.

El objetivo del presente estudio era definir la etiología, la epidemiología, la epidemiología molecular y las características clínicas de las infecciones respiratorias víricas en niños menores de 5 años ingresados en el Hospital Distrital de Manhica con signos o síntomas de neumonía clínica grave, a través de diversos objetivos:

1) Calcular la incidencia de la infección vírica por grupos de edad.

2) Describir la estacionalidad de cada virus.

3) Calcular la tasa de mortalidad en los casos asociada con las infecciones víricas.

4) Describir la asociación con otras infecciones comunes en la zona (las infecciones bacterianas invasivas, malaria y el VIH).

5) Calcular la tasa de incidencia mínima de cada virus entre los niños infectados por el VIH y los no infectados por el VIH.

Durante un periodo de doce meses (de septiembre de 2006 a septiembre de 2007) recogimos aspirados nasofarín-

	Total n	RV n (%)	ADV n (%)	RSV n (%)	hMPV n (%)	Flu n (%)	PIV n (%)	EV n (%)	Coinfección* n (%)	valor de P
<b>Total</b>	394	394	135 (34) †	38 (10) †	29 (7) †	28 (7) †	20(5) †	10 (3) †	77 (20) †	
<b>Edad (meses)</b>										
< 3	50 (13)	50 (13)	14 (10)	11 (29)	6 (21)	4 (14)	4 (20)	3 (30)	7 (9)	
3 - 12	149 (38)	149 (38)	67 (50)	16 (42)	16 (55)	7 (25)	7 (35)	3 (30)	21 (27)	
12 - < 60	195 (49)	195 (49)	54 (40)	11 (29)	7 (24)	17 (61)	9 (45)	4 (40)	49 (64)	< 0.001
<b>Género (masculino)</b>	250 (63)	250 (63)	85 (63)	22 (58)	20 (69)	18 (64)	12 (60)	6 (60)	52 (68)	0.974
<b>Estación de lluvias</b>	252 (64)	252 (64)	76 (56)	24 (63)	15 (52)	24 (86)	15 (75)	9 (90)	55 (71)	0.015
<b>IBI ¶</b>	38 (11)	38 (11)	16 (13)	1 (3)	3 (11)	1 (4)	1 (5)	0	10 (16)	0.408
<b>Parasitemia ‡</b>	57 (15)	57 (15)	19 (14)	2 (5)	3 (11)	2 (7)	4 (20)	0	16 (21)	0.181
<b>Infectados por VIH §</b>	67 (25)	67 (25)	26 (30)	3 (10)	7 (33)	4 (25)	3 (19)	1 (14)	14 (25)	0.475
<b>CFR ¶</b>	33 (9)	33 (9)	10 (8)	2 (6)	3 (11)	1 (4)	1 (6)	1 (11)	11 (15)	0.627

† Porcentajes entre el número de niños con infección viral (n = 394)

¶ Porcentajes entre el número de niños sometidos al test del IBI y con resultados válidos (n = 345)

‡ Porcentajes entre los niños sometidos al test de parasitemia (n = 389)

§ Porcentajes entre los niños con resultados sobre el VIH disponibles (n = 270)

¶ Porcentajes entre los niños con resultados conocidos (n = 359)

RV= Rinovirus  
ADV= Adenovirus  
RSV= Virus respiratorio sincitial  
hMPV= Metapneumovirus humano  
PIV= Virus de la parainfluenza  
EV= Enterovirus  
IBI= Infección bacteriana invasiva  
CFR= Índice de mortalidad

Características epidemiológicas de diferentes virus aislados y coinfecciones detectadas en los niños menores de cinco años ingresados en el Hospital Distrital de Manhica con neumonía vírica.





geos de aquellos niños atendidos en el Hospital del Distrito de Manhiça que cumplían los criterios clínicos de dificultad respiratoria. El diagnóstico vírico se realizó utilizando técnicas moleculares (PCR y RT-PCR). La detección vírica incluyó los patógenos siguientes: virus sincitial respiratorio, virus gripales y paragripales, metapneumovirus, rinovirus, adenovirus y enterovirus. En el análisis de los pacientes del estudio también se verificaron las infecciones bacterianas invasivas (a través de un cultivo de sangre), la infección por el VIH y la parasitemia por *P. falciparum*. Se detectaron etiologías víricas en casi la mitad de los niños participantes en el estudio, siendo el rinovirus y el adenovirus los virus más prevalentes. La prevalencia

global del VIH en los niños con infección vírica fue del 25%, y la mortalidad fue del 9%, registrándose el nivel más alto entre los casos de coinfección por infecciones bacterianas invasivas (OR = 7,  $p < 0,001$ ) o infección por el VIH (OR = 7,  $p < 0,001$ ).

Ya se ha finalizado la recogida de muestras, el análisis de laboratorio (incluyendo el diagnóstico vírico y bacteriano) y el análisis estadístico. Está previsto finalizar para comienzos del 2010, el artículo epidemiológico titulado "Etiología y epidemiología de la neumonía vírica entre los niños hospitalizados en zonas rurales de Mozambique, una zona endémica de malaria con una elevada prevalencia del VIH."



Recogida de aspirados nasofaríngeos en un menor, en el Hospital Distrital de Manhiça

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigadores:**

Cristina O'Callaghan, Núria Diez, 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:**

2005-2009

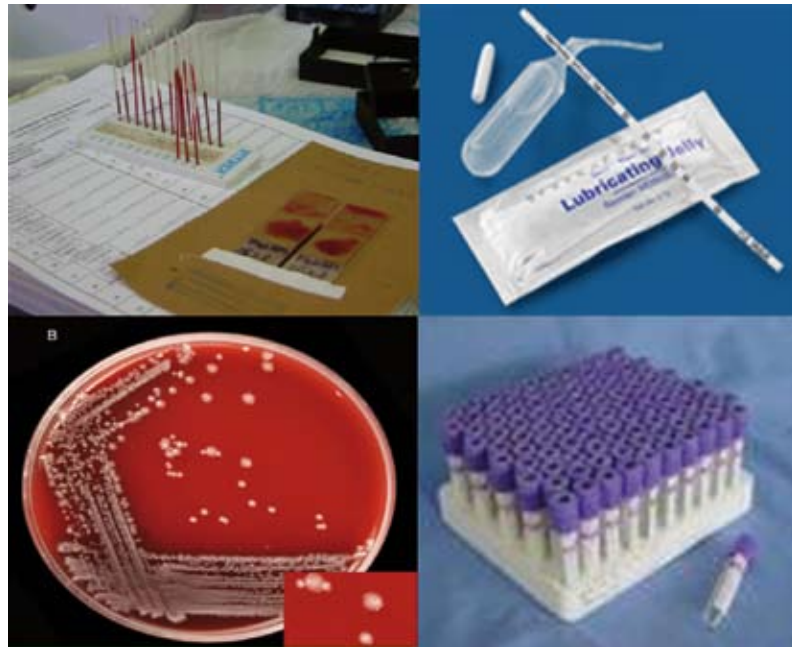
## Explorando el uso de biomarcadores para el diagnóstico de infecciones comunes en África

El diagnóstico de las infecciones comunes continúa siendo un reto en los entornos rurales del África, donde escasean las instalaciones clínicas y de laboratorio. Los trabajadores sanitarios se enfrentan a diario a esta limitación a la hora de seleccionar el tratamiento para los niños con enfermedades infecciosas. La falta de instrumentos de diagnóstico adecuados es de especial relevancia en los casos que presentan fiebre y otros síntomas inespecíficos. Como consecuencia, los diagnósticos son a menudo incorrectos y conducen a un tratamiento inadecuado.

Los biomarcadores se utilizan para dar apoyo al diagnóstico clínico en los países

desarrollados, y podrían ser adecuados para determinar la etiología de las infecciones en el África rural si se utilizaran como pruebas de diagnóstico rápido (PDR). Las PDR para la malaria y el VIH son ejemplos de la viabilidad de estas herramientas en entornos con recursos limitados. Con el presente proyecto exploramos los niveles de diferentes citocinas y de otras proteínas en sangre para diferenciar la malaria de las infecciones bacterianas y víricas en los países en vías de desarrollo.

En este estudio participaron niños menores de 5 años ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça que presentaban signos y síntomas inespecíficos de enferme-



Ejemplos de muestras de niños reclutados en el hospital. De arriba abajo y de izquierda a derecha: sangre para la determinación de malaria y hematocrito, aspirado nasofaríngeo para la determinación viral, resultados bacterianos de una muestra de cultivo sanguíneo, y sangre en EDTA para medir los niveles de biomarcadores.



dad y fiebre. Durante el 2009 se ha llevado a cabo el reclutamiento de los niños y el procesamiento de las muestras, y también se han reclutado controles sanos en la comunidad; a lo largo del año se realizó también el análisis de datos y la comunicación de los resultados. La atención se centró en la malaria y en las neumonías bacteriana

y vírica, y se estudiaron los biomarcadores PCT, CRP, EPO y G-CSF. Los análisis preliminares indican que con estos marcadores resulta difícil diferenciar las etiologías mencionadas anteriormente. Sin embargo, la PCT diferencia la neumonía vírica de la bacteriana en ausencia de parásitos de la malaria.

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadores:**

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

**En colaboración con:**

• Antoni Torres. Hospital Clínic de Barcelona-Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona (España)

**Financiador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos)

**Duración del proyecto:**

2007-2009

## Overlap: Estudio de vigilancia para determinar el diagnóstico real y la etiología de los casos con sospecha clínica de neumonía en niños ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça (Mozambique)

Si bien estudios anteriores han demostrado el grado de solapamiento entre la presentación clínica de la neumonía y la malaria, todavía no hay suficientes evidencias para sugerir modificaciones en las directrices clínicas actuales ni en las recomendaciones políticas en zonas endémicas de la malaria.

En el África rural hay pocos centros que estén equipados con la infraestructura necesaria para poder hacer un diagnóstico preciso de la malaria o de la neumonía. El presente estudio se llevó a cabo por el CISM y el CRESIB en el Hospital Distrital de Manhiça, en Mozambique, donde el CISM

dispone de laboratorios bien equipados y de equipos de rayos X que permiten diagnosticar las dos enfermedades.

Este estudio recogió durante un año datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y microbiológicos detallados en niños menores de 5 años ingresados en el Hospital Distrital de Manhiça con sospecha clínica de neumonía. Ello ha permitido hacer una clasificación etiológica muy detallada y precisa de todos los pacientes reclutados.

Los resultados preliminares han mostrado un solapamiento importante de la malaria con las infecciones víricas o bacterianas, y

se han identificado los factores de riesgo tanto para la malaria como para la neumonía bacteriana. También se ha evaluado la relevancia de la infección por el VIH, y se ha encontrado que la infección por el VIH es más prevalente en los casos de neumonía bacteriana. Finalmente, y sobre la base de los diferentes factores de riesgo encon-

trados, se han propuesto diferentes signos y síntomas clínicos en combinación con las determinaciones de laboratorio como parte de los algoritmos clínicos y de laboratorio para una clasificación etiológica más específica y sensible a las zonas donde la radiografía de tórax o los procedimientos de microscopía son raramente accesibles.

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigadores:**

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

**En colaboración con:**

• Martin W. Weber. Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra (Suiza)

**Financiador:**

Organització Mundial de la Salut (OMS), Ginebra (Suiza)

**Duración del proyecto:**

2006-2009

## Medición de la efectividad de introducir la vacuna conjugada contra el Hib en el programa rutinario de inmunización de Mozambique

Antes de la introducción de la vacuna conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la enfermedad causada por esta bacteria era la principal causa de neumonía y meningitis en niños de corta edad en los países industrializados. Los países de escasos recursos, sin embargo, necesitan datos sobre la verdadera incidencia de la enfermedad para justificar los altos costes asociados a la vacuna.

Los datos sobre la incidencia de la enfermedad por Hib generados en el Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, en colaboración con el CRESIB, fueron decisivos para que la alianza GAVI concediera el apoyo financiero necesario para introducir la vacuna conjugada contra el Hib en el calendario de vacunación infantil en Mozambique. La vacuna se introdujo gra-

dualmente en el país en junio de 2009, y llegó al distrito de Manhica en agosto.

El presente estudio pretende evaluar el impacto de la introducción de la vacuna Hib (la efectividad de la vacuna) mediante:

- La medición de la incidencia de la enfermedad por Hib antes y después de la introducción de la vacuna conjugada.
- La cuantificación de la reducción del riesgo de sufrir la enfermedad por el Hib (invasiva o neumonía) entre las personas vacunadas por medio de un estudio de casos y controles que se inició después de la introducción de la vacuna.

El estudio también evaluará el efecto de la introducción de la vacuna sobre la tasa



global de mortalidad de los bebés de entre 2 y 24 meses de edad.

Además, esta investigación ha permitido introducir la técnica de PCR en tiempo real para la detección de los tres principales patógenos causantes de la meningitis invasiva aguda -*Streptococcus pneumo-*

*niae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*- directamente de muestras de fluido cerebroespinal. El uso de esta técnica nos permitirá detectar un número adicional de casos de enfermedad invasiva por Hib en comparación con las técnicas microbiológicas estándar, con las que no se podrían detectar.

**Investigador principal:**

Anna Roca (hasta Septiembre de 2009),  
Betuel Sigaúque (desde Septiembre de 2009)

**Coinvestigadores:**

Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Sozinho  
Acacio, Delfino Vuvil, Inácio Mandomando,  
Charfudin Sacoor, Hélder Martins, João  
Fumane, Pedro L. Alonso

**En colaboración con:**

• Gloria Carvalho y Jennifer Verani.  
Centers for Disease Control and Prevention  
(CDC), Atlanta (Estados Unidos)

**Financiador:**

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

**Duración del proyecto:**

2008-2011



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.



Investigación

# Enfermedades diarreicas

# Enfermedades diarreicas

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diarrea continúa siendo la segunda causa de mortalidad en los menores de cinco años en todo el mundo y provoca la muerte de más niños que el SIDA, la malaria y el sarampión juntos (alrededor de 1,5 millones cada año). Se calcula que anualmente se producen 2.500 millones de casos de diarrea en niños menores de cinco años, aunque las estimaciones sugieren que la incidencia global se ha mantenido relativamente estable durante las dos últimas décadas. Más de la mitad de estos casos se producen en África y en Asia meridional, donde es más probable que los ataques de diarrea acaben causando la muerte u otros resultados de gravedad.

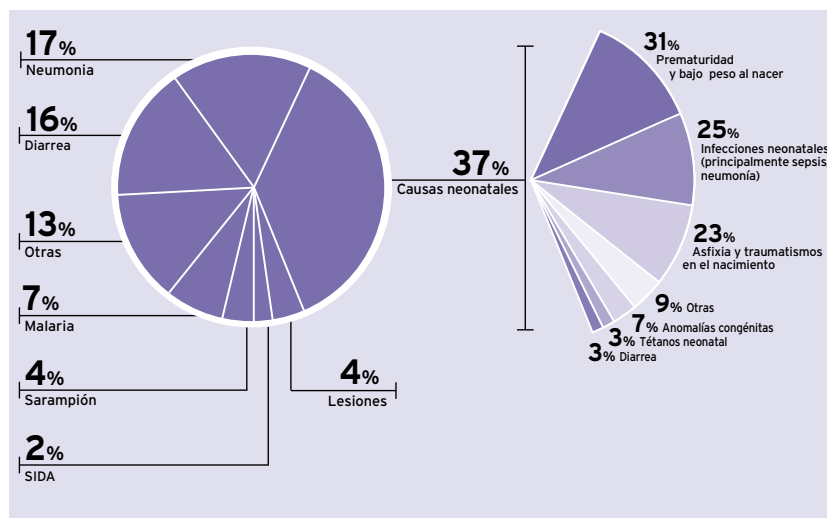
La diarrea es generalmente un síntoma de infección gastrointestinal, y puede ser causada por una variedad de patógenos incluyendo bacterias, virus y protozoos. Sin embargo, sólo unos pocos organismos son responsables de la mayoría de los casos agudos de diarrea infantil.

Se estima que el rotavirus causa en torno al 40% de todos los ingresos hospitalarios por diarrea en los niños menores de cinco años en todo el mundo, con unos cien millones de episodios de diarrea aguda cada

año que acaban provocando la muerte de entre 350.000 y 600.000 niños. Recientemente, la OMS ha recomendado la introducción a nivel mundial de la vacuna contra el rotavirus.

Otros patógenos bacterianos de gran importancia son: *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Salmonella*, a éstos habría que añadir a *Vibrio cholerae* durante las epidemias. Una amenaza importante en el tratamiento de las infecciones bacterianas es la amplia difusión de la resistencia a los antibióticos. La resistencia antimicrobiana plantea retos muy importantes a causa de la magnitud de la interconexión de las poblaciones bacterianas mundiales, y de la diversidad de genes de resistencia y de vectores genéticos que responden a diferentes usos de los agentes microbicidas, en diferentes sectores de esas poblaciones en los distintos lugares del mundo.

La investigación del CRESIB sobre las enfermedades diarreicas se centra en la determinación de la etiología y de la carga de la diarrea en diferentes zonas geográficas, el estudio de los mecanismos de resistencia a los microbicidas y la determinación de la carga de gastroenteritis por rotavirus adquirida en los hospitales de Cataluña.



Fuente: OMS, "Global Burden of Disease estimates, 2004 update". En: *Diarrhoea: why children are still dying and what can be done*.





## Relevancia y caracterización epidemiológico-molecular de *Escherichia coli* enteroagregativa como causa de diarrea en niños menores de 5 años

La *Escherichia coli* enteroagregativa (ECEA) es uno de los principales patógenos que causan diarrea en niños, en los países en vías de desarrollo. Diversos estudios han demostrado que los aislados de ECEA tienen una alta heterogeneidad en los factores de virulencia.

El objetivo de este estudio es caracterizar los factores de virulencia presentes en los aislados de ECEA que causan diarrea en niños menores de cinco años, en la zona de Manhica, en Mozambique.

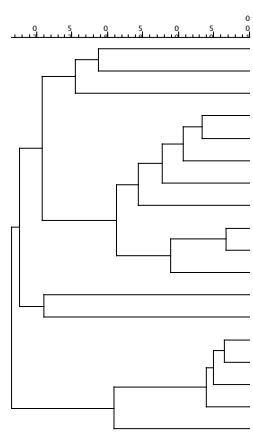
En el transcurso de diferentes estudios se recogieron una serie de muestras de *E. coli* diarreogénicas. Sin embargo, debido al método de identificación utilizado (una mezcla de cinco colonias recuperadas de muestras de heces), el aislado exacto de *E. coli* continuó sin poder identificarse. Así, en el 2009 los estudios se diseñaron de manera que se pudiera establecer el aislado exacto de ECEA, y como con-

secuencia se identificaron 211 cepas de ECEA. El estudio se ha completado investigando la presencia de dieciocho factores de virulencia diferentes cuyo análisis se ha iniciado. En el transcurso de este análisis pudimos demostrar la presencia de variantes específicas de algunos factores de virulencia, no descritas anteriormente, que todavía se tienen que investigar en profundidad en estudios posteriores. Además, se ha investigado la presencia de estos dieciocho factores de virulencia en una *E. coli* no diarreogénica (grupo control), con el fin de establecer la verdadera relevancia de estos factores en esta zona geográfica.

Estudios sobre los niveles de resistencia de los antibióticos han mostrado la existencia de altos niveles de resistencia al cotrimoxazol, y también a la ampicilina, en los aislados analizados, así como la presencia de beta-lactamasas de amplio espectro (BLEA) entre los aislados.

Dice (Tot 2.0% -2.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0% -100.0%]  
PFGE

PFGE

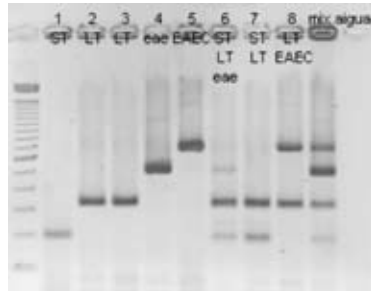


	Cepa	Fecha de aislamiento	Diarrea/Control	chuA	exhA	GF	FH	ST	Grupo clonal
I	VES 256-2	28-Oct-04	Diarrea	0	0	A	0	171	STEC 12
II	VES 256-3	28-Oct-04	Diarrea	1	0	B2	1	NEW 1	NUEVO
III	D-7042	4-May-07	Diarrea	1	1	D	0	NEW 5	EPEC 2
IV	D-0135	8-Aug-07	Control	0	1	B1	0	NEW 7	EHEC 2
V	D-3394	24-Sep-07	Control	1	1	D	0	106	EHEC 2
VI	D-5022	22-Oct-07	Control	0	0	B1	0	106	EHEC 2
V	D-0020	14-Nov-06	Diarrea	1	1	D o B1	0	NEW 8	EHEC 2
VII	VES 273-2	3-Nov-04	Diarrea	1	1	B2	0	106	EHEC 2
VIII	D-0157	22-Oct-07	Control	0	1	B1	1	106	EHEC 2
VIII	LF1237	1-Jul-09	ND	1	1	D o B1	0	106	EHEC 2
IX	LF1004	21-Apr-08	ND	0	1	B1	0	NEW 8	EHEC 2
X	F-002-1	27-Jan-87	Control	NA	0	NA	1	NA	NA
XI	D-3451	31-May-07	Diarrea	0	0	B1	0	NEW 9	NT 5
XII	VES 230-5	2-Jun-04	Diarrea	1	1	D	1	NEW 2	STEC 12
XIII	D-3157	4-Apr-07	Diarrea	1	1	D	0	78	STEC 12
XIII	D-3089	10-Apr-07	Control	1	1	D	0	78	STEC 12
XIII	D-3251	09-May-08	Control	1	0	D	0	NA	NA
XIV	LF1045	25-Aug-08	ND	0	1	B1	0	NEW 6	EPEC 2

Caracterización molecular y clonal de *Escherichia coli* verotoxigénicas

ND: No determinado, NA: no aplicable, GF: Grupo filogenético, FH Fenotipo hemolítico, ST: Tipo de secuencia

Además, también se han determinado los niveles y los mecanismos de resistencia a antimicrobianos en una serie de *Shigella* y *Salmonella*.



Detección de distintos *Escherichia coli* diarregénicos por PCR

### Investigador principal:

Joaquim Ruíz

### Coinvestigadores:

María J. Pons, Inácio Mandomando,  
Dinis Jaintilal

### Financiador:

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

### Duración del proyecto:

2006-2009

### Publicaciones:

- Mandomando I, Macete E, Sigaúque B, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Espasa M, Vallès X, Bassat Q, Aide P, Nhampossa T, Machevo S, Ruiz J, Nhacolo A, Menéndez C, Kotloff KL, Roca A, Levine MM, Alonso PL. Invasive non-typhoidal *Salmonella* in Mozambican children. **Trop. Med. Int. Health.** 2009 Dec;14(12):1467-1474.
- Mandomando I, Jaintilal D, Pons MJ, Vallès X, Espasa M, Mensa L, Sigaúque B, Sanz S, Sacarlal J, Macete E, Abacassamo F, Alonso PL, Ruiz J. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance in *Shigella* and *Salmonella* isolates from children under five years of age with diarrhea in rural Mozambique. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2009 Jun;53(6):2450-2454.

## GEMS: Enfermedades diarreicas en recién nacidos y niños en países en vías de desarrollo

La diarrea es una de las principales causas de mortalidad entre los niños menores de cinco años, especialmente en los países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las enfermedades diarreicas como la segunda causa más común de mortalidad entre los menores de cinco años (60 meses) en los países en vías de desarrollo, que representan el 18% de los 10,6 millones de niños de este grupo de edad que mueren cada año.

El objetivo de este estudio multicéntrico de casos y controles (Global Enteric

Multi-Center Study, GEMS) era establecer las diferentes causas etiológicas de diarrea (bacterianas, víricas y parasitarias) en los niños menores de cinco años, estratificando la población estudiada en tres subgrupos de edad. De este modo se pretendía proporcionar la información necesaria para guiar la elaboración y la aplicación de vacunas entéricas y otras intervenciones de salud pública que pueden reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades diarreicas.

Los resultados obtenidos hasta el mo-



mento en la población de Manhiça han mostrado un elevado número de rotavirus, *Cryptosporidium*, *Shigella*, cepas

diarreogénicas de *E. coli* y *Entamoeba* entre los casos, mientras que *Giardia* ha sido más frecuente entre los controles.

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigador principal:**

Joaquim Ruiz

**Coinvestigadores:**

Inácio Mandomando, Sozinho Acácio, Tacilta Nhamossa, Delfino Vubil

**Financiador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (Estados Unidos)

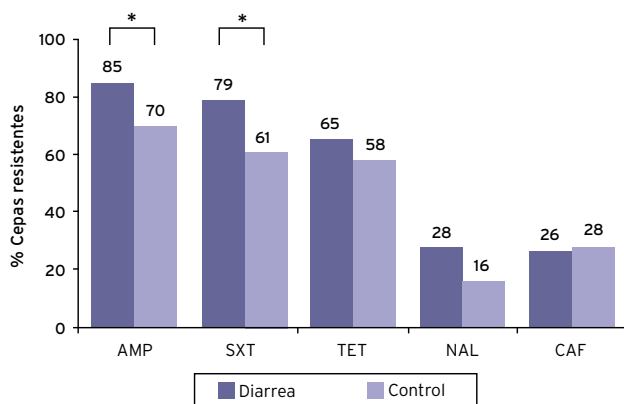
**Duración del proyecto:**

2007-2011

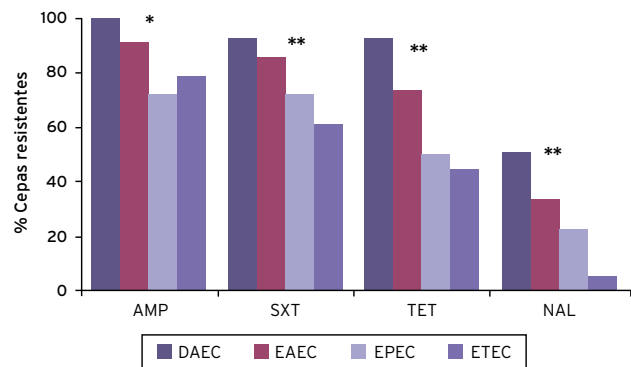
## Mejora de las infraestructuras en la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) para emprender estudios exhaustivos sobre enfermedades diarreicas

La diarrea es una causa importante de morbilidad en los niños que viven en zonas que rodean al área urbana de Lima. Sin embargo, la etiología exacta de la enfermedad en esta zona geográfica continúa siendo desconocida, debido en cierta medida a la falta de infraestructuras de laboratorio. El objetivo de este proyecto

era prestar apoyo a la adquisición de recursos inventariables, así como colaborar en la formación de jóvenes científicos peruanos por medio tanto del desarrollo de estudios de colaboración en investigación como por medio de la realización o participación en cursos o seminarios en la UPCH.



Niveles de resistencia antimicrobiana a la ampicilina (AMP), al cotrimoxazol (SXT), a la tetraciclina (TET), al ácido nalidíxico (NAL) y al cloranfenicol (CAF), en *Escherichia coli* procedentes de niños con y sin diarrea de Chorrillos (Lima).



Niveles de resistencia antimicrobiana de diferentes patotipos de *Escherichia coli* (ECDA, difusamente adherente; ECEA, enteroagregativa; ECEP, enteropatógena; ECET, enterotoxigénica), a la ampicilina (AMP), al cotrimoxazol (SXT), a la tetraciclina (TET) y al ácido nalidíxico (NAL). Todos los aislados proceden de niños con diarrea de Chorrillos (Lima).

Así, esta investigación se centró en la caracterización de los mecanismos moleculares de la resistencia a los antimicrobianos en una serie de cepas de *E. coli* tanto diarreogénicas como no diarreogénicas. Estos estudios mostraron la presencia de mecanismos transferibles de resistencia a las quinolonas en la zona, así como una baja frecuencia de beta-lactamasas de amplio espectro (BLEA). Además, se ha descubierto una nueva variante de beta-lactamasas tipo TEME (TEME 176), que ha sido introducida en el GenBank (acceso al GenBank: GU550123.1).

Por otra parte, se establecieron las relaciones clonales en una serie de 200 *E. coli* enteropatógenas (ECEP), y los resul-

tados mostraron un alto grado de diversidad clonal. Las *E. coli* enterohemorrágicas (20 aislados) se clasificaron dentro de los patrones de *Multilocus Sequencing Typing* (MLST), mediante los criterios de Michigan. Los resultados mostraron la presencia de 8 MLST de nueva descripción (ver la figura). Finalmente, los investigadores peruanos realizaron una vigilancia sobre las actitudes de las madres, lo que mostró el uso frecuente de agentes antibacterianos por parte de las madres (en general prescritos por los médicos), así como la opinión generalizada de que los agentes antimicrobianos son necesarios como tratamiento para la diarrea, y la percepción errónea de la naturaleza antibacteriana o no de diferentes sustancias.

**Investigador principal:**

Joaquim Ruiz

**Coinvestigador:**

María J. Pons

**En colaboración con:**

• Theresa J. Ochoa. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima (Perú)

**Financiador:**

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

**Duración del proyecto:**

2009-2013

## Gastroenteritis comunitaria y nosocomial por rotavirus en Cataluña, España. Análisis de la carga de la enfermedad (período 2003-2008)

Estudios anteriores relativos a la carga de la enfermedad por rotavirus en Europa y en diferentes comunidades autónomas de España, han dado diferentes estimaciones del número de hospitalizaciones atribuibles al rotavirus. En España pocos estudios han evaluado la carga de la infección nosocomial por rotavirus, aunque está considerada una de las principales infecciones adquiridas en los hospitales en los niños pequeños.

En este estudio, describimos las características de las hospitalizaciones asociadas con la infección por rotavirus en Cataluña durante el periodo 2003-2008. Analizamos datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los hospitales de Cataluña. Este conjunto de datos incluye datos de todos los hospitales públicos y de casi el 90% de los hospitales privados de cuidados intensivos. El análisis de datos se completará en el 2010.



**Investigador principal:**

Edward Hayes

**En colaboración con:**

- Alberto López García-Basteiro, José María Bayas. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (España)

**Financiador:**

CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2009-2010



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.



Investigación

# Otros proyectos de investigación

## MorMat. Mortalidad materna en el África sub-sahariana: contribución de la infección por VIH y la malaria

Hasta ahora, en el África sub-sahariana los progresos para alcanzar el objetivo del desarrollo del milenio número cinco, relacionado con la reducción de la mortalidad materna, han sido escasos o nulos. Uno de los principales obstáculos para ello es que los esfuerzos no están basados en evidencias científicas. En la mayoría de países africanos, los registros clínicos y las autopsias verbales son la única fuente de información. Así, se ha observado un elevado número de errores clínicos graves y con un impacto significativo en la mortalidad materna, lo que cuestiona la validez de los informes basados en estos datos clínicos y en las autopsias verbales. Por otro lado, las enfermedades infecciosas potencialmente evitables y/o tratables pueden representar más de la mitad de las muertes maternas en África, aunque a menudo son infradiagnosticadas. Para abordar estas cuestiones, este proyecto se planteó los objetivos siguientes:

- 1) Describir las causas de la mortalidad materna en Mozambique.
- 2) Evaluar las discrepancias entre los diagnósticos clínicos y patológicos.
- 3) Evaluar el impacto de la infección por el VIH y la malaria.
- 4) Estudiar los fenómenos de citoadherencia y los infiltrados inflamatorios en los órganos parasitados.

Detectamos una tasa de mortalidad materna extremadamente alta (847 por 100.000 niños nacidos vivos). Las enfermedades infecciosas potencialmente evitables o tratables,

como las infecciones oportunistas relacionadas con el VIH, la septicemia puerperal, la bronconeumonía, la meningitis y la malaria, representan más de la mitad de las muertes maternas. Se detectaron errores importantes de diagnóstico en un número elevado (el 40,3%) de las muertes maternas. Se observó una elevada tasa de falsos negativos en el diagnóstico de enfermedades infecciosas que mostraron sensibilidades inferiores al 50%: las enfermedades relacionadas con el VIH/SIDA, la bronconeumonía piógena, la meningitis piógena y la septicemia puerperal. La eclampsia fue la principal fuente de diagnósticos falsos positivos.

Por lo tanto, concluimos que las discrepancias clínico-patológicas pueden tener un impacto significativo sobre la mortalidad materna en el África sub-sahariana. Aumentar la conciencia clínica de los efectos de las infecciones obstétricas y no obstétricas, con su inclusión en el diagnóstico diferencial, junto con una evaluación exhaustiva de los casos que clínicamente se considera que podrían ser eclampsia, podría tener un impacto significativo en la reducción de la mortalidad materna.

### En colaboración con:

- M.R. Ismail, C. Carrilho. Department of Pathology, Maputo Central Hospital, Universidade Eduardo Mondlane, Maputo (Mozambique)
- Fernanda Machungo, Nafisa Osman, Department of Obstetrics and Gynecology, Maputo Central Hospital, Universidade Eduardo Mondlane, Maputo (Mozambique)

### Financiador:

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

### Duración del proyecto:

2006-2009

### Investigadores principales:

Jaume Ordi, Clara Menéndez

### Coinvestigadores:

Alfredo Mayor, Carlota Dobaño, Denise Naniche





#### Publicaciones:

• Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, Bombí JA, Balasch J, Alonso PL, Menéndez C.  
Clinico-pathological discrepancies in the

diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: retrospective analysis. **PLoS Med.** 2009 Feb 24; 6(2):e1000036.

## Etiología de la anemia en niños en una zona rural de Mozambique endémica de malaria

La anemia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los niños del África sub-sahariana. Su etiología es compleja y multifactorial. Sin embargo, existe una falta de conocimiento sobre los factores de riesgo de la anemia y su contribución relativa a esta enfermedad.

El primer objetivo de este estudio es describir la etiología de la anemia en niños de entre 1 mes y 5 años de edad, en una zona rural de Mozambique, con el fin de guiar el desarrollo y la implementación de las intervenciones preventivas. Los objetivos secundarios son los siguientes:

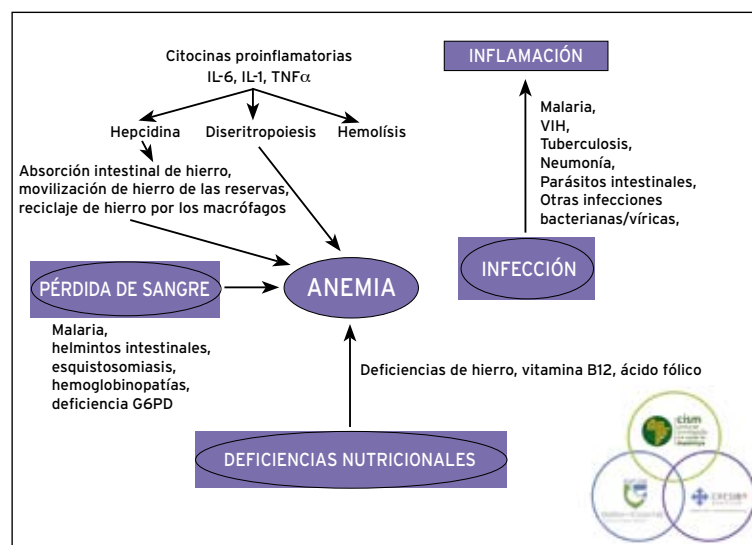
1) Explorar la validez de los marcadores bioquímicos reales para diferenciar entre la deficiencia de hierro y la anemia inflamatoria.

2) Identificar los mecanismos patofisiológicos asociados con la hemólisis, el aclaramiento del bazo y la supresión de la eritropoesis en la anemia palúdica.

Durante el 2009 hemos reclutado 333 casos, 39 controles hospitalarios y 201 controles comunitarios, y hemos obtenido algunos datos preliminares que muestran que el 72% de los casos de anemia son moderados, el 14% son graves y el 14% son leves.

Los datos sobre las infecciones muestran que:

- El 46% de los casos tienen malaria frente al 6% de los controles.
- El 74% de los casos de anemia grave tienen malaria.



El diagrama muestra los factores de riesgo potencial de la anemia que se están investigando.

- La prevalencia del VIH es del 13% en los casos, del 14% en los controles hospitalarios y del 1,6% en los controles comunitarios.
- La prevalencia del virus de Epstein-Barr en la población estudiada es del 34%, y no se observan diferencias entre los casos y los controles.
- La prevalencia del parvovirus B19 en la población estudiada es del 1%.
- La presencia de sangre en la orina y en heces no es significativa ni en los casos ni en los controles.

Los datos sobre el estado nutricional muestran que la albúmina, la prealbúmina y los niveles de vitamina A son significativamente inferiores en los casos en comparación con los controles, y que los niveles

de vitamina B12 no son significativamente diferentes. Los niveles de hierro sérico son significativamente inferiores en los casos en comparación con los controles, mientras que los niveles de ferritina son significativamente más altos, lo cual sugiere una infección o inflamación que causa una deficiencia funcional de hierro.

Hemos detectado un único caso de la enfermedad de células falciformes en los primeros 200 niños estudiados, mientras que la prevalencia de la deficiencia de G6PD es del 8%.

Además, el 13,2% de los casos de anemia palúdica con  $Hb \leq 7g/dL$  presentan supresión de la eritropoesis. Ésta es la primera vez que se estima la prevalencia de esta condición y se están estudiando los mecanismos moleculares de esta supresión.

**Investigador principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadores:**

Ruth Aguilar, Cinta Moraleda, Augusto Nhabomba, Mauricio H. Rodríguez

**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:**

2008-2011

## EPSIMA: Cuantificación de la exposición prenatal y postnatal a insecticidas y sus efectos sobre la salud del niño en una zona rural del sur de Mozambique

Una de las formas de combatir el vector que transmite la malaria es utilizando redes mosquiteras impregnadas con insecticida y fumigando las casas con insecticidas, con una periodicidad regular (fumigación intradomiciliaria con insecticidas de acción residual, IRS). Es bien sabido que algunos de los pesticidas utilizados (DDT, piretroides) atraviesan la placenta, se transfieren

a través de la leche materna y tienen efectos adversos sobre el sistema inmunitario del niño. En el distrito de Manhiça, en Mozambique, la malaria es endémica, y se utiliza el IRS con piretroides. Estas fumigaciones se iniciaron entre 2005 y 2006.

Los objetivos de este proyecto son los siguientes:



1) Medir la exposición a los piretroides y a otros contaminantes persistentes y semipersistentes en las mujeres y los niños en función de si se practica o no la IRS y de si se utilizan o no redes mosquiteras impregnadas con piretroides (*Deltaprim*).

2) Estudiar el efecto de la exposición a los pesticidas de las fumigaciones y de las mosquiteras en la salud de los niños.

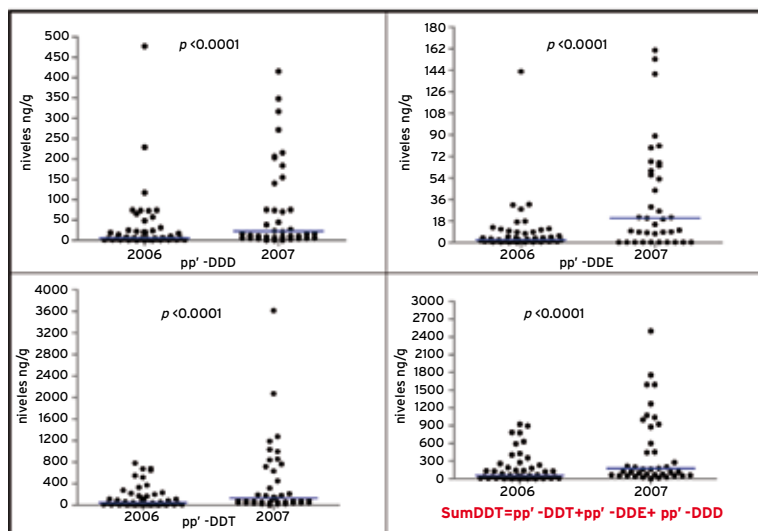
Se utilizó la información existente (cuestionarios y muestras biológicas) de otros estudios realizados por el CRESIB y el CISM, y se llevó a cabo un estudio previo para conocer la exposición a insecticidas antes de las fumigaciones mediante el análisis de muestras de las casas (paja), las púerperas (leche materna) y los recién nacidos (plasma sanguíneo del cordón umbilical). En el estudio posterior se evaluarán los mismos patrones químicos en mujeres que hayan

dado a luz durante e inmediatamente después de las fumigaciones, y se compararán los resultados con los correspondientes a antes de las fumigaciones.

La salud de los niños se estudia mediante la evaluación de los parámetros siguientes:

- La morbilidad (por ingresos hospitalarios) en función del lugar de residencia y de la situación de IRS.
- La función inmunológica (citocinas e inmunoglobulinas) en los primeros meses de vida. Los resultados se relacionarán con las concentraciones de pesticidas al nacer. La hipótesis es que la exposición de las mujeres embarazadas a los insecticidas tendrá un efecto inmunomodulador o inmunosupresor en sus hijos.

Durante 2009 medimos los niveles de insecticidas en las muestras de paja y leche materna. No se encontraron diferencias entre las casas con o sin IRS, pero hubo un incremento significativo en los niveles de DDT en el estudio previo en comparación con el estudio posterior. En el futuro se evaluarán las respuestas inmunitarias en sangre del cordón umbilical y en los niños.



Niveles de insecticidas (DDT y derivados) en muestras de paja de casas mozambiqueñas en 2006 y 2007, antes y después del rociado intradomiciliario con insecticidas residuales (valor de  $p$  mediante el test de Wilcoxon)

#### Investigadores principales:

Pedro L. Alonso, Clara Menéndez, Carlota Dobaño, Jahit Sacarlal

#### Coinvestigador:

María Nélia Manaca

#### En colaboración con:

- Jordi Sunyer. Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelona (España)
- Joan Grimalt. Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua, Consell Superior d'Investigacions Científiques (IDAEA-CSIC), Barcelona (España)

#### Financiadores:

Fundació Marfà, Barcelona (España)  
CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (España)  
Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental, Barcelona (España)

#### Duración del proyecto:

2007-2011

## Evaluación de la persistencia del virus de la vacuna de la fiebre amarilla en orina

Se desconoce si el ácido ribonucleico (ARN) del virus de la vacuna contra la fiebre amarilla persiste en la orina después de la vacunación. La reciente evidencia de la persistencia en orina de un flavivirus de la misma familia, el virus del Nilo Occidental, hasta seis años después de la aparición de la encefalitis del Nilo Occidental, plantea la posibilidad de que el virus de la vacuna contra la fiebre amarilla pueda persistir también en algunas personas. La confirmación de lo contrario daría la tranquilidad de que la vacuna de la fiebre amarilla y las vacunas quiméricas relacionadas construidas sobre la base de esta vacuna, son eliminadas rápidamente por una respuesta inmunitaria normal. La evidencia de la persistencia aumentaría las posibilidades de que el virus persistente de la vacuna se pudiera transmitir de madre a hijo o por transfusión sanguínea o transplante

de órganos, o que la vacuna pudiera inducir efectos adversos a largo plazo. Por otra parte, es posible que la persistencia de este virus atenuado de la vacuna no tenga efectos adversos, pero la evidencia de la persistencia podría ayudar a dilucidar los mecanismos de la inmunidad a largo plazo que proporciona la vacuna.

Este estudio intenta determinar si el ARN de la vacuna contra la fiebre amarilla se detecta en orina después de la vacunación. Se pedirá a las personas que han recibido en el pasado la vacuna contra la fiebre amarilla y que asisten al Servicio de Atención al Viajero del *Hospital Clínic de Barcelona* por otros motivos, si prestan su autorización para que se les tome una muestra de orina. La muestra de orina será examinada para detectar la presencia del ARN del virus de la vacuna contra la fiebre amarilla mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

**Investigador principal:**

Edward Hayes

**Coinvestigador principal:**

Mikel Martínez

**Coinvestigadores:**

Anna Vilella, Tomas Pumarola, Joaquim Gascon

**Financiador:**

CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2009-2012

## Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla en viajeros con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana

Este estudio tiene como objetivo ampliar los escasos datos existentes en materia de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla en personas infectadas por el VIH. La vacuna contra la fiebre amarilla se recomienda a personas

desde los 9 meses de edad que viven en o viajan a zonas donde la fiebre amarilla se transmite de manera endémica. Se estima que hay dos millones de personas infectadas con el VIH que viven en países del África occidental, donde está indicada la



vacunación universal contra la fiebre amarilla, pero los datos publicados sobre dicha vacunación en personas con infección por el VIH se limita a algunos estudios, la mayoría de los cuales son de carácter retrospectivo e incluyen un número reducido de participantes.

El propósito del presente estudio es evaluar prospectivamente la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna comercializada 17D contra la fiebre amarilla en futuros viajeros infectados por el VIH, asintomáticos y con recuentos de  $CD4 \geq 200/mm^3$ , y a los cuales se les recomienda la vacuna por su itinerario de viaje. Se recogerán, se sintetizarán y se publicarán los datos sobre la frecuencia de los acontecimientos adversos esperados y no esperados, y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la fiebre amarilla después de la vacunación.

**Investigador principal:**  
Edward Hayes

**Coinvestigador principal:**  
Anna Vilella

**Coinvestigador:**  
Joaquim Gascon

**En colaboración con:**

- Raisa Morales. Unitat d'Atenció al Viatger - Drassanes, Barcelona (España)
- Cristina Domingo, Matthias Niedrig. Robert Koch Institute, Berlín (Alemania)
- Erin Staples. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Vector-Borne Infectious Diseases, Fort Collins, Colorado (Estados Unidos)
- Maria del Mar Lago Nuñez. Hospital Carlos III, Madrid (España)
- Cristina Soler Ferrer. Hospital Santa Caterina, Girona (España)
- Bernat Font. Hospital Parc Taulí, Sabadell (España)
- Lluís Valeiro. Unitat de Salut Internacional del BniM, Barcelona (España)
- Xavier Martínez. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (España)
- Jose M. Ramón. Hospital de Bellvitge, Barcelona (España)
- Carme Aramburu. Centro de Vacunación Internacional - Bergara, Barcelona (España)
- Eng Ong Ooi. Signature Research Program - Emerging Infectious Diseases. Duke - NUS Graduate Medical School, North Carolina (Estados Unidos)

**Financiador:**

CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (España)

**Duración del proyecto:**

2009-2012

## Estudio sobre la utilización de los servicios y evaluación económica de la gripe A (H1N1) 2009

La gripe A (N1H1) 2009 ha alcanzado el estatus de pandemia mundial, y ha obligado a los sistemas de salud a prepararse para dar respuesta a las necesidades sanitarias de la población así como al elevado consumo de recursos sanitarios para la prevención y tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones. La estimación de la utilización de servicios sanitarios y del coste diferencial de los pacientes ambulatorios del hospital y de los pacientes hospitaliza-

dos por casos de gripe pandémica, junto con la estimación del coste-efectividad y del coste-utilidad de las diferentes intervenciones para la prevención y tratamiento de la gripe A (N1H1) 2009, será información de gran relevancia para una mejor toma de decisiones. La realización de este estudio, contemporáneo a la pandemia, y el análisis temprano de los resultados podrían ayudar a mejorar la capacidad de respuesta del sistema sanitario español.

Esta investigación está coordinada con el estudio "Factores de riesgo de influenza A (H1N1) 2009. Hospitalización y mortalidad por gripe A (H1N1) 2009 y eficacia de las intervenciones farmacéuticas, de la higiene de las manos, de la higiene a nivel respiratorio y otras intervenciones no farmacéuticas, en la prevención de esta enfermedad. Un estudio de casos y controles". Se trata de un estudio multicéntrico realizado por A. Domínguez, de la *Universitat de Barcelona*, en el que han participado 58 instituciones (36 de las cuales son hospitales) de seis comunidades autónomas españolas.

Los objetivos de este estudio son los siguientes:

- 1) Cuantificar la utilización de los servicios de salud por parte de los pacientes ambulatorios y los pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria aguda por gripe A (H1N1) 2009.
- 2) Cuantificar el impacto socioeconómico y laboral en pacientes ambulatorios y en pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria aguda por la gripe A (H1N1) 2009.
- 3) Estimar el coste diferencial en los pacientes con gripe A (H1N1) 2009, tanto ambulatorios como hospitalizados, por insuficiencia respiratoria aguda, en comparación con los controles comunitarios, por grupo de riesgo (inmunodeprimidos e inmunocompetentes) y grupo de edad.

4) Estimar el coste-efectividad y el coste-utilidad de las intervenciones preventivas y terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para la gripe A (H1N1) 2009 en términos de reducción de casos, hospitalizaciones y duración de la hospitalización, complicaciones y muerte, por grupo de riesgo (inmunodeprimidos e inmunocompetentes) y grupo de edad:

- Tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa según la fase en que se administran.
- Vacuna contra el virus A (H1N1) pandémico del 2009.
- Vacuna contra la gripe estacional.
- Vacuna antineumocócica 23 valente.

5) Comparar la eficiencia de las diferentes intervenciones preventivas tanto farmacológicas como no farmacológicas y terapéuticas para la gripe A (H1N1) 2009, estimando la relación coste-utilidad por grupo de riesgo (inmunodeprimidos e inmunocompetentes) y grupo de edad.

Durante los últimos meses del 2009 se analizó la literatura sobre costes en fuentes primarias y secundarias, se definieron las variables que componen el coste de las medidas farmacológicas y no farmacológicas y la utilización de los servicios, y los investigadores acordaron el diseño de la base de datos.

**Investigador principal:**  
Elisa Sicuri

**En colaboración con:**

- Jordi Alonso. Grup de Recerca en Serveis Sanitaris, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona (España)

**Financiador:**

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

**Duración del proyecto:**  
2009-2012



## PRISMA: Reflejo de la positiva diversidad europea en las prioridades para la investigación y la medición en los cuidados paliativos

PRISMA es un programa cuyo objetivo es proporcionar información sobre las mejores prácticas en el cuidado de pacientes con cáncer, así como armonizar la investigación en Europa sobre cuidados paliativos (cuidado en enfermedades en etapas avanzadas y terminales), a través de la comparación y el intercambio de enfoques, experiencias y prioridades de investigación. Con el fin de mejorar la atención al final de la vida, tanto de los pacientes como de sus familias, PRISMA ha incorporado un grupo de trabajo sobre la influencia de la cultura en los cuidados paliativos, del cual la Dra. Marjolein Gysels (CRESIB) es la investigadora principal.

Los resultados alcanzados durante el 2009 son los siguientes:

- En mayo, el grupo de trabajo sobre cultura y cuidados paliativos llevó a cabo con éxito una sesión de presentaciones en el 11º Simposio del EAPC (*European Association for Palliative Care*), en Viena. El CRESIB acogió asimismo la Asamblea general y la reunión científica de PRISMA, que tuvo lugar en Sitges durante el mismo mes.
- En diciembre, el grupo de trabajo sobre cultura y cuidados paliativos entregó la bibliografía sobre aspectos culturales en los cuidados paliativos en ocho países europeos (Reino Unido, Alemania, Noruega, Países Bajos, Bélgica, Italia, España y Portugal).
- En el transcurso del 2009 el proyecto constituyó una red de expertos en temas culturales en cuidados paliativos. Con el fin de crear una base de datos de expertos, se contactó con los posibles participantes en las siguientes categorías:

#### Investigador principal:

Marjolein Gysels

#### Coinvestigadores:

Robert Pool, Arantza Meñaca,  
Natalie Evans, Erin Andrew

autores que han publicado; personas recomendadas por los participantes en el proyecto; personas que habían respondido a un anuncio publicado en distintos medios; personas identificadas por diversas asociaciones nacionales y regionales de cuidados paliativos en Europa, y personas identificadas en las conferencias y talleres relevantes del sector. Se estableció contacto con un total de 510 expertos, de los cuales 167 aceptaron participar en la red y respondieron a un breve cuestionario.

- El proyecto PRISMA publicó su propia web ([www.prismafp7.eu](http://www.prismafp7.eu)). Además, el equipo de cultura y cuidados paliativos creó un blog sobre estos temas (<http://cultureeol.wordpress.com/>).

#### En colaboración con:

- Richard Harding, Irene J. Higginson, Sue Hall y Fliss Murtagh. King's College London (KCL), Londres (Reino Unido)
- Stein Kaasa, Dagny Faksvaag Haugen y Anne Kvikstad. Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet, Trondheim (Noruega)
- Claudia Bausewein. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Berlín (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 y Jenny van der Steen. Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUMC), Amsterdam (Países Bajos)
- Lucas Ceulemans, Noël Derycke, Bart van den Eynden y Tine De Vlioger. Universiteit Antwerpen (UA), 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 Van den Berghe, Johan Menten y Trudie van Iersel. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen, Wemmel (Bélgica)

#### Financiador:

FP7 Programme (Unión Europea)

#### Duración del proyecto:

2008-2011

## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.





Investigación

**Integración  
de nuevos  
equipos de  
investigación**

Durante el 2009 se han confirmado diversas incorporaciones estratégicas de investigadores que ya estaban adscritos al CRESIB. Las líneas de investigación que se desarrollarán bajo el liderazgo de estos investigadores son los siguientes:

- **Dr. Antoni Trilla:** profesor de Medicina Preventiva y Salud Pública en la *Universitat de Barcelona*, director de la Unidad de Evaluación, Apoyo y Prevención del *Hospital Clínic de Barcelona* y, desde enero del 2010, Research Professor en el CRESIB.

La investigación que lleva a cabo el grupo del Dr. Trilla tiene como objetivos mejorar la prevención y el control de las enfermedades transmisibles, y en particular de las infecciones hospitalarias y las emergencias sanitarias, mediante la seguridad y calidad de la práctica clínica y el uso de vacunas.

Este grupo centra principalmente su investigación en los ámbitos siguientes:

- **Infecciones hospitalarias**
- **La epidemiología y las emergencias sanitarias**
- **La calidad y la seguridad clínicas**

Por otra parte, este grupo posee experiencia contrastada en el ámbito de la ética aplicada a la investigación clínica y en la comunicación de riesgos, por lo que prestará apoyo a la educación y formación en estos temas.

### Principales publicaciones del 2009:

- Cardeñosa N, Domínguez A, Carratalà J, Ricarte JI, Jansà JM, Arnau J, Camps N, Chanovas M, Mas A, Trilla A. Usefulness of simulated cases for assessing pandemic Influenza preparedness plans. **Clin Microbiol Infect.** 2009 Dec 23 [*Ahead of print*]
- Martínez JA, Piazuelo M, Almela M, Blecua P, Gallardo R, Rodríguez S, Escalante Z, Robau M, Trilla A. Evaluation of add-on devices for the prevention of phlebitis and other complications associated with the use of peripheral catheters in hospitalised adults: a randomised controlled study. **J Hosp. Infect.** 2009 Oct;73(2):135-42.
- Vilella A, Trilla A. [Influenza A (H1N1): A new e-pidemic]. **Med Clin Barc.** 2009 May 30;132(20):783-74.
- **Dr. Jaume Ordi:** profesor asociado de Anatomía Patológica en la *Universitat*



de Barcelona, especialista senior en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínic de Barcelona y, desde enero del 2010, Research Professor del CRESIB.

Cubre tres líneas principales de investigación:

- **Caracterización histológica e inmunohistoquímica de la malaria placentaria:** anteriormente a su adscripción al centro, hubo una serie de proyectos y de publicaciones conjuntas con los investigadores del CRESIB sobre este tema. En el 2009 el Dr. Ordi ha liderado el programa de control de calidad de la evaluación histológica de la placenta en los estudios del Consorcio MiP.
- **Estudios descriptivos sobre la mortalidad materna:** previamente a su adscripción hubo una serie de proyectos y publicaciones conjuntas con investigadores del CRESIB sobre este tema, y a partir del 2009 el interés se centra en analizar las causas de la mortalidad materna en diferentes entornos del África sub-sahariana con el fin de evaluar si se puede reducir significativamente la mortalidad materna mediante la aplicación de herramientas de prevención.
- **Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero:** la atención se centra principalmente en estudiar el papel del virus del papiloma humano (VPH) en la patogénesis del cáncer humano y en los biomarcadores de progresión y regresión del cáncer de cuello de útero.

#### Principales publicaciones del 2009

- Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, Bombí JA, Balasch J, Alonso PL, Menéndez C. Clinico-pathological discrepancies in the diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: retrospective analysis. **PLoS Med.** 2009 Feb 24;6(2):e1000036.
- Alos L, Moyano S, Nadal A, Alobid I, Blanch JL, Ayala E, Lloveras B, Quint W, Cardesa A, Ordi J. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. **Cancer.** 2009 Jun 15;115(12):2701-2709.
- Ordi J, Alejo M, Fusté V, Lloveras B, Del Pino M, Alonso I, Torné, A. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. **Am J**

**Surg Pathol.** 2009 Nov;33(11):1659-1665.

- **Dr. Jordi Vila:** Líder del Grupo de Microbiología y Parasitología Molecular Clínica del IDIBAPS, miembro del Servicio de Microbiología del *Hospital Clínic de Barcelona*, profesor del Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología de la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona* y, desde enero del 2010, Research Professor en el CRESIB y líder del Programa de Infecciones Víricas y Bacterianas.

Los principales puntos de interés de la investigación que lleva a cabo el grupo de investigación del Dr. Vila son los siguientes:

- **Diagnóstico de las infecciones bacterianas**
- **Mecanismos de resistencia a los antibióticos**
- **Patogénesis:** estudios sobre las proteínas secretadas por patógenos bacterianos y su correlación con la virulencia
- **Prevención de partos prematuros:** causas y marcadores de la sepsis neonatal temprana
- **Descubrimiento de fármacos contra bacterias multi-resistentes:** tuber-

culosis y otras enfermedades

### Principales publicaciones del 2009:

- Fabrega, A., du Merle, L., Le Bougue-nec, C., de Anta, M.T.J., Vila, J. 2009. Repression of Invasion Genes and Decreased Invasion in a High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella Typhimurium* Mutant. **PLoS One** 4 (11), e8029.
- Mendez Arancibia, E., Pitart, C., Ruiz, J., Marco, F., Gascon, J., Vila, J., 2009. Evolution of antimicrobial resistance in enteroaggregative *Escherichia coli* and enterotoxigenic *Escherichia coli* causing traveller's diarrhoea. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 64 (2), 343-7.
- Roca, I., Marti, S., Espinal, P., Martínez, P., Gibert, I., Vila, J. 2009. CraA, a major facilitator superfamily efflux pump associated with chloramphenicol resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.** 53 (9), 4013-4.
- **Dr. Tomas Pumarola:** jefe de la Sección de Virología del Centro de Diagnóstico Biomédico del *Hospital Clínic de Barcelona*, profesor de Microbiología en la *Universitat de Barcelona* y, desde enero de 2010, Research Professor en el CRESIB.



El laboratorio de microbiología del Hospital Clínic de Barcelona está acreditado como Centro Nacional de la Gripe de la Red Mundial de Vigilancia de la Gripe de la OMS desde la década de 1960; es el laboratorio de referencia en Cataluña para las infecciones respiratorias de etiología viral, el sarampión, la rubeola y las paperas, y forma parte de la Red Comunitaria de Laboratorios de Referencia del Programa Europeo de Vigilancia de la Gripe (EISSA) y del Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC). Además, en mayo del 2009 fue acreditado por la OMS para el diagnóstico por PCR del nuevo virus de la gripe A (H1N1) 2009. Este laboratorio tiene como objetivo convertirse en el Laboratorio de Emergencias Víricas de Cataluña.

Sus principales intereses investigadores se centran en los ámbitos siguientes:

- **Las infecciones víricas emergentes y reemergentes**
- **El diagnóstico de arbovirus**
- **La patogénesis del arbovirus**

#### **Principales publicaciones del 2009:**

- Garriga C, Pérez-Elías MJ, Delgado R, Ruiz L, Pérez-Alvarez L, Pumarola T, López-Lirola A, González-García J,

Menéndez-Arias L, Spanish Group for the Study of Antiretroviral Drug Resistance. HIV-1 reverse transcriptase thumb subdomain polymorphisms associated with virological failure to nucleoside drug combinations. **J. Antimicrob. Chemother.** 2009 Aug;64(2):251-258.

- Castro P, Plana M, González R, López A, Vilella A, Argelich R, Gallart, T.; Pumarola, T.; Bayas J M, Gatell JM, García F. Influence of a vaccination schedule on viral load rebound and immune responses in successfully treated HIV-infected patients. **AIDS Res. Hum. Retroviruses.** 2009 Dec;25(12):1249-1259.
- Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, Martín-Loeches I, Varillas D, Gallegos MC, Serón C, Micheloud D, Gomez JM, Tenorio-Abreu A, Ramos MJ, Molina ML, Huidobro S, Sanchez E, Gordón M, Fernández V, Del Castillo A, Marcos MA, Villanueva B, López CJ, Rodríguez-Domínguez M, Galan JC, Cantón R, Lietor A, Rojo S, Eiros JM, Hinojosa C, Gonzalez I, Torner N, Banner D, Leon A, Cuesta P, Rowe T, Kelvin DJ. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. **Crit Care.** 2009;13(6):R201.



## Investigación

- Malaria
- Enfermedades importadas
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades bacterianas invasivas
- Enfermedades diarreicas
- Otros proyectos de investigación
- Integración de nuevos equipos de investigación
- Servicios de apoyo a la investigación

En este informe el término 'investigador principal' se refiere a la persona que actúa como tal dentro del CRESIB, independientemente de que sea o no el investigador principal del conjunto del proyecto.



Investigación

**Servicios de  
apoyo a la  
investigación**

El CRESIB ofrece a sus investigadores una Unidad de Bioestadística, la gestión de laboratorios y servicios de apoyo administrativo, a través de la Oficina de Cooperación Internacional. Además, el CRESIB tiene convenios con sus instituciones fundadoras que permiten a los investigadores del CRESIB utilizar sus plataformas y servicios de apoyo a la investigación:

- Estabulario (UB)
- Biobanco del HCB - IDIBAPS
- Unidad de Bioinformática (IDIBAPS)
- Unidad de Cultivo Celular (HCB)
- Unidad de Citómica (IDIBAPS)
- Unidad de ADN (HCB)
- Unidad de Microscopía Electrónica (SCT-UB)
- Unidad de Evaluación, Apoyo y Prevención (UASP) (HCB)
- Unidad de Genómica (IDIBAPS)
- Plataforma de Imagen Médica (IDIBAPS - HCB)
- Biblioteca Médica (UB)
- Sección de Microscopía (SCT-UB)
- Unidad de Nanobiotecnología (IDIBAPS)
- Banco de Tejidos Neurológicos (HCB - UB)
- Unidad de Proteómica (Plataforma IDIBAPS - UB - PCB)
- Banco de Tumores (HCB)
- Unidad de Registro Óptico de Señales Celulares (IDIBAPS-UB)

### 8.1. Unidad de Bioestadística (UBIOES)

La misión de la UBIOES es procesar los datos de los proyectos de investigación en el ámbito de la salud desde una perspectiva integral, en sus fases de diseño, análisis estadístico e interpretación de datos, garantizando la calidad y la excelencia. Además, colabora en la formación y el apoyo a los investigadores en el área de la bioestadística.

### Apoyo estadístico

La UBIOES ejerce una tarea importante en el diseño, la recogida de datos, la elaboración de planes analíticos y la realización de análisis en la gran mayoría de los proyectos de investigación del CRESIB. Su actividad principal consiste en colaborar con los investigadores principales y/o asociados en las diversas fases de sus proyectos de investigación, así como en prestar asesoramiento periódico a los investigadores sobre temas estadísticos.

Servicios que ofrece:

- Revisión de los requisitos estadísticos de las solicitudes (protocolos) de subvención para proyectos de investigación.
- Asesoramiento sobre las opciones de diseño del estudio.
- Determinación del tamaño de muestra adecuada.
- Asesoramiento en el diseño de bases de datos.
- Apoyo en la confección de planes de limpieza de datos y de planes analíticos.
- Determinación de las técnicas de análisis adecuadas para responder a las preguntas clave en investigación.
- Asesoramiento para los investigadores que quieran realizar sus propios análisis.
- Programación de limpieza de datos.
- Realización de la gestión de datos y de análisis estadísticos pertinentes.
- Desarrollo de aplicaciones para la automatización de procesos orientados al manejo, la limpieza y el análisis de datos, así como a la generación de informes (tablas y gráficos).
- Elaboración de informes sobre los análisis estadísticos que incluyen la interpretación de resultados.
- Asistencia para la preparación o la revisión de artículos científicos.





## Formación

La UBIOES también participa en la formación estadística de los investigadores del CRESIB. Así, organiza talleres de estadística con el paquete estadístico Stata, con el fin de proporcionar los conocimientos prácticos que les permitan realizar e interpretar sus propios análisis. Estos cursos son de carácter presencial y tienen una duración de veinte horas, distribuidas en una sesión semanal de cuatro horas cada una durante cinco semanas.

Temario:

- Taller 1: Manejo de datos
- Taller 2: Estadística descriptiva
- Taller 3: Estadística bivariante
- Taller 4: Regresión lineal
- Taller 5: Regresión logística

También se llevan a cabo acciones de formación personalizada en temas específicos de manejo de datos, técnicas estadísticas y manejo de programas estadísticos para los investigadores del CRESIB.

## Personal

Responsable de la Unidad: John J. Aponte  
Bioestadísticos: Sergi Sanz, Edgar Ayala,  
Santiago Pérez-Hoyos y Llorenç Quintó

### 8.2. Gestión de laboratorios

El CRESIB tiene una estructura de gestión de laboratorios que presta el apoyo necesario a los investigadores que trabajan en laboratorios para desarrollar sus actividades. La persona responsable de la gestión de laboratorios es Laura Puyol.

Las principales funciones de la gestión de laboratorios son las siguientes:

- Solicitud de materiales y equipamientos de los laboratorios.
- Mantenimiento de stocks.

- Gestión de envíos.
- Apoyo al laboratorio del CISM.
- Mantenimiento y gestión de los equipamientos y de las infraestructuras.
- Coordinación de laboratorios.
- Apoyo al personal de nueva incorporación.
- Coordinación con las plataformas y los servicios científico-técnicos del Campus Universitari.

### 8.3. Oficina de Cooperación Internacional

La *Oficina de Cooperación Internacional* (OCI) es un servicio de la Fundació Clínica per a la *Recerca Biomèdica* (FCRB) que tiene básicamente una función administrativa. La OCI presta apoyo a las actividades del CRESIB y garantiza la transparencia, la receptividad, el cumplimiento y la eficiencia en la gestión de los recursos y la financiación tanto de los recursos internos como externos.

Para consultar en detalle la relación del personal y la organización de la OCI consultar el apartado sobre personal.

# Educación y formación



Sobre la base de la experiencia en la investigación centrada en la generación y transmisión del conocimiento, la misión del CRESIB es convertirse en una institución de referencia y facilitadora en la educación y la formación en el campo de la salud internacional. El centro desarrolla programas de formación tanto propios como en colaboración con otras instituciones, con cuatro objetivos fundamentales:

1. Promover y difundir la conciencia y el conocimiento sobre los problemas de salud mundiales.
2. Formar investigadores altamente cualificados en áreas específicas relacionadas con la salud internacional (principalmente a través de programas de master, de doctorado y de educación continuada), con especial énfasis en el personal de países menos desarrollados.
3. Mejorar la formación de los profesionales de la salud tanto en los países desarrollados, para la gestión de las enfermedades importadas, como en los países de renta baja y media, para hacer frente a problemas endémicos de salud.
4. Formar técnicos, médicos y científicos de los países más empobrecidos.

Junto con la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona*, el CRESIB es miembro de la red tropED para la educación y la formación en el ámbito de la salud internacional ([www.tropEd.org](http://www.tropEd.org)) y de la red Eurolife de universidades europeas en ciencias de la salud (<http://www.eurolifeuniversities.org/>).

Actualmente el Centro está desarrollando los siguientes programas de formación relacionados con la salud internacional:

## FORMACIÓN DE POSGRADO

### 1. PROGRAMAS DE MASTER

El CRESIB colabora con los siguientes programas de master:

- **Universitat de Barcelona:** master en Medicina Tropical y Salud Internacional, master en Internacionalización, master en Microbiología Avanzada
- **Universitat Autònoma de Barcelona:** master en Salud Internacional y Medicina Tropical
- **Universitat Pompeu Fabra:** master en Salud Pública

### 2. PROGRAMAS DE DOCTORADO

El CRESIB participa, como centro de investigación, en el programa de doctorado en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona ([www.ub.edu/medicina/doctorat/programa-medicina/](http://www.ub.edu/medicina/doctorat/programa-medicina/))

El Centro colabora asimismo con la *Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica* en un programa de becas de formación (Training Fellows) que tiene como objetivo proporcionar formación científica a jóvenes graduados en Mozambique (desarrollado en colaboración con el CISM) y en Marruecos, a fin de que puedan emprender investigaciones de interés para su propio país. Este programa proporciona apoyo para los estudios de posgrado, de master y/o de doctorado.

### TESIS DOCTORALES

Tesis doctorales presentadas en 2009 en la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona*:

#### **Dra. Esperança Julia Pires Sevene**

**Tesis:** "Availability and safety of drugs in vulnerable population. The case of pregnant women in developing countries"

**Directores:** Dr. Xavier Carné y Dra. Clara Menéndez

**Fecha:** 20 de enero del 2009

#### **Dra. María Lahuerta Sanaú**

**Tesis:** "Molecular epidemiology and HIV-1 vertical transmission control in a malaria endemic area in South Mozambique"

**Directora:** Dra. Denise Naniche

**Fecha:** 26 de febrero del 2009

**Dr. Inacio Munduapege Mandomando**

**Tesis:** "The epidemiology of *Salmonella*, *Shigella* and *Escherichia coli* infections in Mozambican children"

**Directores:** Dr. Pedro L. Alonso y Dr. Quim Ruíz

**Fecha:** 22 de mayo del 2009

**Dr. Betuel Lázaro Sigauque**

**Tesis:** "The epidemiology and clinical presentation of invasive bacterial infection among children admitted to a rural hospital in Mozambique"

**Directors:** Dr. Pedro L. Alonso y Dra. Anna Roca

**Fecha:** 22 de mayo del 2009

**Dra. Caterina Guinovart Florensa**

**Tesis:** "The epidemiology of malaria in Mozambique: implications for malaria vaccine trials design and interpretation"

**Director:** Dr. Pedro L. Alonso

**Fecha:** 29 de mayo del 2009

**Dr. Enrique Bassat Orellana**

**Tesis:** "Malaria in the paediatric wards of a rural Mozambican hospital and the clinical development of new antimalarial drugs"

**Director:** Dr. Pedro L. Alonso

**Fecha:** 22 de junio del 2009

**Dr. Jahit Sacarlal**

**Tesis:** "Clinical Development of the RTS,S as a vaccine for the prevention of malaria in Mozambican children"

**Directores:** Dr. Pedro L. Alonso y Dr. C. Ascaso

**Fecha:** 13 de julio del 2009

### OTROS PROGRAMAS DE FORMACIÓN

El CRESIB organiza cursos breves y programas de formación continua, seminarios,

talleres, conferencias y otras actividades similares tanto propios como en colaboración con otras instituciones.

Estos programas de formación incluyen seminarios semanales y un taller anual sobre la enfermedad de Chagas que organiza el Centro, y que constituye una auténtica plataforma para actualizar y compartir la experiencia investigadora en este ámbito.

Los seminarios semanales son impartidos por investigadores acreditados en las diferentes disciplinas de la salud internacional procedentes de todo mundo, y están abiertos al público en general.

Durante el año 2009 se impartieron los seminarios siguientes:

- 7/01/2009. **Dr. Ana Villegas-Mendez.** HumProTher Laboratory, Université Joseph Fourier (Francia). "**Cellular delivery of WW-fusion proteins using Adenoviral subparticles: from concept to application**".
- 14/01/2009. **Dr. Alfredo Mayor.** CRESIB (HC-UB) (España). "**Pregnancy-associated humoral immunity against maternal and non-maternal *Plasmodium falciparum* antigens is parity- and gender-dependent**".
- 21/01/2009. **Dr. Joaquim Ruiz.** CRESIB (HC-UB) (España). "**Mecanismos moleculares de resistencia a quinolonas**".
- 04/02/2009. **Dr. Jaime Saravia.** Instituto de Gastroenterología Boliviano-japonés de Cochabamba (Bolivia). "**Megacolon y vólvulo de sigmoides. Fisiopatología**".
- 18/02/2009. **Elena del Cacho.** Farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona (España). "**Laboratorio de Producción de Medicamentos. Medicus Mundi Catalunya. Campamentos de Refugiados Saharauis.-Tindouf -Argelia**".



- 25/02/2009. **Dr. Manel Juan.** Servei d'Immunologia. Hospital Clínic de Barcelona (Espanya). **"CCL4 i variants: Model de doble variabilitat genòmica en la resposta immunitària. Peculiaritats poblacionals i paper en la infecció per HIV"**.
- 04/03/2009. **Dr. Imane Jroundi.** INAS y CRESIB (HC-UB) (Marruecos y Espanya). **"Malaria Eradication in Morocco"**.
- 11/03/2009. **Dr. Ned Hayes.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Zika virus outbreak"**.
- 18/03/2009. **Francesca Mateo.** Universitat de Barcelona (Espanya). **"Acetylation and the regulation of the cell cycle"**.
- 01/04/2009. **Enric Grau.** Oficina de Cooperació Internacional, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Espanya). **"Marruecos, una plataforma para la mejora de la salud maternoinfantil basada en la investigación, la formación especializada y la asistencia sanitaria"**.
- 15/04/2009. **Dr. Klaus Gossens.** The Biomedical Research Centre, University of British Columbia (Canadá). **"The thymic 'zip-code' unravelled"**.
- 29/04/2009. **Dra. Elisa Sicuri.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area"**.
- 06/05/2009. **Dra. Kara Hanson.** Health Policy Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine (Reino Unido). **"Delivering the goods: a health systems perspective on the challenge of increasing use of nets and antimalarial drugs to reach global targets"**.
- 11/05/2009. **Dr. Franco Pagnoni.** Business Line on Evidence for Antimalarial Policy and Access, WHO/TDR (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases). **"Home Management of Malaria"**.
- 14/05/2009. **Dr. Gita Ramjee.** HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council, Durban, (Sudáfrica). **"HIV Prevention Research"**.
- 03/06/2009. **Dr. Ivo Müller.** Vector Borne Disease Unit, PNG Institute of Medical Research (Papúa-Nueva Guinea). **"The epidemiology of *P. vivax* in Papua New Guinea"**.
- 09/06/2009. **Dr. Douglas Golenbock.** Division of Infectious Diseases & Immunology, University of Massachusetts Medical School (Estados Unidos) **"The Malaria Toxin"**.
- 10/06/2009. **Miguel Casado.** General Direction for Co-operation Policies and Evaluation. Foreign Affairs and Co-operation Ministry (Espanya). **"Salud en el III Plan Director de la Cooperación al Desarrollo"**.
- 17/06/2009. **Dr. Robert Pool.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Using qualitative methods to collect more accurate data in HIV prevention trials: the example of the Microbicides Development Programme"**.
- 01/07/2009. **Elizabeth Posada.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Enfermedad de Chagas, una mirada integral"**.
- 17/07/2009. **Juan Garay.** Coordinador de Salud, Unidad de Desarrollo Humano y Social de la DG Desarrollo, Comisión Europea (Unión Europea). **"La Unión Europea ante los desafíos de la Salud Global. El nuevo énfasis en la cobertura universal a través de sistemas nacionales de salud"**.
- 14/09/2009. **Dr. Frans van den Boom.** IAVI, Country and Regional Program-

- mes. **"AIDS Vaccine Research: Work in Progress"**.
- 29/09/2009. **Dr. Luiz Otavio Penalva**. Children's Cancer Research Institute, Health Science Center, University of Texas (EUA). **"The Musashi tale: adventures of an RNA binding protein in cancer and stem cell biology"**.
  - 02/10/2009. **Prof. Peter Siba**. Papua New Guinea (PNG) Institute of Medical Research, (Papúa-Nueva Guinea). **"Lessons learnt and history of the PNG IMR"**.
  - 09/10/2009. **Dr. David Ross**. University of Pennsylvania (EUA) **"An embarrassment of riches: Mining parasite genome databases for biological function"**.
  - 14/10/2009. **Dra. Arantza Meñaca**. CRESIB (HC-UB) (España). **"¿Qué estudian los antropólogos en Salud Internacional? Conceptos generales de Antropología Médica."**
  - 21/10/2009. **Dr. Fernando Baquero**. Servei de Microbiologia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid (España). **"Selección en múltiples niveles jerárquicos: la evolución de las beta-lactamasas de espectro extendido"**.
  - 02/11/2009. **Dra. Fabiana Piovesan Alves**. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Latin America regional office (Brasil). **"Perspectives in Neglected Diseases: DNDi strategy for development of new treatments"**.
  - 17/11/2009. **Dr. Juan Carlos Palomino**. Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bélgica). **"The challenge of tuberculosis control: old technologies and new technologies in the fight against the disease"**.
  - 25/11/2009. **Dr. Xavier Fernández-Busquets**. Equip d'Interaccions Biomoleculares, Grup de Nanobioenginyeria, Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona (España). **"Nanotechnology against malaria: Strategies for the identification of new drugs and their targeted delivery"**.
  - 27/11/2009. **Dr. Jordi Vila**. Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona (España). **"Microbiología clínica. Líneas de investigación"**.
  - 02/12/2009. **Dr. Maria Mota**. Malaria Unit, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa (Portugal). **"Approaching malaria from the host side"**.
  - 09/12/2009. **Dr. Carmen Contreras**. Laboratorio de Enfermedades Entéricas y Nutrición. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad peruana Cayetano Heredia (Perú). **"Estudio de DEC (diarrhoeagenic *Escherichia coli*) aisladas de niños peruanos"**.
  - 11/12/2009. **Dr. Daniel Frans Lozano**. CEADES Salud y Medioambiente (Bolívia) **"Chagas y cardiopatía del adulto, Situación Actual y Retos para el Futuro"**.
  - 16/12/2009. **Dr. Alfred Cortés**. IRB Barcelona (España). **"Variant expression in *Plasmodium falciparum*: beyond var genes"**.
  - 16/12/2009. **Ricardo Ataíde**. Department of Medicine, University of Melbourne. **"Modelling Monocyte Interactions in the Placenta Phagocytosis Assay"**.
  - 21/12/2009. **Dra. Pilar Requena**. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada (España) **"Mechanism of action of bovine glycomacropeptide as an intestinal anti-inflammatory agent"**.



- 22/12/2009. **Dr. Eva Codina.** Unitat d'Immunologia. Institut de Biotecnologia i Biomedicina. Universitat Autònoma de Barcelona (Espanya). **"Spleen-expanded T lymphocytes contribute to pancreatic insulinitis in onset of human type 1 diabetes"**.

Los talleres anuales sobre la enfermedad de Chagas que el CRESIB organiza cada año (el quinto tuvo lugar en febrero de 2009), reúnen investigadores y expertos internacionales sobre la enfermedad. Estos talleres llevan a la generación y edición de documentos de consenso y guías clínicas aprobadas por la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMSTI).

En colaboración con el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, el CRESIB organizó un curso sobre arbovirus (chikungunya y dengue) dirigido a los profesionales que trabajan en las unidades de salud internacional del sistema catalán de salud. El curso tuvo lugar en julio de 2009, y los ponentes fueron los doctores Ned Hayes, Roger Eritja, Carles Aranda y Joaquim Gascon.

#### **PROYECTOS DE COOPERACIÓN EN EL CAMPO 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 National d'Administration Sanitaire de Marruecos y Agència de Salut Pública de Barcelona*

**Financiador:** *Fundació La Caixa*

**Importe:** 200.000 euros

**Periodo:** 2007-2009

#### **PROGRAMA DE FORMACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD EN MOZAMBIQUE: DESARROLLO DE HABILIDADES Y REFORZAMIENTO 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 y Universidade Eduardo Mondlane*

**Financiador:** *Fundació La Caixa*

**Importe:** 272.000 euros

**Periodo:** 2008-2010

#### **PROGRAMA DE BECAS UNIVERSITARIAS PARA MUJERES MOZAMBIQUEÑAS**

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

**Financiador:** *Fundació La Caixa*

**Importe:** 300.000 euros

**Periodo:** 2008-2014

# Cooperación internacional





La estrategia de actuación del CRESIB en los proyectos que se desarrollan en colaboración con socios locales en las plataformas de investigación en Mozambique, Marruecos y Bolivia incluyen la formación y capacitación de los profesionales de salud y la cooperación sanitaria como refuerzo institucional de contrapartes y de sus políticas, programas y estructuras de salud. De esta manera, la investigación biomédica lidera y favorece tanto la generación y consolidación del talento científico como la aplicación de sus resultados en decisiones de salud pública orientadas a romper el círculo vicioso entre enfermedad y pobreza.

La adecuada combinación de los tres ámbitos de acción (investigación biomédica, formación y capacitación y cooperación sanitaria), en estrecha colaboración con contrapartes y sistemas de salud nacionales, permite incidir en los principios de apropiación, alineación y de gestión orientada a resultados, contemplados en la Declaración de París sobre la eficacia de la ayuda al desarrollo. Las actuaciones de cooperación en salud desarrolladas hasta ahora se han canalizado principalmente a través de los ministerios de salud de cada país, fortaleciendo el liderazgo de sus propias políticas e iniciativas, desarrollando sus capacidades de planificación y gestión y contribuyendo, de esta manera, a la optimización de los recursos disponibles.

En este último año, los fondos de cooperación al desarrollo financiados por

la AECID han permitido en Mozambique continuar reforzando el papel de liderazgo del *Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica* (CISM) en la investigación en enfermedades olvidadas en África, una modernización de sus infraestructuras y equipamiento científico así como la introducción de nuevas tecnologías aplicadas para mejorar la organización y gestión de los diferentes estudios en curso. En Marruecos, se está creando un laboratorio de investigación en el *Hôpital d'Enfants* de Rabat, integrante del Centro Hospitalario Universitario Ibn Sina, que pretende convertirse en una referencia nacional para la investigación en las principales enfermedades transmisibles afectando a niños menores de cinco años.

Los fondos de cooperación de la *Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament* (ACCD) permiten el refuerzo del programa nacional de VIH / SIDA en Mozambique desde hace varios años. Más recientemente, han impulsado la creación de la plataforma conjunta de investigación sobre la enfermedad de Chagas entre la Universidad Mayor de San Simón (Cochabamba, Bolivia) y el CRESIB en Barcelona, iniciativa pionera y novedosa de cooperación bidireccional entre investigadores y especialistas de ambos países. Finalmente, la *Agència de Cooperació Internacional de las Illes Balears* (ACIB) se ha sumado en este año a los esfuerzos de investigación del CISM para profundizar en la interacción entre malaria severa y anemia.

# Publicaciones



1. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Dodoo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Becheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenhaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menéndez C. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. **Lancet**. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42.
2. Barbosa A, Naniche D, Aponte JJ, Manaca MN, Mandomando I, Aide P, Sacarlal J, Renom M, Lafuente S, Ballou WR, Alonso PL. *Plasmodium falciparum*-specific cellular immune responses after immunization with the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in an area of high endemicity in Mozambique. **Infect Immun**. 2009 Oct;77(10):4502-09.
3. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Piola P, Borrmann S, Menéndez C, Nambozi M, Valéa I, Nabasumba C, Sasi P, Bacchieri A, Corsi M, Ubben D, Talisuna A, D'Alessandro U. Dihydroartemisinin-piperazine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. **PLoS ONE**. 2009;4(11):e7871.
4. Bassat Q, Guinovart C, Sigaúque B, Mandomando I, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardají A, Morais L, Machevo S, Letang E, Macete E, Aponte JJ, Roca A, Menéndez C, Alonso PL. Severe malaria and concomitant bacteraemia in children admitted to a rural Mozambican hospital. **Trop Med Int Health**. 2009 Sep;14(9):1011-19.
5. Bongfen SE, Ntsama PM, Offner S, Smith T, Felger I, Tanner M, Alonso P, Nebie I, Romero JF, Silvie O, Torgler R, Corradin G. The N-terminal domain of *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein represents a target of protective immunity. **Vaccine**. 2009 Jan 7;27(2):328-35.
6. Brown GV, Moorthy VS, Reed Z, Mendis K, Arévalo-Herrera M, Alonso P, WHO MALVAC committee. Priorities in research and development of vaccines against *Plasmodium vivax* malaria. **Vaccine**. 2009 Dec 9;27(52):7228-35.
7. Cabrera R, Ruiz J, Sánchez-Céspedes J, Goñi P, Gómez-Lus R, Jiménez de Anta MT, Gascón J, Vila J. Characterization of the enzyme aac(3)-Id in a clinical isolate of *Salmonella enterica* serovar Haifa causing traveler's diarrhea. **Enferm Infecc Microbiol Clin**. 2009 Oct;27(8):453-6.
8. Costas L, Vilella A, Trilla A, Serrano B, Vera I, Roldán M, Sancho MP, Bayas JM, Gascón J, Costa J. Vaccination strategies against hepatitis A in travelers older than 40 years: an economic evaluation. **J Travel Med**. 2009 Oct;16(5):344-8.

9. Chase C, Sicuri E, Sacoor C, Nhalungo D, Nhacolo A, Alonso PL, Menéndez C. Determinants of household demand for bed nets in a rural area of southern Mozambique. **Malar J.** 2009;8:132.
10. Dobaño C, Sedegah M, Rogers WO, Kumar S, Zheng H, Hoffman SL, Doolan DL. *Plasmodium*: mammalian codon optimization of malaria plasmid DNA vaccines enhances antibody responses but not T cell responses nor protective immunity. **Exp Parasitol.** 2009 Jun;122(2):112-3.
11. Dobaño C, Campo JJ. Understanding protective immune mechanisms induced by malaria vaccines in the context of clinical trials. **Hum Vaccin.** 2009 Aug;5(8):562-5.
12. Domingo C, de Ory F, Sanz JC, Reyes N, Gascón J, Wichmann O, Puente S, Schunk M, López-Vélez R, Ruiz J, Tenorio A. Molecular and serologic markers of acute dengue infection in naive and flavivirus-vaccinated travelers. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2009 Sep;65(1):42-8.
13. Doolan DL, Dobaño C, Baird JK. Acquired immunity to malaria. **Clin Microbiol Rev.** 2009 Jan;22(1):13-36.
14. Fernandez-Becerra C, Yamamoto MM, Vêncio RZN, Lacerda M, Rosanas-Urgell A, del Portillo HA. *Plasmodium vivax* and the importance of the subtelomeric multigene *vir* superfamily. **Trends Parasitol.** 2009 Jan;25(1):44-51.
15. Fernández-Becerra C, Pinazo MJ, González A, Alonso PL, del Portillo HA, Gascón J. Increased expression levels of the *pvcr1-o* and *pvmdr1* genes in a patient with severe *Plasmodium vivax* malaria. **Malar J.** 2009;8:55.
16. Flueck C, Frank G, Smith T, Jafarshad A, Nebie I, Sirima SB, Olugbile S, Alonso P, Tanner M, Druilhe P, Felger I, Corradin G. Evaluation of two long synthetic merozoite surface protein 2 peptides as malaria vaccine candidates. **Vaccine.** 2009 May 5;27(20):2653-61.
17. González A, Nicolás JM, Muñoz J, Castro P, Mas J, Valls ME, Coma JR, Aibar J, Gascon J. Severe imported malaria in adults: retrospective study of 20 cases. **Am J Trop Med Hyg.** 2009 Oct;81(4):595-9.
18. Grobusch MP, Gabor JJ, Aponte JJ, Schwarz NG, Poetschke M, Doernemann J, Schuster K, Koester KB, Profanter K, Borchert LB, Kurth F, Pongratz P, Issifou S, Lell B, Kremsner PG. No rebound of morbidity following intermittent preventive sulfadoxine-pyrimethamine treatment of malaria in infants in Gabon. **J Infect Dis.** 2009 Dec 1;200(11):1658-61.
19. Guinovart C, Aponte JJ, Sacarlal J, Aide P, Leach A, Bassat Q, Macete E, Dobaño C, Lievens M, Loucq C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Insights into long-lasting protection induced by RTS,S/AS02A malaria vaccine: further results from a phase IIb trial in Mozambican children. **PLoS ONE.** 2009;4(4):e5165.



20. Gysels M, Pell C, Mathanga DP, Adongo P, Odhiambo F, Gosling R, Akweongo P, Mwangi R, Okello G, Mangesho P, Slutsker L, Kremsner PG, Grobusch MP, Hamel MJ, Newman RD, Pool R. Community response to intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in five African settings. **Malar J.** 2009;8:191.
21. Gysels M, Higginson IJ. Reconciling employment with caring for a husband with an advanced illness. **BMC Health Serv Res.** 2009;9:216.
22. Gysels MH, Higginson IJ. Self-management for breathlessness in COPD: the role of pulmonary rehabilitation. **Chron Respir Dis.** 2009;6(3):133-40.
23. Gysels MH, Higginson IJ. Caring for a person in advanced illness and suffering from breathlessness at home: threats and resources. **Palliat Support Care.** 2009 Jun;7(2):153-62.
24. Hayes EB. Zika virus outside Africa. **Emerging Infect Dis.** 2009 Sep;15(9):1347-50.
25. Hutton G, Schellenberg D, Tediosi F, Macete E, Kahigwa E, Sigauque B, Mas X, Trapero M, Tanner M, Trilla A, Alonso P, Menéndez C. Cost-effectiveness of malaria intermittent preventive treatment in infants (IPTi) in Mozambique and the United Republic of Tanzania. **Bull. World Health Organ.** 2009 Feb;87(2):123-9.
26. Lindsey NP, Hayes EB, Staples JE, Fischer M. West Nile virus disease in children, United States, 1999-2007. **Pediatrics.** 2009 Jun;123(6):e1084-9.
27. Mabunda S, Aponte JJ, Tiago A, Alonso P. A country-wide malaria survey in Mozambique. II. Malaria attributable proportion of fever and establishment of malaria case definition in children across different epidemiological settings. **Malar J.** 2009;8:74.
28. Manco L, Machado P, Lopes D, Nogueira F, Do Rosário VE, Alonso PL, Varandas L, Trovoada Mde J, Amorim A, Arez AP. Analysis of *TPI* gene promoter variation in three sub-Saharan Africa population samples. **Am J Hum Biol.** 2009 Feb;21(1):118-120.
29. Mandomando I, Jaintilal D, Pons MJ, Vallès X, Espasa M, Mensa L, Sigaúque B, Sanz S, Sacarlal J, Macete E, Abacassamo F, Alonso PL, Ruiz J. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance in *Shigella* and *Salmonella* isolates from children under five years of age with diarrhea in rural Mozambique. **Antimicrob Agents Chemother.** 2009 Jun;53(6):2450-4.
30. Mandomando I, Macete E, Sigaúque B, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Espasa M, Vallès X, Bassat Q, Aide P, Nhampossa T, Machevo S, Ruiz J, Nhacolo A, Menéndez C, Kotloff KL, Roca A, Levine MM, Alonso PL. Invasive non-typhoidal *Salmonella* in Mozambican children. **Trop Med Int Health.** 2009 Dec;14(12):1467-74.

31. Mayor A, Serra-Casas E, Bardají A, Sanz S, Puyol L, Cisteró P, Sigauque B, Mandomando I, Aponte JJ, Alonso PL, Menéndez C. Sub-microscopic infections and long-term recrudescence of *Plasmodium falciparum* in Mozambican pregnant women. **Malar J.** 2009;8:9.
32. Mayor A, Rovira-Vallbona E, Srivastava A, Sharma SK, Pati SS, Puyol L, Quinto L, Bassat Q, Machevo S, Mandomando I, Chauhan VS, Alonso PL, Chitnis CE. Functional and immunological characterization of a Duffy binding-like alpha domain from *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 that mediates rosetting. **Infect Immun.** 2009 Sep;77(9):3857-63.
33. McEwen A, Straus L, Croker H. Dietary beliefs and behaviour of a UK Somali population. **J Hum Nutr Diet.** 2009 Apr;22(2):116-21.
34. Mendez Arancibia E, Pitart C, Ruiz J, Marco F, Gascón J, Vila J. Evolution of antimicrobial resistance in enteroaggregative *Escherichia coli* and enterotoxigenic *Escherichia coli* causing traveller's diarrhoea. **J Antimicrob Chemother.** 2009 Aug;64(2):343-7.
35. Millet JP, de Olalla PG, Gascón J, Prat JGI, Treviño B, Pinazo MJ, Cabezos J, Muñoz J, Zarzuela F, Caylà JA. Imported malaria among African immigrants: is there still a relationship between developed countries and their ex-colonies? **Malar J.** 2009;8:111.
36. Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, del Portillo HA. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. **Lancet Infect Dis.** 2009 Sep;9(9):555-66.
37. Mueller I, Moorthy VS, Brown GV, Smith PG, Alonso P, Genton B, WHO Malaria Vaccine Advisory Committee (MALVAC). Guidance on the evaluation of *Plasmodium vivax* vaccines in populations exposed to natural infection. **Vaccine.** 2009 Sep 18;27(41):5633-43.
38. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, Vergés M, del Pino M, Fumado V, Bosch J, Posada EJ, Hernandez S, Fisa R, Boguña JM, Gállego M, Sanz S, Portús M, Gascón J. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. **Clin Infect Dis.** 2009 Jun 15;48(12):1736-40.
39. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P, Ribera O, Molina L, Sanz S, Pinazo MJ, Riera C, Posada EJ, Sanz G, Portús M, Gascon J. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). **Acta Trop.** 2009 Jul;111(1):51-5.
40. Naniche D. Human immunology of measles virus infection. **Curr Top Microbiol Immunol.** 2009;330:151-71.



41. Naniche D, Bardají A, Lahuerta M, Berenguera A, Mandomando I, Sanz S, Aponte JJ, Sigauque B, Alonso PL, Menéndez C. Impact of maternal human immunodeficiency virus infection on birth outcomes and infant survival in rural Mozambique. **Am J Trop Med Hyg.** 2009 May;80(5):870-6.
42. Nunn A, McCormack S, Crook AM, Pool R, Rutterford C, Hayes R. Microbicides Development Programme: design of a phase III trial to measure the efficacy of the vaginal microbicide PRO 2000/5 for HIV prevention. **Trials.** 2009;10:99.
43. Ochoa TJ, Ruiz J, Molina M, Del Valle LJ, Vargas M, Gil AI, Ecker L, Barletta F, Hall E, Cleary TG, Lanata CF. High frequency of antimicrobial drug resistance of diarrheagenic *Escherichia coli* in infants in Peru. **Am J Trop Med Hyg.** 2009 Aug;81(2):296-301.
44. Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, Bombí JA, Balasch J, Alonso PL, Menéndez C. Clinico-pathological discrepancies in the diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: retrospective analysis. **PLoS Med.** 2009 Feb 24;6(2):e1000036.
45. Orjuela-Sánchez P, de Santana Filho FS, Machado-Lima A, Chehuan YF, Costa MRF, Alecrim MG, del Portillo HA. Analysis of single-nucleotide polymorphisms in the *crt-o* and *mdr1* genes of *Plasmodium vivax* among chloroquine-resistant isolates from the Brazilian Amazon region. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2009 Aug;53(8):3561-3564.
46. Plowe CV, Alonso P, Hoffman SL. The potential role of vaccines in the elimination of *falciparum* malaria and the eventual eradication of malaria. **J. Infect. Dis.** 2009 Dec 1;200(11):1646-1649.
47. Roca A, Bassat Q, Morais L, Machevo S, Sigauque B, O'Callaghan C, Nhamposha T, Letang E, Mandomando I, Nhalungo D, Quintó L, Alonso P. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. **Clin. Infect. Dis.** 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S172-180.
48. Sacarlal J, Nhalungo DA, Abacassamo F, Sacoor CN, Aide P, Machevo S, Nhamposha T, Macete EV, Bassat Q, David C, Bardají A, Letang E, Saúte F, Aponte JJ, Thompson R, Alonso PL. A 10 year study of the cause of death in children under 15 years in Manhica, Mozambique. **BMC Public Health.** 2009;9:67.
49. Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, Renom M, Leach A, Mandomando I, Lievens M, Bassat Q, Lafuente S, Macete E, Vekemans J, Guinovart C, Sigauque B, Sillman M, Milman J, Dubois MC, Demoitié MA, Thonnard J, Menéndez C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Long-term safety and efficacy of

- the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. **J Infect Dis.** 2009 Aug 1;200(3):329-36.
50. Sánchez-Seco MP, Negredo AI, Puente S, Pinazo MAJ, Shuffenecker I, Tenorio A, Fedele CG, Domingo C, Rubio JM, de Ory F. [Microbiological diagnosis of chikunguña virus in Spain (2006-2007): case detection in travelers]. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** 2009 Oct;27(8):457-61.
  51. Schwarz NG, Gysels M, Pell C, Gabor J, Schlie M, Issifou S, Lell B, Kremsner PG, Grobusch MP, Pool R. Reasons for non-adherence to vaccination at mother and child care clinics (MCCs) in Lambaréné, Gabon. **Vaccine.** 2009 Aug 27;27(39):5371-5.
  52. Sigaúque B, Roca A, Mandomando I, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Macete E, Nhamposa T, Machevo S, Aide P, Bassat Q, Bardaji A, Nhalungo D, Soriano-Gabarró M, Flannery B, Menendez C, Levine MM, Alonso PL. Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique. **Pediatr Infect Dis J.** 2009 Feb;28(2):108-13.
  53. Sigaúque B, Roca A, Bassat Q, Morais L, Quintó L, Berenguera A, Machevo S, Bardaji A, Corachan M, Ribó J, Menéndez C, Schuchat A, Flannery B, Soriano-Gabarró M, Alonso PL. Severe pneumonia in Mozambican young children: clinical and radiological characteristics and risk factors. **J Trop Pediatr.** 2009 Dec;55(6):379-87.
  54. Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Laayouni H, Menendez C, Mayor A, Bardaji A, Sigaúque B, Mandomando I, Alonso PL, Bertranpetit J, Casals F. A variant in the gene *FUT9* is associated with susceptibility to placental malaria infection. **Hum Mol Genet.** 2009 Aug 15;18(16):3136-44.
  55. Soriano Arandes A, Muñoz Gutierrez J, Vergés Navarro M, Castells Doménech C, Portús Vinyeta M, Gascon Brustenga J. Prevalence of Chagas disease in the Latin American immigrant population in a primary health centre in Barcelona (Spain). **Acta Tropica.** 2009 Nov;112(2):228-30.
  56. Vallès X, Sarrias M, Casals F, Farnós M, Piñer R, Suárez B, Morais L, Mandomando I, Sigaúque B, Roca A, Alonso PL, Torres A, Thielens NM, Lozano F. Genetic and structural analysis of *MBL2* and *MASP2* polymorphisms in south-eastern African children. **Tissue Antigens.** 2009 Oct;74(4):298-307.
  57. Wells TNC, Alonso PL, Gutteridge WE. New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. **Nat Rev Drug Discov.** 2009 Nov;8(11):879-91.
  58. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M, Brinton M, Uchuya J, Gershman M, Toledo W, Staples E, Campos C, Martínez M, Chang GJ, Cabezas C, Lanciotti R, Zaki S, Montgomery JM, Monath T, Hayes E. Viscerotropic disease following yellow fever





vaccination in Peru. **Vaccine**. 2009 Oct 9;27(43):5974-81.

#### Cartas al director / correspondencia

- Perez-Moreno, M. O.; Centelles-Serrano, M. J.; Cortell-Ortola, M.; Ruiz, J.; Llovet-Lombarte, M. I.; Jardí-Baiges, A. M.; Fort-Gallifa, I. 2009. "Multidrug resistance related to class 1 integrons in human *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* isolates and emergence of atypical *sul3*-associated integrons". **International Journal of Antimicrobial Agents**. 2009 Oct;34(4):381-3.
- Targett G, Alonso P, Binka F, Collins F, Greenwood B, Hemingway J, Ter Kuile F, Sankoh O, Schellenberg D. "Global health and the Bill & Melinda Gates Foundation". **Lancet**. 2009 Jun 27;373(9682):2195.

#### CAPÍTULOS DE LIBROS. OTRAS PUBLICACIONES

1. Alonso PL., Bassat E. "Drug resistance in malaria in developing countries". In: *Antimicrobial Resistance in Developing Countries*. Editors: A. J. de Sosa, D. K. Byarugaba, C. F. Amábile-Cuevas, P. Hsueh, S. Kariuki, I. N.

Okeke. Ed. Springer, New York 2009. Cap 7, pg. 95-116 (ISBN 978-0-387-89369-3).

2. Gascon J, Gómez J, Pinazo MJ, Portús M. "V taller sobre la enfermedad de Chagas importada: transmisión vectorial y complicaciones neurológicas". In the monographic: *Enfermedades Emergentes 2009*; 11 (Supl. 1).
3. Gascon J, Pinazo MJ, Letang E. "Antiparasitarios". In: *Guía de terapéutica antimicrobiana* (19th edition). Ed. Antares, Barcelona 2009. Coordinators: J. Mensa, J. M. Gatell, J. E. García-Sánchez, E. Letang, E. López-Suñé.
4. Lahuerta, M. Direcció: Naniche, D.; Menéndez, C. *Epidemiología molecular y control de la transmisión vertical del VIH-1 en un área endémica de malaria del sur de Mozambique*. Ed. Universitat de Barcelona, Barcelona 2009 (ISBN 978-8-469-23183-8).
5. Pool, R.; Pell, C.; Kaunda, B.; Mathanga, D.; Gysels, M. "Breastfeeding, malaria transmission and the agency of medicines in Malawi". En: *Liamputtong, P. Ed. Infant Feeding Practices: A Cross-Cultural Perspective*. Nova York: Springer. [In press].

**Personal**





## COMITÉ DE DIRECCIÓN

PEDRO L. ALONSO  
Director

NÚRIA CASAMITJANA  
Directora Técnica

JOAN VIVES  
Director Económico y Financiero

## OFICINA DE COORDINACIÓN CIENTÍFICA Y DE INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL

EVA CASAMITJANA  
Coordinadora Científica

ENRIC JANÉ  
Coordinador Científico-CISM, Mozambique

## DIVISIÓN CIENTÍFICA

### Research Professors

PEDRO L. ALONSO

HERNANDO A. DEL PORTILLO

JOAQUIM GASCON

EDWARD HAYES

CLARA MENENDEZ

ROBERT POOL

### Associate Research Professors

JOHN APONTE

MARJOLEIN GYSELS

### Assistant Research Professors

CARLOTA DOBAÑO

QUIQUE BASSAT

CARMEN FERNÁNDEZ-BECERRA

CATERINA GUINOVRT

ALFREDO MAYOR

DENISE NANICHE

SANTIAGO PÉREZ-HOYOS

ANNA ROCA

JOAQUIM RUIZ

### Associated Researchers

VICTORIA FUMADÓ

MONTSERRAT GÁLLEGO

JAUME ORDI

MONTSERRAT PORTÚS

CLEOFÉ ROMAGOSA

### International Research Scholars

EUSEBIO MACETE  
CISM, Mozambique

### Post-Doctoral Fellows

RUTH AGUILAR

TAMARA BERTHOUD

ANA BELÉN IBARZ

LUIS IZQUIERDO

LORENA MARTIN

FRANCESCA MATEO

ARANTZA MEÑACA

ANNA ROSANAS

GEMMA MONCUNILL

EDMILSON RUI

ELISA SICURI

**Medical Research Fellows**

AZUCENA BARDAJÍ

CRISTIAN CASADEMONT  
CISM, Mozambique

RAQUEL GONZALEZ

NAYRA GUTIERREZ  
CISM, Mozambique

EMILI LETANG

CINTA MORALEDA  
CISM, Mozambique

JOSE MUÑOZ

M<sup>a</sup> JESUS PINAZO

MONTSERRAT RENOM

**Research Assistants**

ERIN W ANDREW

JOSEPH JOHN CAMPO

NATALIE EVANS

MARIA MAIXENCHS

CHRISTOPHER PELL

ELISABETH POSADA

LIANNE STRAUSS

**Training Fellows**

PEDRO AIDE  
CISM, Mozambique

RACHID BEN MESSAUD  
Marruecos

DINIS JAINTILAL  
CISM, Mozambique

JOSÉ MACHADO  
CISM, Mozambique

SONIA MACHEVO  
CISM, Mozambique

M<sup>a</sup> NELIA 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  
Universidade Eduardo Mondlane,  
Mozambique

BETUEL SUGAUQUE  
CISM, Mozambique

IMANE JROUNDI  
Marruecos

**Estudiantes de Doctorado**

MARIA BERNABEU

NURIA DIEZ

MIREIA FERRER

INMACULADA FERREROS



CRISTINA O'CALLAGHAN

M<sup>a</sup> JESÚS PONS

EDUARD ROVIRA

CELIA SERNA

ELISA SERRA

**Estudiantes de Master**

ISADORA MONTEIRO

CRISTINA PELIGERO

PABLO SUÁREZ

**Laboratorio**

LAURA PUYOL  
Gestora de laboratorio

JOSEP ASTOLÀ  
Técnico de laboratorio

ROBERTO ALVAREZ  
Bioseguridad - CISM, Mozambique

DIANA BARRIOS  
Técnica de laboratorio

MERCÈ BOSCH  
Técnica de laboratorio

PAU CISTERÓ  
Técnico de laboratorio

ALFONS JIMENEZ  
Técnico de laboratorio, CIBEREsp

M<sup>a</sup> JOSÉ LÓPEZ  
Técnica de garantía de calidad,  
CISM, Mozambique

**Monitor de Ensayos Clínicos**

DANIEL IÑIGUEZ

**Unidad de Bioestadística**

JOHN APONTE  
Responsable de unidad

EDGAR AYALA  
Técnico bioestadístico

SANTIAGO PÉREZ-HOYOS  
Técnico bioestadístico

LLORENÇ QUINTÓ  
Técnico bioestadístico

SERGI SANZ  
Técnico bioestadístico

**Gestión de proyectos**

PATRICIA GARCÍA  
Gestora de proyecto

ALMUDENA LEGARDA  
Gestora de proyecto

CECILIA OLMOS  
Asistente de proyecto

GOLBAHAR PAHLAVAN  
Gestora de proyecto

MONTSE PI  
Asistente de proyecto

JANIFER QUICK  
Gestora de proyecto

ARIADNA SANZ  
Gestora de proyecto

NANA WILLIAMS  
Gestora de proyecto

**Unidad de Políticas de Salud Global**

MAGDALENA ROBERT  
Responsable

JOSEP FIGUERAS  
Desarrollo Corporativo

### **Redactora Científica**

MATIANA GONZALEZ  
Redactora Científica

### **I.T. Support**

JORDI DEU

### **Unidad de Comunicación y Formación**

ANA AGUILERA  
Técnica de apoyo a la formación

CRISTINA DE CARLOS  
Técnica de apoyo científico  
y de comunicación

### **Personal administrativo**

YOLANDA AMAT  
Administrativa

NATALY ANGULO  
Administrativa

CECILIA OLMOS  
Asistente personal

YOLANDA SURRIEL  
Administrativa

SÒNIA TOMÀS  
Asistente personal

DESIREE VAN DER MEI  
Meetings Officer

MARCELA YÑESTA  
Administrativa

## **DIVISIÓN ECONÓMICA Y FINANCIERA - OFICINA DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL**

### **Director**

JOAN VIVES

### **Proyectos**

ENRIC GRAU  
Jefe de proyectos y  
Director técnico de la OCI

OMAR DÍAZ  
Consultor

ANNA LUCAS  
Técnica de gestión de contratos

PAU BALCELLS  
Técnico de gestión - Desk officer

PAU CARRERAS  
Técnico de gestión de proyectos

ELENA ESTEBAN  
Técnica de gestión de proyectos

CRISTINA VALLS  
Técnica de gestión de proyectos

SAMANTHA MARDELL  
Técnica de gestión - Desk officer

MARINA ESPRIU  
Coordinador de presupuestos-CISM,  
Mozambique

PASCAL ANDIGNAC  
Jefe de departamento - Marruecos

EVA LÓPEZ  
Técnica de apoyo científico -  
Marruecos

### **Administración**

MARGA SALA  
Jefe de administración

### **Contabilidad**

PATRICIA AGUSTÍ  
Técnica de gestión - Contabilidad

CARLA GARRIDO  
Administrativa

FERNANDO PIZZABIOCHE  
Controller-CISM, Mozambique

ESTHER ROSET  
Técnica de gestión - Contabilidad

### **Control de costes**

ALICIA LLAMAS  
Técnica de gestión - Controller

### **Recursos Humanos**

M<sup>a</sup> JOSÉ MERINO  
Técnica de gestión

### **Secretariado y Compras**

MERITXELL GRAUPERA  
Documentalista

ESPERANZA MARÍN  
Asistente personal

NOELIA SÁNCHEZ  
Administrativa

**Financiadores**







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

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

Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (Espanya).

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

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

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

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

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).

FP6 and FP7 Programmes, (Unión Europea).

Fundació "la Caixa", Barcelona (Espanya).

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).

Fundació Marfà, Barcelona (Espanya).

Fundación Mundo Sano, Madrid (Espanya).

Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE), Madrid (Espanya).

Fundación Ramón Areces, Madrid (Espanya).

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bélgica).

IMS Health, Barcelona (Espanya).

Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (Espanya).

PATH, Seattle (Estados Unidos).

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

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

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

Medical Research Council (MRC), Londres (Reino Unido).

University of Maryland, Baltimore (Estados Unidos).

World Health Organization (WHO), Ginebra (Suiza).

