

#### **2.2.2.4. Remedios contra la malaria**

Como se verá más ampliamente en el capítulo dedicado a la cronología del paludismo en África, parece ser que hace alrededor de 10.000 años, la importancia de la malaria en la supervivencia humana coincidió con el inicio de la agricultura, la revolución neolítica y por tanto, la sedentarización.

Recientes investigaciones en microbiología, arqueología y arqueobotánica demuestran que la malaria tuvo una gran incidencia entre los humanos del África tropical, y probablemente mató a más africanos que cualquier otra enfermedad. Una de las consecuencias de este gran impacto entre la población africana fue una selección natural genética que produjo diversas enfermedades que afectan a los glóbulos de la sangre, las hemoglobinopatías. Sin embargo, estas ofrecen una ventaja selectiva que protege al organismo contra el paludismo, y se han mantenido vigentes hasta la actualidad.

1) Negatividad de Duffy: El antígeno de Duffy, también conocido como glicoproteína Fy (FY), es una proteína humana. En ella, la sangre difiere en la estructura de la glicoproteína en la superficie de los glóbulos rojos.

Los individuos que han padecido una mutación genética y carecen de él, llamados Duffy negativos, tienden a ser resistentes al *P. vivax*. Probablemente esta mutación, que no causa ningún desorden clínico, surgió por primera vez en las comunidades que practicaban asentamientos estacionales a lo largo de las riberas de los ríos tropicales africanos, quizás antes de que tuviera lugar la revolución neolítica agrícola. Por este motivo, la negatividad de Duffy es muy común en el África subsahariana y en cambio muy rara entre caucásicos y asiáticos, encontrándose únicamente, y de manera muy escasa en la península arábiga, lo largo del Medio Oriente y en los bordes de Asia Central.

En la década de 1920 fue reseñado que los africanos tenían una intrínseca resistencia al paludismo, pero se desconocían los motivos. El antígeno de Duffy fue descrito por primera vez en 1950, por Marie Cutbush *et al.*, cuando se demostró la reactividad del suero de un paciente hemofílico politransfundido, cuyo nombre era Duffy. Al primer antígeno descubierto se le llamó Fy<sup>a</sup>; y al segundo, encontrado un año más tarde, Fy<sup>b</sup>. A través de estos dos anticuerpos, fueron definidos tres fenotipos comunes, Fy(a+b+), Fy(a+b-) y Fy(a-b+).

El caso es que existen individuos cuyos eritrocitos están desprovistos de este antígeno, y en 1975 fue identificado como el receptor del parásito del paludismo provocado por *P. vivax* y también por *P. knowlesi*.

Este descubrimiento dio explicación a la alta frecuencia del fenotipo Fy (a-b-) en gente de raza negra del oeste africano y también en afroamericanos<sup>1</sup>, como un mecanismo de resistencia contra la malaria provocada por estos plasmodios, un ejemplo de ventaja selectiva<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Entre el 88-100% de los negros africanos (el 90% en el África occidental) tienen eritrocitos con el fenotipo Fy (a-b-); entre los afroamericanos, un 68%.

<sup>2</sup> En Madagascar, sin embargo, *P. vivax* ha podido adaptarse gracias al intercambio genético producido por la mezcla racial entre población africana y asiática.

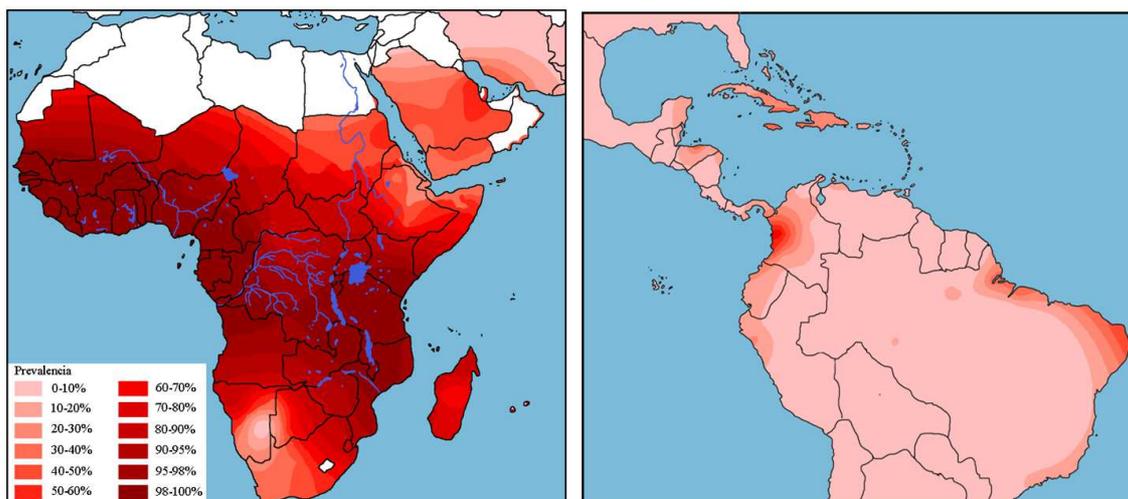


Imagen n° 1. Mapa de África y tabla con los países africanos donde se muestra la proporción de población con negatividad de Duffy, fenotipo Fy (a-b-), dividida en doce clases de prevalencia, desde el 0-10% al 98-100%. Fuente: Malaria Atlas Project.

Imagen n° 2. Mapa de Sudamérica y tabla con los países americanos donde se muestra la proporción de población con negatividad de Duffy, fenotipo Fy (a-b-). Fuente: Malaria Atlas Project.

País	% Fenotipo Fy (a-b-)	País	% Fenotipo Fy (a-b-)	País	% Fenotipo Fy (a-b-)
Angola	93.73%	Etiopía	45.24%	Mozambique	93.54%
Benín	97.46%	Gabón	96.68%	Namibia	56.61%
Botswana	63.39%	Gambia	99.73%	Niger	91.64%
Burkina Faso	99.55%	Ghana	99.33%	Nigeria	94.89%
Burundi	96.24%	Guinea	99.39%	Ruanda	95.32%
Camerún	95.29%	Guinea-Bissau	99.59%	São Tomé y Príncipe	96.05%
Cabo Verde	Sin datos	Guinea Ecuatorial	97.58%	Senegal	99.38%
Rep. Centroafricana	89.00%	Kenya	96.06%	Sierra Leone	99.18%
Chad	77.89%	Liberia	99.20%	Rep. Sudafricana	55.75%
Islas Comores	87.22%	Madagascar	67.51%	Swazilandia	73.31%
Congo	96.23%	Malawi	98.58%	Tanzania	98.14%
Rep. Dem. Congo	92.80%	Mali	98.72%	Togo	98.54%
Costa de Marfil	99.50%	Mauritania	94.94%	Uganda	92.56%
Eritrea	39.54%	Isla Mayotte	Sin datos	Zambia	92.53%
				Zimbabwe	90.03%

País	% Fenotipo Fy (a-b-)	País	% Fenotipo Fy (a-b-)	País	% Fenotipo Fy (a-b-)
Argentina	1.46%	Ecuador	15.05%	México	2.67%
Belize	11.81%	El Salvador	8.66%	Nicaragua	7.44%
Bolivia	0.60%	Guyana Francesa	5.18%	Panamá	12.63%
Brasil	13.18%	Guatemala	7.28%	Paraguay	1.82%
Colombia	23.48%	Guyana	0.86%	Perú	8.88%
Costa Rica	1.45%	Haití	0.00%	Suriname	2.00%
República Dominicana	Sin datos	Honduras	14.31%	Venezuela	8.29%

2) Drepanocitosis, también llamada sickleemia, anemia falciforme o hemoglobina de células falciformes, es una enfermedad posterior a la negatividad de Duffy. Se trata de una hemoglobinopatía consistente en una modificación en la cadena  $\beta$  de la hemoglobina S, lo cual comporta una deformación de los glóbulos rojos al existir menor presión de oxígeno en el eritrocito. Esto permite la producción de heterocigotos que protegen mejor contra el paludismo debido a *P. falciparum*, ya que se impide la entrada del parásito en los hematíes pues estos se deforman y la hemoglobina cristaliza

La población de pigmeos, naturales del centro de África, cazadores-recolectores hasta hace muy poco tiempo, tienen una frecuencia muy alta de hemoglobina S. Para el eminente genetista italiano Cavalli-Sforza, esto implicaría que la malaria debida a *P. falciparum* se habría generalizado en el África central antes de la invención o expansión de la agricultura en el resto del continente.

La distribución actual de las mutaciones de células falciformes en el África occidental y central es un testimonio elocuente del resultado final de estos procesos tempranos. Actualmente, las mutaciones de células falciformes ocurren en dos grandes grupos independientes, conocidos como fragmentos 7,6 kb y 13 kb. El primero se encuentra en África central, en la cuenca del río Zaire, y el segundo en la región del delta del río Níger. Un tercer origen independiente de la mutación de las células falciformes, menos severa en sus consecuencias para los individuos homocigotos, se encuentra en Sierra Leona.

Las personas que han heredado el gen HbS de uno sólo de los padres, son portadores del mismo pero en general no padecen la enfermedad, que es grave, reduce sustancialmente la esperanza de vida y a menudo requiere tratamiento intensivo.

La nueva forma provoca dificultad en la circulación de los glóbulos rojos y por ello se obstruyen los vasos sanguíneos y causan síntomas como dolor en las extremidades; además, la vida de los glóbulos es más corta y provoca anemia por no ser reemplazados a tiempo. La anemia de células falciformes es más común en África, donde las opciones de tratamiento son costosas y la mayoría de las veces no están disponibles.

Los estudios muestran que en las zonas donde existía paludismo, los individuos que heredaban un solo alelo de la hemoglobina S, y por tanto eran portadores del rasgo de la célula falciforme, eran más tolerantes a la infección malárica, hasta un 90%, y por tanto más propensos a sobrevivir a la enfermedad que los individuos con genes de hemoglobina normal. A medida que las poblaciones fueron emigrando de un lugar a otro, la transformación de la célula falciforme se extendió a diversas zonas del Mediterráneo, y de allí a Oriente Medio.

3) Talasemia o anemia hereditaria, existente con alta frecuencia en países con malaria endémica. En ellas, el sujeto es portador del gen SS, lo cual comporta una modificación de las tasas de síntesis de las cadenas de hemoglobina. La consecuencia es una mala circulación sanguínea y una fatiga constante, la anemia característica.

En realidad, el organismo fabrica hemoglobina de manera anormal, presentando un número elevado de hematíes deformados que protegen a los individuos que la portan contra el paludismo, pues el plasmodio sólo es capaz de parasitar hematíes sanos. En este caso, en la llamada  $\alpha$ -talasemia, el sistema inmune impide la proliferación del parásito. Se estima que un 5% de la población mundial es portadora de un gen mutado para la hemoglobina, la más frecuente ser portador de una talasemia. Cada año nacen en el mundo 300.000 niños con síndromes talasémicos.

El mayor porcentaje de talasemias ocurre entre las poblaciones de África, Medio Oriente y Asia central, Península Arábiga, India, Sudeste de Asia, sur de China y las islas del Pacífico Occidental, desde las Filipinas al norte hasta el mar de Timor al sur, y hasta Nueva Guinea y las islas de Melanesia al este. En Europa se reportan altas frecuencias de talasemia alrededor de las costas bañadas por el mar Mediterráneo.

4) Favismo o déficit genético en G6PSD (Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) de los eritrocitos, un enzima oxidante que protege contra los efectos del estrés oxidativo en los glóbulos rojos. Se trata de una enfermedad hereditaria que puede causar ictericia en los recién nacidos y anemia hemolítica a lo largo de la vida.

La enfermedad era llamada favismo porque las crisis hemolíticas o rupturas de los eritrocitos podían ser causadas por el consumo de comidas oxidantes, como es el caso de las habas, *Vicia sativa*, sustancias inocuas para la población general, pero tóxicas para estas personas. Otro producto que puede provocar síntomas graves en personas con esta deficiencia es la primaquina, el único fármaco actualmente disponible para eliminar las etapas de vida recidivantes del *P. vivax* en el hígado.

El gen que codifica esta enzima está en el cromosoma X, y por eso la enfermedad es mucho más típica en hombres que en mujeres. El favismo puede ser común en poblaciones con altos niveles de infección palúdica causada por *P. vivax*, pues crea un alojamiento defectuoso para el merozoíto. En algunas zonas del Mediterráneo, como en las islas de Sicilia o Rodas, la incidencia entre la población masculina supera el 5 por mil. En todo el mundo existen alrededor de 200 millones de personas afectadas por esta enfermedad, sobre todo de origen africano. Además, que *P. vivax* represente un motivo para que aparezca la deficiencia del G6PSD se explica si tenemos en cuenta que esta característica se encuentra en poblaciones del norte de Holanda, donde la infección provocada por este plasmodio fue muy frecuente durante 500 años.

En combinaciones de individuos heterocigotos y hemicigotos<sup>3</sup>, ha sido demostrado que la deficiencia del GSPD está asociada a un nivel de protección de alrededor del 50% contra la malaria severa provocada por *P. falciparum*. Por tanto, las altas tasas de deficiencia de G6PD en muchas partes del mundo probablemente pueda explicarse como resultado de una selección natural por malaria. Diversos estudios recientes sugieren que los alelos de la deficiencia por GSPD fueron seleccionados en poblaciones africanas entre 4.000-12.000 años atrás.

5) El grupo de enfermedades llamadas eliptocitosis hereditarias son causadas por varios defectos moleculares en distintas proteínas de la membrana eritrocítica. Por lo tanto, no corresponden a un grupo homogéneo de entidades, aunque todas tienen en común la presencia de eritrocitos elípticos.

Desde el punto de vista morfológico, molecular y clínico, las eliptocitosis se pueden dividir en dos grandes grupos: el primero, eliptocitosis hereditaria común, que afecta a 1 de cada 2.000-4.000 personas. El segundo grupo, eliptocitosis melanésica o eliptocitosis estomacítica, también conocida como ovalocitosis, parece estar restringido al sudeste de Asia, Malasia, Papúa Nueva Guinea, Filipinas y las islas Vanuatu y Salomón, y se encuentra en personas con ancestros directos provenientes de estas regiones. Su alta frecuencia, mayor que la que cabría esperar por eventos de mutación espontánea, probablemente se correlaciona con el hecho que reduce el riesgo de infección por *P. falciparum* y también *P. vivax*.

Fuera de estas selecciones naturales genéticas que ofrecían protección al organismo contra la malaria, las fiebres palúdicas fueron tratadas durante siglos con tratamientos derivados del pensamiento mágico y simbólico, pues la medicación efectiva, la corteza de quina, no se empezó a utilizar hasta mediados del siglo XVII.

En China, junto a los exorcismos, la acupuntura, y la moxibustión<sup>4</sup>, los médicos utilizaron varias plantas como remedios, entre ellas la llamada “*chang shan*”, o *Dichroa febrifuga*, con propiedades antimaláricas, al igual que la muy apreciada *Artemisia annua*, conocida por los antiguos herboristas chinos con el nombre de “*qinghao*”. Sus virtudes ya habían sido descritas en una pieza de seda hallada en tumbas de la dinastía Mawangdui Han en el 168 aC. Más tarde, en el 304 dC., Ge Hong, pensador taoísta y alquimista, recomendó la utilización de esta planta para el tratamiento de las “fiebres intermitentes” en su tratado titulado *Zhou Hou Bei Ji Fang* (Manual para las Prescripciones y Emergencias).

En la Grecia clásica y en Roma se utilizó la pimienta como antídoto, a veces mezclada con raíz de verbena. También eran frecuentes los amuletos protectores, como el de un halcón bañándose, hormigas enlazadas con una cuerda roja y puestas sobre una sábana, o collares con los dientes largos de los perros.

---

<sup>3</sup> En genética, heterocigoto es un individuo diploide que para un gen dado, tiene en cada uno de los cromosomas homólogos un alelo parecido a otro, que posee dos formas diferentes de un gen en particular, cada uno heredado de cada progenitor. En cambio, el sujeto hemicigoto presenta sólo un miembro del par de cromosomas, o sólo un segmento del cromosoma, y el carácter genético transmitido por él se manifiesta siempre, aunque sea recesivo.

<sup>4</sup> La moxibustión es una terapia de la medicina oriental que utiliza la raíz prensada de la planta altamisa o artemisa, a la que se le da forma de cigarro puro denominado *moxa*. La planta es envejecida y molida hasta ser convertida en polvo; entonces es quemada junto a la piel del paciente, o usada indirectamente con agujas de acupuntura.

Plinio el Viejo recomendaba coger barro de la orilla del río antes del amanecer y que el recolector no fuera visto por nadie; este barro, untado a lo largo del brazo izquierdo del paciente, se consideró como el método más eficaz para combatir las fiebres. Sobre la fiebre cuartana, Plinio prescribía el ajo mezclado con vinagre o un amuleto que contuviera el diente más grande de un pez.

Dioscórides reconoció distintos tipos de fiebres y recomendó el tratamiento con las plantas llamadas cincoenramas (género *Potentilla*), de tres hojas para las fiebres tercianas, y de cuatro para las cuartanas. Su teriaca contenía alrededor de sesenta y un ingredientes y era muy apreciada para el tratamiento de las fiebres. Otras plantas que él recomendaba contra las fiebres palúdicas fueron *Piper nigrum*, *Commiphora abyssinica*, *Polygonum maritimum*, *Verbena officinales* o *Plantago sp.*

Galeno también trató las fiebres con amuletos, eméticos, diuréticos, sudoríficos, baños tibios, control de la dieta, y sobre todo sangrías. En el siglo VI, el médico bizantino Alejandro de Tralles creía en la efectividad de la hidroterapia y en la regulación de la dieta del paciente mediante melocotones, uva y sandía, que debían administrarse antes de producirse el paroxismo. Para curar las fiebres cuartanas aconsejó a los pacientes que llevaran encima pelos de barbilla de cabra, o que colgaran de sus cuellos un escarabajo vivo, metido en una bolsa roja, o un lagarto verde, siempre y cuando los afectados se hubieran recortado las uñas y las hubieran puesto igualmente en el interior de la bolsa.

Quinto Sereno Samónico prescribió para las fiebres cuartanas que se pusiera una copia del Canto IV de la *Ilíada* bajo la cabeza del paciente<sup>5</sup>, y esta fue una cura muy popular durante muchos años.

Entre los autores islámicos, Rhazes aconsejaba las bebidas frías que contuvieran pepino y alcanfor; Avicena, por su lado, prefería los purgantes fuertes y las bebidas refrescantes, y consideraba que era mejor el tratamiento con sandías y granadas antes que practicar sangrías.

El uso de arañas es uno de los tratamientos más curiosos contra la malaria. Fue mencionado como remedio preventivo y terapéutico por Paracelso, pero su origen se remonta al menos a Dioscórides y Alejandro de Tralles. Este último aconsejaba envolver en un trapo "*al pequeño animal que teje una tela para cazar moscas*", y entonces atar el trapo al brazo izquierdo, lo cual servía como remedio o como medida preventiva contra la fiebre intermitente.

Siglos más tarde y en el oeste de Inglaterra, las arañas eran colocadas dentro de una cajita, y a medida que estas iban muriendo, se reducía la virulencia de las fiebres. Entrado el siglo XVII, el cortesano y diplomático inglés Sir Kenelm Digby, conocido por sus conocimientos sobre filosofía natural, sugirió que la saliva de las arañas era capaz de contagiar el aire y podía infecta a una persona. Otros consideraban que las arañas eran más eficaces contra la malaria si se aplicaban sobre la piel como emplasto; y otros aconsejaban, directamente, que fueran engullidas. A veces se ingerían arañas vivas, acompañadas de una porción de mantequilla, o se sumergían en una cucharada de melaza.

---

<sup>5</sup> El Canto IV, que trata sobre la violación de los juramentos y revista de las tropas, se inicia cuando los Dioses se reúnen en una pequeña asamblea y toman "el dulce néctar en copas de oro" y deciden reanudar las hostilidades. Por una parte, Ares y Apolo ayudarían a los troyanos; y Atenea y Hera a los aqueos. Quizás fuera esta ayuda "celestial" la que pretendiera recibir Samónico colocándose el Canto IV sobre la cabeza.

En 1759 fue publicada la obra de Leandro de Vega, Maestro de Medicina práctica, Médico de Cámara del Rey y Proto-Médico General de su Real Armada, una de las primeras farmacopeas españolas<sup>6</sup>, en donde se reunían las fórmulas más utilizadas en la época y un catálogo de medicamentos útiles para los médicos y cirujanos de la Real Armada, incluyendo las definiciones y usos de los principales purgantes, caldos, emulsiones, píldoras, gargarismos, fomentos y cataplasmas, así como una noticia con las virtudes de cada uno de ellos. El tratamiento contra el paludismo estaba lógicamente incorporado, y en la receta de la llamada "*cataplasma febrífuga*", aplicada a los pulsos, se dice que "*cura todas las calenturas, especialmente intermitentes*"; y también se incluían las telas de arañas: "*De hojas frescas de llanten, Hortiga menor y Ruda, de cada una medio manojo; Estiercol de palomo, media onza; Sal prunela, 1 onza; Tela de araña, 2 onzas. Majalo todo hasta hacerlo pasta con vinagre fortísimo quanto baste Según Arte cataplasma*".

En la India, las telarañas eran aún más valoradas como cura para la malaria que las propias arañas. El médico británico Sir Thomas Watson (Presidente del Royal College of Physicians entre 1862-1866) las recomendaba en 1867, en Madrás; y en noviembre de 1886, la *Indian Medical Gazette* publicó el artículo escrito por el doctor J. Donaldson, también de Madrás, en el cual aseguraba que durante la estación de las fiebres de 1861, comprobó que si las telarañas se administraban por vía oral, se obtenía mejores resultados que con la quinina. Y añadía el ejemplo de un afectado, "*un caso muy claro y recurrente de fiebres cuartanas, que perduraban desde hacía semanas, y el organismo del afectados se resistía completamente a la acción febrífuga de la quinina. Y es en estos casos que se alargan, que han resistido las dosis repetidas de quinina, cuando los efectos de las telarañas son más beneficiosos*". En el sur de la India se aplicaba un remedio ciertamente sorprendente, como era abrazar durante la madrugada a la viuda de un brahmán que hubiera sido calvo, pues las fiebres se transmitían a la mujer. En el centro de la India, los hombres con fiebre intermitente trataban de deshacerse de ella pasando por unos muros muy estrechos, con la esperanza que la enfermedad quedara aprisionada entre las paredes.

Otros remedios registrados incluían el interior de los cascos de un caballo, el tabaco negro tomado con pan, azúcar y mantequilla; un puñado de hierba cana común (Hierba de Santiago, *Senecio jacobaea*) recogida por el marido de la paciente, la milenrama colocada en una bolsa pequeña y puesta en la boca del estómago; arenques en escabeche puestos sobre los pies; la toma de siete hojas de salvia durante siete mañanas, y muchos más. En 1741, en su libro *Primitive Physic or, an easy and natural method of curing most diseases*, el pastor anglicano John Wesley sugirió que para el tratamiento de fiebres intermitentes, que nunca había fallado, "*se debe comprar dos peniques de incienso, extenderlo sobre un pequeño lienzo, rallar nuez moscada sobre él, envolverlo todo y atarlo y colocar esta bolsa junto a la boca del estómago*".

Antiguamente, en Inglaterra se recomendaba a los pacientes palúdicos que trenzaran una serie de hilos de tres colores, y fueran a un huerto de manzanas, y ataran su mano izquierda con esta cuerda a un manzano. Luego, deslizando rápidamente la mano y dejando la cuerda en el árbol, debían correr hacia su casa sin mirar atrás, y la fiebre quedaba retenida en el manzano.

---

<sup>6</sup> *Pharmacopea de la Armada, o Real Catálogo de Medicamentos pertenecientes a las enfermedades médicas* (1759).

En Austria, Flandes y otros lugares, durante el verano, se construían piras frente a una cruz y se encendían: el que pasara tres veces a través del fuego no tendría fiebre durante un año entero. En Bohemia, los pacientes con fiebres eran lanzados de cabeza en una zona con arbustos. Si podían salir con suficiente rapidez, dejaban atrás su enfermedad, enredada en las ramas.

En resumen, puede decirse que el tratamiento a la malaria anterior al siglo XVII, además de la dependencia a las fuerzas sobrenaturales, consistía principalmente en la purga, el sangrado y la administración de diversas hierbas, complementadas con el descanso, los masajes, la hidroterapia y el control de la dieta y la residencia. También existen noticias que se usó mercurio y arsénico contra las fiebres intermitentes.

En noviembre de 2010, Michael Adams *et al.*, del Insitute of Pharmaceutical Biology, de la Universidad suiza de Basilea, publicaron el trabajo titulado *Malaria in the renaissance: Remedies from European herbals from the 16th and 17h century*<sup>7</sup>, en el cual se revisaban los herbarios de la Europa central de ocho de los más importantes botánicos de los siglos XVI y XVII<sup>8</sup>, en búsqueda de términos y documentación relativas a la malaria y recetas describiendo su tratamiento; y adicionalmente, se compararon estos remedios con los que aparecen en la obra *De Materia Medica* de Dioscórides.

En estos ocho herbarios fueron identificadas 314 plantas pertenecientes a 43 familias, que fueron usadas antiguamente para el tratamiento del paludismo<sup>9</sup>; 260 de ellas fueron descritas con propiedades contra las fiebres tercianas y cuartanas, y 52 que servían para "reducir las fiebres recurrentes". Matthiolus, el único de estos autores que trató en su herbario sobre plantas de origen del área mediterránea, reportó el uso de 97 especies con propiedades antipalúdicas.

De estas plantas europeas descritas en los herbarios, se ha demostrado que algunas, efectivamente, tienen propiedades antimaláricas, como es el caso de *Sambucus nigra*, *Viburnum opulus*, *Ferula assa-foetida*, *Peucedanum ostruthium*, *Asparagus sp.*, *Achillea millefolium*, *Cichorium intybus*, *Eupatorium cannabinum*, *Humulus lupulus*, *Hypericum androsaemum*, *Mentha pulegium*, *Phlomis fruticosa* o *Artemisia absinthium*.

En los últimos años se han estudiado un gran número de plantas para comprobar su actividad antiplasmódica, pero la gran mayoría de ellas provienen de las zonas tropicales y subtropicales de la Tierra, que es donde mayormente se produce en la actualidad esta enfermedad. Sin embargo, el trabajo de Michael Adams demuestra que en Europa también existen muy diversas plantas con estas propiedades y sería necesario estudiarlas en profundidad.

---

<sup>7</sup> *Journal of Ethnopharmacology*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056649>.

<sup>8</sup> Otto Brunfels (*Contrafayt Kreüterbuch, nach rechter vollkommener Art*, 1532-1537); Leonhart Fuchs (*De historia stirpium commentarii insignes*, 1542); Adam Lonicerus (*Kreuterbuch, neu züglicht, kumtliehe Conterfeytunge der Bäume*, 1557); Hieronymus Bock (*Kreüterbuch, darin unterscheid würckung und namen der kreüter so in deutschen landen wachsen*, 1577); Jakobus Theodorus Tabernaemontanus (*Neuw Kreuterbuch*, 1588-1591); Petrus Andreas Matthiolus (*Kräuterbuch des hochgelehrten und weitberühmten*, 1590); Theodor Zwinger (*Theatrum Botanicum Kräuterbuch*, 1696).

<sup>9</sup> De estas 314 plantas, 106 aparecían en el *De Materia Medica* de Dioscórides.

## La Quinina

La quina, o quinaquina, es la corteza o “casarilla” de los árboles del quino, pertenecientes al género *Cinchona*, de aspecto y cualidades distintas según la especie de que proceda. La quina contiene diversos alcaloides<sup>10</sup> naturales, alrededor de veinte, aunque los más abundantes e importantes son cuatro de ellos, todos útiles como antipalúdicos: quinina, quinidina, cinconina y cinconidina. Se trata de un medicamento febrífugo, tónico, antimalárico, analgésico, relajante muscular<sup>11</sup> y antiséptico, de sabor amargo<sup>12</sup>, tomado principalmente como tónica en forma de polvo, extracto, tintura, jarabe, vino, etc.

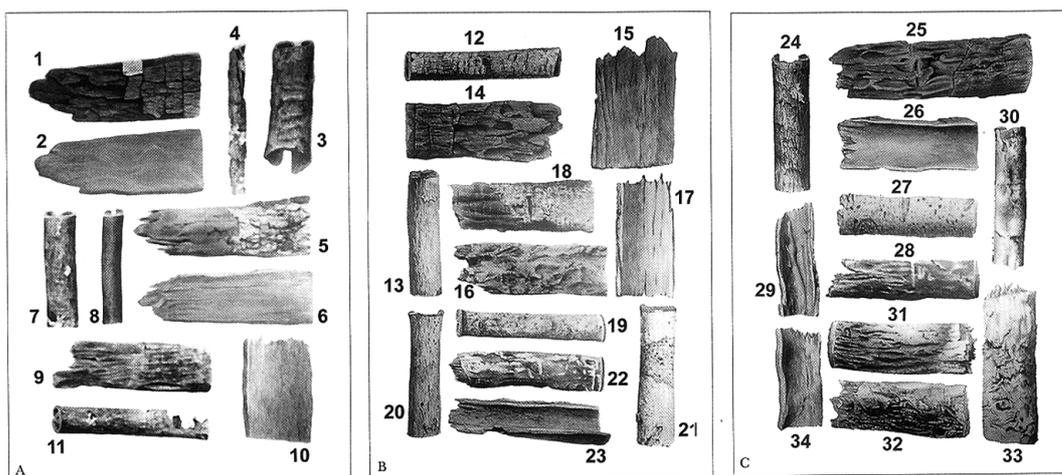


Imagen nº 3. Cortezas de *Cinchona*. Hugh A. Weddell, *Histoire naturelle des Quinquinas* (1849). 1-4: *C. calisaya*; 5-8: *C. scrobiculata*; 9-11: *C. amygdalifolia*; 12-18: *C. ovata*; 19-23: *C. pubescens*; 24-26: *C. boliviana*; 27-30: *C. cordifolia*; 31-34: *C. micrantha*.

Están descritas veintitrés especies distintas de quina, por eso dos son las más importantes desde el punto de vista farmacológico: *Cinchona calisaya*, la “quina amarilla”, originaria de Perú y Bolivia, y *Cinchona pubescens*, la “quina roja”, que se extiende desde Costa Rica hasta Bolivia, a lo largo de la cordillera andina. En cambio, *Cinchona officinalis*, la “quina gris” o “quina de Loja”, originaria de Ecuador y con el mayor rol histórico, está prácticamente desprovista de quinina y no tiene casi ningún papel farmacéutico.

La quinina fue el primer tratamiento efectivo contra la malaria causada por las cuatro especies del género *Plasmodium* que afecta a los humanos. Fue descubierta durante el primer tercio del siglo XVII y quedó como tratamiento antimalárico de elección hasta 1940, cuando fue reemplazada por otros tipos de drogas, sus derivados, como quinacrina, cloroquina o primaquina. Desde entonces han sido introducidos antipalúdicos muy efectivos, pero la quinina sigue usándose para tratar el paludismo en ciertas situaciones críticas, sobre todo en el caso que se produzca una quimioresistencia a otros antipalúdicos.

<sup>10</sup> Reciben el nombre de alcaloides aquellos metabolitos secundarios de las plantas sintetizadas, los que cumplen funciones no esenciales para ellas y que no intervienen en el metabolismo primario. Generalmente se consiguen a partir de aminoácidos.

<sup>11</sup> Se indica su uso en el caso de calambres musculares y también en artritis reumatoide.

<sup>12</sup> El gusto amargo de la quinina incitó a los coloniales británicos en la India a mezclarla con ginebra, dando origen así al “gin tonic”. Actualmente, este cocktail es muy diferente a la bebida de aquella época, pues la dosis de quinina empleada hoy es sólo una cuarta parte que entonces.

La quinina sólo es activa contra las formas eritrozoíticas del plasmodio; inhibe la proteasa que degrada los aminoácidos de la hemoglobina para formar la pared de los merozoitos e inhibe también la polimerización del hemo de la hemoglobina, impidiendo por tanto la reproducción de los plasmodios. Asimismo, también inhibe la vía de los esquizontes. Sin embargo, la quinina es tóxica para el sistema nervioso, por lo que se ha tratado de sintetizar análogos sin esta contraindicación, como veremos más adelante.

La ingestión de quinina en dosis excesivas puede provocar la enfermedad llamada cinchonismo. En casos leves provoca sudor, enrojecimiento de la piel, zumbido en los oídos, visión borrosa, problemas de audición, confusión, dolor de cabeza y abdomen, vértigo, mareos, disforia, náuseas, vómitos y diarrea. La toma de grandes dosis de quinina pueden provocar afecciones graves como hipoglucemia e hipotensión, y la llamada “fiebre de aguas negras”, caracterizada por hemólisis masiva, hemoglobinemia, hemoglobinuria e insuficiencia renal. La mayoría de los síntomas de cinchonismo, excepto los casos más graves, son reversibles y desaparecen una vez que la quinina deja de administrarse al paciente.

### El árbol de la quina

A mediados del siglo XVII, el médico genovés Sebastiano Bado, que nunca había viajado a América del Sur, fue el primer autor en emplear el término “quina”, que en aquel momento era llamado por los jesuitas “árbol de las calenturas”, “corteza de las calenturas”, o *corticus peruvianus*, la “corteza del Perú”. Bado justificó este término pretendiendo que “kinaquina”, en lengua quechua, vendría a significar “corteza de corteza” o “corteza sagrada”, y designaba al árbol que daba la preciada corteza del Perú. Sin embargo, esta información resultó ser errónea, pues el vocablo se refería a otro árbol, *Myroxylon peruiferum*, el bálsamo del Perú o “quina colorada”, llamado en italiano “*corteccia di china*”<sup>13</sup>.

Por otro lado, el destacado médico y botánico español Nicolás Monardes había incluido en su obra un capítulo sobre “*las propiedades antitérmicas y de otra naturaleza*” de la llamada “raíz de china” (*radice di china* en italiano), una planta mexicana muy utilizada durante los siglos XVI-XVIII como tónico general y para tratar muy diversas afecciones, la *Smilax officinalis*, conocida vulgarmente como zarzaparrilla.

Esta similitud en los nombres confundió a los investigadores durante siglos. En realidad, la quina, o quino del Perú<sup>14</sup>, es un árbol, o más propiamente, unos árboles, o grandes arbustos, del orden de las Gentianales y género *Cinchona* que pueden alcanzar entre 5-18 metros de altura. Crecen en los llamados bosques nublados andinos, ecosistemas localizados entre 1.000-1.700 metros de altitud, y que reciben el nombre por estar casi siempre cubiertos de nubes, en zonas montañosas entre los 1.500-3.500 metros de altitud, aunque algunas especies también pueden alcanzar los bosques subtropicales a 600 metros de altitud, desde Bolivia central hasta el norte de Colombia y Venezuela. Tienen las hojas opuestas, lanceoladas o redondeadas, perennes, de 1-4 decímetros de longitud. Las flores, de color blanco, rosa o rojo, se producen en panículas (inflorescencia compuesta de racimos) terminales. El fruto es simplemente una cápsula que contiene numerosas semillas.

<sup>13</sup> En italiano, “china” se pronuncia “quina”.

<sup>14</sup> El árbol de la quina forma parte del escudo del Perú, queriendo representar las riquezas vegetales de este país.

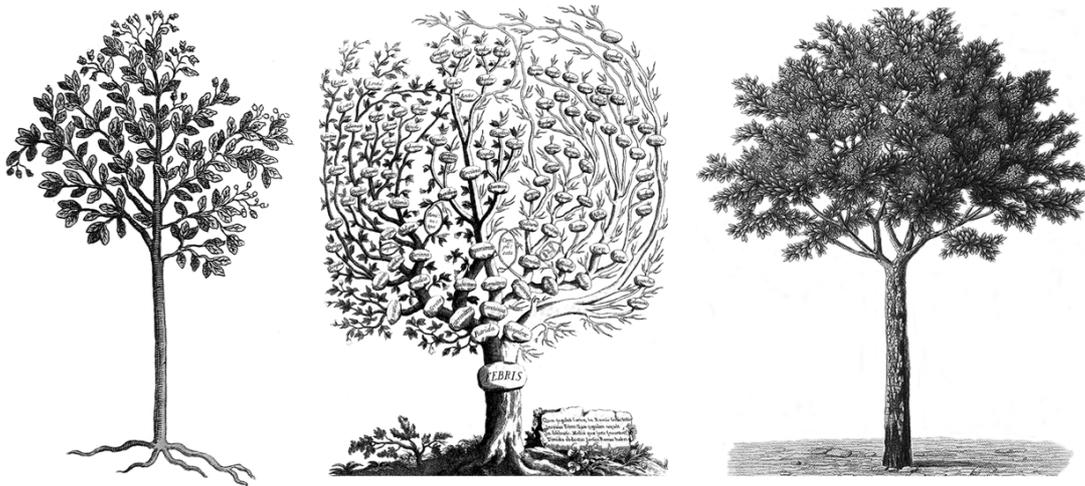


Imagen nº 4. Diversas representaciones del árbol de la quina. Izquierda: Nicolas de Blegny. *Le remède anglois pour la guérison des fièvres* (1683); Centro: Francesco Torti. *Therapeutice specialis* (1712); Derecha: Dibujo actual de una especie de *Cinchona* sin determinar.

Sebastiano Bado escribió también que “*en el distrito de Loja, en la diócesis de Quito, crece una cierta especie de árboles que tienen una corteza parecida a la canela, un poco rugosa y muy amarga; la cual, reducida a polvo, es administrada a los que tienen las fiebres, y únicamente con este remedio el mal desaparece*”. Sin embargo, y a pesar de los éxitos de la corteza de la quina en la lucha contra el paludismo, el árbol, o árboles de la quina, seguían siendo desconocidos por los botánicos europeos y se confundían con otras especies.

En 1735, la Académie Royale des Sciences de París organizó una expedición para medir la longitud de un grado de meridiano terrestre en las proximidades del ecuador<sup>15</sup>. Este grupo estaba formado por varios astrónomos y matemáticos, como Charles-Marie de la Condamine, geógrafo y naturalista, y por Joseph de Jussieu, médico y botánico que permaneció en América del Sur durante treinta y seis años explorando la fauna y la flora de diversas partes del continente. La expedición se instaló en Quito, capital de la Real Audiencia, e iniciaron sus trabajos en colaboración con ilustrados locales.

Joseph de Jussieu descubrió los árboles de la quina en la provincia de Loja (Ecuador) y realizó una descripción precisa. Desgraciadamente, una buena parte de sus trabajos se perdieron, debido a diversos robos y naufragios, y sólo se han podido conservar algunos fragmentos. Sus descripciones y colecciones sobre las especies de quina también se echaron a perder, aunque pudo salvarse un estudio sobre las quininas de la región de Loja, que envió a La Condamine, aún en América; y él mandó a Francia estas notas, revisadas y corregidas de su propia mano<sup>16</sup>.

<sup>15</sup> El objetivo de la expedición era comparar esta medida con una equivalente, llevada a cabo por otra expedición enviada a Laponia, y así determinar si la Tierra estaba aplanada por los polos o por el ecuador.

<sup>16</sup> También es posible consultar una pequeña memoria de Jussieu, 18 folios a una sola cara, titulada *Description de l'arbre de la quinquina*, escrita en 1737, que acabó siendo inédita en su momento, quizás porque el autor consideró suficiente la comunicación enviada por La Condamine, pues en realidad se reporta prácticamente la misma información. Esta memoria de Jussieu fue publicada en 1936 por la Société du Traitement des Quinquinas con motivo del centenario de la fundación de la "Marque des 3 cachets", una famosa fábrica francesa que producía quinina a gran escala.

El estudio sobre la quina, sus virtudes y la mejor manera de extraer el jugo que proporciona el famoso medicamento, fue presentado en la Académie Royale con el título *Sur l'arbre de la quinquina*, publicada en 1737 y firmada por los dos naturalistas, de Jussieu y La Condamine. En la comunicación se indicaba que “*los indígenas la llamaban “yarachucchu carachucchu”. “Yara” significa árbol; “cara” la corteza, y “chucchu” los escalofríos de la fiebre; es decir, el árbol de la fiebre intermitente. Y también la llamaban “ayac cara”, que significa corteza amarga*”.

Posteriormente se describía el árbol de la quina y sus cortezas: “*la quina es un árbol de gran altura que domina a sus vecinos. Su tronco es derecho y desnudo, y su diámetro supera a veces las 9 o 10 pulgadas (23-25 cm). Se desarrollarían mejor si, desde su primera infancia, no se les privara de su corteza, pero los habitantes del país, empujados por el deseo de las ganancias, no lo dejan envejecer y los destruyen prematura y cruelmente; como consecuencia, no se encuentra casi ningún árbol de un grosor superior al del brazo de un hombre ni que alcance una altura de quince pies (4,5 metros). Si se encuentra alguno, por casualidad, que sobrepase estas dimensiones, es que el árbol ha sido ignorado o descuidado. El tronco está coronado de ramas y ramillas revestidas de un bonito verdor, y recubierto de una corteza gris, de las que existen diferentes especies.*

*La mejor quina, al menos la más celebrada, se recoge en la montaña de Cajanuma, situada a unas dos leguas y media al sur de Loxa, y es de allí de donde procede la primera corteza que fue enviada a Europa. Se distinguen comúnmente tres especies de quina: la blanca, la amarilla y la roja, aunque algunos opinan que son cuatro*<sup>17</sup>. *En Loxa me dijeron que estas tres especies sólo se diferenciaban por sus virtudes, pues la blanca prácticamente no tiene ninguna y la roja prevalece sobre la amarilla.*

*Para recolectar la corteza se sirven de un cuchillo ordinario con doble filo; el operario recoge la corteza a la mayor altura donde puede acceder, y cortando desde arriba, conduce el cuchillo tan abajo como puede. Una vez la corteza ha sido extraída, se expone al sol durante varios días para que se seque, y no debe envolverse hasta que haya perdido toda su humedad”.*

Pero la distinción entre los diversos árboles de la quina era muy difícil, y De la Condamine aseguraba que “*la quina amarilla y la roja no tienen ninguna diferencia remarcable ni en la flor, ni en la hoja, ni en el fruto, ni incluso en su corteza exterior*”.

En esta comunicación también se informaba dolorosamente sobre la falta de escrúpulos de muchos comerciantes, que falsificaban las cortezas de quina para obtener grandes beneficios: “*la codicia acecha en todos lados. Los comerciantes que buscan la quina ávidamente a causa de su utilidad, su renombre y su beneficio, disfrutan de todos los honores y los exhiben allá donde vayan; estos comerciantes que, a causa de la fama de las quininas, las venden y las compran fácilmente, a menudo las falsifican de diferentes maneras por avaricia, de manera que no se pueden comprarlas más que con reserva y no sin antes haber adquirido una larga experiencia en el conocimiento de sus propiedades. El destino de la corteza de quina ha sido el mismo que el de todas las demás mercancías valiosas.*

---

<sup>17</sup> En realidad fueron descritas siete especies de quina en esta comunicación, aunque sólo tres mostraron su eficacia contra las “fiebres intermitentes”.

Como ha sido apetecida con gran avidez por los países de Europa, los fraudes se produjeron muy pronto en su comercio. Al principio, cuando era abundante, se recolectó toda la corteza roja. Muy pronto, cuando esta se hizo rara, se cortaron otras especies de quina, la corteza amarilla y la corteza rugosa; pero la virtud médica de estas quininas es inferior. Después, no se despreció la corteza blanca... y de esta manera, por toda Europa se encontraba una quina que era cada vez de peor calidad.

Según su procedencia, unos enviaban cortezas mejores, pues provenían de lugares ricos en quina, y otros de calidad inferior. Pero mientras se entregaran las cantidades exigidas de corteza, poco importaba la región de donde provinieran.

No les importaba en absoluto recoger quina de donde fuera y falsificarla con una mezcla de cortezas ineficaces, y así aumentar las ganancias con la cantidad. Se contaba que algunos habían falsificado la quina con corteza de un árbol muy abundante en esta región, llamado "catharadites".

En los puertos donde hay un experto debería ponerse cierto freno a la falsificación, pues este examinaría atentamente los cargamentos de corteza, incluso los de mejor calidad... pero este remedio, que sería excelente, puede no serlo por la avaricia, pues los jueces también se corrompen: todo es posible ante el dinero".

Este trabajo significó la primera descripción científica del árbol de la quina, y fue la utilizada por Carl Linné para otorgarle el nombre oficial, *Cinchona officinalis*, que apareció en 1742 en su obra *Genera Plantarum*. Linné creyó la historia de la Condesa de Chinchón (ver más adelante), y puso el nombre del género en su honor, aunque incorrectamente, pues obvió la primera letra "h", y debería haberse determinado como "Chinchona"; es posible que la eliminación de esta letra fuera debida a una confusión con la ortografía castellana, latina e italiana.



Imagen nº 5. Lámina mostrando las hojas, flores y frutos del árbol de la quina en la obra de Charles Marie de la Condamine, la cual sirvió para que Linné pudiera determinar la especie, *Cinchona officinalis*, cuya descripción fue la siguiente:

*“Cinchona. Folia opposita, petiolata, integerrima, subsus tomentosa. Flores paniculati, pedicellati. Cal. monophyllus, minimus, campanulatus, obsolete 5-dentatus.*

*Cor. Infundibuliformis, extus tomentosa: Tubos cylindricus, calyce multoties longior. Limbos subo brevior, 5-partitus: laciniis ovato-oblongis, patentibus, apice intus marginecque lanatus. Filamenta 5, setacea, e medio sub.*

*Antherae oblongae, supra basin exteriorem affixae in fauce corollae. Capsula bipartibilis, dehiscens in duas partes dissepimento parallelo, latere interiore dehiscentes”.*

Los españoles también llevaron a cabo estudios botánicos en el Perú y en la Nueva Granada (actuales Colombia y Venezuela), como es el caso de la Expedición al Virreinato de Perú (1777-1788), organizada por el rey Carlos III con el fin de estudiar los productos naturales de la América meridional<sup>18</sup>. Como director de la expedición, el primer botánico, fue nombrado Hipólito Ruiz López, que aún no había terminado los estudios de farmacia. Fruto de sus trabajos en este viaje científico, apareció en 1792 un opúsculo titulado *Quinología o tratado del árbol de la quina*, en el que ya se distinguían siete especies de quina.

Hipólito Ruiz fue acompañado durante esta expedición por el también botánico y farmacéutico José Antonio Pavón y Jiménez, y juntos publicaron la gran obra destinada a exponer en detalle los hallazgos americanos, la *Flora peruviana et chilensis*. En 1794 apareció el *Prodomus* de la obra, y entre 1798-1802 fueron publicado los tres primeros tomos; pero los dos últimos, que debían completar la magna obra, quedaron inéditos, debido principalmente a las dificultades económicas derivadas de la posguerra napoleónica.

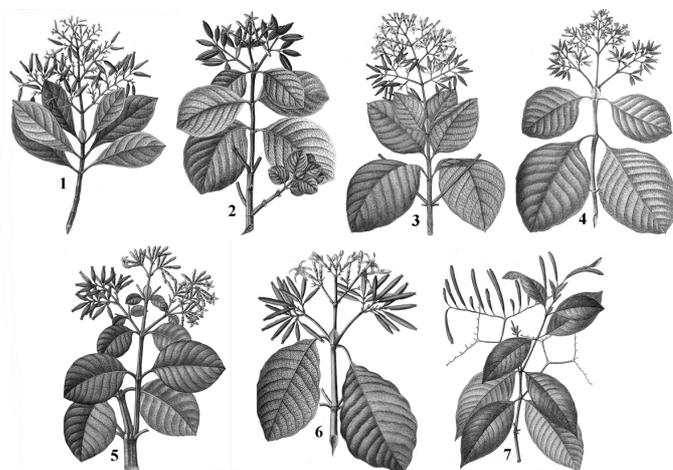


Imagen nº 6. Las siete especies de *Cinchona* aparecidas en la obra de Hipólito Ruiz y José Pavón, *Flora Peruviana et Chilensis*: 1. *Cinchona nitida*; 2. *C. hirsuta*; 3. *C. purpurea*; 4. *C. miorantha*; 5. *C. ovata*; 6. *C. magnifolia*; 7. *C. dichotoma*.

Poco después, el sacerdote y famoso botánico español José Celestino Mutis fue el encargado de dirigir la Real Expedición Botánica del Virreinato del Nuevo Reino de Granada (1783-1816), y junto a su equipo acumuló centenares de ilustraciones y descripciones botánicas<sup>19</sup>.

En 1828 apareció en Madrid una obra póstuma de Mutis (murió en 1808) escrita en 1793 y dedicada a esta materia, en la que había invertido veinticinco años de estudios: *El arcano de la quina: Discurso que contiene parte médica de las cuatro especies de quinas oficiales, sus virtudes eminentes y su legítima preparación*. Estas cuatro especies eran las llamadas “anaranjada, roja, amarilla y blanca”, las cuales distinguió unas de otras según las reglas botánicas y su aplicación médica.

<sup>18</sup> Esta expedición es considerada como una de las más importantes del siglo XVIII desde el punto de vista científico. Las colecciones están formadas por cerca de 3.000 ejemplares de especies vegetales y unos 2.500 dibujos botánicos a tamaño natural, y se realizaron numerosos envíos de semillas y plantas vivas. Estas colecciones llegaron ordenadas a Cádiz en 1788 y fueron depositadas en el Jardín Botánico de Madrid y en el Gabinete de Historia Natural, todo lo cual significó la determinación de unos 150 géneros y más de 500 especies nuevas para la ciencia.

<sup>19</sup> Fueron compiladas 5.393 láminas de gran calidad, compuestas por 2.945 estampas en color y 2.448 dibujadas a pluma, que representaban 2.696 especies y 26 variedades, aunque muchas de ellas no tenían la descripción correspondiente ni existía clave para la iconografía ni correspondencia entre las láminas y el herbario. La *Flora de Bogotá* no se publicó en vida de Mutis, pues él estuvo disperso en infinidad de ocupaciones y también aventuras comerciales, muchas de ellas fallidas.

Las monografías sobre la quina siguieron publicándose en los años siguientes, aunque sin conseguir ningún consenso sobre nomenclatura. Merecen destacarse las de Aylmer Bourke Lambert, botánico inglés y vicepresidente de la Linnean Society<sup>20</sup>, Augustin Pyrame de Candolle, médico y botánico suizo<sup>21</sup>, Hugh Algernon Weddell, botánico y explorador inglés<sup>22</sup>, y Carl Ernst Otto Kuntze, botánico y viajero alemán<sup>23</sup>.

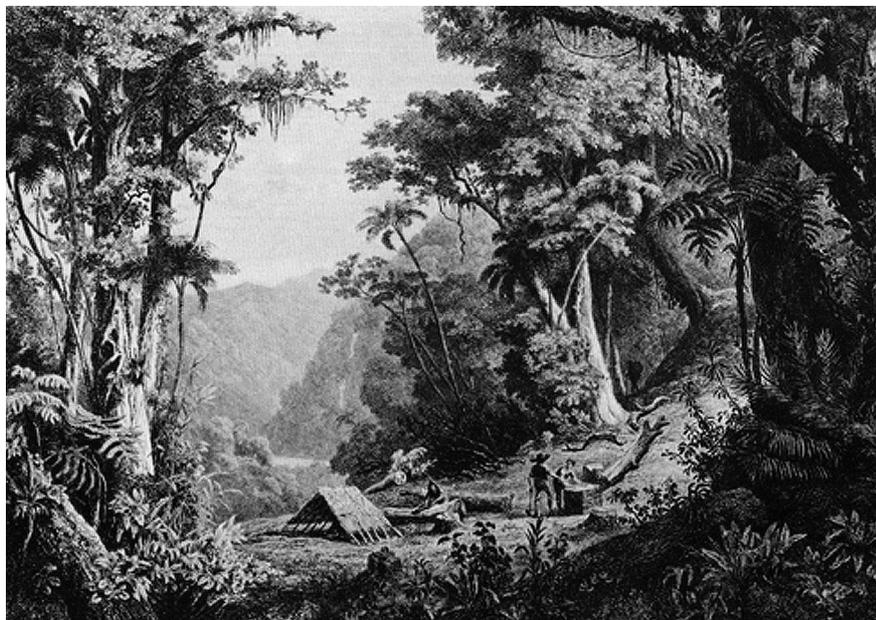


Imagen n° 7. Frontispicio de la obra de Hugh Algernon Weddell, *Histoire Naturelle des quinquinas*), en la que se muestran los trabajos de recolección de este producto.

En 1878, los autores Daniel Hanbury y Friedrich A. Flückiger, en su obra *Histoire des drogues d'origine végétale*, describieron las pobres condiciones de estos recolectores: “En las selvas de la América del Sur, los trabajos de la recogida de las cortezas de quina son muy penosas y llevadas a cabo solamente por indios apenas civilizados y por hombres de sangre mestiza, a sueldo de especuladores o de compañías establecidas en las ciudades. Los hombres encargados para este trabajo, propiamente los recolectores, son llamados “Cascarillo” o “Cascadores”, que proviene de la palabra española “Cascar”, que significa corteza. Un capataz, encargado de los trabajadores, dirige las operaciones de diversos grupos en la selva, y en cabañas de construcción muy elemental se almacena el producto recolectado y las provisiones para abastecerse”.

---

<sup>20</sup> *An illustration of the genus Cinchona* (1821).

<sup>21</sup> *Notice sur les différents genres et espèces dont les écorces ont été confondues sous le nom de quinquina* (1829).

<sup>22</sup> Weddell estudió en el Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, y durante cinco años, entre 1843-1848, estudió las quininas de América del sur. Formó parte de la expedición científica dirigida por François de Laporte, comte de Castelnau, que exploró América del Sur de Perú a Brasil, siguiendo el río Amazonas y el río de la Plata. De regreso a Francia, publicó *Histoire Naturelle des quinquinas, ou monographie du genre Cinchona* (1849). En esta obra trató de ordenar la clasificación legada por los españoles y distinguió 19 especies distintas, entre ellas *Cinchona calisaya*, la más rica en quinina.

<sup>23</sup> *Monographie der Gattung Cinchona L.* (1878).

Fue necesario esperar hasta la década de 1940, cuando un equipo de investigadores estadounidenses recolectó una importante cantidad de especies en Colombia y Ecuador, cuando fue posible la revisión de todo el género.

La clasificación vigente se basa en los estudios efectuados por el botánico sueco Lennart Andersson en 1998<sup>24</sup>, cuatro siglos después de las primeras observaciones de los jesuitas. Se trata de una revisión taxonómica del género *Cinchona*, consideradas las verdaderas quinas. Tras estudiar herbarios antiguos y recientes, concluyó que en la literatura científica hay trescientos treinta nombres específicos de *Cinchona*, pero sólo aceptó veintitrés como especies diferentes, agrupadas en tres grupos.

Actualmente, la especie *Cinchona officinalis* está integrada en el grupo de *C. calisaya*, con caracteres distintivos bastante discretos como para ser reconocidos en la descripción de La Condamine. Como añadía Andersson, “*la ironía quiere que el presente tratamiento del nombre de C. officinalis restringe su uso a una forma sin ninguna importancia médica, pues no lleva más que unos rastros de quinina*”.

Para mantener el monopolio sobre la corteza de la quina debido a su importancia económica, Perú y otros países vecinos prohibieron la exportación de sus semillas y árboles jóvenes a partir de principios del siglo XIX. Además, pronto fueron desapareciendo todos los árboles de quina que eran fácilmente accesibles, y sólo los indígenas podían encontrar la corteza.

En 1847, Hugh Algernon Weddell y el naturalista francés Auguste Delondre<sup>25</sup>, mientras exploraban la jungla sudamericana, encontraron algunos árboles de la especie *C. calisaya*, cuya corteza es la más rica en quinina. Regresaron a Francia con semillas y las plantaron en invernaderos de París y Londres. Dieron algunos ejemplares a los holandeses, que los enviaron a Java, donde se adaptaron perfectamente y pudieron reproducirse con facilidad. A partir de aquel momento, la producción mundial de quinina fue controlada por los holandeses hasta la Segunda Guerra Mundial<sup>26</sup>.

Poco más tarde, entre 1865-1866, el explorador y botánico inglés Clements Robert Markham fue acreditado como el introductor del árbol de la quina en la India y otras colonias británicas, sobre todo Ceilán; y con estas plantaciones se obtuvo el primer tratamiento efectivo contra la malaria producido dentro de los límites del Imperio Británico, desarrollándose una gran agroindustria que suministró materia prima a las empresas farmacéutica a nivel internacional.

---

<sup>24</sup> *A revision of the genus Cinchona (Rubiaceae-Cinchonae)*. Memories of the New York Botanical Garden (1998).

<sup>25</sup> Delondre realizó un viaje por Sudamérica entre 1846-1848. A su regreso, y junto al farmacéutico Apollinaire Bouchardat, escribieron la obra *Quinologie des Quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité* (1854).

<sup>26</sup> En la década de 1930, las plantaciones de quina en Java producían casi 10.000 toneladas de corteza de quina, el 97% de la producción mundial.

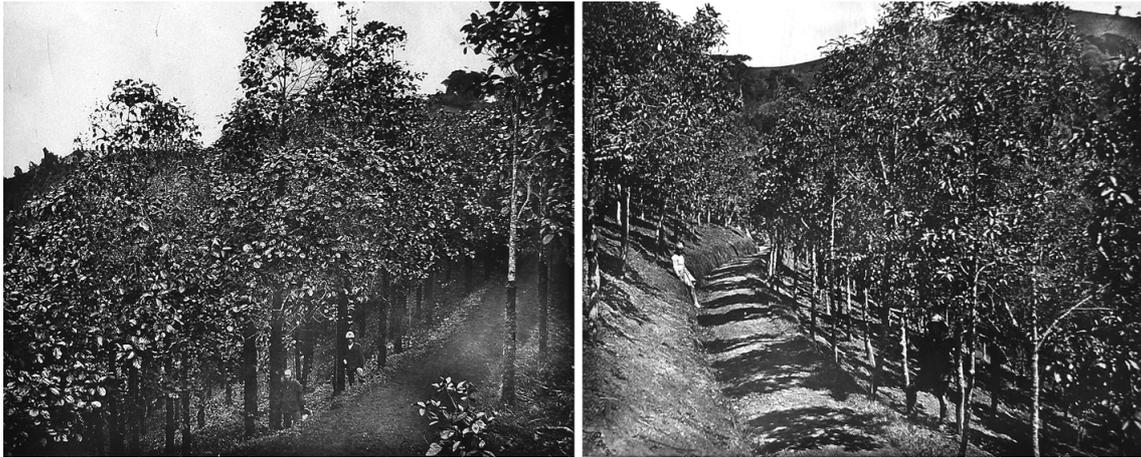


Imagen nº 8. Explotaciones de *Cinchona* en las posesiones británicas del sudeste de la India, en las montañas de Nilgiris, con una elevación de 2.000-2.600 metros de altura, que comprende los estados de Tamil Nadu, Karnataka y Kerala.

Izquierda: *Cinchona succiruba* plantada en 1862. Vista de la vía principal de la primera plantación Demison en Neddivuttum. Derecha: *Cinchona officinalis* plantada en 1863. Vista de la vía principal de la plantación Doddabetta en Ootacamund.

La quinina también jugó un papel muy significativo en la colonización de África por parte europea, y con frecuencia se ha asegurado que gracias a ella, el continente africano dejó de ser conocido como “la tumba de los blancos”. Y efectivamente, fue la eficacia de la quinina la que permitió a los colonos europeos poder asentarse y comerciar en la Costa de Oro, Nigeria y otras partes de África. Actualmente sigue produciéndose esta corteza en la República Democrática del Congo.

Durante la Segunda Guerra Mundial, las potencias aliadas vieron reducidas su provisión de quinina cuando los alemanes invadieron los Países Bajos y los japoneses controlaron Indonesia. Para contrarrestar esta pérdida, los Estados Unidos obtuvieron cuatro millones de semillas de quina de Filipinas y las plantaron en Costa Rica y Puerto Rico. No obstante, estos suministros llegaron demasiado tarde y decenas de miles de soldados estadounidenses murieron en África y el Pacífico Sur por falta de quinina<sup>27</sup>. Por el bando japonés, a pesar de controlar la oferta, no hicieron un uso eficaz del remedio y miles de soldados japoneses también murieron de malaria en el sudoeste del Pacífico (ver Apéndice. Grandes epidemias de la historia).

Las especies llevadas a las colonias inglesas, holandesas y norteamericanas fueron *C. calisaya*, la quinina amarilla, y *C. pubescens*, la quinina roja. El resto de especies, por su bajo contenido en quinina, no fueron transportadas ni plantadas<sup>28</sup>.

<sup>27</sup> La necesidad imperiosa de los norteamericanos por encontrar una alternativa a la quinina condujo al descubrimiento de la atebrina, una droga sintética eficaz para eliminar los síntomas clínicos inmediatos del paludismo, pero no las recaídas, y esto resultó decisivo para el resultado de la campaña militar del Pacífico. De todas maneras, cabe recordar que en los hospitales fueron ingresados más de medio millón de soldados norteamericanos afectados de malaria, que fue especialmente grave entre 1942-1945.

<sup>28</sup> En la India, Java y Jamaica también fue plantada *C. officinalis*, pero únicamente a título experimental, pues como se ha comentado anteriormente, este especie sólo contiene rastros de quinina.

### El descubrimiento de las propiedades de la quina

El hallazgo, difusión y llegada a Europa de esta “milagrosa” sustancia es uno de los episodios más oscuros y confusos de la historia de la medicina. Dice la tradición que para calmar los ardores de sed que le producían las fiebres, un indio bebió del agua de un remanso, en cuyas orillas crecían algunos árboles de quina<sup>29</sup>. Curado de su mal, dio a beber a otros enfermos de la misma agua en que se depositaban “cortezas de cascarilla”, que en lengua nativa se denominaba “*cara Chuccho*”, obtenidas del “*yura chuccho*” o “árbol para los fríos”.

A principios del siglo XVII, los jesuitas habían iniciado su penetración en la provincia de Loja, fundando en 1619 la población de San Francisco de Borja. Allí, un jesuita llamado Juan López, habría sido tratado de fiebres tercianas por un indio, cacique de Malacatos<sup>30</sup>, al que se había bautizado como Pedro Leyva (se desconoce su nombre indígena), y fue curado de su afección. Poco tiempo después, alrededor de 1630, López de Cañizares, Corregidor de Loja, también enfermó de paludismo, y fue sometido a los habituales tratamientos de la época: sangrías repetidas, purgamientos y sinapismos (cataplasmas a base de polvo de mostaza). Como era de esperar, su estado clínico no mejoró; entonces, el jesuita Juan López le informó que él había experimentado una gran mejoría tras haber sido tratado por Leyva con unos polvos preparados de una planta que le era conocida. Finalmente, López de Cañizares tomó el agua de quina y curó. Y se dice que al año siguiente, en 1631, el padre Juan López se encontraba en Lima informando sobre el secreto de la quina.

En este momento, aproximadamente, habría ocurrido la supuesta y conocida historia de la Condesa de Chinchón, reportada por primera vez en 1663 a través de la obra de Sebastiano Bado<sup>31</sup>, un médico de origen genovés que declaró haber recibido noticias por carta de un comerciante también genovés, Antonio Bollo, que había traficando en Perú. En ella le comentaba que “*enfermó, pues, en la ciudad de Lima, que es la capital del Reino del Perú, la esposa del Virrey, que en aquella época lo era el Conde de Chinchón. Su enfermedad era fiebre terciana, la cual es en aquella región no solo frecuente, sino grave y llena de peligros. El rumor de su enfermedad fue conocido por la gente de la ciudad, se comunicó a los lugares vecinos, y llegó hasta Loxa. Creo que han transcurrido desde entonces hasta ahora de treinta a cuarenta años*<sup>32</sup>. *Era prefecto de aquel lugar un español*<sup>33</sup>, *quien informado de la enfermedad de la Condesa, pensó informar por carta al Virrey su marido, lo cual hizo, de que poseía un remedio secreto que recomendaba sin dudar, que si el Virrey quisiese, curaría a su esposa librándola de todas las fiebres.*

---

<sup>29</sup> “Un indio, que estaba medio muerto a causa de la fiebre, se dejó caer cerca de un charco en el que yacía un tronco de árbol. Torturado por la sed, se arrastró hasta llegar al agua, de la cual bebió, y cuyo sabor era el sabor amargo de la corteza del árbol. En esta agua amarga había algo que le hizo disminuir la fiebre, hasta que finalmente se curó del todo. A partir de entonces los indios usaron la corteza de este árbol como remedio para las fiebres”.

<sup>30</sup> La población de Malacatos, situada en el valle del sur ecuatoriano del mismo nombre, se encuentra a 35 kilómetros de Loja, la capital provincial, a una altitud de entre 1.600-1.900 metros.

<sup>31</sup> *Anastasis corticis Peruviae sev Chinae Chinae defensio* (Genuae, 1663).

<sup>32</sup> En algunas crónicas se indica que la enfermedad de la Condesa tuvo lugar en el mes de junio de 1631.

<sup>33</sup> El Corregidor de Loja, López de Cañizares.

*Informó de este mensaje el virrey a su esposa, que al punto accedió, y sin demora ordenó la venida del hombre de quien esperaba ayuda, y venir a Lima sin pérdida de tiempo, lo cual hizo; admitido ante él, confirmó verbalmente lo que había dicho por carta rogando a la Virreina que tuviera buen ánimo y confianza, por estar cierto de que ella se curaría si se seguían sus consejos. Lo cual oído, decidieron tomar el Remedio y una vez tomado, y como hecho milagroso, se curó con asombro de todos”.*

Sin embargo, esta historia contiene algunas incongruencias: está documentado que el virrey, Luis Jerónimo Fernández de Cabrera y Bobadilla, cuarto Conde de Chinchón, ocupó su cargo en Perú entre 1629-1639, hasta que fue sustituido por el nuevo virrey, Pedro de Toledo y Leyva. Sebastiano Bado aseguraba en su escrito de 1663, que la supuesta cura de la Condesa, doña Francisca Enríquez de Ribera, tuvo lugar unos 30-40 años atrás; es decir, entre 1623-1633, y por lo tanto, el tratamiento sólo podría haberse producido entre 1629-1633

Un testimonio de la época, el sacerdote Juan Antonio de Suardo, fue el autor de los *Diarios de Lima*, encargados por el propio virrey y escritos entre 1629-1634 (fueron descubiertos en el Archivo de Indias en 1933). En esta relación no existe ninguna mención a las supuestas fiebres de la Condesa de Chinchón; en cambio, el diario permite suponer que, salvo pequeñas afecciones, su salud era óptima. Por el contrario, aparecen muchas referencias de que el Conde y su hijo sí padecieron fiebres tercianas, indicando la fecha y las curas a las que se sometieron, básicamente sangrías y purgas. Habría sido muy raro, por tanto, que el virrey y su hijo no hubieran recibido la medicina “milagrosa” que habría curado a la Condesa.

La leyenda se mantuvo vigente durante siglos, y es posible leerla, con errores y alguna variación, en el prólogo que escribió Manuel Hernández de Gregorio, boticario de la Corte, para la edición póstuma del libro *El arcano de la Quina* (1828), de José Celestino Mutis: “*Un corregidor de Loxa, después de haberla recibido de manos de un indio, y experimentado él mismo sus felices efectos en 1636, se la regaló en 1638 al virrey del nuevo reino de Granada, Don Luis Jerónimo Fernández de Cabrera, conde de Chinchón, de donde tomó el nombre de Chinchona, y la condesa, su esposa, después de haberla hecho ensayar con felices resultados en el Hospital de Lima, fue la primera europea que experimentó sus maravillosos efectos”.*

Las distintas crónicas ampliaron estos datos, aumentando los errores y contradicciones. En alguna de ellas se aseguraba que la Condesa sufría “*fiebres tercianas*”, y que el médico del virrey, Juan de la Vega, de origen catalán, consultó todos los herbolarios hasta dar con el padre Juan López en el colegio jesuita de San Pablo de Lima, “*quién hacía curaciones milagrosas*”, y fue el encargado de suministrar a la Condesa la corteza de quina, conociéndose desde entonces como *pulvis comitissae*, los “*polvos de la Condesa*”. Y sería precisamente este médico del virrey quien habría traído la quina a España cuando, acompañando a la Condesa de Chinchón llegó al puerto de Sevilla: “*...antes de promediar el siglo XVII los médicos españoles se hicieron eco de las virtudes curativas de la corteza de la quina, y entre ellos se anticipó Juan de la Vega, que la empleó en Sevilla*”. Sebastiano Bado añadía en su obra que el retorno del virrey a España ocurrió en 1633, año desde el cual “*había en la residencia de los Chinchón una provisión de corteza traída del Perú*”.

En realidad, la Condesa de Chinchón murió en Cartagena de Indias (actual Colombia), presumiblemente el 14 de enero de 1641, en una escala del viaje que los debía retornar a España. El virrey llegó a Castilla unos meses más tarde. El papel de Juan de la Vega es también muy dudoso, como veremos más adelante.

Los efectos de la quina en las “calenturas” fueron publicados por vez primera en la obra del monje agustino fray Antonio de la Calancha<sup>34</sup>, en la cual aparecían también otras hierbas y árboles medicinales del Perú: “*dase un arbol que llaman de calenturas en tierra de Loja, con cuyas cortezas, de color de canela, echas polvos y dadas en bebida al peso de dos reales, quitan las calenturas i tercianas; an echo en Lima efectos milagrosos*”. Se cree que la referencia sobre la quina podría haberla escrito alrededor de 1630, precisamente el mismo año en que, según los *Diarios de Lima* de Suardo, el Conde de Chinchón habría empezado a enfermar de calenturas.

La siguiente mención a la quina, más tardía<sup>35</sup>, es obra de Bernabé Cobo, un sacerdote jesuita que había viajado extensamente por el virreinato peruano. Fue escrita en 1653 pero publicada mucho más tarde<sup>36</sup>: “*en los términos de la ciudad de Loja, diócesis de Quito, nace cierta casta de árboles grandes, que tienen la corteza como de canela, un poco más gruesa, y muy amarga; la cual, molida en polvos, se da á los que tienen calenturas y con sólo este remedio se quitan. Hanse de tomar estos polvos en cantidad del peso de dos reales en vino ó en cualquiera otro licor poco antes que dé el frío. Son ya tan conocidos y estimados estos polvos, no solo en todas las Indias, sino en Europa, que con instancia los envían a pedir a Roma*<sup>37</sup>”.

Posteriormente, otro médico español, Gaspar Caldera de Heredia, establecido en Sevilla desde 1638, también trató sobre la quina<sup>38</sup>, y se comprende bien su interés por las medicinas americanas, pues ejercía en la ciudad que servía de puerta de llegada de estos productos. Además, su padre había vivido en México y tres de sus hijos marcharon a Lima en 1641, precisamente el año en que el uso de la quina en Sevilla alcanzó una gran difusión. Su capítulo sobre estas cortezas está precedido por las cartas que cruzó en 1661 con un tal Girolamo Bardo, boticario del Colegio de los Jesuitas en Roma.

Según Caldera de Heredia, la quina no se utilizó en América, al menos, hasta 1625, pues los médicos y naturalistas anteriores a esta fecha, como Nicolás Monardes<sup>39</sup>, Garcia da Orta<sup>40</sup>, Cristóbal de Acosta<sup>41</sup>, Charles de l’Ecluse<sup>42</sup> (Claudius Clusius) o

---

<sup>34</sup> Antonio de la Calancha fue un criollo nacido en Perú, criado entre indígenas andinos y por tanto familiarizado con sus costumbres y medicina popular. Fue el autor de la *Chronica moralizada de la Orden de San Augustin en el Perú*, impresa en Barcelona en 1638, pero con licencia de la Inquisición y de la Orden fechada en Lima en mayo de 1633.

<sup>35</sup> Cabe puntualizar que en 1643 apareció la obra del doctor Herman Van der Heyden, de Gante, *Discours et Advis sur les Flus de Ventre Douloureux*. En ella trataba sobre el llamado “*pulvus indicus*”, pero no parece que se refiriera al árbol de la quina, sino más bien al bálsamo del Perú.

<sup>36</sup> *Historia del Nuevo Mundo* (Sevilla, 1890-1895).

<sup>37</sup> Podría aceptarse que Cobo hubiera escrito sobre estos “árboles de las calenturas” hacia 1650, poco antes de concluir su obra, pues ya menciona la demanda insistente que los jesuitas peruanos tenían de Roma para que enviaran la quina.

<sup>38</sup> *Tribunalis Medici illustrationes et observationes practicae* (1663).

<sup>39</sup> *Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales* (1565-1574).

<sup>40</sup> *Coloquios dos simples e drogas e cousas medicinais da India* (1563).

<sup>41</sup> *Tratado de las drogas, y medicinas de las Indias Orientales* (1578).

Antonio Robles Cornejo<sup>43</sup>, no la mencionaron en sus trabajos. También añadió que la corteza del Perú empezó a ser utilizada en Sevilla hacia 1642, y se obtenía “*de un árbol alto como un peral llamado “quarango”, que los Indios utilizan solamente como madera*”.

La gran aportación de este médico fue dar luz sobre el probable origen real del uso de esta corteza, al indicar que los jesuitas de las misiones andinas, cercanas a las minas, notaron que los indios bebían la corteza pulverizada en agua caliente cuando tiritaban después de estar expuestos a la humedad y al frío, muchas veces al cruzar ríos para acudir a sus puestos de trabajo, y así suprimían los temblores musculares. La quina deprime la respuesta del músculo voluntario en el hombre por un doble mecanismo: directamente sobre el músculo esquelético por alargar el periodo refractario después de la contracción, e indirectamente sobre el terminal neuromuscular al elevar el umbral de respuesta de la placa motora. Como resultado, el músculo estriado se hace menos excitable, a la vez que tarda más en contraerse de nuevo<sup>44</sup>.

Estos sacerdotes razonaron entonces que podría ser utilizada aquella corteza en el frío que precedía a las calenturas, y “*probaron el polvo de la corteza en algunos enfermos con cuartanas y tercianas, obteniendo su curación*”<sup>45</sup>. Por tanto, la repetida observación de los misioneros jesuitas que el tiritar podía ser suprimido con infusiones de quina, los indujo a pensar que, según los modelos clásicos de la analogía, la infusión de quina debería producir el mismo efecto en los temblores que preceden a las fiebres palúdicas. Al poner en práctica este silogismo, obtuvieron lo que en apariencia, y solamente en apariencia, era un resultado de semejantes. Estas pruebas produjeron algo inesperado, pues no solamente suprimieron los escalofríos y temblores musculares del período de frío en el paludismo, sino que tampoco apareció el período de fiebre, de fiebre intermitente.

Al confirmarse una y otra vez este fenómeno, la quina fue empleada para prevenir los estados de fiebre y, finalmente de un modo sistemático, en el tratamiento del paludismo. Solo más tarde pudo comprenderse que dentro de esta secuencia de fenómenos, en apariencia lógicos, actúan dos mecanismos farmacológicos que son completamente independientes: por un lado la acción de la quina suprimiendo los temblores musculares iniciados por el frío, mediante la depresión del músculo esquelético; y por otro, la acción antipalúdica de la quina debida a la destrucción de los esquizontes de los *Plasmodium*. La gran paradoja en el descubrimiento de la quina fue que su efecto secundario sobre el músculo voluntario del hombre condujo al descubrimiento de un efecto fundamental de la droga, que durante varios siglos fue la única capaz de controlar el paludismo.

---

<sup>42</sup> *Exoticorum libri decem* (1605).

<sup>43</sup> *De las plantas de la India Occidental* (1617).

<sup>44</sup> El músculo voluntario del hombre es tan sensible a la quina, que sus alcaloides pueden emplearse en el diagnóstico de la miastenia grave, donde pequeñas dosis agravan en forma dramática la enfermedad; por estas mismas razones, los alcaloides de la quina se pueden usar en el tratamiento de la miotonía congénita, aliviando notablemente los síntomas.

<sup>45</sup> Aparte de Caldera de Heredia, otros autores, como el médico del rey Felipe IV, Pedro Miguel de Heredia (*Operum Medicinalium*, 1665), o el catedrático de la Universidad de Salamanca, Diego Salado Garcés (*Apológico discurso, con que se prueba que los polvos de Quarango se deben usar por Febri-fugio de Tercianas nothas, y de Quartanas*, 1678), mencionaron también que el descubrimiento de las virtudes de la quina no había sido accidental, ni transmitido por los indígenas peruanos, sino que fue el resultado del raciocinio de los misioneros basados en la lógica.

Tras estas experiencias afortunadas, se dice que los jesuitas de las misiones en Quito llevaron la corteza “milagrosa” a un farmacéutico limeño, llamado Gabriel de España, que tenía su botica cerca del puente sobre el río Rimac, próximo al Colegio de los Jesuitas. Este boticario empezó a dar muestras de quina a los médicos de la ciudad, quienes a su vez propagaron su uso con gran éxito en el tratamiento de las fiebres intermitentes.

Caldera de Heredia aseguraba que en España fueron los jesuitas quienes contribuyeron a extender el uso de la quina, pero también dejó bien claro que fue Juan de Vega, el médico del virrey del Perú, Conde de Chinchón, y protomédico<sup>46</sup> de 1633-1640, el verdadero introductor de la droga, cuando llegó a Sevilla en 1641 con un gran cargamento: “*de Vega tenía mucha experiencia con la quina, pues había sido primer titular de la cátedra de medicina de la Universidad de San Marcos de Lima, y había hecho diversas pruebas con ella en la capital peruana y la administraba siempre unas pocas horas antes de que comenzaran los escalofríos que preceden a la fiebre*”<sup>47</sup>.

El famoso naturalista y geógrafo francés Charles-Marie de la Condamine (1701-1774), estableció que 1638 fue el año de la cura de la Condesa, y también mencionó a Juan de Vega como introductor de la quina en España, donde aparentemente la vendía “a cien reales la libra”. El caso es que este producto debería haber llegado a España con anterioridad a 1639, pues en este año habría sido tratado con ella don Miguel de Barreda, profesor de filosofía de la Universidad de Alcalá de Henares. De todas maneras, parece ser que, al principio, el uso de la quina encontró una fuerte oposición en Europa, y el historiador peruano Manuel de Mendiburu señalaba en su obra, *Diccionario Histórico-Biográfico del Perú* (1874-1885), que en Salamanca se sostuvo que “*caía en pecado mortal el médico que la recetaba, pues sus virtudes eran debidas a pacto de los indígenas con el diablo*”.

---

<sup>46</sup> A finales del siglo XV, la práctica de la medicina no estaba ordenada, reglamentada ni clasificada. Existían diversos tipos de sanadores, cuidadores de la salud, curanderos, etc., y prácticamente cualquier aficionado, con cierta práctica, podía ejercer la medicina, lo cual repercutía en la salud de los habitantes de manera muy negativa y en muchas ocasiones con consecuencias fatales. Por esta razón, los Reyes Católicos decidieron crear una institución cuya función sería encargarse de la regulación de la enseñanza y prácticas de la medicina.

De esta manera, nació el Protomedicato en las colonias españolas. La creación del tribunal del Protomedicato marcó una nueva etapa del quehacer médico, que terminó en la enseñanza universitaria y la reglamentación de la práctica médica. El Protomedicato calificaba, otorgaba grados, títulos académicos y reglamentaba su práctica. Las categorías de la profesión médica eran las de Físico o Doctor en medicina; Cirujano latino; Cirujano romancista (no había pasado por la Universidad ni sabía latín); Flebotomista y Boticario o farmacéutico.

<sup>47</sup> En 1669, Gaspar Bravo de Sobremonte, médico del rey español Felipe IV, también atribuyó a Juan de Vega la difusión de la quina en España. Sin embargo, los documentos firmados por de Vega en la Universidad de Lima, hasta 1659, son pruebas de su permanencia en Lima después que el ex virrey Conde de Chinchón regresara a España, y no hay evidencias que de Vega lo hubiera acompañado.

De todas maneras, es sorprendente el hecho que mencionaba Caldera de Heredia, en el sentido que cuando el Conde de Chinchón padeció una recidiva de fiebres tercianas en Sevilla, de Vega estuvo de acuerdo con las prescripciones de los médicos locales y no se utilizó la quina para tratar al paciente, a pesar de haber funcionado tan bien con su esposa. En cambio, Bravo aseguraba que de Vega sí utilizó la quina en una dama del séquito del Conde con fiebres intermitentes, que al principio mejoró, pero más tarde sufrió una recaída.

Por lo que respecta a la llegada de la quina a Roma, existen escritos jesuitas que afirman que esta llegó en 1632 (también se reporta la fecha de 1630) gracias al Provincial de las misiones jesuitas del Perú, el padre Alonso Messia Venegas, cuando trajo una muestra de la corteza para presentarla como primicia. Parece ser que fue el jesuita italiano Agostino Salumbrino, el primer farmacéutico del Colegio Máximo de San Pablo de Lima, quien habría entregado las muestras a Messia, tras haber observado a los quechuas que usaban la corteza del árbol de la quina para evitar los temblores producidos por el frío.

Messia había partido de Lima en 1630, y consta que estuvo en Sevilla ese mismo año, cuando seguía su camino hacia Roma en calidad de Procurador. Sin embargo, parecería más acertado pensar que fue otro jesuita, el padre Bartolomé Tarfur, quien llevó una remesa apreciable de quina a Roma en 1645; él convenció definitivamente a sus hermanos de religión sobre la eficacia de la corteza, según se puede inferir de la declaración de Paolo Puccerini, boticario de la Farmacia del Colegio Romano, la cual está recogida en la obra de Sebastiano Bado. El caso es que, a partir de 1647, ya se conoció y se usó la quina de forma regular en Italia.

Se ha sugerido que fue el jesuita Juan de Lugo, ordenado Cardenal en 1643, profesor de teología en el Colegio Romano, quien tuvo noticias de la quina a través de Alonso Messia, y es indudable el poder enorme que tuvo en sus manos el Cardenal merced a esta corteza, pues era el encargado de administrarla. No fue únicamente que dispensara un gran beneficio médico a los enfermos, sino que hubiera podido controlar el Papado y la íntima maquinaria que dirigía la Iglesia Católica con la nueva droga. Roma, al igual que el resto de la *campagna romana*, tenía una fama notoria de insalubre por el paludismo endémico que en ella reinaba, y para un cardenal que participara en un cónclave en cierta época del año, el viaje a Roma podía significar la muerte. No hacía demasiados años que había tenido lugar el cónclave para elegir al Papa Urbano VIII (1623), durante el cual murieron ocho cardenales y treinta secretarios. Por tanto, quien pudiera controlar la enfermedad, y el Cardenal de Lugo podía hacerlo con la quina, tenía las vidas de los Cardenales del cónclave a su merced. Es interesante recordar que una vez que los jesuitas de Roma controlaron la quina, no se reportaron víctimas palúdicas entre los Cardenales que participaron en los siguientes cónclaves<sup>48</sup>.



Imagen nº 9. Frescos del Hospital Santo Spiritu (Vaticano, Roma).  
Izquierda: La curación de la Condesa de Chinchón.  
Centro: La compra de la corteza de *Cinchona* en Perú  
Derecha: El Cardenal de Lugo visitando a los enfermos.

<sup>48</sup> En 1655 tuvo lugar una grave epidemia de peste en Roma, y se probó el uso de la corteza de quina para tratar a los afectados; obviamente, no dio ningún resultado.

A partir de entonces, la corteza de quina empezó a conocerse en Francia e Inglaterra, y parece ser que en este último país fue introducida en 1650 por un tal James Thomson, comerciante de Amberes. El médico y filósofo naturalista inglés Sir Kenelm Digby, defensor de la “medicina simpática”, una forma de la medicina tradicional, reportaba en 1656 que *“existe en Perú la corteza de un árbol que infaliblemente cura todas las fiebres intermitentes y es llamada “kina-kina” por los españoles”*. En aquel mismo año se registró el primer uso de la corteza en Inglaterra, en una mujer embarazada que sufría fiebres cuartanas y fue tratada por el doctor John Metford, de Northampton. Las fiebres intermitentes se extendían por Inglaterra, y en 1658 era endémica en las tierras bajas del sudeste inglés. En aquel año se anunció en el semanario londinense *Mercurius Politicus* que *“los excelentes polvos, conocidos con el nombre de “polvo de los jesuitas”, pueden obtenerse en la tienda del Señor James Thompson, comerciante de Amberes, o en la del Señor John Crook, librero, y se acompañan de instrucciones para su uso”*.

En 1658, la fiebre intermitente se daba con frecuencia en torno a los pantanos cercanos a Londres, igual que había sucedido en Grecia o Roma. A medida que fue aumentando la gravedad de la enfermedad, aparecieron anuncios sobre los “polvos de los jesuitas”, que fueron aprobados por Sir Francis Brujean, Presidente del Colegio Real de Médicos. Y en el mismo año fue recetada la corteza a un concejal de la City de Londres; desgraciadamente no se recuperó y su muerte fue atribuida al “polvo de los jesuitas”, lo que supuso un grave revés para que se extendiera su uso. Se sabe que Oliver Cromwell sufrió durante su vida de fiebre terciana, y la tradición dice que murió en 1658, rechazando tomar la “corteza del Perú” por miedo a convertirse “en un jesuita hasta la muerte” y ser considerado un papista.

Diez años después se reportó la noticia que un hombre llamado Robert Talbor, o Tabor, vivía en las zonas pantanosas del condado de Essex (este de Londres) y disponía de un remedio infalible contra las fiebres. Talbor, que provenía de una familia distinguida de Cambridge, había trabajado en una botica como aprendiz, antes de ser admitido, en mayo de 1663, cuando contaba con 20 años de edad, como becario en el Saint John’s College, uno de los “College” o facultades de la Universidad de Cambridge.

En 1668, Talbor abandonó esta institución, sin conseguir el graduado, y marchó a Essex, “para estar cerca de las orillas donde las fiebres son enfermedades epidémicas”. En este lugar, “gracias a la experimentación y la observación” desarrolló un “remedio efectivo” cuya composición guardó en secreto. Poco después sus servicios fueron muy solicitados en Londres, donde se trasladó en 1668, y en 1672 publicó un pequeño volumen titulado *Pyretologia, a rational account of the cause & cure of agues*. En él describía con cuidadoso detalle el método de administrar la droga, pero únicamente descubría que se trataba de *“una preparación compuesta por cuatro plantas, dos extranjeras y dos nacionales... siempre un remedio seguro e infinitamente mejor que la corteza del Perú”*, sobre la que señalaba lo siguiente: *“Dejen que advierta al mundo que debe tener cuidado con todas las curas paliativas, especialmente con el “polvo de los jesuitas”, pues es aplicado por manos torpes y yo he visto los efectos más peligrosos si se administra de manera incorrecta o sin la preparación debida; y así, las fiebres sólo cesarán durante un tiempo, pero generalmente regresarán poco después, entre los quince días y las tres semanas. Pero este polvo no debe ser condenado, pues se trata de una medicina noble y segura siempre que esté bien preparada y administrada por una mano experta; de lo contrario, será muy pernicioso”*.

Talbor trató a un oficial francés que servía en Flandes contra los holandeses en la coalición anglo-francesa. El militar contrajo fiebres intermitentes y fue enviado a Essex para restablecerse. Parece ser que este funcionario sufrió una recaída poco antes de recibir la orden de trasladarse a la Corte del rey inglés Charles II. Talbor fue capaz de curarlo a tiempo y el militar pudo reunirse con las tropas del rey, a bordo de un buque que se encontraba en Sheerness, en la isla de Sheppey (norte del condado de Kent). Allí pasó revista a la flota que se había reunido tras la batalla contra los holandeses en SoleBay (28 de mayo-7 de junio de 1672).

El cronista John Evelyn reportó en sus famosas *Memoirs* que la Royal Society llevaba a cabo algunos experimentos con este producto, y que el rey Charles quedó tan impresionado con la curación del francés gracias a Talbor, que pronto lo nombró su médico personal y le otorgó el título de caballero en 1678. Evelyn añadía que en agosto del año siguiente, el propio rey se curó de fiebres intermitentes con el remedio de Talbor, aunque en ese momento, él ya estaba en París<sup>49</sup>, pues Charles II lo había mandado allí para curar a su sobrina Marie Louise d'Orléans<sup>50</sup>. Evelyn escribió que ella ya había sufrido un acceso de fiebres cuartanas en octubre de 1677 y había sido atendida por monjas carmelitas, que le administraron un poderoso emético. De todas maneras, lo más probable es que el rey inglés hubiera enviado a Talbor a Francia para que acompañara a su sobrina a Madrid, pues iba a casarse con el rey español Carlos II, llamado el Hechizado.

La *Gazette* de Paris publicó el 7 de octubre de 1679 que la joven reina, habiendo oído en Poitiers, de camino hacia España, que el conde de Montaignu, teniente general de Guyenne, estaba enfermo en Bordeaux, “*envió a su médico personal, el Caballero Talbor, a caballo, para que le atendiera*”. La correspondencia epistolar entre Marie de Rabutin-Chantal, conocida como Marquesa de Sévigné y su hija Françoise-Marguerite, condesa de Grignan, es también una buena fuente para conocer las actividades de Talbor durante estas fechas, y por estas cartas sabemos que el médico se estableció en España a partir del 20 de septiembre de 1679.

Marie Louise llegó a Madrid con un gran séquito de damas y personal de servicio; pero tanta compañía no agradó a la austera Corte española, y como no estaba contemplado en el protocolo establecido, Carlos II ordenó la repatriación del séquito excedente. Gabriel Maura Gamazo, duque de Maura, señalaba en su obra *Vida y Reinado de Carlos II* (1942), que “*las damas regresaron hacia París, igual que los hombres, y entre ellos figuraba el doctor inglés Talbor*”. No se conoce la fecha de partida, pero se sabe que en marzo de 1680 Talbor ya estaba en París, pues el día 17 trató, sin éxito, al famoso filósofo François de La Rochefoucauld, que murió de gota. Este contratiempo fue tan sólo una excepción, y la Marquesa de Sévigné escribiría que “*el Chevalier de Grignon fue curado por nuestro inglés, y el Señor de Evreux también: su remedio ha hecho maravillas durante este año; el Señor de Lesdiguières ha sido curado de forma milagrosa, al igual que otros mil*”.

Sin embargo, el momento culminante de su ejercicio en Francia ocurrió a principios de octubre de 1680, cuando Louis, Príncipe heredero, llamado “Grand Dauphin”, fue aquejado de fiebres. Entonces, un médico francés llamado Phillipe, que vivía con Talbor y era conocedor de la fórmula secreta, se la administró al Príncipe.

---

<sup>49</sup> No se sabe con exactitud el momento en que la corteza de quina fue empleada en Francia, aunque es seguro que fue conocida y aplicada a partir de la década de 1650, quizás antes.

<sup>50</sup> El padre de Marie-Louise d'Orléans era Philippe I, duque de Orleans, hermano del rey francés Louis XIV; su madre era la Princesa Henrietta Anne de Inglaterra, hermana del rey inglés Charles II.

La primera dosis fue tomada en noviembre, pero el Príncipe sufrió una recaída, y su padre Louis XIV hizo llamar "al inglés", quien, según la Marquesa de Sévigné, "*ha prometido al rey sobre su cabeza, curar al Señor en cuatro días. El rey le ha pedido que compusiera el remedio ante él, y le ha confiado la salud de nuestro Señor*". Afortunadamente, el Delfín se recobró de su dolencia, y el rey francés quiso saber los detalles del remedio de Talbor, ofreciéndole 2.000 libras, una gran suma de dinero, para que desvelara el secreto. Talbor accedió, pero con la condición que este no fuera divulgado hasta después de su muerte.

Al año siguiente de la cura del Delfín, Sir Robert Talbor ya había regresado a Inglaterra, donde fue elegido, en 1681, Miembro Común del Saint John's College, aunque este honor no lo disfrutaría durante demasiado tiempo, pues murió en Cambridge en el mes de octubre, a los 42 años, de una enfermedad desconocida. Fue enterrado en la Holy Trinity Church de Cambridge el 17 de noviembre, aunque no existe el registro de su tumba en ese lugar.

Poco antes, había erigido un monumento conmemorativo para su familia en esta misma iglesia, en la que se podía leer el siguiente fragmento: "*Dignissimus Dominus Robertus Talbor, alias Tabor, Eques auratus, ac Medicus singularis, Unicus Febrium Malleus, Carolo Ido. ac Ludovico XIVto., Illi M. Britanniae, huic Galliae serenissimis Regibus; Ludovicae Mariae Hispaniarum ac Indiarum Reginae; serenissimo Galliarum Delphino, Plurimisque Principibus, nec non minorum Gentium ducibus ac Dominis probatissimis, sic suis parentavit*"<sup>51</sup>.

En este escrito lapidario, Talbor afirmaba haber curado también al rey Louis XIV, pero esto no ha sido confirmado por ninguna fuente contemporánea, aunque se sabe que sus médicos le administraron este remedio algunos años después de la muerte de Talbor.

La receta del inglés fue confiada a Antoine D'Acquin, médico personal de Louis XIV, quien le instruyó, tras la muerte de Talbor, que entregara los documentos a Nicolas de Blégnny, médico y cirujano del duque de Orléans, para redactar el remedio y publicarlo. Este apareció en 1682 en París, con el título *La connoissance Certaine et la prompte e facile guérison des fievres; avec des Particularités curieuses & utiles sur le Remede Anglois, qui a esté publié par ordre du Roi*. Allí fue descubierto su "secreto": simplemente "polvo de los jesuitas", corteza de quina, la cual era mezclada con diferentes variedades de vino. Posiblemente, su éxito fue debido a la repetición de las dosis cuando se producían recaídas. Se tratara o no de un curandero, la realidad es que la introducción de la quina a través de Talbor significó el principio de la era del empirismo racional en la medicina. En 1666, el doctor Thomas Sydenham, el médico más influyente de su tiempo en Inglaterra, había escrito que el "polvo de los jesuitas" sólo debía ser usado "una vez eliminados los humores corruptos". Pocos años después, en 1676, Sydenham ya empezó a recomendar la corteza sin reparos, "*como el mejor de los medicamentos simples*".

En 1770, los árboles de quina fueron descubiertos en el lado Atlántico de América del Sur, lo que simplificó el transporte hacia Europa y los Estados Unidos; y a partir de 1772, las cortezas de quina empezaron a ser exportadas de forma masiva.

---

<sup>51</sup> El más honorable Sir Robert Talbor, alias Tabor, Caballero y Médico Singular, el único martillo contra las fiebres de los Serenísimos reyes Charles II de Inglaterra, Louis XIV de Francia, Luisa María, Reina de España y de las Indias, del Serenísimo Delfín de Francia, y muchos Príncipes y la mayoría de miembros ilustres de la nobleza menor.

### Aplicación de la quina

Durante aproximadamente dos siglos, el uso farmacológico correcto de la quina no fue sencillo, pues ya se ha reportado anteriormente que la identificación precisa del árbol no era tarea sencilla y la confusión con la corteza de otros árboles estuvo muy extendida.

Sin embargo, el error más frecuente y motivo de muchos fracasos en el tratamiento de las fiebres intermitentes, fue debido a la creencia que la actividad antipalúdica de la quina estaba directamente relacionada con su sabor amargo, de manera que se emplearon toda suerte de amargos como sustitutivos de la genuina corteza peruana. Bado mencionó la preocupación del cardenal Juan de Lugo ante las adulteraciones que se produjeron en Roma durante la primera década de su uso. En este sentido, el doctor Gideon Harvey, médico personal del rey Charles II, hizo notar en 1683 que la corteza empleada en Londres era en realidad una mezcla de otros productos a los que se habían agregado amargos desprovistos de cualquier actividad antipalúdica.

Debe tenerse en cuenta que al principio no fueron los médicos los que emplearon la quina, pues había mucha gente, básicamente jesuitas, frailes y clérigos, que administraron los polvos de quina, llamado también *pulvis Patrum* (polvo de los Padres), sin método y en fiebres que no eran palúdicas. Además, también se dieron numerosos casos de adulteraciones malintencionadas, como las “*falsas cortezas de los jesuitas*”, la especie *Iva frutescens* (familia Asteraceae), que fue aprovechada por comerciantes para venderlas a los incautos, como ya lamentó el botánico Joseph de Jussieu.

Otro motivo importante que explicaba la escasa incidencia del tratamiento con quina fueron las dosis que se aplicaban a los afectados. Antonio de la Calancha recomendaba administrar un peso de dos reales de plata de dosis activa del polvo de corteza, que en efecto era suficiente para evitar los accesos de fiebre palúdica. Este real de plata español pesaba 46 granos (3 gramos); por tanto, los jesuitas del Perú introdujeron la quina a una dosis diaria de 6 gramos de droga en bruto. Sin embargo, si aceptamos que la mayoría de los géneros del árbol de la quina contienen entre 7-10% de alcaloides, de los cuales el 70% es quinina, aquellas dosis iniciales sólo contenían alrededor de 0,6 gramos de alcaloides activos, lo que representa menos de una tercera parte de la dosis considerada como correcta, 2 gramos.

Por su parte, los jesuitas de Roma, los grandes propagadores de la quina, adoptaban en la posología las unidades del sistema *Apotecario*: el dracma (60 granos) en lugar del real de plata; y durante casi dos siglos, la *Schedula romana* rigió como norma en el tratamiento de las fiebres intermitentes. Esta norma, atribuida a Paolo Puccerini, fue difundida en 1649 a través de unas octavillas impresas a manera de instrucción, que se incluía en los paquetes del polvo de corteza. La dosis recomendada era 2 dracmas (7,6 gramos) de corteza al día, 1,6 gramos más que la dosis usada en Perú. Así y todo, tan sólo era la mitad de la dosis que se recomienda en la actualidad. Por tanto, era natural que el número de recidivas fuera elevado<sup>52</sup>.

---

<sup>52</sup> En 1652, el Archiduque Leopold de Austria cayó enfermo con fiebres y se le administró el remedio según prescribía la *Schedula*. Una vez tratado, remitieron los síntomas, pero un mes después volvieron las fiebres. De hecho, como más tarde reveló la experiencia, un segundo tratamiento probablemente habría sido definitivo, pero el Archiduque quedó tan indignado por no haberse curado de primeras, que ordenó a su médico que escribiera un libro atacando el remedio y advirtiendo de sus peligros.

En el libro de Leandro de Vega, Médico de Cámara del Rey y Proto-Médico General de su Real Armada, *Pharmacopea de la Armada, o Real Catálogo de Medicamentos pertenecientes a las enfermedades médicas* (1759), se proponían diversas recetas contra el paludismo que incluían la preciada quina:

*Febrifugo común, cura las calenturas intermitentes.*

*Receta: De quina escogida quebrantada, 2 onzas; Agua comun, 2 libras.*

*Cuecelo hasta 1 libra y despues cuélalo. Al polvo restante añade de nuevo Agua comun, 2 libras. Buelvelo á cocer hasta 1 libra, y despues cuélalo, y mezcladas las dos coladuras, guardalas para el uso. Dosis de 4 onzas cada tercera hora en el tiempo de la intermisión.*

*Febrifugo de manzanilla, tomelo el enfermo de una vez al acometer el frio; pues siempre, que con el uso de la quina no se venzan las calenturas intermitentes, observarás un buen efecto. Repitase según la necesidad.*

*Receta: De flor de manzanilla, 1 puñado; Cremor de tártaro, 2 dragmas; Agua común, 1 libra. Cuecelo por media hora, y después cuelalo.*

*Febrifugo, cura, y precave sin duda las calenturas intermitentes.*

*Receta: De quina escogida, 1 onza y media; Sal febrifuga de Silvio, 2 dragmas; Raíz de serpentaria virginiana, 1 dragmas y media; Antimonio diaforético, 1 dragma.*

*Mezclalo y hágase polvo muy sutil, y guardalo para su uso. Dosis 1 dragma en agua de manzanilla cada tercera hora en tiempo de la intermisión. Pero después de cesar la accesión, se dará por ocho días cada mañana 1 dragma para estorbar la recaída.*

*Febrifuga amarga; hechos los remedios grandes necesarios, y la debida preparacion de la causa, es un noble, y infalible medicamento contra las calenturas intermitentes.*

*Receta: De polvo de quina escogida, 1 onza; Polvo de flor de manzanilla, media onza; Sal de agenjos, 2 dragmas; Agua de manzanilla, 2 libras. Mezclalo y dosis de 4 onzas cada tercera hora en la intercesión de la calentura, hasta que falte la accesion.*

El médico francés Jean-Louis-Marc Alibert, uno de los fundadores de la dermatología francesa, dio nota<sup>53</sup> del ataque palúdico que sufrió el propio Francesco Torti, “el ilustre Médico de Módena”: “*Seria difícil presentar un quadro mas detallado, y al mismo tiempo mas completo de la fiebre que tratamos, que el que pintó el ilustre Médico de Módena en consecuencia de los síntomas que él mismo había padecido, y sobre los quales había meditado profundamente. Su fiebre comenzó por dos paroxismos ligeros, que nada tenían que causase cuidado. Hacia la terminacion del tercero fue cuando comenzó á manifestarse un sudor copioso en el pecho, brazos, cuello y frente; soportó al principio bastante bien esta evacuacion, pero experimentó repentinamente un dolor tan atroz en los muslos, que le pareció que se los cortaban transversalmente, y de un solo golpe. Esta sensacion se continuó por algun tiempo; los demas órganos, por otra parte, no sufrían alteracion; el entendimiento se hallaba perfectamente sano; el pulso estaba bueno, el rostro y los ojos no se alejaban del estado natural, y él creía sin embargo que sentía la proximidad de la muerte.*

---

<sup>53</sup> *Dissertation sur les fièvres pernicieuses ou ataxiques intermitentes* (1802). Traducida en 1807 al castellano, por D.J.M.M., de su *tercera Edición, revisada, corregida y aumentada por el propio Autor.*

*Calmándose poco á poco los dolores, se aumentó el sudor, y con él la fiebre: el pulso se volvió pequeño y frecuente; se abatieron las fuerzas: estos síntomas hicieron progresos. Sobrevinieron las ansias, y un calor ardiente á la region precordial; pero nada le era mas trabajoso que el sueño, á el qual sucedian temblores, inquietudes, y un disgusto inexplicable, por cuyo motivo ponía mucho cuidado en no dormir.*

*En la declinacion de esta fiebre, que duró once dias, y que fue combatida eficazmente con la quina, sentia el enfermo una dificultad muy grande para levantarse de la cama. Sentia las piernas tan pesadas, como si hubieran estado cubiertas de plomo, lo que le hacia temer una recaida, que efectivamente se verificó á su primera salida de casa. Mas habiendo tomado la fiebre desde el principio el tipo de terciana doble subcontinua, sin estar acompañada de sudores, ni de algun síntoma predominante, adquirió poco á poco un carácter agudo, y cedió á los remedios correspondientes.*

*Es de notar, que aunque el enfermo quedó radicalmente curado al cabo de algunos meses, y que ya se habia dedicado á la caza, y á otros ejercicios laboriosos, no podia con todo apoyar los pies en el pesebron de su coche, sin que se renovase el dolor excesivo, que habia sentido en la medianía de los muslos desde el tercer paroxismo de la fiebre, lo que le obligaba á colocar siempre las piernas en una situacion horizontal”.*

Alibert también dio nota de otro caso, sucedido en Nueva España, cuando la famosa Expedición Botánica llegó a principios de marzo de 1791 a la ciudad de Guadalajara, y Don Martin de Sessé, médico integrante del equipo científico, y “buen compañero y amigo” de Alibert, observó una variedad des esta fiebre, que llamó “terciana erisipelatosa”. En realidad se trató de paludismo “enmascarado” con erisipela, que igualmente curó tras la administración de quinina: “*el sugeto de esta observacion fué el Señor Don Manuel Silvestre Martinez, Decano que fué de la Audiencia de Guadalaxara, bien conocido por su obra titulada Libreria de Jueces, y no ménos amado en toda la Provincia por su mucha probidad y demas prendas sociales.*

*La fiebre se explicó en todos sus paroxismos por un ligero escalofrio, nausea, dolor fuerte de cabeza, lengua blanquecina y seca, sed intensa, pulso duro, lleno, frecuente, calor insoportable en la mitad izquierda de la cara, inflamacion erisipelatosa y elevada, circumscripta á sola esta parte, mucha inquietud, delirio. Esta escena daba principio á las diez de la mañana, y se aumentaba por grados hasta las tres de la noche que enpezaban á remitir todos los síntomas para terminar la accesion entre seis y siete de la mañana por un ligero sudor, y descamacion de la parte erisipelada, que se reducía al estado natural, sin otra diferencia que la del color algo mas enceedido que el de la media cara ilesa. El pulso conservaba alguna frecuencia, y el dolor de cabeza subsistia aunque remiso.*

*Las sangrias repetidas, diluyentes nitrados, emético, purgantes de maná y tamarindos, las orchatas paregoricas, y los remedios externos que comunmente se aplican á las erisipelas, fueron infructuosos en nueve dias que llevaba de padecer, quando llegamos á dicha Ciudad, y se apeló al socorro de mi compañero. Informado este de todo lo que viene referido por los Doctores Briznela y Torres, á cuyo cargo estaba la curacion de aquel apreciable magistrado, no tardó en conocer que la enfermedad era una terciana doble subcontinua enmascarada, y que la erisipela que habian querido combatir era el disfraz ó síntoma engañador*

*que los retrahia de la verdadera indicacion, presagiándoles al mismo tiempo que una onza de la buena quina que llevabamos en nuestro botiquin, tomada en el corto intervalo de la primera remision, podria bastar para cortar la accesion venidera. Se hizo como propuso, y el exito correspondio plénamente á sus esperanzas con admiracion de aquellos dos profesores, y júbilo universal de aquella Ciudad, que se interesaba en la salud de aquel Ministro, como en la de un pariente muy inmediato. ¡Tan apreciable es la virtud en los Magistrados!”*

En 1816, el médico y botánico de la Armada Real portuguesa, Bernardino António Gomes, consiguió aislar por cristalización uno de los alcaloides presentes en la cáscara de la quina, a la que llamó cinchonina, de sabor amargo. Cuatro años más tarde, en 1820, los químicos franceses Pierre-Joseph Pelletier y Joseph-Bienaimé Caventou, aislaron un nuevo alcaloide de la corteza de la quina, a la que llamaron quinina. Estos dos químicos quisieron dar una aplicación comercial al descubrimiento y se lanzaron a su fabricación<sup>54</sup>, pero dejaron claro que no querían hacer negocio con la producción de este producto y facilitaron sus conocimientos a quien estuviera interesado. Así, diversos empresarios alemanes, ingleses y holandeses se dedicaron a la extracción de quinina a gran escala, dando inicio a la gran industria farmacéutica<sup>55</sup>. En Estados Unidos, en 1823, el laboratorio Rosengarten and Sons, Manufacturing Chemists de Philadelphia, empezó también a usar el método de Pelletier y Caventou

En 1826 fue fundada en Francia la fábrica Levaillant, donde fueron tratados 1.593 quintales de quinina (160 toneladas) y preparadas 59.057 onzas (1.700 kilogramos) de sulfato de quinina, las cuales sirvieron para tratar a cerca de 1.500.000 enfermos palúdicos. En 1828 fue creada la fábrica Delondre, y más tarde, el 7 de abril de 1836 se fusionaron las tres factorías bajo la razón social de “Pelletier, Delondre y Levaillant”, que bien pronto adquirieron una gran reputación mundial bajo la conocida marca de “*Les trois cachets*”. Estos descubrimientos permitieron estudiar a qué dosis eran eficaces los principios activos de la quinina. Pelletier envió sus alcaloides al médico y farmacólogo francés François Magendie para que los testara sobre animales y sobre hombres. La producción de quinina marcó así el inicio del principio de la sustitución de las plantas medicinales de contenido variable, incierto y en ocasiones adulterado, por medicamentos fáciles de tomar y a una dosis precisa, conteniendo únicamente la molécula activa.

De todas maneras, la dosificación adecuada, no sólo de la quinina, sino de los agentes quimioterápicos en general, quedó establecida a partir de las investigaciones llevadas a cabo durante la Segunda Guerra Mundial, cuando se confirmó que la actividad de estas drogas dependía del mantenimiento de sus niveles efectivos en sangre. Finalmente, en 1944, el químico norteamericano Robert Burns Woodward, profesor de la Universidad de Harvard, junto a su ayudante William von Eggers Doering, describieron la estructura química de la quinina y lograron sintetizarla, pero el proceso era demasiado caro y complicado para explotarlo comercialmente.

---

<sup>54</sup> Pocos meses después de su descubrimiento, estos dos químicos mandaron una buena cantidad de quinina a Barcelona, donde ocurría una importante epidemia de fiebre, aunque no se trataba de paludismo, sino de fiebre amarilla, como se ha relatado en un capítulo anterior.

<sup>55</sup> Con anterioridad a 1820, la corteza de quina era secada hasta que se obtenía un polvo fino que luego se mezclaba con líquido, habitualmente vino, y se ingería.

### Profilaxis contra el paludismo

Ya se ha comentado anteriormente que en 1820, Pelletier y Caventou aislaron del árbol de la quina uno de sus alcaloides, la quina, y a partir de aquel momento puede decirse que el tratamiento de la malaria entró en la fase científica.

Este alcaloide se empleó en forma de sal, y el contenido de quinina en las bases más usadas fueron las siguientes: sulfato (73,5%), clorhidrato (81,8%), biclorhidrato (72%), bromhidrato (76%), valerianato (73%), tanato (20%), etilcarbonato (50%) y canfosulfato (40%). En España, igual que en muchos otros países, la más usada fue el sulfato de quinina. Pero teniendo en cuenta que la producción de quinina no rebasó la cifra de 500.000 kilogramos anuales, muy insuficiente para atender la morbilidad palúdica existente, los investigadores se interesaron en utilizar otros alcaloides, como cinchonidina, cinchonina, quinidina o quinoidina, pues también tenían cualidades terapéuticas contra la malaria. Así, las mezclas entre alcaloides, según la proporción que contuviera de cada uno de ellos, recibió distintos nombres, como totaquina, quinetum, proquinina o euquinina<sup>56</sup>.

Más tarde, en 1924 fue usado el storvasol o stovarsolato de quinina, un derivado acetilado del ácido oxiacetilaminofenilarsínico. Pero los resultados obtenidos fueron muy dispares y no carecía de acción contra la forma terciana. También se empleó el llamado neo, de acción exclusiva contra la terciana, y el azul de metileno contra la cuartana, pero no tuvieron gran incidencia. La evidente insuficiencia de medicación antipalúdica, junto al creciente desarrollo de la síntesis química, posibilitó la búsqueda de una sustancia que actuara como esterilizante sobre los plasmodios humanos. Hasta aquel momento, la quinina conservaba el monopolio en el tratamiento antipalúdico.

En los laboratorios que la Bayer tenía en Elberfeld (Wuppertal, Renania del norte-Westfalia), los investigadores alemanes Werner Schuleman, Fritz Schönhöfer y August Wingler, consiguieron en 1924 un preparado sintético mediante variaciones en la molécula del azul de metileno que contenía el mismo anillo de la quinolina y era idéntico al contenido en la quinina. Fue denominado *plasmaquina*, también pamaquina, y pronto se mostró eficaz en el paludismo aviar<sup>57</sup>; y en vista de los resultados satisfactorios, las moléculas más interesantes fueron ensayadas en pacientes sifilíticos<sup>58</sup>.

---

<sup>56</sup> Actualmente, la quinina es usada como segunda línea de tratamiento para los casos de malaria sin complicación y es la medicación elegida para tratar a las mujeres grávidas enfermas.

<sup>57</sup> En 1926, Wilhelm Roehl ensayó el fármaco en canarios infectados con *Plasmodium relictum* y comprobó el fuerte poder antiplasmódico del preparado.

<sup>58</sup> A principios del siglo XX, antes de la era de los antibióticos, los pacientes sifilíticos aquejados de parálisis general eran tratados de manera “voluntaria” infectándolos con paludismo para que tuvieran fiebre, pues los médicos se dieron cuenta que en estas condiciones mejoraba en su estado. En 1920, el médico austriaco Julius Wagner-Jauregg empezó a tratar a los neurosifilíticos con el paludismo causado por *P. vivax*, y tres o cuatro accesos febriles se revelaban suficientes para matar las bacterias que causaban la parálisis sifilítica. Controlando la infección por paludismo con quinina, los efectos de las dos enfermedades podían ser largamente reducidos.

A pesar de que algunos pacientes podían morir de malaria, la paludoterapia valía más que una muerte cierta a causa de la sífilis. Esta revolucionaria técnica pronto fue aceptada y aplicada de forma general a otras enfermedades como esquizofrenia, oligofrenia con esquizofrenia acompañada de gran agitación, psicosis afectivas y corea (del griego *chorea*, danza).

Este compuesto, guardado en secreto, fue divulgado en 1928. Tenía una fuerte acción sobre los gametos de *P. falciparum* y permitía la esterilización de una fase del parásito que no se dejaba influenciar por la quinina. Sin embargo, la plasmocina por sí sola no se prestaba para el tratamiento de un ataque agudo de paludismo, pues su acción sobre los esquizontes era muy débil y presentaba toxicidad.

Los investigadores británicos, franceses y rusos se dieron cuenta de la acción antipalúdica de las aminoquinolinas y dedicaron sus esfuerzos a buscar otros compuestos activos. En 1930, Ernest Fourneau y su equipo, en el Institut Pasteur de París, pusieron a punto un producto, llamado **rodoquina**, que era eficaz a dosis muy inferiores a la plasmocina, y que en asociación con ella misma, fue usada hasta la década de 1980.

En 1930, Fritz Mietzsch y Hans Maus, trabajando también en Elberfeld, sintetizaron un producto acridínico que se denominó plasmochin E o **atebrina**, y también quinacrina, compuesto por mepacrina (6-cloro-9-amino-acridina), que se mostró como un excelente esquizonticida en aves, y por tanto, con los mismos caracteres que la quinina. La atebrina, comercializada a partir de 1932, se empleaba básicamente en las infecciones ocasionadas por *P. vivax* y en las esplenomegalias de origen palúdico. Su acción era muy marcada, pues la hipertrofia del bazo desaparecía en la mayoría de los casos durante el tratamiento.

La atebrina fue ampliamente utilizada como profiláctico a gran escala durante la Segunda Guerra Mundial, y jugó un papel muy importante en la reducción de la incidencia malarica en las tropas aliadas estacionadas en el sudeste asiático (ver Apéndice. Grandes epidemias de la historia). Entonces se consideraba una droga segura, pero actualmente no se utiliza por sus muchos efectos secundarios indeseables.

En aquel momento, la determinación del poder gameticida y antirrecidivante de la plasmocina, tuvo como primera y lógica consecuencia la unión de este sintético a la quinina<sup>59</sup> en el tratamiento del paludismo. Con ello, los investigadores, alterando dosis y pautas para ambos medicamentos, tuvieron en sus manos posibilidades terapéuticas hasta entonces desconocidas, que se ampliaron al descubrirse los sintéticos acridínicos e iniciarse la combinación plasmocina-atebrina.

En 1934, Hans Andersag y otros colaboradores sintetizaron y testaron alrededor de 12.000 compuestos en los laboratorios IG Farben de Elbersfeld<sup>60</sup>. Entre ellos produjeron el llamado **resoquin**<sup>61</sup>, un sustituto de la quinina, aunque ligada a ella pues posee un núcleo de quinolina. Sin embargo, este compuesto fue ignorado durante una década pues sus descubridores pensaron que era demasiado tóxico para el consumo humano.

---

<sup>59</sup> Con stovarsolado de quinina o con proquinina.

<sup>60</sup> A mediados del siglo XIX, químicos y empresarios alemanes fundaron las primeras fábricas químicas, que inicialmente se dedicaron a la fabricación de tintes sintéticos. Las mayores de estas empresas se unieron en 1925 para fundar la *IG Farbenindustrie AG*, una de las empresas químicas más importantes del período de entreguerras y que tuvo un papel tristemente destacado durante el período nazi.

<sup>61</sup> RESORcinato 1-4-aminoCHINolina: 7-cloro-4-[[4- (dietilamina) - 1 - metilbutil]] amino] quinolina.

Durante la Segunda Guerra Mundial, el gobierno de los Estados Unidos encargó estudios clínicos para desarrollar una droga antimalárica, y se descubrió que este compuesto, al que se renombró como *cloroquina* o fosfato de cloroquina (CQ), también conocida como aralen, avloclor o nivaquina, tenía una significativa terapéutica como droga antimalárica. En 1947 fue introducida en la práctica clínica para el tratamiento profiláctico contra el paludismo, pues se trataba de un inhibidor de la biocrystalización de los pigmentos y uno de los mejores antimicrobianos jamás creado<sup>62</sup>. Resultó ser muy efectiva para curar todas las formas del paludismo, muy activo contra los esquizontes de *P. falciparum* y *P. vivax*, tenía un bajo costo y pocos efectos secundarios cuando se tomaba en las dosis indicadas.

Tras más de diez años de uso masivo de la cloroquina en el sudeste asiático, entre 1950 y principios de 1960, fueron detectadas las primeras formas de *Plasmodium* resistentes a este fármaco<sup>63</sup>. La cloroquina sólo pudo usarse con seguridad hasta principios de la década de 1970, cuando las formas resistentes se habían extendido globalmente y el fármaco cada vez era menos eficaz<sup>64</sup>.

Actualmente, la mayoría de cepas de *P. falciparum* se han vuelto resistentes a este medicamento<sup>65</sup> y fallan en más del 25% en los países del África subsahariana afectados por paludismo, aunque siguen siendo empleados por su escaso coste y la ausencia de efectos secundarios.

A finales de la década de 1980 se reportó en Indonesia y Papúa Nueva Guinea la misma resistencia en *P. vivax*<sup>66</sup>, de manera que la cloroquina sigue siendo la primera línea de tratamiento en todo el mundo excepto en Indonesia y las islas Salomón y Vanuatu. *P. ovale* y *P. malariae* también son muy sensibles a este fármaco.

---

<sup>62</sup> El parásito, que se alimenta de la hemoglobina, la divide en ácidos aminados y produce ferritina, tóxica para él mismo, que la transforma y la almacena en su vacuola digestiva bajo la forma de cristal inerte. La cloroquina, penetrando en la célula infectada, detiene la transformación protectora de la ferritina en cristal inerte y le hace acumular este hierro tóxico. De esta manera, el parásito muere intoxicado por sus propios desechos.

<sup>63</sup> La resistencia es debida al alelo mutante PfCRT-K76T (*Plasmodium falciparum Chloroquine Resistance Transporter*). Esta mutación drena la cloroquina fuera de la célula infectada, aunque comporta una menor adaptación del parásito a su medio.

<sup>64</sup> En 1967, la OMS definió la resistencia al fármaco como “la habilidad del parásito a sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de una medicación en dosis iguales o superiores a las recomendadas a partir de la tolerancia del sujeto”. El desarrollo de una resistencia se considera que ocurre en dos fases: en la primera se produce una mutación genética o “mutación de novo”, que confiere resistencia al parásito contra el medicamento y le permite sobrevivir. En la segunda fase, los parásitos resistentes son seleccionados y empiezan a multiplicarse, resultando una población que no es susceptible al tratamiento. Estos cambios genéticos que confieren resistencia al medicamento son espontáneos y raros, y se considera que ocurren de manera aleatoria, con independencia del medicamento administrado.

<sup>65</sup> Únicamente se desconocen resistencias a la cloroquina en América Central y en las islas del Caribe, y se ha demostrado que en Honduras y Nicaragua tiene una eficacia del 100%. Desde la retirada de la cloroquina como medicamento se han observado signos de regresión en la resistencia del parásito a este producto, lo cual ha sido documentado en China y Vietnam, al igual que en Kenia y Malawi.

<sup>66</sup> Más tarde fueron reportadas resistencias en Brasil, Colombia, Etiopía, Guatemala, Guyana, India, República de Corea, Myanmar, islas Salomón, Tailandia y Turquía.

Una vez concluida la Segunda Guerra Mundial fueron formados diversos comités en Estados Unidos y el Reino Unido con el fin de investigar, estimular la producción de medicamentos antipalúdicos sintéticos y buscar otros compuestos que fueran más baratos y menos complicados de producir<sup>67</sup>.

Fueron probados muchos productos químicos, como la *primaquina*, del grupo de las aminoquinolinas (8-aminoquinolina), testada en 1944 en Estados Unidos. Estudiada ampliamente durante la guerra de Corea demostró ser un potente antipalúdico, aunque con efectos secundarios indeseables<sup>68</sup>. Normalmente se utilizaba sola o asociada a la cloroquina, y actualmente está indicada para el tratamiento del paludismo causado por *P. ovale* y *P. vivax*, y también como medida preventiva para evitar el contagio por *P. falciparum*. En algunos estudios realizados en países de África occidental, Colombia, Irán e Indonesia, se ha comprobado que su eficacia como medida preventiva alcanza el 85%.

En octubre de 1942, el llamado #2966 había mostrado una moderada acción supresora contra el parásito del pollo; y más tarde, en 1946, fue producido el compuesto #4888, una modificación del #2966 que recibió el nombre de proguanil o cloroguanida, conocido como *paludrine* (1-(4-clorofenil)-biguanida). Este compuesto destruye al parásito palúdico deteniendo la reproducción de esporozoítos, especialmente en *P. falciparum* y *P. vivax* y todavía se utiliza en algunos países como profiláctico.

Poco después, en 1946 fue sintetizado el compuesto llamado *pentaquina*, efectivo en las recaídas producidas por *P. vivax*; y en 1950 fue descubierta por George Hitchings la pirimetamina, conocida como *daraprim*. Se distinguió por ser un buen profiláctico, un sistema muy eficaz contra *P. falciparum*, más barato que los anteriores y que actualmente se usa junto a otros compuestos.

Más tarde fue sintetizada la *amodiaquina*, conocida como camoquina o flavoquina, un compuesto cercano a la cloroquina que aún se usa actualmente en combinación con otros compuestos, pues se muestra más efectiva que la cloroquina a la hora de combatir resistencias de *P. falciparum*. *P. ovale* y *P. malariae* también son muy sensibles a este tratamiento.

En las últimas décadas se han encontrado y probado numerosos fármacos o mezclas de ellos, con propiedades antipalúdicas que han sido sometidos a ensayos clínicos o que han tenido un uso limitado, como es el caso de la hidroxiclороquina (Plaquenil), cicloguanil (Camolar), sulfonatos (Dapsona<sup>69</sup>, Promin), sulfamidas (Prontosil, Rubaizol), mefloquina (Lariam, Mephaquine) y sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar, Metaflekin).

---

<sup>67</sup> En 1944, dos químicos de la Universidad de Harvard, Robert Woodward y William Doering, sintetizaron la quinina, pero el proceso era demasiado costoso y complicado para que se explotara comercialmente.

<sup>68</sup> Se trata de un fármaco que produce molestias intestinales, está contraindicada en mujeres embarazadas, en dosis altas puede producir metahemoglobinemia o leucopenia, y es muy peligroso en caso de déficit congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PSD).

<sup>69</sup> La dapsona combinada con pirimetamina, conocida como *maloprim*, sufrió una resistencia generalizada y su uso ya no es recomendado.

La mefloquina, conocida como *larium* (4-aminoquinoleína metanol), es un derivado del metanol de quinolina que se asemeja estructuralmente a la quinina. Se trata de un esquizonticida hemático que resulta eficaz contra las formas hemáticas asexuadas de todos los parásitos del paludismo; es activa contra los gametocitos de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* y contra los ataques sin complicaciones de paludismos causados por cepas polifármacorresistentes de *P. falciparum*. El *larium* se introdujo en el mercado por primera vez en 1971, y desde un principio resultó eficaz contra la malaria resistente a otras formas de tratamiento, pero pocos años después de su introducción, apareció una resistencia en la región fronteriza de Camboya y Tailandia que fue extendiéndose por diversas regiones. Además, se han reportado efectos secundarios indeseables, lo que ha provocado la disminución en su uso<sup>70</sup>. Debido a su gran parecido, la mefloquina no debe tomarse junto a la quinina.

La sulfadoxina combinada con pirimetamina (SP), conocida como *fansidar*, estaba indicada como tratamiento para pacientes con resistencia a la cloroquina. Sin embargo, cinco años de uso fueron suficientes para que muchas cepas de *P. falciparum* y también de *P. vivax* se mostraran resistentes a este producto. Además se reportaron efectos secundarios importantes y ya no se recomienda su uso.

En la década de 1980 fue introducida una nueva droga, la halofantrina, conocida como *halfan*, perteneciente a una clase de compuestos llamados metanoles de fenantreno sin relación con la quinina. Es un antipalúdico efectivo, pero debido a su vida media muy corta, 1-2 días, no resulta conveniente como profiláctico. Además, se han reportado cepas resistentes cada vez más frecuentes y existe una cierta preocupación por sus efectos secundarios, asociados a trastornos neuropsiquiátricos y contraindicados durante el embarazo y en mujeres que amamantan.

En 1998 apareció en Australia el proguanil combinado con atovaquona, un antiprotozoario del grupo de las naftalinas conocido como *malarone*. Produce un efecto sinérgico muy efectivo en el tratamiento antimalárico y es eficaz en un 95% contra el *P. falciparum* resistente. Prácticamente no tiene efectos secundarios indeseables, siempre que se utilice en un solo curso de tratamiento. Sin embargo, hay que tener cierta precaución si va a tomarse como profilaxis y es actualmente una droga muy costosa, limitada generalmente a los turistas proveniente de países industrializados.

Sin duda, el antipalúdico más fiable y utilizado hoy en día es la *artemisinina*, el ingrediente activo de la planta *Artemisia annua*. Durante la guerra del Vietnam en que participó Estados Unidos (1965-1973), el Vietcong, que sufría una gran pérdida de soldados a causa de la malaria, pidió a la China que se realizaran estudios para encontrar una droga efectiva. En respuesta a esta petición, y sin que lo supiera el resto del mundo, el gobierno chino estableció un gran programa de investigación para encontrar un reemplazo a la cloroquina, que ya no era efectiva debido a las resistencias. Así, en 1967 fueron reclutados más de 500 científicos provenientes de más de 60 instituciones, entre los que estaban incluidos químicos, farmacéuticos, entomólogos y médicos que debían trabajar en el llamado “Proyecto 523”, un estudio sistemático de numerosas plantas medicinales chinas.

---

<sup>70</sup> Se han reportado varios casos de síndrome agudo del cerebro (se estima 1 caso por cada 10.000-20.000 tratamientos). Se producen alteraciones gastrointestinales en el 50% de pacientes, mareo, confusión, insomnio, psicosis, convulsiones, arritmias cardíacas y está contraindicado en embarazadas.

La encargada de la investigación fue la farmacóloga Youyou Tu, del Instituto de Medicina Tradicional de Pekín. Tras analizar diversas muestras botánicas, se fijaron en *Artemisia annua*, llamada “qinghao” en chino y artemisinina en Occidente, una planta cuyos remedios antipalúdicos ya eran conocidos desde el siglo II aC. y usado en diversas provincias chinas, donde se recomendaba “remojarse las hojas y las ramas de qinghao durante la noche, para extraer su jugo amargo, y beberlo directamente”.

En 1972, el “qinghao” fue aislado a baja temperatura, en un medio neutro, y fue descrita su estructura química. En la misma época también fueron sintetizados sus dos derivados más usados, el artemeter y el artesunato de sodio.

En 1979 fueron tratados 2.099 pacientes infectados con *P. vivax* y *P. falciparum* y el producto demostró tener grandes ventajas terapéuticas, pues todos los enfermos sanaron y no se detectaron efectos contrarios. En aquel mismo año fue publicado en el *Chine Medical Journal* el primer relato completo sobre la farmacología de la artemisinina como droga antimalárica, y también se hizo una edición en inglés, aunque la razón de que apareciera en esta lengua no está clara, pues no parecía que esta revista debiera circular fuera de China.

Por casualidad, una copia fue vista por dos malariólogos británicos, Nick White y David Warrell, que formaban parte del equipo de la *Wellcome Trust and malaria* con sede en Bangkok, una de las organizaciones que lidera los estudios sobre medicina tropical. Estos dos investigadores pensaron que las virtudes del compuesto eran demasiado sorprendentes, sobre todo teniendo en cuenta que en la era comunista se hicieron muchas afirmaciones exageradas sobre las bondades de la medicina tradicional china. Además, la estructura química presentada para la artemisinina era tan poco probable que aún aumentó su incredulidad. Sin embargo, en 1981, White y Warrell viajaron hasta Guangzhou para encontrarse con el Profesor Li Guoqiao, quien les entregó una botella con la preciada artemisinina para que pudieran analizar sus pretendidas virtudes. Una vez fue testado el compuesto en laboratorios occidentales, las afirmaciones chinas fueron confirmadas y se comprobó que la estructura química reportada era totalmente correcta. El potencial de la artemisinina, como un nuevo agente antipalúdico poderoso, fue rápidamente aceptado, aunque la comercialización a gran escala aún debía esperar un tiempo.

*Artemisia annua* es una planta que crece en el sur de China como una mala hierba, y las autoridades de aquel país construyeron rápidamente fábricas para extraer la artemisinina. Pero después de haber probado el remedio durante 2.000 años, los chinos pensaron que no había necesidad de someterlo a las lentas pruebas de toxicidad. Por el contrario, las autoridades reguladoras de Occidente tenían una opinión muy distinta y exigieron toda una serie de pruebas protocolarias antes de aprobar su consumo generalizado. No fue únicamente la toxicología la que causó el retraso, pues existía la posibilidad de que aparecieran resistencias una vez que se hubiera generalizado su uso; la cloroquina se había echado a perder por esta causa y era de vital importancia que no sucediera lo mismo con este compuesto. Por tanto, aún tuvieron que pasar algunos años antes de que la artemisinina se convirtiera en el fármaco de elección para las farmacológicas occidentales. Además, este compuesto era caro y existía el problema de la financiación para usarlo en el mundo desarrollado.

La artemisinina también es efectiva contra la malaria cerebral: la temperatura de los pacientes se normaliza a las 72 horas y la reproducción asexual de los parásitos se elimina en el mismo tiempo. Hay que notar, por el contrario, que presenta una tasa de recaídas del 21%. A partir de 1979, la artemisinina fue usada en millones de pacientes, la mayoría en China y Vietnam; y en la actualidad, este producto y sus derivados son la base del tratamiento mundialmente utilizado para la malaria, pues es la que ofrece mayores esperanzas para erradicar la enfermedad.

Tras la extensión total de resistencias a la cloroquina y a otras sustancias administradas solas, la Organización Mundial de la Salud empezó a recomendar el uso de combinaciones de fármacos. Y como el uso de artemisinina sola no evita la aparición de resistencias a medio o largo plazo, en el año 2006 la OMS pidió a las farmacéuticas que suspendieran la comercialización y venta de medicamentos antipalúdicos que contuvieran únicamente artemisinina y recomendó la comercialización exclusiva de tratamientos combinados. Desde entonces, como se expone en la *Directiva para el tratamiento del paludismo* publicada por esta Organización en 2007, la mejor arma contra los parásitos palúdicos es la combinación medicamentosa que comprende un compuesto derivado de la artemisinina junto con otro antipalúdico eficaz, lo que se conoce como “tratamiento combinado con artemisinina”, más conocido por sus siglas en inglés, ACT, *Artemisinin-based combination therapies*. De todas maneras, la mitad de los fabricantes siguen actualmente sin respetar esta norma pues las monoterapias son más baratas de producir y más fáciles de vender.

En el año 2009, la OMS emitió un nuevo comunicado en el que pedía a los gobiernos que prohibieran a las compañías comercializar la artemisinina sola y que se retirasen las monoterapias orales. En noviembre de 2011, veinticinco países, la mayoría africanos, seguían permitiendo la comercialización de dichos productos, aunque se registraba un descenso en las compañías farmacéuticas que los producían, casi todas hindúes, veintiocho en 2011 frente a las treinta y nueve de 2010.

Las otras moléculas asociadas a la artemisinina son la sulfadoxina-pirimetamina<sup>71</sup>, la amodiaquina y la mefloquina. La débil parasitemia resistente a la artemisinina es eliminada por el segundo antipalúdico, de acción más duradera, por lo cual la primera queda “protegida” y la resistencia al medicamento que la acompaña es más eficaz. En los esquemas terapéuticos con una prescripción de ACT durante tres días, el compuesto de artemisinina no está presente en el organismo más que durante dos ciclos asexuados del protozoo, durante los cuales se reducen los plasmodios presentes en el organismo en un factor aproximadamente igual a 100 millones. Cuando la ACT se administra correctamente, el paludismo es curado casi en un 95% de los casos y el parásito tiene muy pocas probabilidades de volverse farmacorresistente.

La OMS y el grupo farmacéutico suizo Novartis, fabricantes del artemeter (INN), derivado semisintético de la artemisina-lumefantrina, lanzaron en el año 2001 un producto llamado *Co-artem*, un tratamiento efectivo y bien tolerado cuyos porcentajes de curación alcanzan el 98%, incluso en zonas con multiresistencias a los fármacos.

---

<sup>71</sup> El artesunato-sulfadoxina-pirimetamina es utilizado en once países como primera o segunda línea de acción contra la malaria.

Desde aquel año, Novartis ha proporcionado 250 millones de tratamientos, sin ganancias para el sector público en África, y se estima que habrían salvado la vida de 630.000 personas. De todas maneras, es un producto caro, y Novartis redujo su precio un 50% a partir de 2001, posibilitando el acceso a pacientes de todo el mundo. La dosis para un sujeto cuyo peso sea superior o igual a 35 kg. es de una primera toma de 4 comprimidos inmediatamente después del diagnóstico, una segunda a las 8 horas, y después 4 comprimidos dos veces al día durante los dos siguientes días.

En el año 2006, debido a una mejora en la oferta de artemisinina, Novartis pudo aumentar su producción, pasando de 4 millones de tratamientos en 2004 a 62 millones dos años después. Y en 2008 tuvo lugar la primera reducción significativa del precio, pues el Co-artem se rebajó de 1,57 dólares a 1 dólar. Y en abril de 2008, gracias a una mayor eficiencia en su producción volvió a rebajar precios para el sector público, ahora aproximadamente un 20%: 0,80 dólares para el tratamiento de un adulto y 0,37 dólares para el de un niño,<sup>72</sup>. En los países desarrollados, el Co-artem está comercializado bajo el nombre de *Riamet* y sólo cambia el precio: alrededor de 94 dólares la caja de 24 comprimidos de 20/120 mg (precio de 2013).

En los últimos años han llegado al mercado nuevos ACT que han obtenido buenos resultados, como la dihidroartemesinina-piperaquina, una biquinolina usada en el tratamiento y prevención en China durante la década de 1980. Este producto ha sido comercializado con nombres distintos, como *Artekin* (2002), *Euartekin* (2005) o *Duo-cotexin* (2009); O la artemesinina-piperaquina, conocida como *Artequick* (2004). A pesar de haberse registrado resistencias, sigue siendo recomendado por la OMS y se utiliza en diversos países asiáticos.

En 2004, el equipo del Dr. Jonathan Vennerstrom de la University of Nebraska, consiguió sintetizar el ácido artemisínico y convertirlo en artemisinina más eficaz que la producida de forma natural. Esta molécula, llamada *OZ-277* o también *RBx11160* fue probada en sujetos humanos en Tailandia a partir de 2005 y no ha producido hasta el momento ninguna resistencia por parte de los *Plasmodium*.

Médicos Sin Fronteras (MSF) y el grupo farmacéutico Sanofi-Aventis<sup>73</sup> colaboraron en una iniciativa llamada DNDi, *Drugs for Neglected Diseases Initiative*<sup>74</sup>, y en 2007 consiguieron fabricar el compuesto llamado *Asaq*, a base de artesunato y amodiaquina, que actualmente es utilizado en veintisiete países como primera o segunda opción en el tratamiento antimalárico.

---

<sup>72</sup> Producidas en pequeñas cantidades, las ACT son más caras que los tratamientos con cloroquina, pues un tratamiento de primera línea con cloroquina o SP cuesta actualmente entre 0,2 y 0,5 dólares, mientras que con ACT puede oscilar entre 1,2 y 2,4 dólares, cinco o seis veces más caro. Para numerosos pacientes, esta diferencia es el precio de su supervivencia, y muy pocos en África pueden pagarlo. Únicamente una fabricación a gran escala o ayudas financieras más importantes de los países ricos podrían hacer reducir significativamente los costes de producción.

<sup>73</sup> Sanofi-Aventis nació en el año 2004 de la fusión de la compañía francesa Sanofi-Synthelabo y de la franco-alemana Aventis, que su vez era el resultado de la fusión de Rhône Poulenc y Hoechst.

<sup>74</sup> *The Drugs for Neglected Diseases Initiative* es una organización no lucrativa que persigue el desarrollo y estudio de nuevos tratamientos para enfermedades “abandonadas”, como la malaria y también la leishmaniasis visceral, la enfermedad del sueño o la enfermedad de Chagas.

DNDi fue fundada en el año 2003 por Médicos Sin Fronteras y cinco organizaciones que llevaban a cabo investigaciones en el sector público: Kenya Medical Research Institute, Indian Council of Medical Research, Malaysian Ministry of Health, Oswaldo Cruz Foundation, Institut Pasteur.

La dosis fija costaba menos de 38 céntimos de euro para niños menores de 5 años, y menos de 77 para adolescentes y adultos. En el año 2008 fueron distribuidos en África 5,3 millones de tratamientos, y en 2009 más de 20 millones; actualmente se encuentra disponible y registrada en 24 países del África subsahariana.

Actualmente, los casos confirmados de malaria por *P. falciparum* sin complicaciones deben tratarse con terapias combinadas con artemisinina. En 2010, ochenta y cuatro países adoptaron este tratamiento como primera elección, lo que representó un importante aumento respecto a los setenta y siete de 2009. El paludismo causado por *P. vivax* se debe tratar con cloroquina allí donde el fármaco sea eficaz, o con un ACT adecuado en las zonas donde este plasmodio se ha vuelto resistente. Además, el tratamiento contra *P. vivax* debe combinarse con la administración de primaquina, durante 14 días, para prevenir las recaídas.

El número de tratamientos a base de ACT adquiridos por el sector público aumentó considerablemente: 11,2 millones en 2005, 76 en 2006, y 181 en 2010. Se calcula que en este último año, el sector privado habría comprado un total de 35 millones de tratamientos. En 2011, la demanda de esta terapia alcanzó la cifra de 287 millones, un aumento del 32% con respecto a 2010. El principal motivo fue el incremento de las ventas privadas subvencionadas a través del servicio de medicamentos asequibles para el paludismo (AMFm).

Las encuestas domiciliarias llevadas a cabo entre 2008-2010 apuntaban que los pacientes febriles que acudían a los centros públicos de salud eran más propensos a recibir un tratamiento a base de ACT que los que acudían a centros privados, una tendencia que ha ido cambiando desde de 2012.

Desgraciadamente, en mayo de 2009, dos estudios independientes llevados a cabo en Camboya y Tailandia, países que históricamente ya habían sufrido graves casos de fármacoresistencia a la cloroquina, confirmaron por primera vez un aumento de la resistencia “in vivo” a la artemisinina en monoterapia o en biterapia asociada a mefloquina<sup>75</sup>. La resistencia no era total, pero la artemisinina tardaba más de lo normal en eliminar los parásitos, y esto era probablemente una consecuencia de los tratamientos incorrectos.

Estos estudios descubrieron solamente las primeras señales de resistencia, que ya se han documentado también en Myanmar y Vietnam, y los pacientes con estas formas fueron curados en todos los casos<sup>76</sup>.

Los esfuerzos de contención han demostrado que es posible reducir la incidencia del paludismo, un componente clave del plan global para detener la propagación de parásitos resistentes. Por tanto, esta fue realmente una pésima noticia, pues si la resistencia a la artemisinina se extendiera rápidamente y llegara a África, donde la malaria es mucho más común y afecta a más gente, hoy en día no se dispone de otros medicamentos para reemplazar estas combinaciones.

---

<sup>75</sup> La combinación de artesunato y mefloquina fue introducida después que se extendiera la resistencia a la mefloquina en Tailandia. Actualmente, este producto es usado en ocho países, preferentemente en Sudamérica, como primera o segunda línea de tratamiento.

<sup>76</sup> No obstante, en la provincia de Pailin (Camboya), se han registrado elevados índices de fracaso del tratamiento con varias ACT, en especial la dihidroartemisinina-piperaquina, una de las más recientes.

En 2011, la OMS publicó el Plan mundial para la contención de la resistencia a la artemisinina, basada en cinco actuaciones clave: detener la propagación de parásitos resistentes, incrementar el control y la vigilancia para evaluar la amenaza de la resistencia a la artemisinina, mejorar el acceso a los diagnósticos y a un tratamiento racional a base de ACT, invertir en investigación sobre la resistencia a la artemisinina, y motivar para la acción y movilizar recursos. Pese a los cambios observados en la sensibilidad de los parásitos a la artemisinina, la eficacia clínica y parasitológica de las ACT sigue siendo alta en la mayoría de contextos, y los tratamientos combinados basados en este fármaco aún podrán ser utilizados durante muchos años si tenemos en cuenta la experiencia anterior adquirida con la cloroquina.

En laboratorio han sido producidas resistencias de *P. falciparum* a la artemisinina, demostrándose así la posibilidad de una complicación; pero ese estado natural no ha sido reportado en ninguna terapia asociada a la SP. Sin embargo, el principal inconveniente es su precio, que la convierte en inaccesible para numerosos países en vías de desarrollo.

Cabe significar que en Tailandia, Vietnam, Camboya y China circulan hoy en día medicamentos supuestamente antipalúdicos que son falsos y constituyen una causa importante de mortalidad. En agosto de 2007, la sociedad farmacéutica china Holley-Cotec fue obligada a retirar 20.000 dosis en Kenia de su medicamento basado en la artemisinina *Duo-Cotecxin*, pues circulaban en el mercado falsificaciones provenientes de Asia, a un precio cinco veces menor, pero que contenían muy pocos ingredientes activos y eran incapaces de llevar a cabo una buena terapia.

En los últimos años también se ha investigado con otros productos que nada tienen que ver con la artemisinina. Así, en marzo de 2006 se demostró la eficacia de *Quassia amara*, un arbusto originario de la Amazonia, que en la Guyana se utilizaba contra el paludismo. En septiembre del mismo año se aisló de esta planta un principio antimalárico, la *simalikalactona D* (SkD); y en julio de 2009, un equipo de investigadores franceses de la Université de Toulouse, encabezados por por la ingeniera química Nadja Cachet, aislaron un nuevo quassinoide, llamado *simalikalactona E* (SkE), que inhibe el crecimiento de *P. falciparum in vitro* en un 50% con independencia de las cepas resistentes a la cloroquina, y es menos tóxico que el SkD.

También en 2006, investigadores de la Université de Lille I desarrollaron una molécula, llamada *ferroquina*, injertando un ferroceno en un lugar específico de la molécula de cloroquina. La ferroquina sería hasta 30 veces más eficaz que la cloroquina y hasta el momento no ha aparecido ningún caso de resistencia en el caso de *P. falciparum*, ni en casos aislados ni en los tratados sobre el terreno ni en las cepas de parásitos mantenidos en laboratorio.

En 2005, biólogos del Georgia Institute of Technology de Atlanta, encabezados por la profesora de química orgánica Julia Kubanek, descubrieron que el alga roja, *Callophycus serratus*, tiene una familia de compuestos inusuales en forma de anillos, denominados *bromoficolides*, que son particularmente efectivos contra las micosis. En las islas Fidji, Kubanek y sus colegas colectaron estas macroalgas y otras especies marinas para buscar antibióticos naturales; y como parte de estas pruebas, analizaron compuestos aislados de aquellos organismos porque también tenían propiedades anticancerosas y anti-VIH, entre otras.

En 2009, las pruebas biomédicas revelaron que también tenían una fuerte propiedad antimalárica contra *P. falciparum*, pues inhibía su acción, aunque la relación entre actividad antifúngica, antibacteriana y antipalúdica no ha sido aún bien comprendida. El caso es que el equipo de Kubanek determinó el mecanismo probable que le confiere la capacidad de matar al parásito, pues siguieron el compuesto en las células rojas de la sangre, y al igual que en el caso de la cloroquina, comprobaron que los bromoficolides prevenían la cristalización de la ferritina y propiciaba la acumulación de hierro tóxico, letal para el plasmodio, aunque este sea resistente a la cloroquina. Si este compuesto prueba su efectividad en estudios animales y humanos (ya ha sido aplicado en ratones), podría convertirse en una nueva y potente arma contra la malaria tropical.

En 2010, investigadores de la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* de Baltimore (Maryland, USA) descubrieron que una bacteria perteneciente al género *Enterobacter*, que vive en la flora intestinal del mosquito *Anopheles gambiae*, mata al *P. falciparum* por medio de sus radicales libres. El Johns Hopkins Malaria Research Center de Macha (sur de Zambia) capturó mosquitos de esta especie en los alrededores de su centro de investigaciones y comprobó que alrededor del 25% de ellos contenía esta cepa bacteriana. El estudio demostró que la bacteria inhibe el crecimiento de *P. falciparum* en cultivos *in vitro* de origen humano hasta el 99%, de igual modo como hace en el sistema digestivo de los *Anopheles*. Esta es, sin duda, otra posible vía para derrotar al parásito.

### La vacuna contra la malaria

Se han realizado muchos trabajos con la intención de comprender los procesos inmunológicos que brindan protección tras la inmunización con esporozoitos irradiados, y los primeros estudios prometedores que demostraron la posibilidad de una vacuna contra el paludismo se realizaron en 1967 a través de la inmunización de ratones con esporozoitos que habían sido atenuados por radiación, consiguiendo una protección de alrededor del 60% con respecto a los ratones inyectados con esporozoitos no irradiados. Tras estas investigaciones, se formuló la hipótesis que los esporozoitos inyectados eran reconocidos por el sistema inmune, que a su vez creaba anticuerpos contra el parásito, contra la proteína circumsporozoito (*Circum Sporozoite Protein*, CSP) que reviste a los esporozoitos. Además, los anticuerpos contra la CSP impedían que los esporozoitos invadiesen hepatocitos. Por tanto, esta fue elegida la proteína más prometedora para desarrollar una vacuna, y por esta razón histórica las vacunas basadas en la CSP son las más numerosas de todas las desarrolladas contra esta enfermedad.

A partir de la década de 1970 se empezaron a desarrollar estrategias de vacunación similares a las realizadas en ratones, pero en seres humanos. Se determinó que una persona podía protegerse de *P. falciparum* si recibía picadas de más de 1.000 mosquitos irradiados, pero en general se aceptó la idea que no era adecuado tratar a las personas con este procedimiento, pues era demasiado arriesgado<sup>77</sup>.

---

<sup>77</sup> El doctor Stephen Hoffman, vinculado a la empresa biotecnológica Sanaria, y uno de los principales investigadores que secuenció el genoma de *P. falciparum*, cuestionó recientemente esta aseveración. En uno de sus últimos trabajos incidió en la solución del problema de logística de preparación y aislamiento de los parásitos equivalentes a 1.000 mosquitos irradiados para el almacenamiento masivo e inoculación en seres humanos. Esta compañía ha recibido diversas subvenciones multimillonarias de la Fundación Bill y Melinda Gates y del gobierno de EE.UU para que se iniciaran los primeros estudios clínicos, lo cual se llevó a cabo en los años 2007 y 2008.

El primer investigador que desarrolló una vacuna sintética contra la malaria fue el inmunólogo colombiano Manuel Elkin Patarroyo. Entre 1986-1988, fue creada y probada en una colonia de micos (*Aotus trivirgatus*) de la región amazónica la vacuna sintética SPF66, que presenta una combinación de antígenos de los esporozoitos (utilizando repetición CS) y merozoitos del parásito. En 1993, tras rechazar ofertas de varias compañías farmacéuticas, cedió los derechos de la vacuna a la OMS.

Durante la fase I<sup>78</sup>, la vacuna fue probada en América Latina en más de 41.000 voluntarios, y a principios de 1994 se demostró que inducía una fuerte respuesta inmunitaria, entre un 40-60% en adultos y hasta un 77% en niños, sin provocar efectos colaterales. Pero los ensayos de las fases IIb y III, evaluadas en Gambia, Tailandia y Tanzania, fueron menos prometedores y la eficacia cayó entre el 38,8-60,2%<sup>79</sup>. Vistos los pobres resultados, el proceso de fabricación y vacunación fue interrumpido y a partir de aquel momento, los investigadores del equipo del doctor Patarroyo se han dedicado a estudiar la vacuna con el objetivo de alcanzar un 99,9% de efectividad. A pesar de los períodos de prueba relativamente largos y del número de estudios realizados, aún no se conoce la forma en que la vacuna SPF66 confiere inmunidad, por lo que sigue siendo una improbable solución contra el paludismo. De todas maneras, cabe añadir que esta vacuna se convirtió en su día en la más efectiva contra la malaria hasta hoy desarrollada<sup>80</sup>.

A partir de aquel momento, siguieron desarrollándose vacunas basadas en CSP, e inicialmente parecieron ser suficientemente prometedoras para ser sometidas a ensayos. Aparte de basarse en la proteína circumsporozoito, también se añadía la proteína recombinante Asn-Ala-Pro15Asn-Val-Asp-Pro)2-Leu-Arg(R32LR) covalentemente a una toxina purificada, la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, patógeno oportunista en humanos y plantas. Sin embargo, en una fase temprana se

---

<sup>78</sup> Las fases de un estudio clínico son las siguientes:

0. Primeras pruebas en humanos. Se da una sola dosis del fármaco en una concentración por debajo de lo que se cree que será realmente efectivo a 10-15 voluntarios sanos.

I. Diferentes concentraciones del fármaco, en un entorno hospitalario, y durante un tiempo prolongado, para evaluar los efectos secundarios. Entre 20-80 voluntarios, normalmente sanos.

II. Una vez se ha establecido que el fármaco es seguro, se evalúan sus efectos positivos, mientras se continúan estudios de fase I en grupos más grandes. Entre 20-300 voluntarios, sanos y enfermos.

III. Se compara la eficacia con otros tratamientos ya probados anteriormente. Estudios en más de un Centro a la vez, a menudo en diferentes países. Un fármaco que supere satisfactoriamente un par de estudios de fase III a menudo se aprueba para el uso público. Entre 300-3.000 voluntarios.

IV. Estudios a largo plazo un vez que el fármaco ya se ha comercializado, para continuar evaluando la eficacia y la seguridad. Algunos fármacos han sido retirados del mercado cuando un estudio de fase IV ha detectado problemas inesperados que no se habían observado antes.

<sup>79</sup> En Tanzania se llevó a cabo un ensayo en 1993 demostrándose una escasa eficacia de sólo el 31% después de un año de seguimiento.

<sup>80</sup> En 1997, la eficacia de esta vacuna fue puesta en duda por algunos científicos norteamericanos, que concluyeron en la revista científica *The Lancet* que esta debía suprimirse. El gobierno colombiano, por el contrario, los acusó de "arrogancia" y que sus afirmaciones estaban motivadas por provenir de un país en desarrollo. Los trabajos de Patarroyo han estado envueltos de polémica desde el principio, y se lo acusó de probar la vacuna en demasiados voluntarios sin haber completado antes los estudios preliminares necesarios sobre eficacia y seguridad del fármaco. Pero en realidad, parecería absurdo pensar en un boicot de empresas farmacéuticas que quisieran eliminar la competencia; más bien se trataría de que las compañías entendían que el producto no era rentable y por tanto no estaban interesadas en invertir en él.

demonstró una falta total de inmunidad protectora en los inoculados. El grupo de estudio utilizado en Kenia obtuvo un 82% de incidencia de parasitemia, mientras que el grupo de control sólo un 89%.

El desarrollo de una vacuna contra la malaria recibió un importante impulso gracias a la investigación del ejército de Estados Unidos. Desde la guerra del Vietnam, el Gobierno norteamericano invirtió mucho dinero buscando la manera de evitar que sus soldados contrajeran el paludismo mientras luchaban en países tropicales. A lo largo de los años estudiaron diversas vacunas, entre las cuales las llamadas *[NANP] 19-5.1*, probada a partir de 1995, y la *NYVAC-Pf7*, probada al año siguiente.

Posteriormente se desarrollaron nuevas vacunas, y entre las candidatas se incluían las que trataban de inducir inmunidad en la etapa de infección de la sangre, las que trataban de evitar patologías más severas evitando la adhesión del parásito a las vénulas de la sangre y la placenta; y las vacunas que bloqueaban la transmisión que detendría el desarrollo del parásito en el mosquito, justo después que este hubiera tomado sangre de una persona infectada. Pero ninguna fue efectiva y se estaba a la espera que fuera secuenciado el genoma de *P. falciparum*, lo cual ocurrió en el año 2002<sup>81</sup>, tras lo cual se esperaba que proporcionara nuevos objetivos para medicamentos o vacunas más efectivas. Pero en realidad, a pesar de haber leído su ADN, sigue desconociéndose aún qué función tienen la mitad de sus genes.

Desde 2002, la Faculté de biologie et de médecine de la Université de Lausanne, en Suiza, empezó a estudiar la vacuna antimerozoítica llamada *PfCS102/AS02A*, basada sobre un péptido de síntesis circunsprotozoaria (PfCS = *Peptide Circum Sporozoite Protein*) de *P. falciparum* (PfCS102), reforzada por un adyuvante. Al principio, este adyuvante fue la Montanida ISA 720, que fue reemplazada por el 'AS02A de la empresa GlaxoSmithKline Biologicals (GSK Bio), pues daba mejor respuesta del sistema inmunitario. Los resultados obtenidos son comparables al RTS, S/AS02A y desde 2005 se encuentra en la fase II de ensayos clínicos.

En noviembre de 2005, el Institut Pasteur anunció el principio de la fase I en el hombre de un prototipo de vacuna antimerozoítica basado en los antígenos y llamada *MSP3*. Para concebirla, los científicos estudiaron los mecanismos de las personas inmunizadas de forma natural.

De noviembre de 2006 a diciembre de 2007, la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland y la Universidad de Bamako testaron de forma conjunta en fase I los ensayos clínicos de la vacuna *FMP2.1/AS02A*. Su sustancia activa es una proteína extraída de *P. falciparum* (FMP2.1), reforzada por el adyuvante AS02A. Un test efectuado en Bandiagara, en Mali, sobre 100 niños de edades comprendidas entre los 1-16 años demostró que la adición farmacodinámica a la sustancia activa no era peligrosa y que la respuesta inmunitaria un año después de las vacunaciones se mantenía elevada. Sobre esta base, el mismo equipo pasó a la fase II de los ensayos clínicos de mayo de 2007 a julio de 2009 sobre 400 niños.

En enero de 2010, la University of Central Florida de Orlando anunció un nuevo candidato a vacuna, oral o inyectable a la vez, eficaz contra el paludismo y el cólera. Se dirigía a la inmunidad sistémica y mucosal, vía construcción antigénica que fusionaba los epítopes de la subunidad B (CTB) de la toxina colérica con antígenos de la membrana apical (AMA1) y de una proteína de superficie (MSP1) de los merozoitos.

---

<sup>81</sup> En el año 2008 fue secuenciado el genoma de *Plasmodium vivax*.

Pero el mayor ensayo clínico de una vacuna contra la malaria en África se había iniciado antes, en la década de 1970. Estudios militares del año 1987 demostraron que una forma primitiva de esta vacuna confería una cierta inmunidad: de los seis investigadores que se presentaron voluntarios para probarla y dejarse picar por un buen número de mosquitos infectados, cinco contrajeron la enfermedad y uno se libró de ella. En 1992 acabaron de perfeccionar la vacuna hasta obtener la forma actual, la vacuna antimerozoita **RTS,S/AS02A** a través de GSK Bio. Años después, exactamente el 16 de octubre de 2004, la revista *The Lancet* publicó un artículo sobre sus resultados iniciales.

El autor principal de este trabajo era el doctor Pedro Alonso, profesor del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y titular de la Cátedra Unesco de Medio Ambiente y Desarrollo Sostenible<sup>82</sup>: se trataba de la vacuna RTS,S/AS02A, que estaba siendo desarrollada gracias a una alianza entre la PATH Malaria Vaccine Initiative, un concesionario de la Fundación Gates, GlaxoSmithKline, y el Walter Reed Army Institute of Research. En esta vacuna, una porción de CSP había sido fundida con el “antígeno S” inmunogénico del virus de la hepatitis B, y la proteína recombinante se inyectaba junto al potente adyuvante AS02A.

En aquel artículo, y en uno posterior aparecido en diciembre de 2005, el profesor Alonso anunció que los resultados de un ensayo en fase IIb, en el que se habían examinado más de 2.000 niños en Mozambique, eran muy prometedores: la vacuna había reducido el riesgo de infección alrededor de un 30%, y en más de un 50% la gravedad de la infección. Los ensayos más recientes de la vacuna RTS,S/AS02A se han centrado en la seguridad y eficacia de su administración en la primera etapa de la infancia. En octubre de 2007 los investigadores anunciaron los resultados de los ensayos de las fases I / IIb realizados sobre 214 lactantes mozambiqueños de 10-18 meses, en los que la administración de tres dosis de vacuna consiguió un 62% de reducción de infecciones sin efectos secundarios graves, salvo escaso dolor en el punto de inyección.

Desde mayo de 2009, el estudio estaba en la fase III de ensayos clínicos. Se probó entre 12.000-16.000 niños africanos y los tests muestran que su eficacia será superior a la esperada. Esta vacuna está preparada a partir de péptidos parasitarios de síntesis y de proteínas recombinantes, capaces de cambiar informaciones genéticas con otra proteína, o ADN, descubierto en mitocondrias y apicoplastos del *Plasmodium*. Sabiendo que para penetrar en los hematíes, el parásito toma la forma de una proteína y es capaz de mutar unas sesenta veces con la intención de engañar al sistema inmunitario, esta técnica utiliza dos proteínas recombinantes que son fusionadas: una parte de la proteína circumsporozoitaria de *P. falciparum* (RTS); el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (S); y un adyuvante compuesto por 250 µl de emulsión de aceite en agua, 50 µg de saponina QS21, y 50 µg de lípido monofosfórico inmunoestimulante A (AS02A).

Esta es la vacuna de segunda generación más avanzada. Si todos los estudios y pruebas continúan desarrollándose con normalidad, podría ser comercializada a partir de 2015, conforme al artículo 58 de la Agencia Europea de medicamentos, y entrar en la fase IV de los ensayos clínicos.

---

<sup>82</sup> El Dr. Alonso trabaja en el Centro de Investigación de Salud de Manhica (Mozambique), que él mismo fundó en el año 1996.

Una de las ventajas de esta vacuna es que puede administrarse durante los primeros meses de vida en combinación con otras vacunas sin que disminuya el efecto. No se sabe aún si previene las infecciones o las retarda sólo unos cuantos años; ni tan sólo se sabe cuánto tiempo dura la supuesta prevención, pero los resultados son esperanzadores. A finales de 2011 se anticipó que esta vacuna, en fase III, reducía el riesgo de contraer malaria, en un 50%, en niños africanos de edades comprendidas entre los 5-17 meses. De todas maneras, estos resultados deben ser confirmados a finales de 2014, cuando se haga la valoración final de esta fase.

Sobre las inversiones aportadas por la comunidad internacional para erradicar el impacto del paludismo, y cómo se distribuye entre la población la profilaxis más eficaz, es interesante añadir los comentarios del Dr. Salvador Macip<sup>83</sup>, médico catalán que trabaja en el Laboratorio de Mecanismos de muerte celular de la Universidad de Leicester (Gran Bretaña), cuando afirmaba que los esfuerzos por frenar la malaria han tenido hasta ahora muy poco éxito. En 1955, la OMS inició la primera campaña importante, que fue prácticamente abandonada durante la década de 1960. En 1998, tanto Gobiernos como ONGs y particulares formaron una agrupación llamada Roll Back Malaria que aspiraba reducir a la mitad los casos de malaria antes del 2010, pero el progreso ha sido mínimo. Era el mismo objetivo de la Declaración de Abuja, firmada en el 2006 por una serie de países africanos, que tampoco tuvo consecuencias. Más modestos y asequibles fueron los Objetivos del Milenio (*Millenium Development Goals*) establecidos por la ONU: detener el crecimiento de los casos de malaria antes del 2015, cosa que aún sería factible.

La Fundación Gates volvió a tratar en el año 2007 sobre la erradicación de la malaria, un término que hacía décadas que no se usaba, y desde entonces se renovaron los esfuerzos, proponiéndose una fecha para declarar la victoria sobre la enfermedad: el 2025, una cita que parece aún lejana. Los recursos humanos y económicos invertidos en los últimos años parecen indicar que el interés actual para vencer la enfermedad es elevado. Sólo en 2007 se destinaron 1.500 millones de dólares y en septiembre de 2008, *Roll Back Malaria* hizo público un Plan de acción global en el que calculaba que serían necesarios más de 6.000 millones de dólares para ponerlo en marcha. La sede donde se presentó el proyecto fue la Asamblea General de las Naciones Unidas y actuó de portavoz Bono, cantante irlandés del grupo de rock U2. La mitad del dinero necesario se reunió inmediatamente, con el soporte de la Fundación Gates, el World Bank y el Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria.

La Fundación Gates es actualmente el donante privado que más dinero invierte en los estudios contra el paludismo. El ambicioso plan consistía en reducir prácticamente a cero las muertes antes del 2010, pero no se consiguió; y después, paso a paso, erradicar totalmente la enfermedad en los países donde es endémica. Muchos expertos consideran que estos objetivos son excesivamente optimistas y consideran que no será posible en los cincuenta años próximos, aún contando que los donativos y esfuerzos continúen incrementándose.

Aunque actualmente existe una cura eficaz, la gente sigue muriendo de malaria, pues el acceso a los fármacos no es de ninguna manera universal. Según los datos de la OMS, en 2006 sólo el 23% de los niños africanos dormían bajo una mosquitera, una estrategia muy útil como prevención, como se verá más adelante, y

---

<sup>83</sup> *Les grans epidèmies modernes* (La Campana, 2010).

sólo el 3% de la población estaba en situación de adquirir las valiosas ACT, que son sesenta veces más caras que los otros tratamientos antiguos menos útiles.

Por ejemplo, en Uganda, menos del 14% de los puntos privados de venta de fármacos tienen ACT. Sí que ofrecen, en cambio, otros fármacos anticuados e ineficaces, como la cloroquina, o incluso falsos, pero a precios muy asequibles. A esto hay que añadir que la información que se da al consumidor es prácticamente nula, lo que provoca que a menudo se compren pastillas más baratas sin sospechar que no tendrán ningún efecto.

Si no se encuentra una manera de conseguir que los distribuidores de ACT los puedan comprar más baratos a los fabricantes, el problema persistirá. Por esta razón se estudia un nuevo sistema de distribución, y que en lugar de donar fondos a los gobiernos para que compren medicamentos a las Compañías y los ofrezcan en sus clínicas, el dinero de los donantes vaya directamente a las empresas farmacéuticas con la idea que vendan los fármacos a un precio reducido. De esta manera, los productos realmente efectivos serían tan o más baratos que los otros, y los comercios pequeños podrían venderlos más fácilmente a los enfermos. Esta iniciativa es llamada AMFm (*Affordable Medicines Facility of Malaria*), medicamentos asequibles contra la malaria.

### La lucha contra el mosquito

La estrategia razonada para avanzar hacia la erradicación global de la malaria debe contar con unos principios irrevocables, primero contra el patógeno, como hemos visto en el capítulo anterior: el ciclo biológico del *Plasmodium* puede romperse si se es capaz de actuar sobre sus puntos más débiles, los cuales son los que habrán determinado la desaparición espontánea de la malaria en algunos lugares a lo largo del tiempo.

Por un lado habrá que tener en cuenta la entrada en la sangre de los esporozoitos a través de la picada, pues en unos 30 minutos ya desaparecen todos del torrente sanguíneo; si se acortara este tiempo, la probabilidad que algún esporozoito pudiera entrar en un hepatocito sería cada vez menor, de manera que serían dos factores clave la destrucción precoz del esporozoito y la inmunidad de la célula hepática. Por otro lado, si se consiguieran destruir los merozoitos en el mosquito, pero no los gametocitos, la destrucción selectiva de estos disminuiría la probabilidad de realizar la fase sexual de reproducción del *Plasmodium* y se rompería la cadena.

Otro punto débil del parásito se halla en la ausencia casi total de otro reservorio aparte del hombre. En cambio, el mosquito puede picar a otros mamíferos que no son susceptibles a la enfermedad, y esto sería fatal para el patógeno, que contaría cada vez con menos probabilidades que un mosquito encontrara a un enfermo.

Cabe señalar que el hombre puede ser el responsable de reactivaciones más o menos puntuales de la endemia mundial palúdica debido a su actuación sobre el territorio. Las deforestaciones y la subsecuente construcción de canales para el riego, o incluso la simple sustitución del buey u otros animales de tiro por maquinaria, pueden ser o haber sido muy favorables a la extensión y mayor penetración de la malaria. En tiempos pasados recientes, las poblaciones de mosquitos estaban confinadas en unos límites difíciles de franquear y tomaban preferentemente la sangre de otros mamíferos. Actualmente, pueden cambiar o haber cambiado de hospedador preferente por adaptación selectiva a un nuevo hábitat.

En una determinada área puede establecerse un equilibrio entre las poblaciones de *Plasmodium*, *Anopheles* y hombre. Si el segundo muere en una gran proporción, el equilibrio se desplaza, pues disminuirá potencialmente la población de parásitos. Si el mosquito sobrevive, habrá más parásitos, más mosquitos y más palúdicos. Una gran morbilidad puede aumentar la mortalidad en la población humana y la cadena podría llegar a romperse; sin embargo, los enfermos que curan y los resistentes a la infección son siempre una garantía para la población de mosquitos.

Por tanto, aparte de una terapia adecuada contra la enfermedad, es indispensable una lucha continua contra el segundo eslabón de la cadena infecciosa: el mosquito. Para ello se requiere el saneamiento adecuado del territorio, lagos, lagunas y todas las aguas estancadas sobre las que se reproduce el insecto, y sobre todo las fumigaciones regulares intradomiciliarias. Para ello, es necesaria la aplicación inteligente de insecticidas eficaces que maten a los mosquitos. En el volumen primero de esta obra, dedicado a la peste y al tifus epidémico, en el capítulo titulado “Prevención y control de pulgas y de insectos en general”, se reportaba la enorme importancia que tuvieron los insecticidas a lo largo de la historia, aunque a partir de la década de 1940 se introdujo un nuevo concepto en el control de insectos con la fabricación de los insecticidas orgánicos sintéticos.

Los primeros insecticidas de este tipo fueron los organoclorados, entre los que se incluye el famoso DDT, dicloro-difenil-tricloroetano, el insecticida más útil jamás desarrollado. Sin embargo, fue prohibido en la década de 1970 debido a su gran bioconcentración y persistencia y a sus efectos letales sobre distintas especies que se insertan en la cadena alimentaria de otros animales. De todas maneras, este es un producto que aún se utiliza actualmente en países en desarrollo por su bajo coste.

Otros organoclorados usados fueron los del grupo de los hexaclorociclohexanos (HCH), como el hexacloruro de benceno (BHC) o el lindano; y del grupo de los ciclodienos, la dieldrina. Más tarde, debido al desarrollo de resistencias por parte del vector a los organoclorados, fueron utilizados otros insecticidas que igualmente mostraron distintos grados de toxicidad, como organofosforados (malatión, fenitrotión), carbamatos (propoxur), foramidinas o dinitrofenoles.

Como insecticidas larvicidas, que se aplican en los pantanos, bordes de los cursos de agua, lagos, marismas temporales, etc., se utilizaba el verde París o acetoarsenito de cobre, el fuel y aceites minerales; organofosforados como el temefós, fentión, fenitrotión y clorpirifós, e igualmente los organoclorados DDT y lindano.

Los primeros insecticidas en emplearse fueron los naturales, productos tóxicos derivados de plantas. Entre ellos, el más completo es el piretro, extracto recogido de la flor del crisantemo, *Chrysanthemum cinerariifolium*, que se sigue usando hoy en día y forma parte de numerosos insecticidas domésticos. Las piretrinas atacan el sistema nervioso de los insectos y unos minutos después de haberse aplicado, estos no pueden moverse ni volar y los mosquitos hembra se inhiben de picar. La mayor oferta mundial de piretrina y crisantemo proviene de Kenia, pues la flor fue introducida en las tierras altas del este africano durante la década de 1920.

En las últimas décadas han aparecido en el mercado muchos compuestos sintéticos parecidos a las piretrinas, llamados simplemente piretroides, que tienen una evolución continua y actualmente han sido divididos en cuatro generaciones. Comparten modos de acción similares a los del DDT, aunque el efecto estimulante es mucho más pronunciado, se degrada rápidamente en el ambiente y a menudo se aplica en concentraciones muy bajas.

La técnica consiste en la pulverización de insecticidas que tengan un efecto persistente en todas las superficies del hogar donde los mosquitos puedan reposar, la intervención llamada pulverización residual en interiores, en inglés *indoor residual spraying* (IRS)<sup>84</sup>: paredes y techos de las casas, graneros, almacenes, establos, y otras proyecciones estructurales como camas, mesas y resto de mobiliario. El efecto persistente o residual varía según el tipo de insecticida, su formulación, la dosis aplicada, el tipo de superficie rociada y las condiciones climáticas. La duración del efecto residual generalmente varía desde unas pocas semanas hasta más de un año. El ataque se dirige principalmente a los mosquitos vectores endofílicos frecuentes en las habitaciones humanas. Estos vectores, cuando reposan sobre las superficies rociadas, entran en contacto con el insecticida y mueren rápidamente. Actualmente, la fumigación intradomiciliaria con insecticidas residuales recomendados por la OMS se reduce a cuatro clases: piretroides, considerados los mejores insecticidas jamás desarrollados para la salud pública, organoclorados, organofosforados y carbamatos.

En 2010 se estimaba que los piretroides, usados en sus formas de alfacipermetrina, bifentrina, ciflutrina, deltametrina, permetrina, lambdacialotrina y etofenprox, representaban alrededor del 77% de las intervenciones IRS. Estos insecticidas han sido los productos químicos de elección en materia de salud pública de las últimas décadas, debido a su relativamente baja toxicidad para los seres humanos, el rápido efecto de acción, la longevidad relativa (3-6 meses cuando se utilizan para IRS) y su bajo costo. Los piretroides tienen muchos modos de acción sobre el mosquito vector: actúan sobre las vías del sodio provocando excitación continua nerviosa, parálisis y muerte; efecto irritante que causa hiperactividad y rápida caída, o vuelos sin dirección; y también inhibición por alimentarse, lo cual reduce su capacidad picadora.

Los organoclorados se utilizan en forma de DDT. A pesar de la prohibición de este producto en el Convenio de Estocolmo del año 2001 sobre contaminantes orgánicos persistentes, su uso fue permitido únicamente para el control de enfermedades, hasta que "*aparezcan insecticidas locales seguros, eficaces y asequibles, y se disponga de alternativas para una transición sostenible del DDT*". En 2006, la OMS declaró que este producto seguía teniendo un gran valor en la salud pública cuando se usaba únicamente en las fumigaciones intradomiciliarias, fundamentalmente en países africanos (trece de ellos reconocen su uso), y era el segundo insecticida usado para el control del mosquito. A pesar de sus diferencias estructurales químicas con los piretroides, el DDT tiene modos de acción similar, pues también provoca la rápida caída del mosquito, tiene una relativa longevidad (6-12 meses), y su coste es muy bajo.

Los organofosforados comprenden una extensa gama de productos químicos, pero los recomendados para el control de vectores IRS son fenitrotión, malatión y pirimifós-metil. Estos insecticidas son muy eficaces, actúan sobre el mosquito inhibiendo la colinesterasa y previniendo la degradación de la acetilcolina del neurotransmisor, lo cual provoca una sobreestimulación neuromuscular y la muerte del mosquito. Sin embargo, no inducen una respuesta excito-repelente del vector y en sus formulaciones actuales tienen una actividad residual más corta que los piretroides y el DDT (2-3 meses) y resultan más caros, por lo que su uso representa un pequeño porcentaje con respecto a los otros dos.

---

<sup>84</sup> En 2011, la OMS recomendaba las intervenciones IRS en 73 países, de los cuales, 36 en África.

Los carbamatos utilizados para el control de vectores IRS son el bendiocarbo y el propoxur, e igual que los organofosforados, se trata de un compuesto muy eficaz y con un modo de acción similar. La respuesta excito-repelente es igualmente baja o nula, tiene actividad residual corta (2-6 meses) y es más caro que piretroides y DDT, por lo que su uso es también muy limitado.

En 2010, estas fumigaciones habrían protegido a un total de 185 millones de personas, que representarían el 6% de la población mundial en riesgo. Y en África aumentó de los 10 millones, en 2005, a los 81 millones en 2010, el 11% de la población en riesgo. En otras zonas del mundo, el número de personas protegidas por fumigaciones intradomiciliarias suele permanecer estable, y a excepción de la India, la proporción de población protegida es menor que en África.

En Sudáfrica, el empleo del IRS protege a más del 80% de la población en riesgo, mientras que en Etiopía, Madagascar, Zambia y Zimbabue está protegida al menos el 40%. En otras regiones de la OMS, China es el país más protegido; y Bután (26%) y las Islas Salomón (36%) también cubren a una buena parte de su población con riesgo palúdico.

Debe destacarse que la resistencia de los mosquitos a muy diversos insecticidas ha significado un grave problema, pues continuamente han debido buscarse alternativas para conseguir un tratamiento eficaz. Así, el número de insecticidas resistentes a los artrópodos pasó de 2 en 1946, a 155 en 1980; y respecto a la resistencia en mosquitos, pasó de 7 en 1957 a 98 en 1980, y estaban incluidos organoclorados, organofosforados y carbamatos.

La resistencia a los insecticidas se hereda y es inducida mediante la selección de individuos que sobreviven a dosis que, en cambio, matan a los individuos susceptibles. El mecanismo de herencia varía en función de los diferentes grupos de insectos y de insecticidas. Puede tratarse de un simple carácter mendeliano atribuible a un único gen, o de una naturaleza compleja que implica distintos genes o la interacción de múltiples genes. La base fisiológica de la resistencia también varía según la especie y el insecticida, reduciendo la penetración del mismo en el insecto, o reduciendo su sensibilidad nerviosa.

Muchos países han reportado resistencias a los insecticidas (78 en 2010), y desde 2009, cuando se produjo un mayor enfoque en la vigilancia de este problema, necesario para llevar a cabo cualquier intervención a mediana o gran escala, fueron reportados cada vez más casos, especialmente en África. La resistencia, principalmente a los piretroides, ha sido identificada en 64 países con transmisión palúdica en curso. La resistencia al DDT es también frecuente, y cada vez existen más informes que indican lo mismo en organofosforados y carbamatos.

En la siguiente tabla se muestran los mecanismos de resistencia a los insecticidas por parte de los mayores vectores del paludismo; y en la siguiente diversas particularidades de los *Anopheles* del África subsahariana y sudeste asiático. Han sido identificados dos mecanismos principales: el llamado "lugar de actuación", o "*target site resistance*" en inglés, ocurre cuando el sitio de acción de un insecticida, que habitualmente se concentra en el sistema nervioso del mosquito, se modifica de manera que este no queda afectado. Las mutaciones que favorecen este tipo de resistencia pueden afectar a la acetilcolinesterasa en el caso de los organofosforados y carbamatos, y en los canales del sodio en piretroides y DDT, lo cual es conocido como resistencia de derribo, "*knock-down*" en inglés.

La resistencia metabólica se produce cuando aumentan los niveles de actividad modificada del sistema de un enzima desintoxicante, el cual impide que el insecticida alcance el lugar de acción previsto. Ambos tipos de resistencia pueden encontrarse en las mismas poblaciones de vectores, y aún en el mismo vector.

Especies vectoras	Piretorides		DDT		Organofosforados		Carbamatos	
	Lugar de actuación	Metabólico						
<i>A. gambiae</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí	Sí
<i>A. funestus</i>				Sí				Sí
<i>A. arabiensis</i>	Sí		Sí	Sí	Sí		Sí	
<i>A. culicifacies</i>	Sí		Sí	Sí		Sí		
<i>A. stephensi</i>	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí		
<i>A. dirus</i>				Sí				
<i>A. sacharovi</i>				Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>A. albimanus</i>		Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	

Características de los vectores *Anopheles* en el África subsahariana y sudoeste de Asia

Especies de <i>Anopheles</i>	Lugar de picada	Momento de la picada	Huésped preferente	Lugar de cría
<i>A. gambiae</i>	En interiores	Preferentemente al anochecer	Preferentemente humanos	Lagunas temporales soleadas, campos de arroz
<i>A. arabiensis</i>	En interiores y exteriores	Preferentemente al anochecer	Humanos y animales	Lagunas temporales, campos de arroz
<i>A. melas</i>	En interiores y exteriores	Preferentemente al anochecer	Humanos y animales	Lagunas de agua salada, manglares
<i>A. merus</i>	En interiores y exteriores	Preferentemente al anochecer	Preferentemente animales	Lagunas de agua salada, manglares
<i>A. funestus</i>	En interiores	Preferentemente al anochecer	Preferentemente humanos	Aguas semi-permanentes y permanentes con vegetación, pantanos, ríos lentos, bordes de las zanjas
<i>A. dirus</i>	En interiores y exteriores	Preferentemente al anochecer	Preferentemente humanos	Pequeñas piscinas sombreadas en bosques y plantaciones, huellas, arroyos, baches, huecos de neumáticos
<i>A. minimus</i>	Preferentemente en exteriores	Durante toda la noche	Humanos y animales	Arroyos en estribaciones boscosas
<i>A. maculatus</i>	Preferentemente en exteriores	Entre las 19-24 horas	Preferentemente animales	Corrientes soleadas, estanques, piscinas en el lecho de los ríos
<i>A. sudaicus</i>	En interiores y exteriores	Durante toda la noche	Humanos y animales	Agua salobre o salada, piscinas cercanas a costas rocosas, desembocadura de ríos
<i>A. culicifacies</i>	En interiores y exteriores	Entre las 21-23 horas	Preferentemente animales	Hábitats limpios y contaminados, zanjas de riego en campos de arroz, estanques, pozos, pantanos, bordes de arroyos. Prefiere lugares asociados a lluvias ligeras
<i>A. stephensi</i>	En interiores y exteriores	Con anterioridad a las 24 horas	Animales	Cisternas, pozos, desagües y agua contaminada; piscinas herbosas en campos y a lo largo de los ríos
<i>A. sacharovi</i>	En interiores y exteriores	Toda la noche	Humanos y animales	Pantanos salobres, lagunas y charcas, especialmente con

				vegetación. Prefiere hábitats soleados
<i>A. pulcherrimus</i>	En interiores y exteriores	Tarde y noche	Preferentemente animales	Canales de riego invadidos por la maleza, pantanos, aguas estancadas limpias, con o sin vegetación, arroyos lentos, zanjas, campos de arroz
<i>A. superpictus</i>	En interiores y exteriores	Preferentemente al atardecer	Preferentemente animales	Aguas corrientes poco profundas con lecho rocoso, charcas a lo largo de los ríos, arroyos fangosos con vegetación
<i>A. barbirostris</i>	En interiores y exteriores	Durante todo el día	Preferentemente animales; ocasionalmente humanos	Pantanos o lagunas con vegetación. Campos de arroz sombreados, zanjas, pozos artesianos y ocasionalmente en aguas salobres
<i>A. aconitus</i>	En interiores y exteriores	Alrededor de las 24 horas	Humanos, ocasionalmente animales	Arrozales soleados, pantanos, acequias, charcas y arroyos rodeados de vegetación
<i>A. subpictus</i>	En interiores y exteriores	Durante la tarde	Humanos y animales	Charcas fangosas próximas a las viviendas, canales, agua salobre
<i>A. annularis</i>	Preferentemente en exteriores	Por la tarde hasta las 23 horas	Preferentemente animales	Tanques de agua de lluvia, en canales de riego con vegetación

El uso generalizado de una sola clase de insecticida aumenta el riesgo que los mosquitos desarrollen una resistencia al mismo, y esto es especialmente preocupante en el África subsahariana, donde el control del vector con insecticidas ha alcanzado un grado de cobertura sin precedentes.

Se han registrado resistencias a los piretroides en veintisiete países de esta inmensa región, pero se desconoce aún hasta qué punto queda reducida su eficacia, que podría circunscribirse a la escala local. A principios de 2012, conforme a lo propuesto por la Asamblea Mundial de la Salud, la OMS lanzó un programa ambicioso para desarrollar un plan mundial de gestión sobre la resistencia a los insecticidas en los vectores palúdicos, la llamada *Global Action Plan for Insecticide Resistance Management*, que contaba con el apoyo financiero de la fundación Bill & Belinda Gates. Actualmente, la OMS coordina estudios en la India, Sudán, Camerún, Benin y Kenia para examinar la asociación entre la resistencia y el fracaso en el control de la malaria.

Actualmente, en el centro y oeste del continente africano se han reportado altas frecuencias de resistencia a los piretroides y al DDT, particularmente en Benin, Burkina Faso, Camerún, Costa de Marfil y Ghana; y en Costa de Marfil también a los carbamatos y organofosforados. En Etiopía se han detectado resistencias a las cuatro clases de insecticidas; y se ha extendido por lo que respecta al DDT y ha aumentado la frecuencia a los piretroides. En Uganda también se ha anotado un aumento en la resistencia a piretroides y DDT, especialmente en las fronteras con Kenia y Tanzania. En el sur del continente, la resistencia afecta especialmente a Mozambique y Sudáfrica, donde se ha comprobado un aumento significativo con respecto a la pasada década. En Malawi y Zambia también se ha reportado una alta frecuencia de resistencia metabólica a los piretroides.

En el sudeste asiático, la India reporta una extensión en la resistencia al DDT y algunos indicios de resistencia a piretroides y organofosforados. En Indonesia y Myanmar se confirmó resistencia al DDT y a organofosforados.

En la región del Pacífico Oeste, en las zonas costeras de Vietnam, se han reportado resistencias a los piretroides y al DDT. Adicionalmente, se conocen resistencias a los piretroides en China y al DDT en Camboya y Malasia.

En diversos países de Sudamérica se han comprobado resistencias a piretroides, carbamatos y organofosforados. En Colombia, la tendencia a extenderse la resistencia desde mediados de la década del 2000 se ha invertido en muchas localidades, pues al cambiarse de insecticida, se ha reducido la presión en la selección del mismo. La resistencia persiste en Bolivia, Ecuador, Honduras y Perú.

En la región del Este Mediterráneo se han reportado resistencias a los piretroides en diversos países, sobre todo Irán, Omán y Afganistán, donde se amplía la resistencia a tres de los cuatro insecticidas. En Yemen se han comprobado resistencias al DDT; y en Somalia y Sudán a las cuatro clases, aumentando notablemente en el caso del DDT y de los piretroides.

En la Región Europea, las resistencias han sido reportadas en Turquía a los cuatro tipos de insecticidas; al DDT en Azerbaijan, y a los organofosforados y carbamatos en Uzbekistán.

En la lucha contra el vector, existe otra estrategia, la más simple de todas ellas, que tiene un impacto muy importante en el control de la malaria. Se trata del uso de mosquiteras, a la que actualmente se aplican insecticidas de larga duración (LLINs, "*long-lasting insecticidal nets*" en inglés, o ITNs, "*insecticide treated nets*"), una práctica conocida desde tiempo inmemorial. Como se ha visto anteriormente, Herodoto ya la recomendaba en el siglo V aC. para prevenirse de las picadas de los mosquitos, y a partir de los descubrimientos de Laveran, Ross y Grassi ya se hizo indispensable.

El caso es que el uso combinado de fumigaciones intradomiciliarias, redes mosquiteras impregnadas con insecticida, cuya tecnología de desarrollo se inició en la década de 1980 ha ofrecido muy buenos resultados. En Vietnam, por ejemplo, gracias al uso de estas mosquiteras, la mortandad se redujo drásticamente, de 8.000 en 1990, a menos de 1.000 en 1997. En Gambia se consiguió en 2003 una reducción en las muertes por malaria del 90%, y actualmente el 50% de los gambianos menores de cinco años ya duermen protegidos con ellas<sup>85</sup>. En 2009, el gobierno de Zambia puso en marcha un ambicioso plan para reducir un 75% los casos de malaria, y las muertes ya han descendido un 30%. Una vez más, el uso de mosquiteras e insecticidas, así como el tratamiento preventivo a embarazadas y la administración de ACT en las primeras 24 horas de infección han tenido un efecto fundamental. En los últimos años, el impacto de la enfermedad también se ha reducido en otros países africanos como Eritrea, Zanzíbar y Ruanda.

En los casos más óptimos, las mejoras oscilan entre el 50-75%, simplemente porque más gente usa mosquiteras y está más extendido el acceso a los fármacos. Se calcula que, desde el año 2000, únicamente el uso de mosquiteras ha reducido las infecciones a la mitad en los países donde se ha implantado a gran escala.

Los insecticidas recomendados para la impregnación de redes son la permetrina, el etofenprox y los alfa-ciano piretroides como la deltametrina, lambdacialotrina, ciflutrina y alfacipermetrina, que se adhieren en todos los tipos de tejido y son eficaces incluso en pequeñas cantidades.

---

<sup>85</sup> En 2003, únicamente China, Gambia, las islas Salomón y Vietnam habían puesto en marcha una distribución de mosquiteras a nivel nacional.

La permetrina fue el primer insecticida recomendado por la OMS para el tratamiento de mosquiteras y por tanto la experiencia sobre su uso es mayor. La permetrina y los alfa-ciano piretroides son más eficaces sobre las fibras sintéticas que sobre el algodón, de manera que en este material deben ser impregnadas con dosis mayores para obtener un efecto equivalente.

Los alfa-ciano piretroides son más tóxicos para los insectos y por tanto pueden ser utilizados en concentraciones más bajas que la permetrina, que es eficaz durante unos seis meses sobre una mosquitera no lavada<sup>86</sup>. Los alfa-ciano piretroides son eficaces durante 6-12 meses, incluso después de uno o dos lavados; además, son menos peligrosas que la permetrina para impregnaciones realizadas en el propio domicilio.

Los insecticidas utilizados para mosquiteras están disponibles bajo la forma de concentrados emulsionables, suspensiones en cápsulas, emulsiones de aceite en agua y concentrados de comprimidos dispersables en agua. Estas formulaciones se mezclan con una cantidad apropiada de agua para obtener una dosis idónea de insecticida con la que tratar la red. No se recomiendan las formulaciones de polvos humedecibles para la pulverización de superficies duras, pues su actividad insecticida desaparece rápidamente

En el África subsahariana, el número de redes distribuidas por los fabricantes aumentó espectacularmente entre 2004-2010, cuando se pasó de 5,6 millones a 145 millones. En 2010, veintisiete países de la región africana y otros cuarenta y dos de distintas regiones del mundo seguían la recomendación de la OMS de suministrar estas redes mosquiteras tratadas con insecticida a toda la población de riesgo, no sólo a mujeres embarazadas y niños<sup>87</sup>. Actualmente, un total de ochenta y dos países, la mayoría en África (treinta y ocho) y sudeste de Asia, distribuyen estas mosquiteras de forma gratuita o a precios muy asequibles.

La cantidad de unidades distribuidas durante el periodo 2008-2010 fue de 294 millones en total<sup>88</sup>, y en 2011 ya eran suficientes para cubrir el 73% de los 800 millones de personas en situación de riesgo. Sin embargo, estas cifras no contemplan los retrasos en la entrega del producto en los distintos países ni la pérdida de los mismos una vez recepcionadas.

Fuera de África, entre 2008 y septiembre de 2011 fueron servidas 60 millones de ITNs, y seis países sumaron el 66% de las entregas: India, 13,7 millones; Indonesia, 7,9 millones; Afganistán, 6,3 millones; Pakistán, 3,3 millones; Papúa Nueva Guinea, 2,8 millones; y Filipinas, 2,8 millones.

En 2011, el número de redes suministradas por los fabricantes descendió y se sirvieron alrededor de 95 millones de redes. Ello se debió, en parte, a que algunos países lograron en 2010 progresos sustanciales en cuanto al acceso universal a ellas, y no está previsto aún que realicen nuevos pedidos. Y también sucede que algunos países no han ampliado suficientemente la cobertura de sus programas. De todas maneras, según los datos ofrecidos por las encuestas domiciliarias, se calcula que el porcentaje de hogares del África subsahariana que posee al menos una red mosquitera ha aumentado del 3% en 2000 hasta el 50% en 2011.

---

<sup>86</sup> El lavado reduce la eficacia del insecticida en un 50% como mínimo.

<sup>87</sup> En 2005, el 60% de niños menores de cinco años y mujeres embarazadas ya dormían con redes.

<sup>88</sup> En 2008, 60 millones; en 2009, 89 millones; en 2010, 145 millones.

Los países con mayor porcentaje de mosquiteras en su población, hasta el 80%, o más, son Burundi, Madagascar, Namibia, Níger, Ruanda, Sierra Leona y Tanzania. Estas encuestas indican que, aproximadamente el 96% de las personas que cuentan con la red en el hogar la utilizan habitualmente, lo que da a entender que el número de mosquiteras es insuficiente para proteger a todas las personas en situación de riesgo.

Es una evidencia que el gran aumento en la distribución de mosquiteras en África representa un éxito considerable en materia de salud pública, y garantizar el mantenimiento de estos niveles de cobertura representa un reto importante para el futuro. No se sabe a ciencia cierta cuál es la pérdida de eficacia, con el tiempo, de estas redes, aunque se estima actualmente que su vida útil es de unos tres años. Por tanto, las que fueron distribuidas entre 2007-2008 deberían haber sido ya reemplazadas, y muy pronto deberían serlo las servidas en 2009-2010.

También se están estudiando nuevas técnicas destinadas a la reducción de los mosquitos transmisores, y si existiera alguno de ellos que pudiera competir con los *Anopheles* normales pero fuera incapaz de transmitir el plasmodio, acabaría disminuyendo o desapareciendo la población capaz de infectar a humanos.

Con las nuevas herramientas proporcionadas por la ingeniería genética, no parece que sea un sueño imposible y los genetistas también están realizando estudios para combatir el parásito en el mosquito. Así, en el año 2000, el equipo del profesor Andrea Crisant, del Imperial College of London, consiguió crear el primer mosquito genéticamente modificado. Sin embargo, dos años después reconocieron que si el gen marcador persistía a lo largo de una treintena de generaciones, una vez hubiera sido fecundado entre mosquitos modificados, no subsistiría más que a lo largo de 4-16 generaciones después de ser fecundado con un mosquito no modificado.

Desde abril de 2001, un consorcio internacional patrocinado por el Tropical Disease Research estaba llevando a cabo la secuenciación completa del genoma de *Anopheles gambiae*, que había sido confiado al Genoscope d'Évry y a la empresa estadounidense Celera Genomics de Alameda (California). El fin era identificar los genes implicados en la inmunidad del mosquito frente a los plasmodios y en sus receptores olfativos o gustativos, de manera que pudieran concebirse moléculas atractivas o repulsivas para los mosquitos que sirvieran de blanco de las proteasas implicadas en su respuesta inmunitaria.

El 15 de julio de 2010, el profesor de entomología Michael Riehle anunció que, junto a su equipo de la Universidad de Arizona, habían conseguido crear una hembra de *Anopheles stephensi* genéticamente modificada, capaz de destruir los parásitos en su cuerpo y por tanto, incapaz de transmitir la enfermedad. Los investigadores estudiaban a partir de este momento el medio de reemplazar, en la naturaleza, las poblaciones anofelinas “naturales” por las creadas en laboratorio, con la esperanza que estos mosquitos no fueran invasivos transmitiendo otras enfermedades, o que el parásito no evitara esta resistencia.

Sea como sea, hasta el momento ha sido imposible diseñar un *Anopheles* que no se infecte con el patógeno. Ni los más optimistas creen que los mosquitos de laboratorio puedan ser la solución definitiva a la malaria, pero combinados con otras mejoras en el tratamiento y la prevención pueden resultar un arma muy importante.

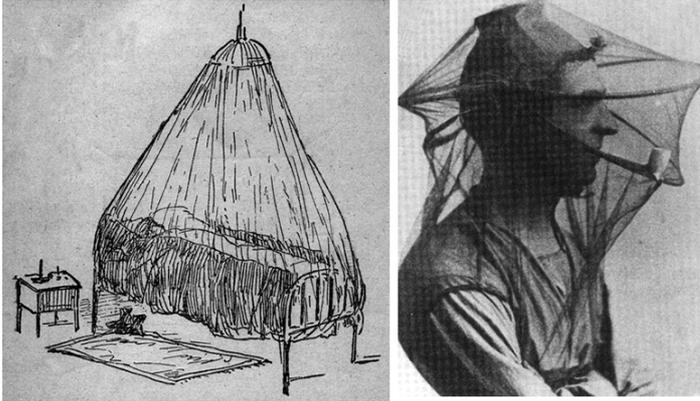


Imagen nº 10. Mosquiteras.

Arriba, izquierda: “Si el mosquitero no llega hasta el suelo, conviene no dejarlo colgando, sino meter sus vuelos debajo del colchón para que no pueda entrar mosquito alguno”. Instrucciones sobre el paludismo.

Folleto de divulgación (Madrid, 1943)

Arriba, derecha. Anuncio de una mosquitera individual para la cabeza.

Bruce-Chwatt y Zulueta. *The Rise and Fall of Malaria in Europe* (Oxford University Press, 1980)



Abajo. Mosquitera en una vivienda de Benin.

Fotografía de Catherine Pajol (2010)



Imagen nº 11. Izquierda. Postal de la Armada Francesa para la prevención de la malaria durante los permisos: Soldado! Toma tu quinina cada día; abajo. Duerme siempre bajo tu mosquitera. Quinine Bureau (Amsterdam, 1925).

Derecha. Postal dibujada por el ilustrador estadounidense Vernon Grant durante la Segunda Guerra Mundial: “No seas tonto, no permitas que el mosquito te clave su bayoneta. Lucha contra el peligro detrás de las líneas. Mantente a cubierto desde el ocaso hasta la salida del sol y utiliza tu repelente”.



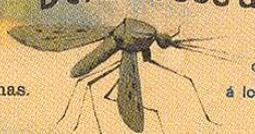
**LAS CALENTURAS ANIQUILAN AL HOMBRE Y Á LA RAZA**

**LAS PICADURAS DE LOS MOSQUITOS SON LA ÚNICA CAUSA DE LAS CALENTURAS PALÚDICAS.**

**Defendeos de los Mosquitos:**

*D<sup>r</sup> Pitaluga*

Poniendo alambres espesos en puertas y ventanas.



*D<sup>r</sup> Mart y Vargas*

El mosquito lleva el contagio de los enfermos á los sanos.

*D<sup>r</sup> Várelado, Seijas*

ESTACIÓN PROTEGIDA



*D<sup>r</sup> Gil y Morte*

Curar pronto á los enfermos y evitar que los piquen los mosquitos, preserva á los sanos.

No saliendo de casa al amanecer ni al anochecer sin velos y guantes.

*D<sup>r</sup> Cortezo*

800.000 ENFERMOS AL AÑO  
4.000 MUERTOS  
16.000.000 de días de trabajo perdidos por los enfermos,  
ó dos pesetas de salario  
32.000.000 de pesetas de pérdida para el trabajo nacional.



*D<sup>r</sup> Pulido*

Saneando los terrenos, cegando las charcas, ó echando petróleo en ellas al empezar la primavera.

*D<sup>r</sup> Huertas*

**PUEBLOS ENTEROS SON VÍCTIMAS DEL PALUDISMO**

*DR. VERDES MONTENEGRO*  
LOS PROPIETARIOS

Imagen nº 12. Cartel de propaganda de la lucha antipalúdica en España.  
Litografía de J. Palacios (Madrid, 1920)