



ANTONIO MURO ÁLVAREZ

Las letras de la malaria

Lección inaugural del Curso Académico 2025-2026

Las letras de la malaria

Lección inaugural del Curso Académico 2025-2026,
pronunciada por D. Antonio Muro Álvarez,
Catedrático de Parasitología de la Universidad de Salamanca,
en el solemne Acto Académico celebrado
el día 19 de septiembre de 2025 presidido por
el Sr. Rector Magnífico D. Juan Manuel Corchado Rodríguez.

| ANTONIO MURO ÁLVAREZ |

Las letras de la malaria



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

SECRETARÍA GENERAL

2025

© 2025 de los textos:
Antonio Muro Álvarez

© 2025 de esta edición:
Universidad de Salamanca. Secretaría General

Edición no venal

Imprime: Gráficas Lope

Hecho en la UE – Made in EU

«Nunca podremos dirigir la lucha antipalúdica de una zona, cómodamente, desde nuestro despacho o laboratorio. Hay que ir a ella para estudiarla a fondo y conocerla; es necesario recorrerla paso a paso y aceptar este pequeño sacrificio, que tan poco supone para quien siente como fin el aportar beneficios a sus semejantes»

Eliseo de Buen, 1944

| ÍNDICE |

PRIMERA PARTE

13

| INTRODUCCIÓN |

15

SEGUNDA PARTE

21

| LAS LETRAS DE LA MALARIA |

23

*Comencemos con la letra A: «Aware», en inglés significa
ser consciente de la gravedad de la malaria*

24

*La segunda letra del acrónimo es B:
«Bites», picadura en inglés*

34

*Tercera letra: C: Quimioprofilaxis,
que en inglés comienza con la letra C*

45

*La cuarta letra, es la letra D,
diagnosticarla y tratarla lo antes posible*

51

*La letra E, para hacer un recuerdo
sobre la malaria en España*

64

TERCERA PARTE

71

| EPÍLOGO |

73

| BIBLIOGRAFÍA |

81

| IMÁGENES |

91

ES UN GRANDÍSIMO HONOR ESTAR ante todos ustedes para impartir la lección inaugural del curso académico 2025-2026. No es la primera vez que subo a este estrado y, una vez más, siento la enorme responsabilidad de estar a la altura de los que me han precedido. Espero que mis palabras se mezclen con el eco de las anteriormente pronunciadas desde aquí y pasen a formar parte del alma de este lugar tan mágico.

Paraninfo, del latín *paranymphus*, significa, según la RAE, entre otras acepciones: «el que anuncia una felicidad». También se refiere «al que anunciaba la entrada del curso en las Universidades, estimulando al estudio con una oración retórica». Numerosas lecciones de apertura de curso han sido relevantes, pero recuerdo especialmente la lección inaugural del curso 2008-2009, pronunciada por el Profesor Julio Borrego, cuyo título fue «*Asín que ya la digo, señá*

Tomasa». Tomémosla como modelo de introducción a este nuevo curso académico.

Asín pues, con ánimo de estimular al estudio en la medida de lo posible, les hablaré de la malaria o paludismo, enfermedad parasitaria causada por pequeñísimos protozoos compuestos de una sola célula e incluidos dentro del género *Plasmodium*. Aunque ambos términos son sinónimos, la literatura internacional emplea habitualmente la denominación de malaria.

Como acostumbro, estructuré mi exposición en tres apartados.

PRIMERA PARTE

| INTRODUCCIÓN |

NUNCA OLVIDARÉ el primer congreso científico al que asistí. Se celebraba en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca y lo organizaba D. Julio Rodríguez Villanueva, ex Rector del Estudio, eminente científico y creador de una escuela de microbiólogos que aún perdura. Yo era estudiante del último curso de Licenciatura en Medicina y, por supuesto, era mi primer congreso. Me quedé estupefacto cuando escuché la conferencia de apertura impartida por un científico colombiano de mediana edad, de mirada inteligente y destellos de sabiduría. Su nombre: Manuel Elkin Patarroyo. Me parecía que estaba escuchando un relato contado por Gabriel García Márquez, pero de ciencia. Explicaba con gran claridad y extrema rotundidad sus trabajos realizados

para el desarrollo de una vacuna contra la malaria^{1,2}.

Me dejó impresionado con sus brillantes razonamientos relativos a experimentos muy precisos cargados de elementos químicos, físicos e incluso matemáticos. Su objetivo era entender a un astuto parásito que emplea todos sus recursos para invadir nuestras células. Una vez ha penetrado en ellas, se multiplica y recorre el organismo, viajando desde el hígado hasta los vasos sanguíneos más recónditos, llegando incluso al sistema nervioso central, donde causa grandes daños.

El Dr. Patarroyo obtuvo el premio Príncipe de Asturias de Ciencia y Tecnología en 1994 por haber desarrollado la primera vacuna contra la malaria, denominada SPf66. Desafortunadamente, falleció hace unos meses. Sus sueños no llegaron a cumplirse^{3,4}, pero su trabajo incansable ha dejado una huella científica que permanecerá en los tiempos venideros. Siempre se le considerará el «padre de las vacunas de síntesis química»⁵. A él⁶ le dedico con humildad y

mucho cariño, ya que tuve el privilegio de ser su amigo, estas palabras.

En 1880, el médico francés Alphonso Laveran, intentando interpretar el mal que padecían los enfermos que sufrían repetidos episodios de fiebre, descubrió el parásito⁷. Analizando la sangre bajo los rudimentarios microscopios de la época, observó unas formas móviles que entraban y salían de los glóbulos rojos. Por sus movimientos los denominó *Oscillaria*. En la actualidad se conocen como *Plasmodium*, debido a su localización en el plasma de los individuos infectados. En 1907 le fue concedido el premio Nobel de Medicina o Fisiología y quince años después murió en París, siendo enterrado en una tumba humilde del Cementerio de Montparnasse, junto a celebridades como el filósofo Jean Paul Sartre o el escritor Julio Cortázar.

La hipótesis basada en que los mosquitos podían transmitir enfermedades fue el inicio de una gran revolución científica. Esta teoría, muy controvertida en su época, fue sugerida por Patrick Manson, médico escocés de gran prestigio, cuyo «Manual de

Enfermedades Tropicales» que salió a la luz en 1898, sigue vigente en la actualidad con 24 ediciones⁸. Comprobó que los mosquitos eran los responsables de transmitir enfermedades, como la filariosis. Su descubrimiento sustentó la teoría de la transmisión de la malaria por estos vectores.

Y así fue, cinco años después del descubrimiento del parásito, Ronald Ross que cursó sus estudios de Medicina en Londres y ejerció como médico militar en India, lo aisló en el intestino de los mosquitos del género *Anopheles*⁹. Le costó tiempo, esfuerzo y algún disgusto, hasta que demostró que los anofelinos se infectaban al picar a una persona enferma de malaria. Estos estudios le sirvieron para obtener el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1902.

Al hilo de tan importante descubrimiento, recuerdo las palabras de Don Santiago Ramón y Cajal que enfermó de malaria cuando ejercía como médico durante la guerra de Cuba¹⁰. Padebió un debilitamiento paulatino debido a episodios frecuentes de fiebres periódicas y anemia con acusado cansancio, lo cual le imposibilitaba para

atender adecuadamente a sus pacientes. Decía: *«¡Cuán terrible es la ignorancia! Si por aquella época hubiéramos sabido que el vehículo exclusivo de la malaria era el mosquito, España habría salvado miles de infelices soldados, arrebatados por la caquexia palúdica en Cuba o en la península».*

SEGUNDA PARTE

| LAS LETRAS DE LA MALARIA |

HACE ALGUNOS AÑOS, un amigo me consultó sobre las recomendaciones médicas que tenía que adoptar para realizar un documental en una zona selvática a la que llegarían en canoa a través de pequeños ríos en Guinea Ecuatorial. Le aconsejé que siguiera las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) resumidas en un acrónimo con las cuatro primeras letras del abecedario ABCD¹¹. Ahora me doy cuenta de la importancia que siempre ha tenido y tiene la OMS para mí, no así, desgraciadamente para algunos líderes políticos mundiales actuales. Lo digo porque cuando el Sr Rector me encargó el Plan Estratégico de la Universidad de Salamanca, lo primero que pensé fue dividir sus Campus en estas mismas cuatro primeras letras: ABCD, atendiendo a las grandes

áreas de conocimiento. Pensándolo bien, el estar casado con una filóloga desde hace 35 años, quizás sea la justificación real de mi inclinación hacia «*las letras*».

Comencemos con la letra A: «Aware», en inglés significa ser consciente de la gravedad de la malaria

Esta primera regla, aunque parezca una obviedad, es crucial. Nos pone en aviso del riesgo que tiene esta enfermedad y por ello de la importancia de estar alerta a los síntomas que pudieran aparecer para actuar con extrema rapidez.

Personajes históricos muy conocidos sufrieron y probablemente murieron como consecuencia de haber padecido malaria. Pondré algunos ejemplos:

Alejandro Magno fue uno de los líderes militares más importantes de la historia. Murió en Babilonia a los 32 años en el siglo IV a.c. Los registros antiguos mencionan que sufrió una fiebre prolongada antes

de su muerte. Aunque algunos aluden a que fue envenenado o que murió de fiebre tifoidea, muchos expertos creen que falleció de malaria, enfermedad común en la región mesopotámica.

Carlos V se retiró en 1556 al Monasterio de Yuste, zona de Extremadura húmeda y de abundante vegetación, propicia para los mosquitos transmisores de esta enfermedad. Durante sus últimos meses de vida, sufrió fiebres intermitentes, escalofríos, debilidad y sudoraciones nocturnas. Algunos cronistas, como su médico Cornelio Blanco, registraron estos episodios dejando constancia de que había padecido «fiebres tercianas». Finalmente, murió el 21 de septiembre de 1558, tras varias recaídas febriles. Un grupo de investigadores españoles han analizado la falange de su dedo meñique que se encontraba en el interior de una pequeña urna en el monasterio de San Lorenzo del Escorial, constatando su fallecimiento por malaria¹².

David Livingstone es recordado por sus expediciones a través de África Central y

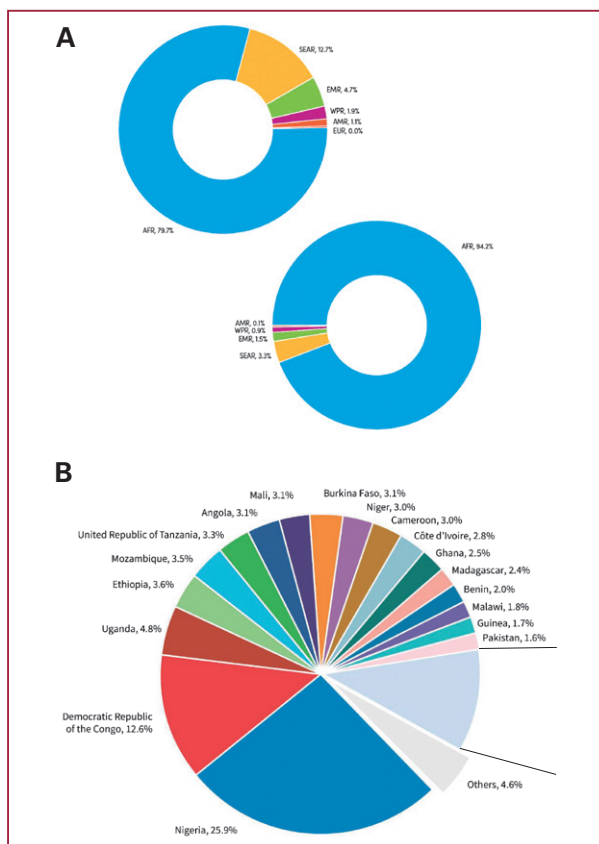
por haber sido una figura clave en la lucha contra la esclavitud. Recorrió miles de kilómetros en zonas donde la malaria era frecuente, y sufrió más de 30 episodios de la enfermedad a lo largo de su vida. Finalmente murió en la actual Zambia. Sus asistentes africanos, en un acto de respeto, llevaron su cuerpo durante más de 1.500 km hasta llegar a la costa para que pudiera ser repatriado a Inglaterra, donde fue enterrado en la Abadía de Westminster.

Actualmente, Victor Démé, reconocido cantautor burkinés de origen mandinga, falleció a causa de la malaria en 2015. Dejó un importante legado musical fusionando el folk africano con el blues y la música tradicional de Burkina Faso. Su obra destaca por la calidez de su voz. Me van a permitir ponerles un pequeño fragmento de su canción más popular «Djôn Maya» cuyo significado es «La dignidad del hombre» (<https://youtu.be/iDFdntsdoEI>).

Hoy en día los datos aportados por la OMS siguen siendo escalofrantes¹³. En el periodo 2000-2023 hubo 2.200 millones de casos de malaria, con una mortalidad

de 12,7 millones de personas. África fue el continente más azotado, con el 80 % de los casos detectados y una mortalidad del 94 %. Las últimas cifras anuales indican 263 millones de nuevos registros, también el 94 % de ellos en el continente africano. La mayoría son niños menores de 5 años que viven en las zonas más pobres del África Subsahariana. Se calcula que un niño muere cada minuto en estas zonas altamente castigadas por la enfermedad. Nigeria y la República Democrática del Congo son los países más afectados (**Figura 1**).

Como ya he señalado antes, la malaria es causada por parásitos intracelulares del género *Plasmodium*. De las más de 100 especies parásitas pertenecientes a este género, sólo 5 infectan al hombre. Hay que temer a una de ellas, *Plasmodium falciparum*, ya que es la especie más agresiva y letal. Su nombre procede del latín «*falx*» que significa hoz y «*pareo, parere*» mostrarse. Esto se debe a que los parásitos en su fase sexual se muestran con forma de hoz. Muchas veces se aprecian varios dentro de la misma célula.



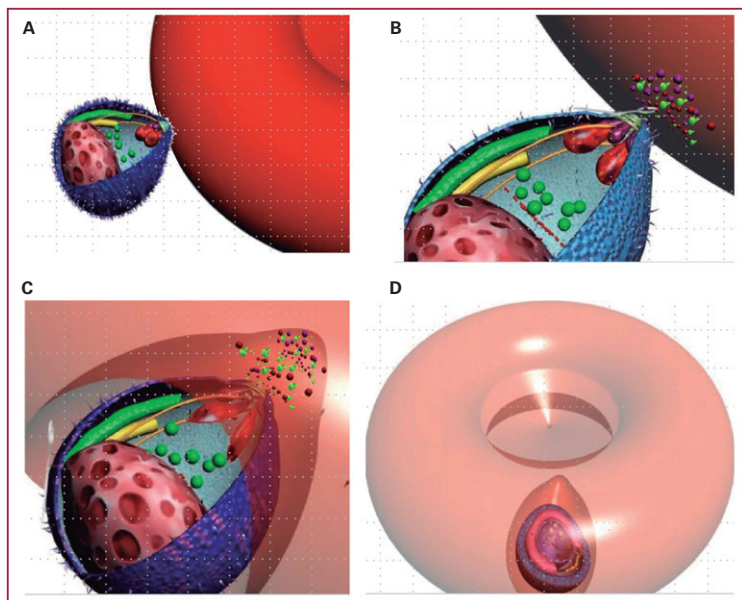
| Figura 1. Datos de malaria. **A:** Incidencia y mortalidad de malaria entre 2000-2023. **B:** Datos en África. Tomado de World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response, WHO, 2024. |

Su ciclo de vida se inicia tras la picadura de una mosquita infectada con el protozoo. Ya saben que solamente las hembras transmiten la enfermedad. Con una sola picadura pueden entrar en nuestro organismo de 100 a 200 parásitos. En tan solo 30 minutos invaden el hígado, utilizando una molécula mayoritaria en su superficie denominada CSP o proteína del circumesporozoito. Se multiplican con extrema rapidez dentro de las células hepáticas, generando más parásitos que cabalgan de célula en célula, multiplicándose de nuevo y campando a sus anchas. Algunos de ellos quedan aletargados o hipnotizados, y son los responsables de nuevas infecciones futuras. Esto solamente ocurre en algunas especies de malaria como *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*.

La mayoría siguen avanzando y como un *tsunami* llegan a los vasos sanguíneos en oleadas de miles de parásitos. Contactan con los glóbulos rojos y se unen a su superficie, deslizándose sobre ellos mediante la unión en cremallera de unas moléculas especializadas denominadas MSPs o proteínas de superficie del merozoito. A

continuación, se reorientan, con la finalidad de quedar perpendicularmente a la superficie del glóbulo rojo, como si se tratara de una peonza, como aquella con la que jugábamos frecuentemente en aquellos años 60, orientando su punta hacia la tierra donde es lanzada. Rápidamente empiezan a invadirlos, custodiándose mediante una capa protectora llamada vacuola parasitófora. Proliferan en el interior de los glóbulos rojos hasta destruirlos. Este proceso se puede repetir cada 48-72 horas. En definitiva, se producen más parásitos que invaden más células, produciendo mayor destrucción y generando anemia. Algunos parásitos comienzan a diferenciarse sexualmente. Son las fases que ingiere un mosquito cuando pica y se alimenta de una persona infectada de malaria¹⁴. En la **figura 2** se puede observar el proceso de invasión al glóbulo rojo.

El parásito permanece casi todo el tiempo dentro de las células, a excepción de los 30 minutos que transcurren antes de que invada una célula hepática y los 30 segundos que toma para acceder al glóbulo rojo. Estas formas extracelulares son las únicas

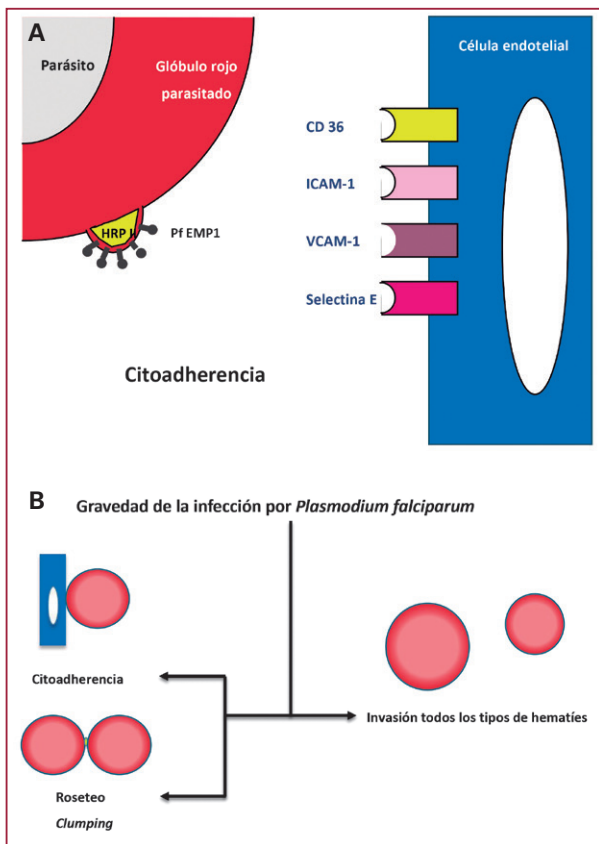


| Figura 2. Procesos de invasión de *Plasmodium* spp. en los glóbulos rojos. **A:** Reorientación. **B:** Secreción de moléculas. **C:** Formación de vacuola parasitófora. **D:** Inclusión dentro del glóbulo rojo. Cedida por Armando Moreno-Vranich, FIDIC. |

expuestas a nuestro sistema inmune y por tanto han sido blanco de numerosas investigaciones con el objetivo de encontrar en ellas candidatos para desarrollar una vacuna efectiva contra la malaria¹⁵⁻¹⁷.

Consecuencia de este proceso, los glóbulos rojos se deforman, adoptando una forma parecida a los buñuelos de viento que ingerimos con alegría en la festividad de los Santos. Posteriormente se unen entre ellos, utilizando unas moléculas que solamente viajan hasta la superficie de la célula infectada (**Figura 3**). Estos acúmulos obstruyen los vasos sanguíneos y son los responsables de las manifestaciones más graves de la enfermedad¹⁸. El colapso de la circulación cerebral o placentaria son la consecuencia fatal de estos fenómenos.

Las manifestaciones clínicas de la malaria varían dependiendo de aspectos epidemiológicos, la especie responsable o los factores relacionados con la gravedad. Los síntomas comunes son: fiebre (denominada: acceso palúdico), anemia y esplenomegalia(aumento del tamaño del bazo). Generalmente las primeras fiebres tienen un ritmo irregular, para, posteriormente, adoptar un patrón regular cuando se trata de especies diferentes a *P. falciparum*. Así, en la malaria producida por *P. vivax* o *P. ovale*, la fiebre aparece cada dos días (fiebre terciana) y en



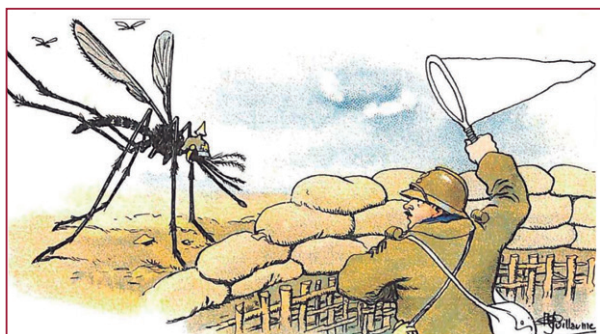
| Figura 3. Fenómenos de citoadherencia, roseteo y *clumping*. **A:** Moléculas involucradas en la citoadherencia. **B:** Factores que influyen en la gravedad de infección por *Plasmodium falciparum*. |

P. malariae cada 3 días (fiebre cuartana). Un aspecto a destacar, es que, aunque la presencia de fiebre es característica de la malaria, su ausencia no la descarta.

Clínicamente la malaria se puede agravar, dependiendo principalmente de la especie implicada y la respuesta generada, con cuadros que van desde insuficiencia renal a convulsiones generalizadas y coma. También se puede complicar mediante la asociación a otro proceso infeccioso o traumático (como por ejemplo rotura de bazo) que puede desencadenar una evolución fatal.

La segunda letra del acrónimo es B:
«Bites», picadura en inglés

Ya sabemos que hay que protegerse de los mosquitos, aunque a veces resulte muy complicado. Fíjense en esta postal antipa-lúdica dibujada por el ilustrador francés Albert Guillaume destinada al ejército de oriente durante la Primera Guerra Mundial titulada *«De los mosquitos te protegerás para vivir muchos años»* (**Figura 4**).



| Figura 4. Ilustración de Albert Guillaume titulada «*De los mosquitos te protegerás para vivir muchos años*». |

Les contaré una anécdota que me ocurrió hace algún tiempo. En mis clases repito una y mil veces que para evitar la picadura de los mosquitos hay que usar ropa de colores claros, camisas de manga larga y pantalón largo, evitando la exposición en sus horas más activas, sobre todo al atardecer. Indico a mis estudiantes que es imprescindible utilizar repelentes de piel, incluso introducir la ropa que vayas a usar en el viaje en un preparado farmacéutico compuesto de permetrina al 0,5 %, cuya acción persiste durante un mes y no altera las telas, ya que los mosquitos pican también

atravesando la ropa. Por supuesto no hay que olvidar por la noche dormir bajo mosquiteras impregnadas en repelentes. Pues bien, teniendo claras estas normas¹⁹ que habré repetido cientos de veces a lo largo de mi vida, realicé un viaje a Colombia con motivo de la participación en el tribunal de una Tesis Doctoral, curiosamente sobre malaria²⁰. Tras la brillante exposición de la misma, y las excelentes calificaciones obtenidas por el doctorando, iniciamos un viaje para visitar el río Amazonas.

Fuimos desde Bogotá a un rincón de Colombia donde se encuentra una curiosa ciudad llamada Leticia. Me impresionó ver la grandiosidad del río y sobre todo sus islas internas donde pernoctan unos monos llamados *Aotus* (**Figura 5**) que han servido como modelo experimental para realizar investigaciones sobre malaria²¹. Es una frontera natural colombiana con Brasil y Perú, de tal manera que en pocos metros puedes disfrutar de un sabroso ceviche peruano o escuchar una preciosa samba, incluso bailarla. Desafortunadamente no me encontraba en disposición de demostrar

mis dotes como bailarín, ya que había tenido un esguince del ligamento lateral interno de la rodilla y andaba con una muleta, factor altamente limitante para bailar samba o los típicos pasodobles tan frecuentes en las fiestas de los pueblos españoles. Nos montamos en una pequeña embarcación con la finalidad de ver los hermosos parajes del Amazonas, donde pescamos decenas de pirañas y divisamos al anochecer caimanes en la orilla del río.



| Figura 5. Monos del género *Aotus* spp. utilizado como modelo experimental en malaria. |

Un experto y simpático biólogo que nos acompañaba, alumbraba con una potente linterna para visualizar dos puntos luminosos, los ojos del caimán, y por la distancia entre ellos se podía calcular su tamaño. Recordé en ese momento los acordes de la canción popular «*Se va el caimán... se va pa la Barranquilla*», muy acorde con la situación. También recuerdo que, para tan importante aventura, iba vestido como un turista ignorante de cualquier precaución contra los mosquitos: con una camiseta de manga corta, de color negro y pantalones cortos de coloración inespecífica. Total, muchos de los mosquitos que habitan esas hermosas tierras, que son muchos, pensaron: acaba de llegar una presa humana vestida para la ocasión y además con poca movilidad. Justo, al regreso a Bogotá empezó a elevarse mi temperatura corporal. Afortunadamente no fue malaria, ni dengue, ni ninguna enfermedad grave, pero las consecuencias de la misteriosa enfermedad me dejaron un fuerte sabor metálico acompañado de un exceso de olfato (hiperosmia) durante semanas, e incluso meses.

Cerca de Colombia se encuentra el canal de Panamá. En un maravilloso libro titulado «Un camino entre dos mares» escrito por David MacCullough²² se cuenta la historia de los proyectos de saneamiento liderados por el médico estadounidense William Gorgas, claves para la construcción del canal, consistentes en la colocación de telas metálicas en las casas construidas para los trabajadores, la eliminación de los criaderos de mosquitos y el drenaje de aguas poco saludables. Estas acciones se dirigieron desde el gobierno americano presidido por Theodor Roosevelt, tras el abandono de la empresa francesa encargada de la construcción del canal, dada la situación insostenible generada en la zona, debida al aumento de enfermedades y a la elevada mortalidad entre los trabajadores. El Dr. Gorgas tuvo muchas críticas, pero gracias a su fuerte convicción de que la solución pasaba inevitablemente por la eliminación de los mosquitos transmisores de enfermedades tan devastadoras como la fiebre amarilla y la malaria, realizó experimentos para determinar el momento del día o de

la noche donde los anofelinos se alimentaban de sus víctimas. Para ello colocaba a los hombres tendidos en sus camas provistos de una caja y de un reloj. Cuando el mosquito intentaba picar o picaba, se le capturaba y se anotaba el día y la hora de la picadura. De este modo pudo determinar que los mosquitos transmisores de malaria picaban más frecuentemente en horas nocturnas, aunque sin descartar picaduras durante el día. Comprobó que la vida media del mosquito era de 30 días y que la hembra de *Anopheles* necesitaba tomar sangre dos o tres veces cada noche. También era evidente que la persona no se daba cuenta alguna de que había sido picada, ya que en la mayor parte de los casos no producía prurito ni inflamación apreciable a simple vista. La curiosidad del Dr. Gorgas le llevó a descubrir criaderos de mosquitos en los frascos de vidrio de las oficinas y en la pila del agua bendita de la catedral. Para acabar con esta plaga utilizó queroseno una vez por semana en cisternas y letrinas. Sin embargo, una de las medidas más eficaces fue la eliminación de recipientes domésticos

para la recogida y abastecimiento de agua corriente a diferentes ciudades de Panamá. Fue tal su empeño para la eliminación de los mosquitos transmisores de estas enfermedades, que una tarde realizando una autopsia manifestó a los miembros de su equipo que ese sería el último cadáver que verían.

Inmersos, como están todos ustedes ahora, en el fascinante mundo de los insectos voladores, permítanme que haga una breve pausa y les ponga un pequeño fragmento del vuelo del moscardón, compuesta por Rimski-Kórsakov en 1899.

Años más tarde se sintetizó el DDT (diclorodifeniltricloroetano), primer producto utilizado en la lucha contra los mosquitos. Su historia merece ser contada; conozcamos a sus protagonistas. Othmar Zeidler, químico, realizó su Tesis Doctoral en la Universidad de Estrasburgo, donde sintetizó el DDT junto a otros compuestos en el año 1874 bajo la dirección de Adolf von Baeyer²³. Este compuesto quedó archivado y en el olvido de los cajones de los laboratorios donde terminan muchas

investigaciones. Othman, como muchos otros doctorandos, una vez leída su Tesis Doctoral y al ver la falta de oportunidades que le ofrecía la investigación científica se dedicó a regentar una farmacia en Viena hasta el final de su vida.

Cincuenta años después, otro químico, Paul Hermann Müller de nacionalidad suiza, fue contratado por la empresa farmacéutica Geigy para ensayar insecticidas que paliaran grandes pérdidas en la agricultura producidas por insectos que, además, eran transmisores de catastróficas epidemias como el tifus o la malaria. Paul H. Müller empezó a ensayar cientos de compuestos utilizando la «mosca de la carne» como blanco para sus investigaciones. Curiosamente, uno de ellos denominado DDT fulminaba a las moscas, las cuales depositaba en cajitas para observar el efecto del producto. A la vista de tan espectaculares resultados, la farmacéutica Geigy patentó el compuesto al inicio de los años 40, comenzando los ensayos a gran escala en varios países con un éxito sin precedentes. En 1948, la academia sueca concedió el Premio Nobel de

Medicina o Fisiología al Dr. Müller²⁴ por su contribución a la eliminación de plagas, epidemias y enfermedades devastadoras como la malaria, donde los insectos eran el vehículo de transmisión, salvando la vida de millones de personas.

Sin embargo, esta historia no tuvo un final feliz. La norteamericana Rachel Carson, trabajando como bióloga marina para el gobierno de los Estados Unidos, empezó a investigar acerca de los efectos nocivos del DDT sobre la naturaleza, ya que se estaban desarrollando en muchos países campañas masivas incontroladas de fumigación desde avionetas. En su libro publicado en 1962, titulado «Primavera silenciosa»²⁵, denuncia los efectos perjudiciales del DDT, tras constatar alteraciones genéticas en muchas especies vegetales y animales. Tras múltiples debates y luchas contra intereses económicos, a principios de la década de los 70, el DDT fue prohibido para el control de plagas en espacios abiertos. Además de los efectos nocivos mencionados, otros estudios recientes apoyan aún más el peligro de la utilización de este compuesto,

es el caso de un artículo de investigación publicado por Adam Barsouk y sus colaboradores en el año 2021 en la revista *Hepatic Medicine* donde se señala al DDT como implicado en el desarrollo del cáncer de hígado²⁶. A pesar de las evidencias científicas indicadas, todavía se sigue empleando para el control de la malaria en países en vías de desarrollo²⁷.

Actualmente se recomienda el DEET (N,N,-dietil-meta-toluamida) como repelente de la piel, en forma de aerosoles, rociadores, lociones o toallitas húmedas²⁸. A diferencia del DDT, cuando contacta con el aire se descompone rápidamente al reaccionar con moléculas existentes en el ambiente. También permanece menos de un mes en el agua, degradado por microorganismos presentes en ella. Además, se ha comprobado que no se acumula en animales. Es por ello que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer no lo considera agente cancerígeno.

Tercera letra: C: Quimioprofilaxis, que en inglés comienza con la letra C

A pesar de los esfuerzos realizados, no tenemos aún una vacuna eficaz para combatir la malaria. En octubre de 2021, la OMS recomendó la vacuna que se desarrolló en los Estados Unidos en la década de los 80 denominada RTS,S, y conocida comercialmente como *Mosquirix*. Los primeros ensayos en fase 3, mostraron una reducción del 50 % de casos de malaria durante el primer año posterior a la vacunación en niños de 5 a 17 meses de edad. Sin embargo, estudios a más largo plazo indicaron que su eficacia disminuye con el tiempo, situándose en torno al 30 % después de cuatro años, incluso con efectos negativos al quinto año de su aplicación²⁹. Algunos científicos se preguntaban: ¿por qué una vacuna descrita hace 30 años, parcialmente efectiva, se introduce repentinamente durante la pandemia de COVID-19, dirigida solamente a población africana?³⁰

La realidad es que en el momento actual necesitamos otras medidas preventivas para

protegernos de la malaria. La utilización de mosquiteras impregnadas en insecticidas³¹ y el uso de fármacos como quimioprolácticos son las más efectivas. Hablemos de esta última.

Disponemos de una veintena de compuestos con actividad preventiva, aunque en realidad solamente se utilizan cuatro, o incluso menos, ya que han ido apareciendo progresivamente resistencias del parásito frente a alguno de ellos, neutralizando el efecto que tenía el medicamento en épocas previas³².

Este fenómeno de resistencia ocurrió con la cloroquina, fármaco sintetizado en los años 30 por la empresa alemana Bayer, como alternativa al uso de la quinina por la escasez y toxicidad que presentaba. A pesar de las dudas que se tuvo al principio, ensayos realizados por el gobierno americano demostraron la eficacia terapéutica del compuesto. Así, fue utilizada después de la Segunda Guerra Mundial, alcanzando un éxito rotundo en los años 50 durante la guerra de Corea. Posteriormente ha sido uno de los fármacos más importantes, tanto

para prevenir como para tratar la malaria. Actualmente no se puede utilizar en casi ningún lugar del mundo ya que en la mayoría de los países el parásito se ha hecho resistente a la acción de la cloroquina. Este fenómeno se observó por primera vez en Tailandia en 1957. Tras diferentes episodios de malaria en Pailin, provincia de Camboya fronteriza con Tailandia, se empezó a administrar cloroquina a los trabajadores que acudían a las minas de piedras preciosas existentes en aquella región. Al principio la dosis del fármaco era diaria, posteriormente se redujo a dos veces por semana y finalmente se administraba indirectamente a través de sal medicada. Este procedimiento no aseguraba la prescripción adecuada y su aplicación en dosis subóptimas preparó el escenario ideal para que aparecieran cepas del parásito resistentes a la cloroquina. En el año 1973, el 90 % de los casos de malaria en esa zona eran resistentes a este fármaco. Posteriormente, se propagó por el sur y el sudeste asiático, llegando más tarde a África subsahariana y Sudamérica. En estas zonas, este fenómeno contribuyó

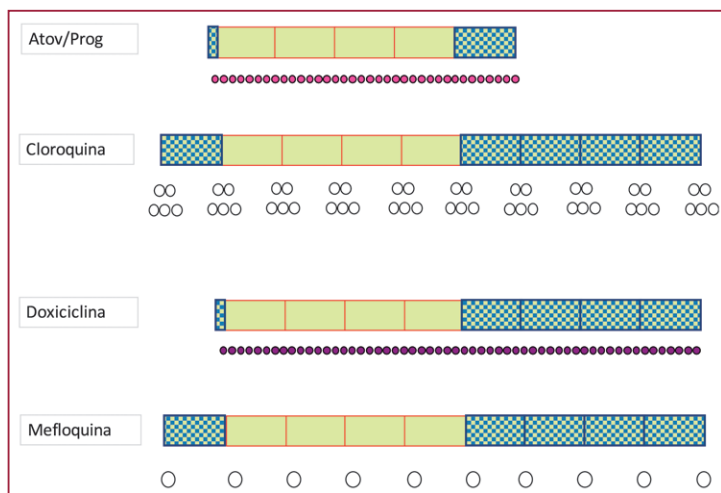
a un incremento mundial de la mortalidad relacionada con la malaria, especialmente en África subsahariana.

Para combatir las cepas resistentes, se desarrollaron otros antipalúdicos. Entre ellos, la sulfadoxina-pirimetamina y la mefloquina, pero, años después, se empezaron a detectar resistencias frente a las nuevas alternativas farmacológicas. Un estudio realizado recientemente en Mozambique ha demostrado que la resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina (SP), utilizada para prevenir la malaria durante el embarazo y la infancia, se asocia principalmente con tres mutaciones en el gen *pfdhps* y dos mutaciones en el gen *pfdhfr*³³.

Pero ¿cómo se origina esta resistencia? y ¿cómo podemos estudiarla? En mi estancia postdoctoral en la Universidad de Puerto Rico conocí a una científica de origen cubano que había realizado sus estudios postdoctorales en la Universidad de Harvard. Mi buena amiga la Dra. Adelfa Esther Serrano publicó en el año 1989 en la prestigiosa revista *Science* uno de los primeros trabajos sobre los mecanismos de

resistencia a nivel molecular que generaban los plasmodios³⁴. Identificaron genes altamente expresados en *Plasmodium falciparum* con resistencia múltiple a fármacos antimaláricos. Los estudios han continuado, describiéndose que la resistencia a estos fármacos puede estar relacionada con cambios epigenéticos³⁵. Es decir, cambios en la expresión de genes que no implican alteraciones del ADN. Esto agrava la situación ya que estos hallazgos sugieren que puede haber resistencias en el curso de una misma infección.

Actualmente, el fármaco más utilizado para la prevención de la malaria, por su comodidad y tolerancia, es el *malarone* (asociación de atovacuona y proguanil)³⁶. Es imprescindible comenzar el tratamiento un día antes de iniciar el viaje y posteriormente administrarlo diariamente hasta una semana después del regreso. Se recomienda tomarlo a la misma hora, después de las comidas. En la **figura 6** se detalla la dosis recomendada para los diferentes fármacos que previenen la malaria.



| Figura 6. Pauta de administración de fármacos para prevenir la malaria. Los cuadrados representan el tiempo y los círculos la dosis recomendada. El primero de ellos es Atovacuona/Proguanil (*malarone*) es el más utilizado. |

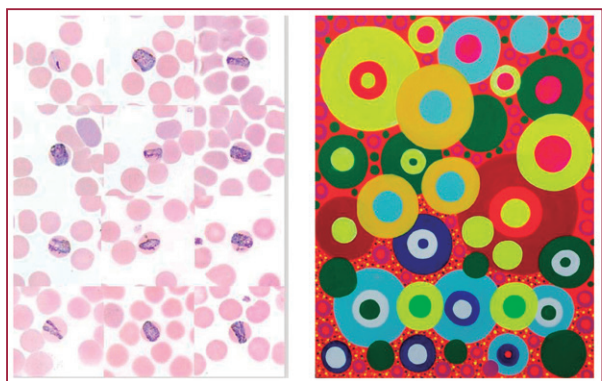
¿Recuerdan aún el viaje que mi amigo iba a hacer por África? Pues finalmente no pudo hacerlo, aunque advirtió a sus compañeros del peligro que podrían correr si no tomaban las precauciones adecuadas. Ellos hicieron caso omiso y se olvidaron de adquirir *malarone* en la farmacia. Dos

personas del grupo regresaron con malaria. Afortunadamente, fueron rápidamente diagnosticados y tratados, evitando las graves complicaciones que puede desencadenar esta enfermedad.

*La cuarta letra, es la letra D,
diagnosticarla y tratarla lo antes posible*

Sin el descubrimiento del microscopio por Anton van Leeuwenhoek en el siglo XVII, nunca hubiéramos visto las diferentes formas tan artísticas que adquieren los plasmodios dentro de los hematíes o glóbulos rojos. Me recuerdan al cuadro de Gabino Amaya titulado «Puntillismo abstracto» (**Figura 7**). Curiosamente el pintor nació en 1961, año en el que apareció el último caso de malaria en España. Sus formas semejan anillos, cometas, bandas, rosetas dentro de las células rojas de nuestro organismo. Incluso puedes llegar a identificar la especie de *Plasmodium* visualizando los dibujos que se imprimen dentro de la célula. No es sencillo ser un microscopista aventajado y para

conseguirlo debes de haber visto muchas preparaciones y ser capaz de identificar las diferentes especies del parásito.



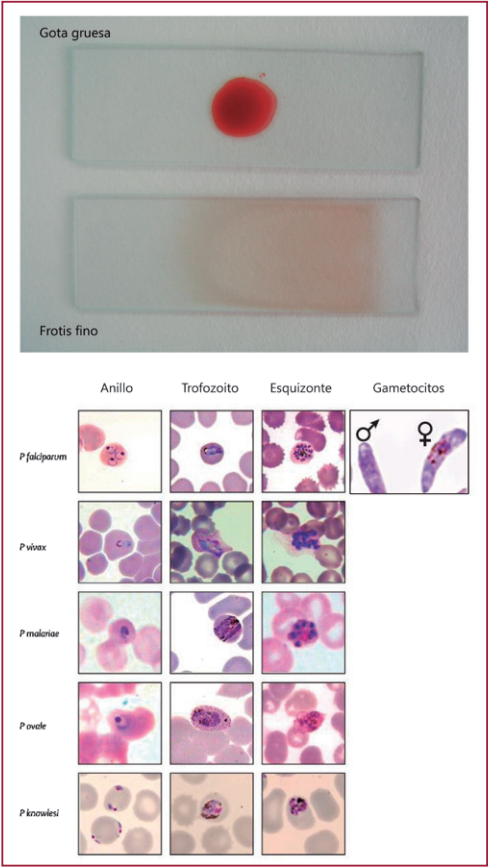
| Figura 7. Similitud entre los parásitos de malaria vistos al microscopio con el cuadro pintado por Gabino Amaya en Madrid en el año 1961, titulado «Puntillismo abstracto». |

A mis estudiantes les cuesta mucho enfrentarse al microscopio, sobre todo por primera vez. La primera práctica, que coincide con la observación de estos diminutos parásitos, es una lucha constante con la posición que deben adoptar. Es como aprender un instrumento musical. Hay que utilizar las dos manos a la vez. Una de ellas para

moverse dentro de la preparación, la otra para ir enfocando los diferentes campos visuales. También hay que jugar con la luz y las lentes. Se necesitan grandes aumentos y una luz apropiada para poder ver los plasmodios en las células sanguíneas (**Figura 8**) como las estrellas en la noche.

Gracias a la inteligencia artificial se han desarrollado videojuegos científicos como el denominado MalariaSpot (<https://game.malariaspot.org/>) que permite entrenarse en la identificación de las diferentes formas que adquiere el parásito de la malaria³⁷. De hecho, para el desarrollo de estos inteligentes y divertidos juegos han contribuido más de 200.000 personas de 100 países distintos. Una vez puesto a punto se ha constatado que voluntarios sin experiencia en microscopía obtienen resultados tan precisos como un profesional experto en el diagnóstico de malaria.

La pandemia que nos tocó vivir nos dejó huellas imborrables. Aprendimos a sufrir, pero también aprendimos a aprender. Algunos parece que aprendieron más de la cuenta. Dejando esto último a un lado,



| Figura 8. Diagnóstico parasitológico en malaria. Gota gruesa y frotis fino. Observación de formas sanguíneas de las diferentes especies de *Plasmodium* spp. |

¿quién no ha utilizado las pruebas rápidas para el diagnóstico de COVID? Estas pruebas, basadas en técnicas inmunocromatográficas, ya se habían empleado en el diagnóstico de diferentes enfermedades, entre ellas la malaria. Siguiendo unas sencillas instrucciones, sin necesidad de personal especializado, estas pruebas son sensibles, rápidas y estables a temperatura ambiente. Ventajas indudables en enfermedades de países cálidos. Se basan en la detección de antígenos específicos del parásito, como por ejemplo proteínas ricas en histidina de *Plasmodium falciparum*³⁸. Para realizar la prueba es necesario utilizar una gota de sangre extraída de la yema del dedo, en vez de penetrar con agresividad en los profundos confines de la faringe que, como recordareis, no era una sensación nada agradable.

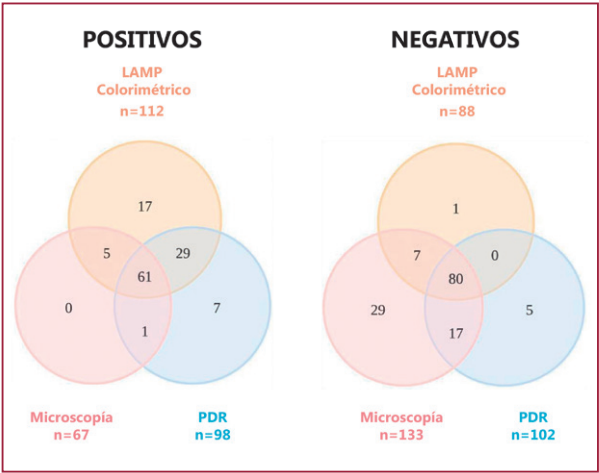
Nuestro grupo de investigación lleva trabajando en diagnóstico molecular desde hace años. Hemos sido pioneros en el desarrollo de novedosos métodos basados en tecnología LAMP (*Loop-Mediated Isothermal Amplification*), con la finalidad de aplicarlo en regiones remotas con escasos recursos

económicos³⁹. En colaboración con el Hospital Vall d'Hebron, hicimos varios estudios sobre diagnóstico molecular en África^{40,41}. Dos jóvenes y aventureras doctorandas, Begoña Febrer y Beatriz Crego, realizaron ensayos en Cubal (Angola), comprobando por primera vez la eficacia de la tecnología LAMP en aquellas zonas donde la malaria sigue siendo devastadora (**Figura 9**)⁴².

No se puede conocer bien esta enfermedad y su posible cura sin descubrir las historias o leyendas que han sido narradas en torno a dos de sus principales remedios. Uno de ellos derivado de la corteza de un árbol del continente americano. El otro, una planta cultivada en el continente asiático. Los europeos hemos sido espectadores y, en algunos casos, protagonistas de estas historias.

Dejadme que inicie la primera de ellas⁴³. Data de principios del siglo XVII y parte de las propiedades curativas atribuidas a la corteza de un árbol utilizado por tribus indígenas para curar las fiebres que padecían las gentes de sus poblados. En quechua *quina* significa «corteza», por tanto *quina*

quina era el nombre con el que denominaban a la corteza molida de aquellos árboles naturalmente medicinales.



| Figura 9. Comparación de pruebas diagnósticas en un estudio realizado en una zona endémica de malaria (Cubal, Angola). Tomado de Febrer-Sendra B, Crego B, Nindia A, Martínez J, Aixut S, Mediavilla A, Silgado A, Oliveira I, Salvador F, Molina R, Muro A, Sulleiro E, Fernández P. First field and laboratory evaluation of LAMP assay for malaria diagnosis in Cubal, Angola. Parasit Vectors. 2023 Oct 3;16(1):343. doi: 10.1186/s13071-023-05942-7 |

Se cuenta que la esposa del virrey del Perú, Gerónimo Fernández, enfermó con fiebres altas y su estado se iba debilitando día tras día. Una sirvienta indígena le preparó un remedio que utilizaban sus antepasados, cuyo componente principal eran los polvos de la corteza de aquel árbol autóctono. Su mejora fue milagrosa, bautizándose el remedio como «Cinchona», en honor al origen de la condesa, procedente de un pueblo madrileño llamado Chinchón. Se conoce también a la curativa pócima como «polvos de la condesa», aunque no se sabe con certeza si está fue una historia real, ya que algunos escritos apuntan a que fue el propio virrey y no su esposa el que padeció las fiebres originadas por la malaria. De cualquier modo, lo cierto es que partir de esa fecha, empezó la exportación del producto hacia el continente europeo, capitaneada por la Compañía de Jesús que en aquella época tenía un gran poder mediático y empresarial en la zona. De hecho, también se conoce como «polvos de los jesuitas» los cuales alcanzaron los rincones más recónditos de Europa, curando a miles de personas, en una época donde la

malaria estaba aún muy lejos de abandonar el viejo continente.

Es también muy conocida la historia de un muchacho inglés en el siglo XVII, aprendiz de farmacéutico y muy espabilado, que empezó a preparar un remedio secreto para curar las fiebres que acechaban las cercanías de Essex. Su fama se extendió por todo el reino, a pesar de las críticas de prestigiosos galenos. No obstante, Carlos II lo llamó a la corte como médico y años más tarde lo nombró caballero. Su remedio llegó a Francia sanando a reyes y políticos influyentes. A su muerte se desveló el misterio de su fórmula magistral, ya que el rey Luis XIV compró su secreto y prometió no revelarlo hasta el día en el que muriera. Al descubrirlo, vieron que se trataba simplemente de los «polvos de los jesuitas» diluidos en vino blanco y aderezados con hierbas y flores de excelente aroma que sustraían el sabor amargo de la corteza del árbol de la cinchona. Esta moda llegó a España, popularizándose en maravillosos productos como el Monja-quina: vino, aperitivo y reconstituyente.

En la actualidad lo podemos degustar en la gran diversidad de gin-tonics de nuestros bares, pubs o discotecas. En 1783 Johann Jacob Scheeppe introdujo en Alemania las bebidas carbonatadas. Sus sucesores añadieron quina como tonificante, creando la tónica *Schweppes*.

Permítanme que haga un inciso y les lea el «Acróstico en Gin-Tónico y más» escrito por mi buen amigo Paco Novelty en su libro de poemas «Aceros cargo»⁴⁴. Dice así:

Otro gin-tonic más pidió aquel tipo
tenía los ojos rojos, torpes manos
ronca la voz y sed de cien veranos
otro gin-tonic más, pidió entre hipos.

Gabardinas caladas por la acera
indiferente mira mientras bebe
ninguna tarde tuvo luz tan breve
tan miserable luz, luz tan rastrera.

Ordenó su bebida con premura
no le esperaba nadie sin embargo.
Incluso el camarero en su letargo
comprendió su tremenda desventura:

Olvidaba un amor sin remisión
más triste que un gin-tonic sin limón.

Tan popular era la quina que se talaban sus árboles esquilmando las laderas de numerosos lugares del continente americano. El botánico holandés Hasskarl recogió las semillas de quina, plantándolas en la actual Indonesia. Los británicos siguieron su ejemplo en India y Ceilán. En la Segunda Guerra Mundial era de extrema importancia su administración a las tropas que combatían en áreas donde el parásito era mortal. Los japoneses invadieron Indonesia, apoderándose de sus plantaciones, y obligando al ejército norteamericano a trasladar estos cultivos a distintos lugares de Sudamérica, incluso en las islas Galápagos. Aunque en 1820 fue sintetizado en París el alcaloide más importante de los polvos de la quina, denominado quinina, ninguna de la síntesis química que se realizaron fueron más rentables que su aislamiento a partir de la corteza del árbol. Por esto, se empezaron a sintetizar nuevos compuestos como la cloroquina y la hidroxicloroquina. Este último fue utilizado al inicio de la pandemia para luchar contra el virus SARS-CoV-2 con pobres resultados⁴⁵.

La otra historia se remonta más de dos mil años, cuando se utilizaban extractos de la planta *huang hua hao* también llamada *qingho* en la medicina tradicional china⁴⁶. No es hasta el siglo XX, y concretamente hasta la guerra de Vietnam, cuando este remedio empieza a tener fama. Debido a la alta mortalidad entre los soldados vietnamitas, las autoridades de ese país solicitaron al gobierno chino ayuda contra esta enfermedad tan devastadora que dejaba mermados a sus ejércitos. Se inició un proyecto secreto analizando cientos de extractos de plantas naturales. Uno de ellos denominado artemisinina, extraído de la planta *Artemisia annua* (antigua *qingho*), resultó ser muy efectivo contra la malaria.

El proyecto estaba liderado por una química y médica farmacéutica de nombre Youyou Tu, primera mujer china que recibe en 2015 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología, junto con el irlandés William Campbell y el japonés Satoshi Omura⁴⁷. Estos dos grandes científicos descubrieron las avermectinas, utilizadas en el tratamiento de enfermedades producidas por gusanos

o helmintos, y acompañaron a Youyou Tu a recibir la medalla científica más prestigiosa por encontrar fármacos que han salvado millones de vidas, muchas de ellas afectadas de malaria. No obstante, ya se han descrito resistencias a estos fármacos. No nos queda más remedio que pensar en nuevas alternativas para tratar esta enfermedad⁴⁸.

Por cierto, no debemos olvidar que desde principios de los años 20 hasta la llegada de la penicilina en la década de los 40, la «malarioterapia» se utilizó para tratar pacientes que padecían parálisis cerebral a causa de la sífilis, enfermedad desoladora en aquellos tiempos⁴⁹. Para que se hagan una idea, en 1914 hubo más de 100.000 nuevos casos de sífilis en el Reino Unido, con un total de tres millones de personas infectadas. Un médico austriaco, Julius Wagner-Jauregg utilizó esta terapia, que consistía en inocular sangre infectada de pacientes con *Plasmodium vivax* en pacientes afectados de sífilis. Hay evidencias tanto de su eficacia, como de la mortalidad que originaba cuando utilizó sangre de enfermos infectados con *Plasmodium falciparum*.

Después de 10 años de iniciar sus primeros ensayos, la comunidad científica aceptó la malarioterapia como tratamiento de la parálisis originada por la sífilis en su tercera fase⁵⁰. De hecho, en 1927 le concedieron el Premio Nobel de Medicina.

Evidentemente en estos ensayos no se tuvo en cuenta ningún criterio ético para inyectar patógenos conocidos en pacientes psiquiátricos. Incluso la concesión del Nobel contribuyó a su uso durante algún tiempo. Afortunadamente la malarioterapia fue reemplazada por terapias más seguras y efectivas en el tratamiento de la sífilis. En definitiva, aunque en su momento se consideró un ejemplo de los mayores logros de la ciencia, ahora es una mera curiosidad histórica.

La letra E, para hacer un recuerdo sobre la malaria en España

Se cree que la malaria llegó al sur de Europa a través del valle del Nilo durante el periodo Neolítico. Desde entonces se extendió a todo el continente, donde permaneció

endémica durante más de 2.000 años. Hasta mediados del siglo XIX, la zona de riesgo abarcaba el 53 % de la superficie terrestre, llegando hasta el Círculo Polar Ártico y poniendo en riesgo a casi el 90 % de la población mundial. Los casos y epidemias de malaria eran habituales desde Escandinavia hasta el sur de Europa⁵¹.

En las primeras décadas del siglo XX, se incrementaron los casos en nuestro país. Entre 1918-1922 se saturó el sistema sanitario español como consecuencia de la devastadora pandemia de gripe de 1918. Ante la alarmante situación, se creó una Comisión Antipalúdica Nacional, cuyo presidente fue el Dr. Gustavo Pittaluga Fattorini. Procedente de Italia se incorporó al Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII dirigido por Santiago Ramón y Cajal. Con sus estudios ratificó que España perdía anualmente más de 2.000 vidas humanas por infección palúdica, con 250.000 casos al año, lo que representaba una pérdida de más de cinco millones de días de trabajo⁵².

En 1924 fue creado el Instituto Antipalúdico de Navalmoral de la Mata, en la zona de España más afectada de malaria, Cáceres. Su primer director fue Sadí de Buen. Se convirtió en centro referente a nivel nacional, preparando al personal técnico que debía intervenir en la lucha contra la enfermedad en nuestro país. Disponía de un centro hospitalario, laboratorios bien dotados para la enseñanza y la investigación e instalaciones destinadas al estudio experimental de la biología de los mosquitos transmisores. Satélites al centro de Navalmoral de la Mata, se crearon varios dispensarios en otras provincias del territorio español. Al mismo tiempo se constituyó una comisión de expertos internacionales para asesorar y coordinar programas nacionales de erradicación, que consistieron en medidas de ingeniería ambiental como la desecación de pantanos para destinar tierras a la agricultura, complementadas con farmacoterapia y fumigación con insecticidas⁵³. Una de ellas fue la introducción de peces del género *Gambusia*, procedentes de América, conocidos por su capacidad para

devorar las larvas de los mosquitos. Estos peces se aclimataron con éxito a los ecosistemas acuáticos de la península ibérica. Se expandieron tanto que recuerdo de pequeño cuando mis amigos me decían «Vamos a pescar gamusinos». Por supuesto que íbamos, sin entender el beneficio que nos hicieron cuarenta años atrás.

Estas intervenciones fueron drásticamente interrumpidas. Sadí de Buen murió el 3 de septiembre de 1936, al principio de una guerra entre hermanos que nunca debió existir. Tras la Guerra Civil, los casos de malaria aumentaron. La concentración de tropas en zonas palúdicas, la interrupción de las medidas preventivas o la escasez de medicación, son algunas de sus causas. A esta situación, se añade la crisis socioeconómica y los desplazamientos masivos que originó la terrible Segunda Guerra Mundial, contribuyendo de manera notoria a elevar los casos de malaria.

Una vez pasados estos infortunios, a finales de la década de los 40 se reanudan las medidas de control abandonadas años atrás. El éxito de las mismas condujo a que

la Organización Mundial de la Salud declaró la eliminación definitiva de la malaria en España en 1964. Doce años después, en 1978, se anunció la erradicación en el continente europeo.

Desde entonces, la mayoría de los casos han sido importados. Bien por viajes a zonas endémicas o por los procesos migratorios desde las áreas afectadas. En 2024 hubo en España 600 casos de malaria importada, dos de transmisión en el aeropuerto (los mosquitos también viajan) y 5 por transfusiones o trasplante de órganos⁵⁴. Desde su erradicación, solamente tenemos noticia de tres posibles casos autóctonos, es decir, transmitidos localmente⁵⁵. Digo «posibles» porque alguno de ellos alberga dudas. El primero fue descrito en 2001, en una persona residente en Madrid, que, aunque vivía cerca del aeropuerto, no había viajado fuera de España. La duda para considerarlo autóctono es que podría tratarse de un caso de malaria de aeropuerto, donde un mosquito viajero fuera la causa de su enfermedad. El segundo apareció en septiembre de 2010. Se trataba de una mujer de 48

años, vecina de una pequeña población de Zaragoza. Al preguntarle por sus viajes, decía que solamente había salido del pueblo para ir a ver a la Pilarica el día de la fiesta mayor. Ante la alarma de la reintroducción en España, se investigó la causa de la misma. Cerca del pueblo, encontraron mosquitos infectados, concretamente de la especie *Anopheles atroparvus*. Sin embargo, al no registrarse ningún caso importado en la zona, la pregunta sigue en el aire: ¿cómo se infectó la buena señora? El tercer caso ocurrió en agosto de 2014. Se trataba de un varón de 62 años que tampoco había viajado fuera de España y no vivía cerca de ningún aeropuerto. Por fin, se pudo identificar la fuente de infección, ya que por técnicas moleculares se detectó la misma cepa del parásito en una persona de una población cercana que había viajado recientemente a Pakistán.

Ante los indicios de reintroducción de la malaria en el sur de Europa, debido principalmente a los casos autóctonos declarados mayoritariamente en Grecia⁵⁶ y en menor medida en España, hay que tener en

cuenta varios factores que podrían favorecer su reaparición. El clima más cálido alarga la temporada de transmisión y permite la supervivencia del parásito dentro del mosquito⁵⁷. Algunas especies de anofelinos aún existen en Europa y podrían transmitir la enfermedad si entran en contacto con personas infectadas. El movimiento de personas desde zonas endémicas puede introducir casos importados, siendo esencial una detección rápida y un tratamiento instantáneo. A pesar de estos factores, la reintroducción de la malaria en Europa no es una amenaza inmediata, pero sí representa un riesgo reemergente debido a factores climáticos, demográficos y ambientales. Por eso, la vigilancia epidemiológica y el control de vectores siguen siendo claves para evitar su restablecimiento.

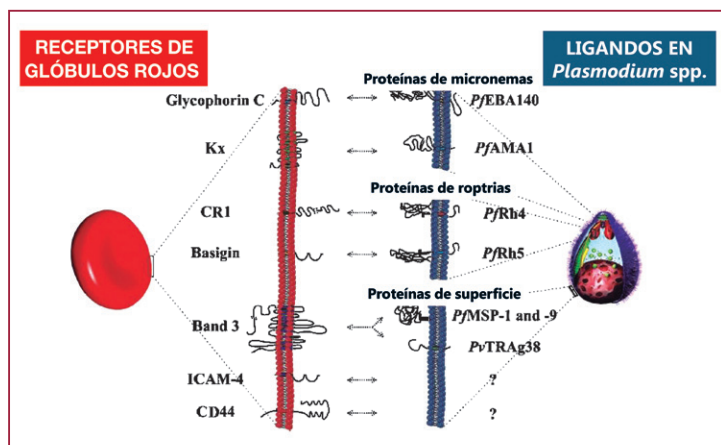
TERCERA PARTE

| EPÍLOGO |

LOS PARÁSITOS DURANTE su ciclo biológico no son muy diferentes a nosotros, adquiriendo diferentes formas a lo largo de su vida. Me impresionó la película «El curioso caso de Benjamin Button», dirigida por David Fincher en 2008. Disfruté observando el proceso de evolución de Benjamin. Podría interpretarse como una evolución invertida. Me pareció más un proceso cíclico, similar al que recorren los parásitos. Como Benjamin, los plasmodios que penetran en nuestro organismo son completamente diferentes a los que posteriormente se alojan en el interior del hígado o a los que invaden nuestros glóbulos rojos, incluso los que ingiere el mosquito. Cada uno tiene su seña de identidad. Estas huellas nos identifican, nos marcan, e incluso nos hacen ser recordados. El recuerdo es

la clave para desarrollar vacunas y por tanto necesitamos conocer al detalle los componentes de cada una de las etapas de su vida.

En el año 2002, se publicó en *Nature* el genoma de *Plasmodium falciparum*⁵⁸. Tiene más de 5.000 huellas o marcas. Todas son difíciles de recordar. Debemos descubrir las marcas que dejan más huella. No es tarea fácil. Muchos grupos de investigación en diferentes países y laboratorios del mundo lo siguen intentando. Un brillante estudiante de doctorado vino desde Colombia para hacer la Tesis Doctoral en nuestro laboratorio, Darwin Andrés Moreno. Identificó 734 proteínas en el proteoma de una cepa adaptada de *Plasmodium vivax* a unos primates que viven en el Amazonas (*Aotus nancymae*)⁵⁹. Algunas de ellas son esenciales en la invasión del parásito a los glóbulos rojos de los primates (**Figura 10**)⁶⁰, pudiendo ser candidatos a vacunas en los tiempos venideros. Como comprenderéis, la ciencia no descansa, no duerme, hasta lograr una vacuna efectiva contra la malaria. Es insomne, como el investigador que me impresionó tanto cuando acudí a mi primer congreso científico, Manuel Elkin Patarroyo.



| Figura 10. Receptores de glóbulos rojos y sus respectivos ligandos en *Plasmodium* spp. Tomado de Moreno-Pérez DA, García-Valiente R, Ibarrola N, Muro A, Patarroyo MA. The *Aotus nancymae* erythrocyte proteome and its importance for biomedical research. J Proteomics. 2017 Jan 30;152:131-137. doi: 10.1016/j.jprot.2016.10.018 |

He dejado los agradecimientos para el final ya que corría el riesgo de quedarme sin palabras en mi primera frase. Prefería centrarme en la lección como mecanismo de evasión ante las emociones infecciosas. Ahora con el sosiego conseguido y con enorme gratitud, os deseo los mejores presagios

para estos tiempos de incertidumbre. Es el momento adecuado para recordar los acordes del segundo movimiento del concierto para violín y orquesta Op. 35 de Tchaikovsky (<https://youtu.be/BYlnvpSyR7k>).

Esta belleza musical contrarresta la miseria humana que aún siguen viviendo millones de personas en países pobres donde la malaria es su gran enemiga. Esta armoniosa melodía me recuerda a mis padres, ya que sin su apoyo y cariño incondicional hoy no estaría en este lugar dando la primera lección del curso académico. Y por supuesto, a mi familia, a la que mi agradecimiento no tiene límites. Mi compañera de viaje, mi querida Lula. El día que te conocí, hace casi 45 años, vi en tus ojos la razón de mi vida. Nuestros hijos, Andrés y Javier, adorables y por supuesto madridistas, como yo.

Enorme gratitud hacia las personas con las que he trabajado «codo con codo» en el grupo e_INTRO del Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Han sido numerosas, de diferentes nacionalidades y

con distintas lenguas y maneras de pensar. Nuestro objetivo siempre fue encontrar soluciones a enfermedades, muchas de ellas olvidadas.

Pero no puedo concluir sin un agradecimiento especial a mis estudiantes. Calculo que más de 7.000 me han tenido que aguantar, año tras año, explicando la malaria y otras enfermedades parasitarias cargadas de gusanos, chinches y sarnas. Ahora ya, libres de parásitos, estáis preparados para asumir los numerosos retos del mundo en el que vivimos.

Termino, pero como aún no son «menos cinco», me quedan unos segundos para decir algo muy importante. Ahora, más que nunca, debemos estar fuertemente unidos, cantando como una coral, si puede ser dirigida por el maestro Bernardo García-Bernalt, mejor, y transmitiendo los valores éticos y humanos como lo ha hecho esta Institución a través de los siglos. Nosotros, los médicos, los científicos y todos los que trabajamos desde el estudio en cualquiera de sus bellas ramificaciones, tenemos la

responsabilidad y la alegría de mejorar la vida de los seres humanos.

Por ello, concluyo con una oda a los medicamentos, escrita por María Dolores Iriarte Vañó, que nos devuelven el equilibrio para poder abrazarnos, disfrutar, vivir en armonía. Está dedicada a las personas que forman parte de la Facultad de Farmacia, a la que he servido durante muchos años y a la que llevo y llevaré siempre en mi corazón.

Dice así:

La enfermedad es tristeza,
la medicina es motor.

¡Viaja, viaja! píldora entrenada,
inyección, cápsula,
sabes dónde está el dolor.
Ve al dedo, al nervio,
al músculo agarrotado,
junta los bordes de la herida,
reduce el tumor,
dicta las normas.

Arrogante analgésico ¡pon orden!
entra en el cerrado cuerpo y
recorre el camino a la memoria.
Restablece la armonía,
Al cuerpo interior oscuro, lleva luz.

Eres pomada que no conoce límites.
Eres vacuna de multitudes.
Eres líquido del orden.
Eres cápsula de protección.

No temes a la enfermedad
¡Lucha, ataca, muerde!
tranquiliza a las células.

No caigas en las trampas del cuerpo,
busca por las rendijas, entra por las fisuras,
¡no te detengas, no te distraigas!
concéntrate en lo tuyo,
sabes a donde ir.

Su majestad antibiótico,
Excelentísimo jarabe de la tos.
Ilustrísimo anticoagulante,
ramifícate,
multiplícate,
no falles ahora,
eres presente,
eres futuro.

Muchísimas gracias por vuestra generosa
escucha y atención.

He dicho.

| BIBLIOGRAFÍA |

- ¹ Patarroyo ME, et al. Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides. *Nature* 1987 Aug; 328(6131):629-32. doi: 10.1038/328629a0.
- ² Patarroyo ME, et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988 Mar 10;332(6160):158-61. doi: 10.1038/332158a0.
- ³ Alonso PL, et al. Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. *Lancet*. 1994 Oct 29;344(8931):1175-81. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90505-3.
- ⁴ D'Alessandro U, et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. *Lancet*. 1995 Aug 19;346(8973):462-7. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91321-1.
- ⁵ Patarroyo ME, et al. Structural and immunological principles leading to chemically synthesized, multiantigenic, multistage, minimal subunit-based vaccine development. *Chem Rev*. 2011 May 11;111(5):3459-507. doi: 10.1021/cr100223m.

- ⁶ García Miravete JJ. Patarroyo: pasión por la vida. Ediciones del Viento, 2005.
- ⁷ Laveran, A. Du Paludisme et son Hématozoaire. Paris. Masson, 1891.
- ⁸ Farrar J, et al. Manson's Tropical Disease. 24 Ed. Elsevier Health Sciences, 2023.
- ⁹ Ross, R. Malarial fever. It's cause, prevention, and treatment. London. Liverpool University Press, 1902.
- ¹⁰ López-Muñoz F. La vivencia militar de Santiago Ramón y Cajal en Cuba: capitán médico en Camagüey. Humanidades Médicas. 2021 ;21(2):543-572.
- ¹¹ World Health Organization. International travel and health: chapter 7 – malaria. Geneva: WHO, 2021.
- ¹² de Zulueta J. The cause of death of Emperor Charles V. Parassitologia. 2007; 49:107-9.
- ¹³ World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response, WHO, 2024.
- ¹⁴ Philips MA, et al. Malaria. Nat Rev Dis Primers. 2017 Aug 3;3:17050. doi: 10.1038/nrdp.2017.50.
- ¹⁵ Singer M, et al. The *Plasmodium* circumsporozoite protein. Trends Parasitol. 2024 Dec 40(12):1124-1134. doi: 10.1016/j.pt.2024.10.017.
- ¹⁶ Molina-Franky J, et al. The cellular and molecular interaction between erythrocytes and

- Plasmodium falciparum* merozoites. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Mar 31;12:816574.doi: 10.3389/fcimb.2022.816574.
- ¹⁷ Angage D, et al. A broadly cross-reactive i-body to AMA1 potently inhibits blood and liver stages of *Plasmodium* parasites. Nat Commun. 2024 Aug 22;15(1):7206. doi: 10.1038/s41467-024-50770-7.
 - ¹⁸ Miller LH, et al. The pathogenic basis of malaria. Nature. 2002 Feb 7;415(6872):673-9. doi: 10.1038/415673a.
 - ¹⁹ Muro A & Pérez-Arellano JL . Manual de Enfermedades Importadas. Barcelona. Elsevier España SL. 2012.
 - ²⁰ Patarroyo MA. Identificación de la proteína RAP2 (Rhoptry Associated Protein-2) de *Plasmodium vivax* y evaluación de la respuesta inmune en monos, ante su inoculación como candidato a vacuna antimalárica. Tesis Doctoral. Bogotá, Colombia. 2007.
 - ²¹ Obaldía N 3rd. The human malaria-*Aotus* monkey model: a historical perspective in antimalarial chemotherapy research at the Gorgas Memorial Laboratory-Panama. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Jul 9;68(7):e0033824. doi: 10.1128/aac.00338-24.
 - ²² MacCullough D. Un camino entre dos mares. La creación del canal de Panamá. Editorial Espasa Calpe. Madrid, 2004.

- ²³ Zeidler O. Verbindungen von Chloral mit Brom- und Chlorbenzol. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1874; 7(2): 1180–1181.
- ²⁴ Nobel Prize for Medicine: Dr. Paul Müller. Nature. 1948 ; 162, 727. doi.org/10.1038/162727a0.
- ²⁵ Carson R. Silent spring. Houghton Mifflin. 1962.
- ²⁶ Barsouk A, et al. Chemical risk factors of primary liver cancer: an update. Hepat Med. 2021 Jan 5;12:179-188. doi: 10.2147/HMER.S278070.
- ²⁷ Mengistu DA, et al. Concentrations of DDT metabolites in different food items and public health risk in Africa regions: systematic review and meta analysis. Front Public Health. 2025 Apr 2;13:1511012. doi: 10.3389/fpubh.2025.1511012.
- ²⁸ Mbuba E, et al. Single blinded semi-field evaluation of MAIA[®] topical repellent ointment compared to unformulated 20 % DEET against *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* and *Aedes aegypti* in Tanzania. Malar J. 2021 Jan 6;20(1):12. doi: 10.1186/s12936-020-03461-9.
- ²⁹ Olotu A, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1515257.
- ³⁰ Maxmen A. Scientists hail historic malaria vaccine approval - but point to challenges ahead. Nature. 2021 Oct 8. doi: 10.1038/d41586-021-02755-5.

- ³¹ Obeagu EI, Obeagu GU. Home-based care practices on prevention of malaria in children under 5 years: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jul 19;103(29):e39004. doi: 10.1097/MD.00000000000039004.
- ³² Packard RM. The origins of antimalarial-drug resistance. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):397-9. doi: 10.1056/NEJMp1403340.
- ³³ da Silva C, et al. Targeted and whole-genome sequencing reveal a north-south divide in *P. falciparum* drug resistance markers and genetic structure in Mozambique. *Commun Biol*. 2023 Jun 8;6(1):619. doi: 10.1038/s42003-023-04997-7.
- ³⁴ Wilson CM, et al. Amplification of a gene related to mammalian *mdr* genes in drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Science*. 1989 Jun 9;244(4909):1184-6. doi: 10.1126/science.2658061.
- ³⁵ Mira-Martínez S, et al. Identification of antimalarial compounds that require CLAG3 for their uptake by *P. falciparum*-infected erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 19. doi: 10.1128/AAC.00052-19.
- ³⁶ Schnyder JL, et al. Travellers' adherence to atovaquone/proguanil malaria chemoprophylaxis after return from endemic areas. *Travel Med Infect Dis*. 2025 Mar-Apr;64:102812. doi: 10.1016/j.tmaid.2025.102812.

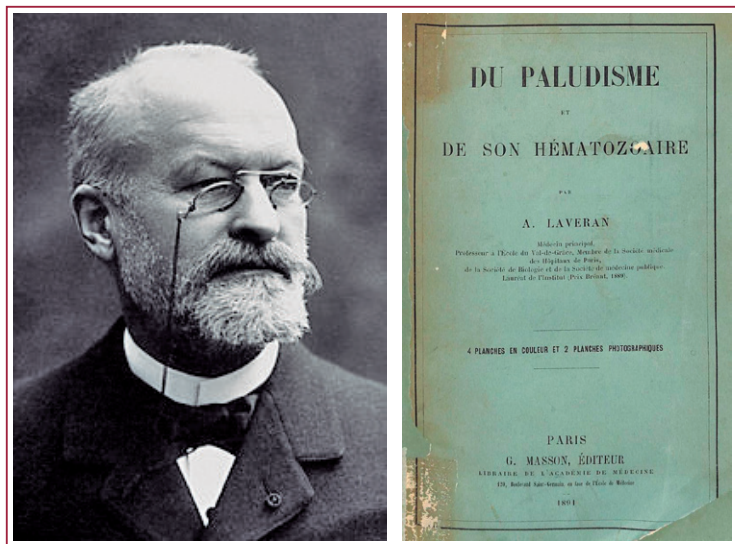
- ³⁷ Linares M, et al. Collaborative intelligence and gamification for on-line malaria species differentiation. *Malar J*. 2019 Jan 24;18(1):21. doi: 10.1186/s12936-019-2662-9.
- ³⁸ Kavanaugh MJ, et al. Malaria rapid diagnostic tests: literary review and recommendation for a quality assurance, quality control algorithm. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 25;11(5):768. doi: 10.3390/diagnostics11050768.
- ³⁹ García-Bernalt Diego J, et al. LAMP in Neglected Tropical Diseases: a focus on parasites. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 15;11(3):521. doi: 10.3390/diagnostics11030521.
- ⁴⁰ Mediavilla A, et al. Evaluation of dried blood spot sampling for real-time PCR malaria diagnostics in a rural setting in Angola. *Parasit Vectors*. 2025 Feb 7;18(1):44. doi: 10.1186/s13071-025-06685-3.
- ⁴¹ Mediavilla A, et al. Real-time PCR for malaria diagnosis and identification of *Plasmodium* species in febrile patients in Cubal, Angola. *Parasit Vectors*. 2024 Sep 11;17(1):384. doi: 10.1186/s13071-024-06467-3.
- ⁴² Febrer-Sendra B, et al. First field and laboratory evaluation of LAMP assay for malaria diagnosis in Cubal, Angola. *Parasit Vectors*. 2023 Oct 3;16(1):343. doi: 10.1186/s13071-023-05942-7.
- ⁴³ Achan J, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment

- of malaria. *Malar J.* 2011 May 24;10:144. doi: 10.1186/1475-2875-10-144.
- ⁴⁴ Novelty P. Aceros cargo. AGH Impresores. Béjar 2008.
- ⁴⁵ Hobbs FDR, et al. The PRINCIPLE randomised controlled open label platform trial of hydroxy-chloroquine for treating COVID19 in community based patients at high risk. *Sci Rep.* 2025 Jul 4;15(1):23850. doi: 10.1038/s41598-025-09275-6.
- ⁴⁶ Klayman DL. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science.* 1985 May 31;228(4703):1049-55. doi: 10.1126/science.3887571.
- ⁴⁷ Croft SL & Ward S. The Nobel Prize in Medicine 2015: Two drugs that changed global health. *Sci Transl Med.* 2015 Dec 2;7(316):316ed14. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5868.
- ⁴⁸ Okombo J & Fidock DA. Towards next-generation treatment options to combat *Plasmodium falciparum* malaria. *Nat Rev Microbiol.* 2025 Mar;23(3):178-191. doi: 10.1038/s41579-024-01099-x.
- ⁴⁹ Snounou G & Pérignon JL. Malariotherapy–insanity at the service of malariology. *Adv Parasitol.* 2013;81:223-55. doi: 10.1016/B978-0-12-407826-0.00006-0.

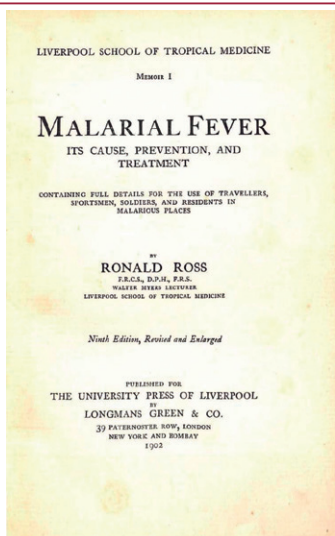
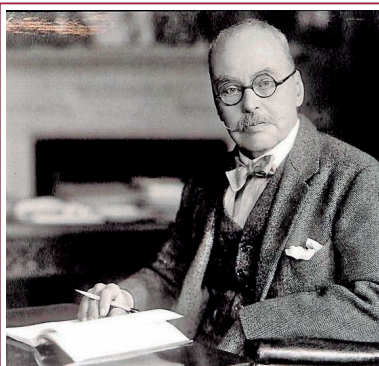
- ⁵⁰ Austin SC, et al. The history of malariotherapy for neurosyphilis. Modern parallels. JAMA. 1992 Jul 22-29;268(4):516-9.
- ⁵¹ Piperaki ET & Daikos GL. Malaria in Europe: emerging threat or minor nuisance? Clin Microbiol Infect. 2016 Jun;22(6):487-93. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.023.
- ⁵² Pitalluga G. Enfermedades de los países cálidos y Parasitología General. Calpe. Madrid 1923.
- ⁵³ Alonso Pascual A. Paludismo. Ediciones Morata . Madrid 1944.
- ⁵⁴ Romero MFL, et al. Nosocomial transmission of *Plasmodium falciparum* Malaria, Spain, 2024. Emerg Infect Dis. 2025 Jun;31(6):1250-1253. doi: 10.3201/eid3106.241932.
- ⁵⁵ Velasco E, et al. Non-imported malaria in non-endemic countries: a review of cases in Spain. Malar J. 2017 Jun 29;16(1):260. doi: 10.1186/s12936-017-1915-8.
- ⁵⁶ Danis K, et al. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. Euro Surveill. 2011 Oct 20;16(42):19993.
- ⁵⁷ Fischer L, et al. Rising temperature and its impact on receptivity to malaria transmission in Europe: A systematic review. Travel Med Infect Dis. 2020 Jul-Aug;36:101815. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101815.

- ⁵⁸ Gardner MJ, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Nature. 2002 Oct 3;419(6906):498-511. doi: 10.1038/nature01097.
- ⁵⁹ Moreno-Pérez DA, et al. Determining the *Plasmodium vivax* VCG-1 strain blood stage proteome. J Proteomics. 2015 Jan 15;113:268-280. doi: 10.1016/j.jprot.2014.10.003.
- ⁶⁰ Moreno-Pérez DA, et al. The *Aotus nancymae* erythrocyte proteome and its importance for biomedical research. J Proteomics. 2017 Jan 30;152:131-137. doi: 10.1016/j.jprot.2016.10.018.

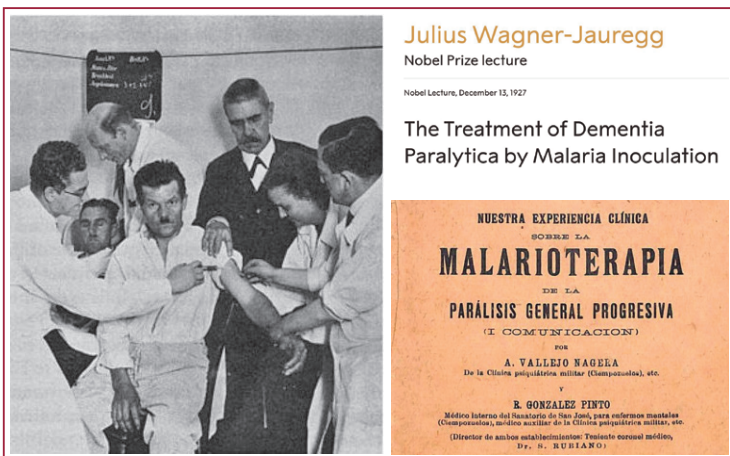
| IMÁGENES |



| Charles Louis Alphonse Laveran (18 de junio de 1845 - 18 de mayo de 1922) recibió el premio Nobel de Medicina o Fisiología en el año 1907 por el descubrimiento de los parásitos protozoarios que actúan como agente causal de la malaria. |



| Ronald Ross (13 de mayo de 1857 – 16 de septiembre de 1932) fue merecedor en el año 1902 del Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus descubrimientos sobre la transmisión de la malaria. |



Julius Wagner-Jauregg

Nobel Prize lecture

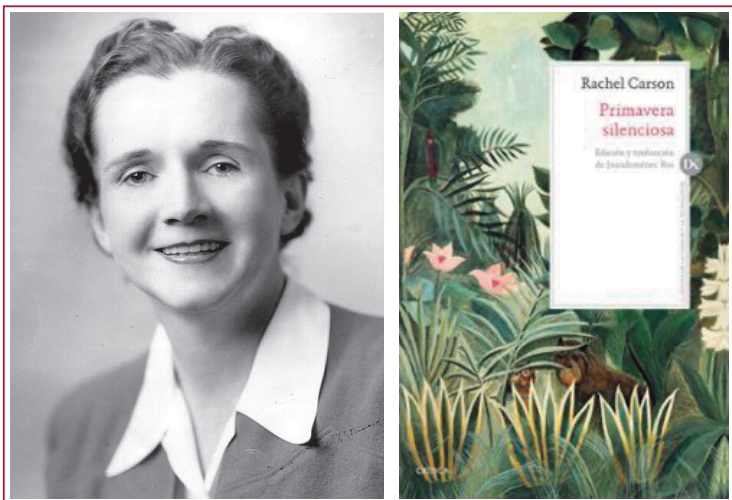
Nobel Lecture, December 13, 1927

The Treatment of Dementia Paralytica by Malaria Inoculation

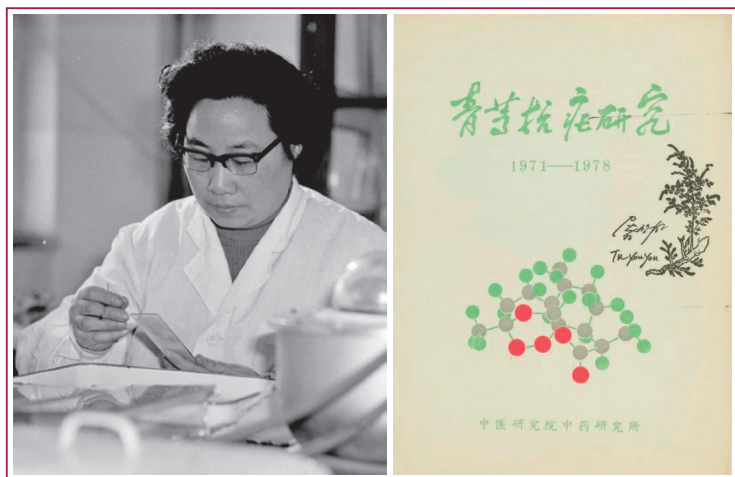
| Julius Wagner-Jauregg (7 de marzo de 1857 – 27 de septiembre de 1940) obtuvo en el año 1927 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por el descubrimiento de la malarioterapia para el tratamiento de la parálisis general progresiva. |



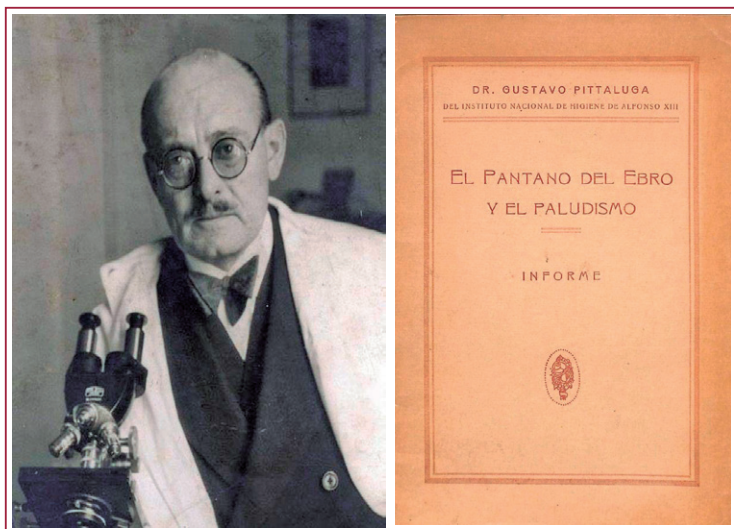
| Paul Hermann Müller (12 de enero de 1899 – 12 de octubre de 1965) obtuvo en el año 1948 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por el descubrimiento del DDT, insecticida para el control de enfermedades transmitidas por vectores como la malaria. |



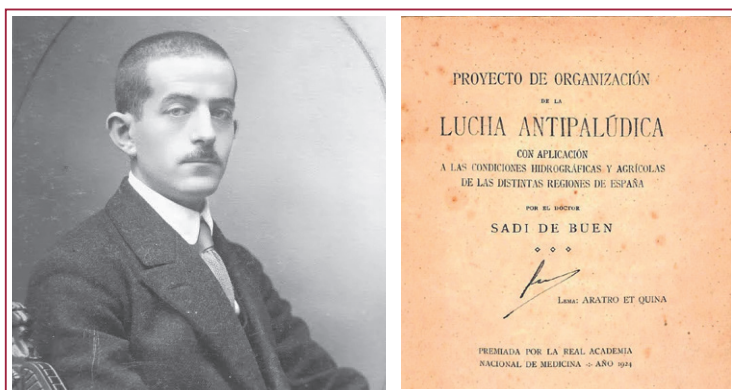
| Rachel Carson (27 de mayo de 1907 – 14 de abril de 1964) en su libro “Primavera Silenciosa” denuncia los efectos nocivos del DDT en el medio ambiente. |



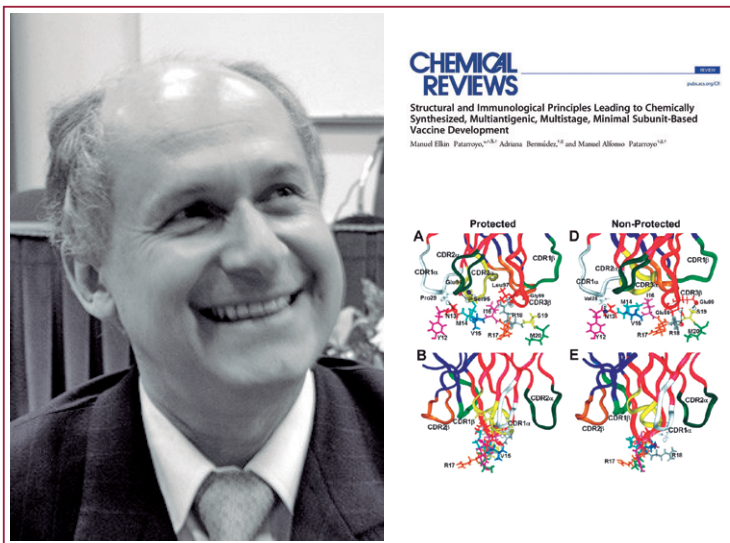
| Youyou Tu (30 de diciembre de 1930 –) recibió en el año 2015 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por el descubrimiento de una nueva terapia contra la malaria basada en los derivados de la artemisinina. |



| Gustavo Pittaluga (10 de noviembre de 1876 – 27 de abril de 1956) presidente de la Comisión Antipalúdica Nacional. |



| Sadí de Buen (18 de julio de 1893 – 3 de septiembre de 1936) primer director del Instituto Antipalúdico de Navalmoral de la Mata. |



| Manuel Elkin Patarroyo (3 de noviembre de 1946 – 9 de enero de 2025) recibió el premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica en el año 1994 por desarrollar la primera vacuna contra la malaria denominada Spf66. |



| Portada de la revista *Nature* en la que se publica el genoma de *Plasmodium falciparum* en el año 2002. |



| Sellos de diferentes partes del mundo con referencia al paludismo o malaria. |

Se acabó de imprimir esta Lección Inaugural,
con motivo de la inauguración del curso
2025-2026 en la ciudad de Salamanca,
el día 18 de septiembre de 2025,
festividad de San José de Cupertino.



LAS LETRAS DE LA MALARIA

H	C	U	F	I	E	B	R	E	G
I	P	S	A	N	I	U	Q	P	A
P	M	A	L	A	R	I	A	I	M
N	W	L	L	P	G	T	T	F	E
O	L	A	B	U	A	T	R	A	T
Z	Ñ	L	A	R	D	V	I	A	O
O	J	E	R	A	D	I	L	X	C
I	R	O	N	L	T	U	S	I	I
T	Y	O	R	U	L	O	G	M	T
O	K	H	E	M	A	T	I	E	O

1. Acrónimo de la Universidad de Salamanca.
2. Manifestación clínica típica de la malaria.
3. Sinónimo de glóbulo rojo.
4. Fase del parásito que se encuentra escondido o hipnotizado.
5. Árbol del que se extrae la quinina.
6. Sinónimo de malaria.
7. Apellido del científico que desarrolló la primera vacuna contra la malaria.
8. Insecticida que se dejó de utilizar por sus efectos tóxicos.
9. Fase sexual de *Plasmodium falciparum*.
10. Sinónimo de paludismo.



Lección inaugural del Curso Académico 2025-2026

SECRETARÍA GENERAL
2025

VNiVERSiDAD D SALAMANCA