

Treball de Recerca



Rendibilitat social de la inversió en recerca

*Anàlisi farmacoeconòmic de la recerca
en malalties del primer i del tercer món*



Anys de vida naturals x índex d'utilitat = AVAQ



$$\frac{\text{Cost tractament (€)}}{\text{AVAQs guanyats}} = \frac{93.000}{3} = 31.000 \text{ €}$$

$$\frac{60 \text{ €/AVAQ}}{30.000 \text{ €/AVAQ}} \quad \text{????} \quad \frac{\text{Inversió(€)}}{\text{AVAQs guanyats}} = \frac{6 \text{ M}}{600.000} = 10 \text{ €}$$



Paula Fernández Torres

2n BATX F

Setembre 2013

Tutora: Núria Villalonga



Pròleg

Aquest treball no hauria estat possible sense la col·laboració de moltes persones que, sense rebre res a canvi, m'han ofert generosament el seu temps, consells i coneixements.

En primer lloc, m'agradaria transmetre tot el meu agraïment a la meva tutora de recerca, la Núria Villalonga, que va entendre, des d'un principi, la meva idea del treball i m'ha ajudat a estructurar-la, aportant qualitat, actitud crítica, orientació i nous punts de vista. Vull destacar la confiança que m'ha traslladat en cada entrevista i la seva perseverant guia al llarg de l'elaboració del treball.

A continuació, m'agradaria reconèixer al Dr. Sergi Colomines i a la Dra. Teresa Pellicer, de l'Institut Químic de Sarrià, la seva paciència amb mi i amb els meus constants dubtes i preguntes, que han resolt de manera brillant, alhora que m'han sabut transmetre la seva passió per la recerca.

Voldria mostrar la meva més sincera gratitud al Dr. Hernando del Portillo (del Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona; CRESIB), al Dr. Enrique Vázquez (de NeoCodex Biotech SL, Sevilla) i a la Dra. Adela G. de la Campa (del Centre Nacional de Microbiologia-CSIC, Madrid), que m'han dedicat part del seu valuós temps contestant les meves preguntes, i interessant-se per la tasca que estava duent a terme.

També a moltes persones gairebé anònimes que en una biblioteca, en un arxiu, en un museu o en un centre d'investigació, s'han mostrat predisposades a ajudar-me en tot el que estava al seu abast.

Finalment i per descomptat, m'agradaria esmentar el suport incondicional que rebo dels meus pares en tots els meus projectes, així com la seva aportació de sensatesa i ànims.

1. Introducció	3
2. Recerca i societat.....	5
2.1. Què és la recerca científica?.....	5
2.2. La recerca, un camí al progrés?.....	5
2.3. El progrés és bo per a la societat?.....	6
2.4. És la societat, doncs, qui ha de finançar-la?.....	6
3. Rendibilitat en recerca. Conceptes generals.....	7
3.1. Economia de la salut	7
3.1.1. Farmacoeconomia	
3.1.2. Conseqüències per a la salut i càlculs derivats	
3.1.3. Qüestions de l'avaluació econòmica	
3.1.4. Avaluació econòmica	
4. Rendibilitat en recerca. Estudis quantificadors.....	12
4.1. La inversió en una Expedició Científica al s. XVIII i el seu retorn econòmic	12
4.1.1. Context històric. La il·lustració i les expedicions científiques	
4.1.2. Expedició Botànica de J.C. Mutis	
4.1.3. Transcendència històrica de la quina	
4.1.4. El con de llum de Mutis. Repercussions a llarg termini de la inversió en un Expedició Científica	
4.1.5. Anàlisi farmacoeconòmic de la REB de J.C. Mutis	
4.1.6. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic	
4.2. Una malaltia del tercer món: la malària.....	28
4.2.1. Què és	
4.2.2. Transmissió	
4.2.3. Com afecta?	
4.2.4. Àrea geogràfica	
4.2.5. Dades de mortalitat	
4.2.6. Breu història de les campanyes d'eradicació	
4.2.7. Com es pot combatre	
4.2.8. Anàlisi farmacoeconòmic	
4.2.9. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic	
4.3. El càncer, una malaltia del primer món: La Leucèmia Mieloide Crònica (LMC).....	37
4.3.1. Què és	
4.3.2. Com afecta	
4.3.3. Prevalença i mortalitat	

4.3.4. Com es pot tractar	
4.3.5. L'Imatinib (Glivec)	
4.3.6. Anàlisi farmacoeconòmic	
4.3.7. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic	
4.4. Una malaltia minoritària: la Deficiència de la Lipoproteïna Lipasa (DLPL)	43
4.4.1. Què és	
4.4.2. Herència	
4.4.3. Com afecta	
4.4.4. Prevalença i mortalitat	
4.4.5. Com es pot tractar	
4.4.6. Anàlisi farmacoeconòmic	
4.4.7. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic	
4.5. Conclusions dels estudis quantificadors	48
5. Treball experimental	52
5.1. Treball de química. Extracció química de la quinina	52
5.1.1. Justificació	
5.1.2. Antecedents històrics. Bernardino Gomes.	
5.1.3. Disseny experimental	
5.1.4. Material de laboratori utilitzat	
5.1.5. Desenvolupament de l'experiment i resultats obtinguts	
5.2. Treball de microbiologia. Càlcul de la QMI de la quinina amb <i>Streptococcus pneumoniae</i>	55
5.2.1. Justificació	
5.2.2. Antecedents. Adela González de la Campa.	
5.2.3. Disseny experimental	
5.2.4. Material de laboratori utilitzat	
5.2.5. Desenvolupament de l'experiment i resultats obtinguts	
5.3. Conclusions de la part experimental	57
6. Conclusions	58
7. Bibliografia	60
7.1. Bibliografia consultada	60
7.2. Bibliografia citada	67

Annex 1. Planificació general del treball i obtenció de materials especials

Annex 2. Materials addicionals

Annex 3. Disseny i desenvolupament experimental

Annex 4. Així ho vaig fer

1. Introducció

L'any 2012, l'autora va desenvolupar un treball de recerca que abordava les grans Expedicions Científiques del segle XVIII^a. El focus es va fixar en la Reial Expedició Botànica al Regne de Nova Granada, dirigida pel metge i botànic José Celestino Mutis, i les seves repercussions en la recerca biomèdica en el curt i llarg termini. Com és sabut, tot treball d'investigació resol alguns interrogants i contribueix a obrir-ne de nous. En aquest període, van anar prenent cos moltes preguntes i reflexions que constitueixen el germen que dóna origen al present treball.

Per què al s. XVIII els principals estats europeus, tot i comptar amb una economia debilitada pels continus conflictes bèl·lics, decideixen invertir per primera vegada a la història en expedicions científiques? Es va deure al despertar del coneixement que floreix amb la Il·lustració o els movien altres interessos? Van ser rendibles les expedicions científiques? Com es pot mesurar la seva rendibilitat? És rendible avui en dia la investigació científica? Per què la recerca forma part del debat social als nostres dies? Els resultats d'una investigació tenen qualificació ètica o són neutres? És justa la distribució actual dels recursos de la investigació? Qui la decideix i qui l'hauria de decidir? Per què els tractaments del VIH s'han obtingut en només 20 anys i els de la mil·lenària lepra estan encara per arribar? És més just dedicar recursos a investigar una malaltia rara que afecta 500 persones, a una patologia que sacrifica la qualitat de vida de milions de persones grans en el primer món, o a una infecció que mata a milions de nens al tercer món? Si hi ha capital per a les tres, quina ha de tenir més prioritat? Existeix alguna diferència entre investigar en salut, que afecta la vida i la mort dels pacients, o investigar en telecomunicacions?

Aquest Treball de Recerca es centra en tractar de comprovar dues hipòtesis de partida:

1. La recerca científica ha sigut i és rendible per a la societat.
2. En la investigació biomèdica la distribució dels recursos es realitza amb criteris inadequats des del punt de vista social.

Per abordar la primera hipòtesi, s'ha adoptat una aproximació transversal en el temps que abasta des del descobriment de poblacions de l'arbre de la quina al s. XVIII que van permetre salvar desenes de milers de vides a Europa fins a l'últim descobriment en teràpia gènica. En concret, s'analitza el retorn, en forma d'anys de vida salvats i millores en la qualitat de vida, proporcionat per tres projectes molt diferents que impacten en el tractament de: un tipus de càncer hematològic (la leucèmia mieloide crònica), un tipus de malaltia considerada ultra-rara (la deficiència de la lipoproteïna lipasa) i les infeccions i la malària a finals del s. XVIII i principis del s. XIX.

Per a l'abordatge de la segona hipòtesi és necessari introduir elements de comparació objectius. Per a això, s'ha aprofundit en el coneixement de les tècniques i postulats de la farmacoeconomia, una ciència recent que constitueix una

^a "La Ruta de la Quina. De la Expedición de José Celestino Mutis a la moderna Biotecnología". Treball premiat a la convocatòria "Ruta Quetzal-BBVA. 2012" per a estudiants de 54 països.

eina imprescindible per a la presa de decisions en l'àmbit de la salut. Tot això ha permès sustentar amb paràmetres objectius la comparació de recursos, costos i retorns de cada projecte. En aquest punt s'ha inclòs, a més dels tres projectes anteriors, un projecte virtual destinat a l'obtenció d'una vacuna per a la malària produïda pel *Plasmodium falciparum*, considerant dues opcions: a) opció real, la malària és una patologia que afecta fonamentalment el tercer món, i b) opció virtual, quin seria l'escenari si la malària fos una patologia del primer món?

Com a part de la recerca d'aquests paràmetres objectius s'han dissenyat dos apartats experimentals desenvolupats en els departaments de química orgànica i d'enginyeria bacteriana de l'Institut Químic de Sarrià. A la primera part, s'ha purificat pols de quinina, el principi actiu de la quina, a partir de l'escorça de l'arbre. A la segona, s'ha determinat l'activitat biològica de la quinina davant d'una soca bacteriana. A més, s'han realitzat estudis bibliogràfics extensos, inclosa una visita a la sala d'investigadors de l'Arxiu d'Índies, per documentar dades quantitatives sobre l'arribada de quina a Europa procedent de l'Expedició de Mutis i s'ha ideat un sistema original per traslladar les dades econòmiques de l'època a euros actuals.

Sens dubte, un dels moments més emocionants d'aquest treball ha estat la possibilitat d'entrevistar a tres científics punters en el seu camp i constatar que més enllà dels recursos i dels necessaris anàlisis econòmics, la recerca la continua movent la curiositat imparable, la intel·ligència, la dedicació, l'astúcia i, per descomptat, la passió.

2. Recerca i societat

2.1. Què és la recerca científica?

Bertrand Russell diu "la ciència és, en primer lloc, coneixement" ⁽¹⁾. La investigació científica és la recerca formalitzada d'aquest coneixement.

El motor indiscutible de la recerca és la curiositat i l'interès de coneixement, i quan això es canalitza a través d'un mètode establert s'anomena recerca científica.

Els tres grans filòsofs grecs, Sòcrates, Plató i Aristòtil, van proposar els primers mètodes de raonament filosòfic, lògic i tècnic. Podem considerar això un intent d'establir un mètode universal a seguir a l'hora de provar de resoldre una qüestió que se'ns planteja. Però haurien de passar molts segles de foscor per a la ciència fins que a l'edat moderna, un grup de científics, que inclouen Descartes, amb el seu *Discurs del mètode* que estableix unes regles per tal de trobar la veritat a les ciències, i Galileu, que va ser un pioner i defensor del mètode científic i la separació d'aquest de les autoritats morals i creences populars de l'època, donessin un impuls i consolidessin el mètode com a indispensable quan es fa recerca en ciència.

2.2. La recerca, un camí per al progrés?

Gràcies a la ciència s'han dut a terme descobriments excepcionals que han millorat substancialment la vida de milions de persones, però també, a causa d'ella, s'han comès alguns dels errors més terribles de la humanitat.

Tornar la vista a una persona, permetre que algú pugui caminar de nou o comunicar-te amb un ésser estimat que es troba a milers de quilòmetres de distància són situacions quotidianes inimaginables fa unes anys i que es donen gràcies als avenços científics i tecnològics. Però fer explotar una bomba radioactiva produint la mort a milers de persones i deixant a altres tantes amb seqüeles que es transmetran de generació en generació, en forma de defectes i mutacions genètiques, és un fet terrible amb què el gènere humà haurà de carregar per sempre. I també es deu a la recerca i als avenços científics.

Podem dir, doncs, que la recerca, durant els últims segles, ha anat acompanyada en molts casos d'avenços en la qualitat i esperança de vida de les persones. Ara gaudim d'unes condicions de vida millors que les existents fa 1000 anys. Això és gairebé indiscutible. Però també, conduïda per interessos bèl·lics, ha creat armes capaces de destruir milers de vides.

Existeix un corrent de pensament que veu la recerca com una activitat asèptica des del punt de vista moral perquè és l'ús que es fa d'aquesta el que la defineix.

Podem concloure afirmant que la recerca és un clar camí cap al progrés quan no es veu descarrilada per una utilització èticament reprovable.

2.3. El progrés és bo per a la societat?

Aquesta és una pregunta controvertida, ja que s'hi poden trobar opinions dispars. Existeixen comunitats que prefereixen viure arrelades al passat sense accés a la majoria d'invençions actuals i portar una vida senzilla, però dura, al marge dels avenços de la societat exterior. Tot i així, aquests són casos esporàdics, i la majoria de la població prefereix el progrés, ja que li ha comportat més comoditats, millor accés als aliments, condicions de treball més dignes i una millor salut (higiene, medicaments i tècniques quirúrgiques). Per tant, podem assegurar que la societat es beneficia del progrés.

2.4. És la societat, doncs, qui ha de finançar-la?

Continuant el raonament de l'apartat anterior, la lògica ens diu que sent la societat la principal beneficiada de la recerca, hauria ser també la principal finançadora. L'Estat, per tant, hauria d'invertir una part important del capital disponible en recerca científica. I no només perquè permet progressar a la societat sinó també perquè els països que inverteixen en recerca avui rebran els fruits el dia de demà i esdevindran potències econòmiques.

Un altre punt a destacar en la recerca científica és el de les prioritats en els camps que s'estudien. Durant l'últim segle s'ha progressat en coneixement, s'ha invertit en investigació i s'ha donat suport a la ciència més que mai. Però, tots els diners i esforç invertits es podrien haver dedicat a temes diferents? O es podrien haver repartit més equitativament? O de forma més proporcional en funció de les necessitats de tota la societat actual? La resposta segurament és afirmativa. Per això és de vital importància que no només empreses privades dediquin capital a la recerca, sinó que l'Estat, que no busca beneficis econòmics directes, inverteixi en allò necessari encara que no rendible econòmicament.

3. Rendibilitat en recerca. Conceptes generals

3.1. **Economia de la salut**

L'economia de la salut és una branca de l'economia que s'encarrega de la distribució eficient de recursos de l'atenció sanitària. S'utilitza per informar els encarregats de prendre decisions per quins tractaments sanitaris, medicaments o tecnologies decantar-se, i en quines àrees invertir o deixar de fer-ho, amb l'objectiu de millorar al màxim la salut de la població ⁽²⁾.

Ho aconsegueix mitjançant:

1. La presa de decisions racional
2. La determinació del valor relatiu de teràpies alternatives.

L'economia de la salut treballa tenint en compte els costos i les conseqüències involucrats en les mesures relacionades amb la salut que s'adopten. Coneixent aquests dos components, els economistes poden decidir amb una visió molt més àmplia i objectiva el valor real d'una intervenció ⁽³⁾.

3.1.1. **Farmacoeconomia**

La farmacoeconomia adopta i aplica els principis i metodologies de l'economia de la salut en l'àmbit dels productes i les polítiques farmacèutiques. És a dir, l'avaluació farmacoeconòmica utilitza els càlculs i tècniques de l'economia de la salut per al context de la gestió de medicaments ⁽⁴⁾.

3.1.2. **Conseqüències per a la salut i càlculs derivats**

És el primer a tenir en compte a l'hora de fer una anàlisi econòmic, ja que l'objectiu de qualsevol tractament és millorar la vida del pacient, ja sigui curant la malaltia o eliminant els pitjors símptomes. Es valora:

3.1.2.1. La millora de la qualitat de vida (QdV, en anglès QoL) proporcionada pel tractament.

- La qualitat de vida es un concepte que s'utilitza per mesurar o quantificar el benestar general dels individus i, en alguns casos, de la societat i els països. Es centra, principalment, en la salut mental i física, així com en el temps d'oci i la pertinença social ⁽³⁾.
- Es valora mitjançant qüestionaris, adreçats generalment als pacients, que poden ser tant generals com específics per a una malaltia. És de gran importància que els qüestionaris siguin vàlids, fiables i que responguin als possibles canvis de l'estat del pacient ⁽³⁾.
- Les utilitats de la salut són eines que ajuden a trobar el valor que posa el pacient i la societat en certes conseqüències per a la salut. En l'anàlisi d'aquests efectes, una puntuació d'utilitat de la salut és un nombre del 0 al 1. Tenint en compte que ^(3,4):
 - o La salut perfecta té un valor de 1.
 - o La mort té un valor de 0.

3.1.2.2. La quantitat d'anys més de vida generats pel tractament

Es valora si el tractament aporta al pacient anys addicionals de vida.

3.1.2.3. Anys de Vida Ajustats per Qualitat

Els economistes tracten d'ajuntar els dos conceptes anteriors en un de sol, anomenat Anys de Vida Ajustats per Qualitat (AVAQ, en anglès QALY). Amb aquest càlcul, es mesura la càrrega d'una malaltia tenint en compte la quantitat (mesurada en anys naturals) i la qualitat (mesurada amb un índex d'utilitat) de vida.

$$\text{Anys de vida naturals} \times \text{índex d'utilitat} = \text{AVAQ}$$

L'AVAQ permet comparar entre diferents malalties i estadis de salut, convertint-la en una unitat de mesura molt utilitzada (veure exemple teòric a la Figura 1). Tot i això, s'ha de recordar que no té en compte els costos del tractament ^(2,3,4).

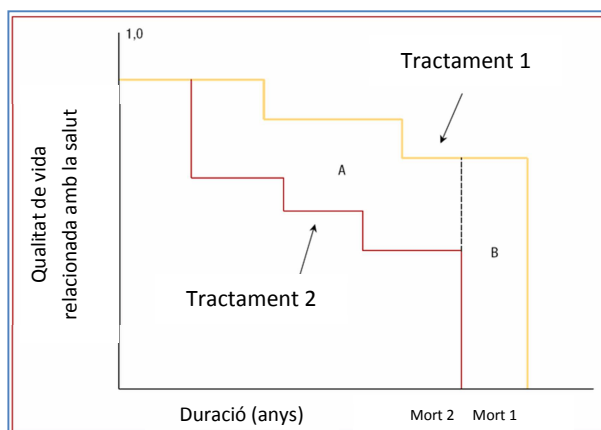


Fig. 1. Gràfic comparatiu en AVAQs (àrea sota la corba) entre un tractament 1 i un 2.

Font: www.revespcardiol.org Juny 2013

3.1.3. **Qüestions de l'avaluació econòmica**

Un cop ja hem estudiat les conseqüències per a la salut dels tractaments, els economistes han de considerar diversos punts clau. Els més importants són els costos.

Els costos es poden dividir en:

- Costos financers: Preu dels productes i serveis.
- Costos econòmics: Concepte més ampli de l'ús de recursos, com el temps.

Quan s'estudien els costos, s'ha de ser conscient de l'impacte molt més ampli d'una decisió ^(3,4).

3.1.3.1. El cost d'oportunitat

S'ha de tenir en consideració que si utilitzem els recursos disponibles per a un tractament, ja no és possible dedicar-los a un altre. És a dir, hem perdut la oportunitat de beneficiar-nos del tractament alternatiu ^(3,4).

3.1.3.2. Cost efectivitat

L'objectiu d'un economista és sempre obtenir l'efecte desitjat amb el mínim cost possible. És a dir, busca maximitzar la salut de la població amb els mínims costos possibles ⁽³⁾. Per aconseguir-ho, s'utilitzen eines i càlculs que s'estudiaran més endavant.

3.1.3.3. Eficiència

Mesura com s'utilitzen els recursos per aconseguir un efecte desitjat ^(3,4):

- *L'eficiència en l'assignació de recursos disponibles* s'assoleix quan es distribueixen els recursos a aquelles grups o individus que *més* poden beneficiar-se.
- *L'eficiència tècnica* s'obté quan s'usen les quantitats mínimes d'un recurs per aconseguir l'efecte desitjat.

3.1.3.4. Perspectiva

La perspectiva és un punt clau que es deu considerar en qualsevol avaluació econòmica. Es pot dur a terme des del punt de vista de ^(2,4):

- *El servei de salut*. En aquesta avaluació només es tenen en compte els costos directes (aquell capital que s'inverteix)
- *La societat*. En aquest cas, es consideren també els costos indirectes (per exemple, la reducció dels dies de baixa laboral o la productivitat perduda).

3.1.4. **Avaluació econòmica**

És l'anàlisi comparatiu de mètodes de procediment alternatius pel que fa als seus costos i conseqüències. El seu paper, per tant, és el d'identificar, mesurar, valorar i comparar els costos i conseqüències de les intervencions mèdiques ^(2,3,4)(Figura 2).

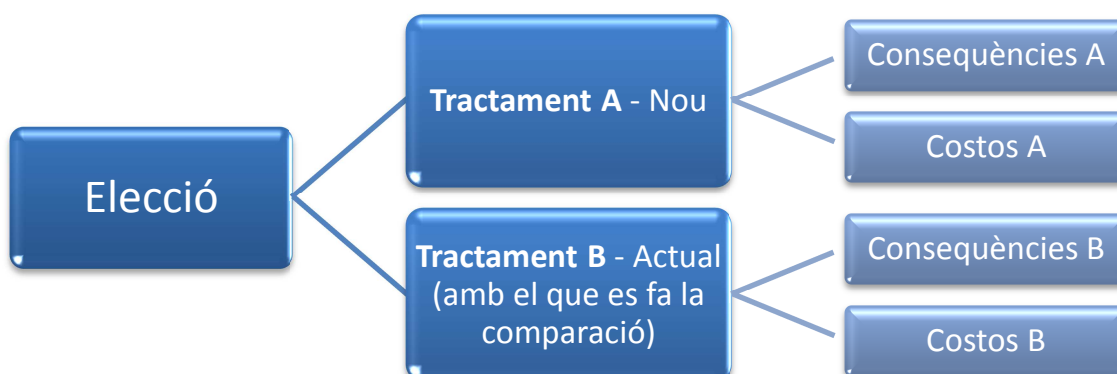


Fig. 2. Esquema de l'avaluació econòmica. Font pròpia

Els tres mètodes més comuns d'avaluació econòmica són els següents:

3.1.4.1. Anàlisi de minimització de costos

Mesura i compara els costos de producció de tractaments alternatius competidors assumint que els resultats són equivalents. Aquest càlcul només es duu a terme quan els resultats per a la salut són idèntics. Com es tenen uns recursos limitats, es busca sempre el tractament amb el preu més baix. Un exemple seria un medicament genèric ^(2,3,4).

3.1.4.2. Anàlisi de cost efectivitat

És l'anàlisi més important a l'hora de l'avaluació farmacoeconòmica. S'usa per mesurar i comparar acuradament els costos i els beneficis de diverses intervencions o tractaments per a una mateixa malaltia.

L'anàlisi de cost efectivitat compara el cost d'una intervenció amb la seva eficàcia mesurada en efectes sanitaris (en unitats naturals) que tenen relació amb la malaltia que s'està tractant ^(2,3,4), per exemple:

- Anys de vida guanyats (si el tractament ofereix una supervivència més alta).
- Dies lliures de malaltia (si el tractament pot reduir la freqüència dels episodis de la malaltia).
- Dies sense dolor (si el tractament pot reduir el dolor que experimenta un pacient).

Es calcula mitjançant:

- L'índex de cost efectivitat

$$\frac{\text{Cost del nou tractament}}{\text{Efectes sanitaris generats (u. naturals)}}$$

Els efectes sanitaris poden ser, per exemple, dies lliures sense dolor o dies d'absentisme laboral.

- L'increment de l'índex de cost efectivitat

S'utilitza quan els tractaments s'exclouen mútuament. Es vol saber, per tant, quins beneficis i costos addicionals van associats al nou tractament.

$$\frac{(\text{Cost del tract.A} - \text{Cost del tract.B})}{(\text{Efectes sanitaris A} - \text{Efectes sanitaris B})} = \frac{\text{Diferència costos (A-B)}}{\text{Diferència efectes sanitaris (A-B)}}$$

Un cop finalitzats els anàlisis de cost efectivitat i abans de la presa de decisions, és habitual que els responsables de salut o economistes encarregats de decidir els tractaments acceptats, els posicionin en els quadrants adients de la Figura 3.

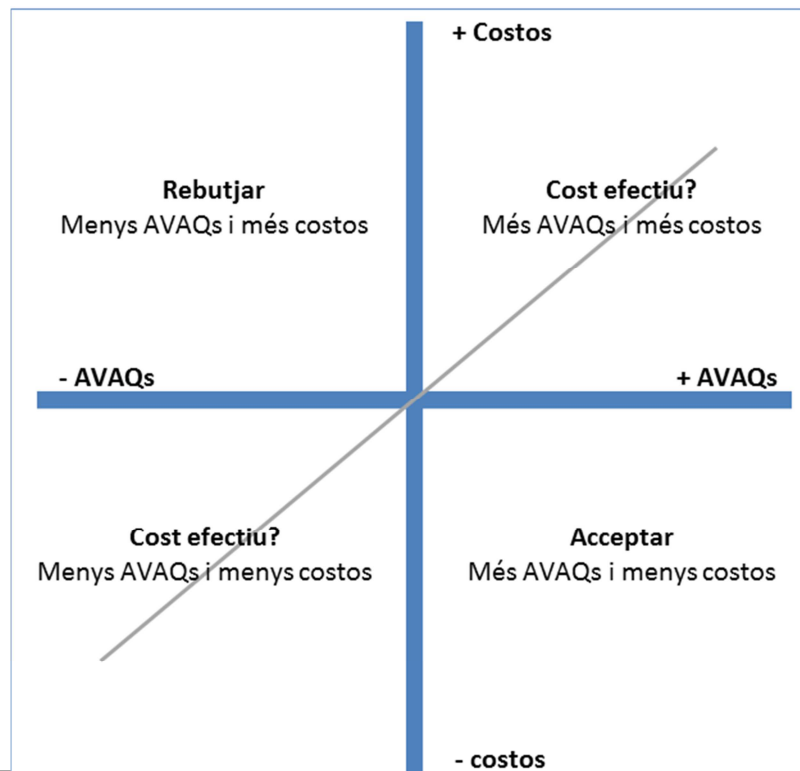


Fig. 3. Eina que s'utilitza per decidir si un tractament és acceptat o rebutjat. La línia gris representa el límit que s'imposa cada sistema de salut i pot variar en la seva inclinació. Font pròpia

3.1.4.3. Anàlisi de cost utilitat

El gran avantatge de l'anàlisi cost utilitat comparat amb els altres dos és que pot dur a terme comparacions entre diferents tractaments d'àrees molt diverses de la salut. Això és possible perquè es converteixen totes les conseqüències per a la salut en una mateixa unitat, l'AVAQ ^(2,3,4).

$$\frac{\text{Cost del nou tractament}}{\text{AVAQs guanyats}}$$

- Increment de l'índex de cost utilitat

$$\frac{(\text{Cost del tractament A} - \text{Cost del tractament B})}{(\text{AVAQs A} - \text{AVAQs B})} = \frac{\text{Diferència costos (A - B)}}{\text{AVAQs (A - B)}}$$

4. Rendibilitat en recerca. Estudis quantificadors

Amb l'objectiu de confirmar que la inversió en recerca és beneficiosa per a la societat, s'han dut a terme quatre anàlisis econòmics de quatre inversions molt diverses. El primer és una expedició científica del segle XVIII: l'Expedició Botànica al Regne de Nova Granada de J.C. Mutis; el segon és una malaltia del 3r món, exemplificada per la malària; el tercer és una del 1r món, com és el càncer, en concret la leucèmia mieloide crònica; i el quart, una malaltia minoritària anomenada deficiència de la lipoproteïna lipasa.

4.1. La inversió en una Expedició Científica al segle XVIII i el seu retorn econòmic

4.1.1. Context històric. La Il·lustració i les expedicions científiques

La "Il·lustració" és el moviment filosòfic i cultural que es va originar i desenvolupar a Europa, especialment a França, durant el segle XVIII i que ràpidament va deixar sentir la seva influència en els territoris americans ^(5,6,7,8).

La Il·lustració és "el fi de la minoria d'edat de l'home. El fi de la seva incapacitat d'utilitzar la seva raó sense la direcció de l'altre". Immanuel Kant, 1784

Aquesta nova mentalitat posava en dubte els principis de l'Antic Règim vigent a Europa, criticant bàsicament la monarquia absolutista i la societat construïda per estaments inamovibles ^(7,8). La Il·lustració defensa la fe absoluta en la raó, com a única manera d'entendre el món. Es postula que l'aplicació de la raó en tots els aspectes de la vida humana permetrà una millora constant de la societat i un progrés econòmic i cultural il·limitat. Els il·lustrats creien que, amb la intel·ligència atorgada per la raó, l'ésser humà pot arribar al coneixement, base de la felicitat, darrer objectiu de la vida humana. Per això, són fermes defensors de l'educació i el progrés ^(5,6,8).

Aquest corrent de pensament innovador en els àmbits polític, religiós, filosòfic, econòmic i científic es va disseminar per Amèrica provinent, principalment, de França, Anglaterra i Espanya. Per a molts autors, la Il·lustració és el germen que va desencadenar el procés d'emancipació i independència de les futures repúbliques americanes ^(5,6,7,9).



Fig. 4. Il·lustrats reunits.

Font: sobreconceptos.com. Juny 2013

L'auge i desenvolupament de les ciències i la tècnica, i la seva connexió amb el progrés social, va propiciar que diversos estats europeus dediquessin, per primera vegada en la història, recursos econòmics de magnitud elevada a la ciència. I així, assistim a l'organització de grans expedicions científiques a les seves colònies. Ja no es tractava d'enviar guerrers il·letrats a buscar or. Les expedicions enviaven a erudits disposats a llegar a la humanitat una descripció detallada dels seus

viatges ⁽¹⁰⁾. La expedicions estaven imbuïdes per l'afany de conèixer característic de l'època i dissenyades per generar beneficis en forma de la troballa i explotació comercial de noves matèries primeres o en forma de coneixement geogràfic que permetés la delimitació i defensa del territori ^(6,7,10,11). L'*Académie des Sciences* de París i la *Royal Society* de Londres van ser particularment actives en aquesta organització. Entre aquestes expedicions destaquen la de la Condamine, Jorge Juan i Antonio de Ulloa a l'Amazones (1735-1743), la de Bougainville a les Illes Malvines i el Pacífic (1766-1769) i els tres viatges del capità Cook a l'oceà Pacífic (entre 1768 i 1779).

“Després del Descobriment de les Índies no s’ha treballat amb l’aplicació que es requeria per conèixer el que amaguen d’estrany”. A. de Ulloa, *Notícies Americanes*, 1772.

La segona meitat del segle XVIII va portar revoltes i conats de revolucions en els territoris americans ⁽¹²⁾. Antonio de Ulloa (1716-1795) en el seu llibre *Notícies Americanes*, un inventari detallat de les riqueses americanes, defensava que per superar aquests problemes Espanya havia de redescobrir Amèrica ampliant el coneixement botànic, mineralògic, social i cultural de cadascuna de les seves colònies ⁽¹³⁾. La Corona Espanyola, veient els problemes polítics i socials, va acabar acceptant les idees d'Ulloa i creant les Reials Expedicions Botàniques ⁽¹²⁾. L'objectiu final d'aquestes expedicions va ser elaborar un inventari dels recursos naturals, plantejar estratègies per a la seva explotació i descriure l'entorn social, polític i econòmic, així com el medi geogràfic dels territoris del Nou Món ^(5,9,12). Entre les expedicions espanyoles que responen a l'esperit d'Ulloa destaquen la de Hipòlito Ruiz i José A. Pavón al Virregnat del Perú (1777-1788), la de Malaspina a la costa oest americana, Àsia i Oceania (1789-1794) i la de J.C. Mutis al Virregnat de Nova Granada (1783-1810) ^(5, 9, 14).



Fig. 5. Expedició de Malaspina. Port del Desengany. Font: www.fbbva.es. Juny 2013

4.1.2. Expedició Botànica de J.C.Mutis

4.1.2.1. Estudis de Mutis

José Celestino Mutis i Bosio va néixer a Cadis el 6 d'abril de 1732 al si d'una família de petits burgesos amb vuit fills ^(14,15). La formació de Mutis ja apunta cap a un Il·lustrat interessat en totes les branques del saber. Estudia

medicina, física i química, i s'interessa per l'astronomia i la botànica. El 1757 es va doctorar com a metge del *Reial Protomedicato*. El seu tutor va ser Andrés Piquer, probablement el més respectat exponent de la medicina espanyola en aquesta època ^(18,19).

4.1.2.2. Viatge al Virregnat de Nova Granada

Al 1760 va partir a Amèrica com a metge particular de Pedro Messía de la Cerda, el nou virrei del Regne de Nova Granada. Mutis va veure l'oportunitat de consagrar-se com científic en el Nou Món i dedicar-se especialment a l'estudi de les quines. Abans de marxar, va iniciar el seu "Diari d'Observacions", on va anar plasmant totes les seves vivències fins a 1791 ^(12,20).

El Virregnat de Nova Granada comprenia els actuals territoris de Colòmbia, Panamà, Veneçuela i Equador, junt amb zones del nord del Brasil i Perú i de l'est de Guaiana.

Un cop allà, Mutis, va desenvolupar tota la seva enorme capacitat polifacètica. Ens centrarem especialment en la quina. Mutis va iniciar la col·lecció del seu propi herbari i va buscar la quina, planta per la qual sentia especial curiositat, ja que estava considerada un remei per a tot tipus de malaltia (panacea universal) ⁽¹⁷⁾.

4.1.2.3. Sol·licitud de l'expedició botànica

Mutis escriu al 1763 una carta al rei Carles III, proposant i sol·licitant la creació d'una expedició botànica per poder, així, estudiar la flora i la fauna americanes (noves matèries primeres), fet que aportaria grans guanys econòmics a la Corona. Com que no va obtenir resposta, va tornar a escriure una altra carta al rei, un any més tard ^(16,17,20). Aquests escrits o sol·licituds són coneguts amb el nom de Representacions ^(12,20).

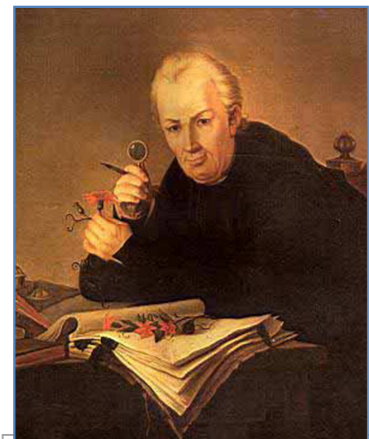


Fig. 6. J.C.Mutis.

Font: www.ecured.cu Juny 2013

Mutis va haver d'esperar 20 anys perquè se li concedís la direcció d'aquesta expedició. Passat aquest temps, al 1783, Mutis va ser nomenat director de la Reial Expedició Botànica i director dels abassegaments de quina del virregnat ^(16,17).

4.1.2.4. La Reial Expedició Botànica

La Reial Expedició Botànica (REB) tenia com a objectiu la recol·lecció i nomenclatura de plantes desconegudes i el seu dibuix i ordenament científic. En un segon pla, havia d'estudiar, també, la fauna, la mineralogia i els fenòmens astronòmics ⁽⁹⁾. A aquests propòsits principals, se li afegien altres tan dispars com el d'informar sobre la situació social i política del Virregnat, ja que la Revolució dels Comuns el 1781 havia deixat a la llum diversos problemes socials als quals s'enfrontava el govern, o sobre la gramàtica chibcha ^(12,16).

A causa del reduït pressupost inicial, l'Expedició només comptava amb tres persones: Celestino Mutis com a director, Eloy Valenzuela, com a subdirector, i Antonio García, com a dibuixant ⁽¹²⁾. Més endavant el capital dedicat a l'Expedició va créixer notòriament (veure Figura 12, pàg. 25), fins a ser l'Expedició amb més diners per dur a terme les seves activitats ⁽²⁵⁾, creant-se múltiples grups de treball dirigits per Mutis ⁽⁹⁾. Cada grup portava a terme una tasca diferent i imprescindible. Els herbolaris, els botànics, els pintors, els astrònoms, els mineralogistes i els zoòlegs conformaven alguns d'aquests grups.

“Entre les diverses branques de la comissió que vostra Excel·lència s’ha dignat a confiar a la meua cura, he reconegut entre (...) els Monts de Tena, del Guayabal i la muntanya de Santa Isabel, (...) en els quals es troba quina en abundància”. **Carta al Virrei Caballero. J.C. Mutis, 1783** ⁽²²⁾.

A la seva mort, esdevinguda l’11 de setembre de 1808, Mutis va deixar l'Expedició en mans del seu nebot, Sinforoso Mutis ^(16, 21, 26). Al 1816 les tropes espanyoles la van tancar. Tot el material recol·lectat i els arxius elaborats al llarg de la durada de l'Expedició van ser remesos a Espanya ^(11,12,13). La mort de Mutis suposà una gran pèrdua per al món de la botànica i les ciències en tot el seu conjunt, però deixa un valuós llegat, sobre el qual, d'alguna manera, sustentaran seu treball científic les generacions futures.

L'Expedició de Mutis va ser una de les més importants d'Espanya a Amèrica atenent la seva duració, la quantitat de professionals, l'escola de dibuix, i els fons invertits. La contribució de la REB de Mutis va ser excepcional i va suposar un important pas en el coneixement de la biodiversitat del Virregnat de Nova Granada. Va significar la troballa, valorització i comercialització de moltes matèries primeres com la quina Neogranadina, que va permetre atendre les necessitats europees d'un medicament essencial a l'època quan la producció d'aquesta a Loja, Perú, resultava insuficient, però també d'algunes abans desconegudes com el te de Bogotà i el llegat de més d'un quart de segle de treball format per milers de làmines dibuixades, un gran herbari i el primer observatori astronòmic de l'Amèrica espanyola. Cap expedició va influir tant en l'economia, en la societat, en l'educació, en el progrés i en la política com la de Mutis en territori neogranadí ^(16,25,26).

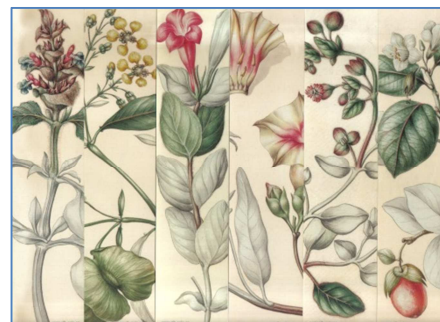


Fig. 7. Detall d'alguns dibuixos de l'expedició.

Font: algotasquepapel.blogspot.com Juny 2013

4.1.3. Transcendència històrica de la quina

4.1.3.1. El coneixement inicial de la quina

Descripció

Mutis va descriure set espècies de quina, modificant la creença de l'època que admetia únicament l'existència d'una. Va atribuir propietats febrífugues a quatre d'elles, assenyalant que les altres no en tenien. Les quatre primeres les classifica en quina taronja, vermella, groga i blanca. Es distingeixen pel color de les seves flors i la forma de les fulles ^(27,28,29) (Figura 8). Actualment es coneixen prop de 38 espècies de *Cinchona*, moltes d'elles descobertes per científics, naturalistes i savis contemporanis a Mutis com Humboldt, Ruiz i Pavón ^(27,32,29).

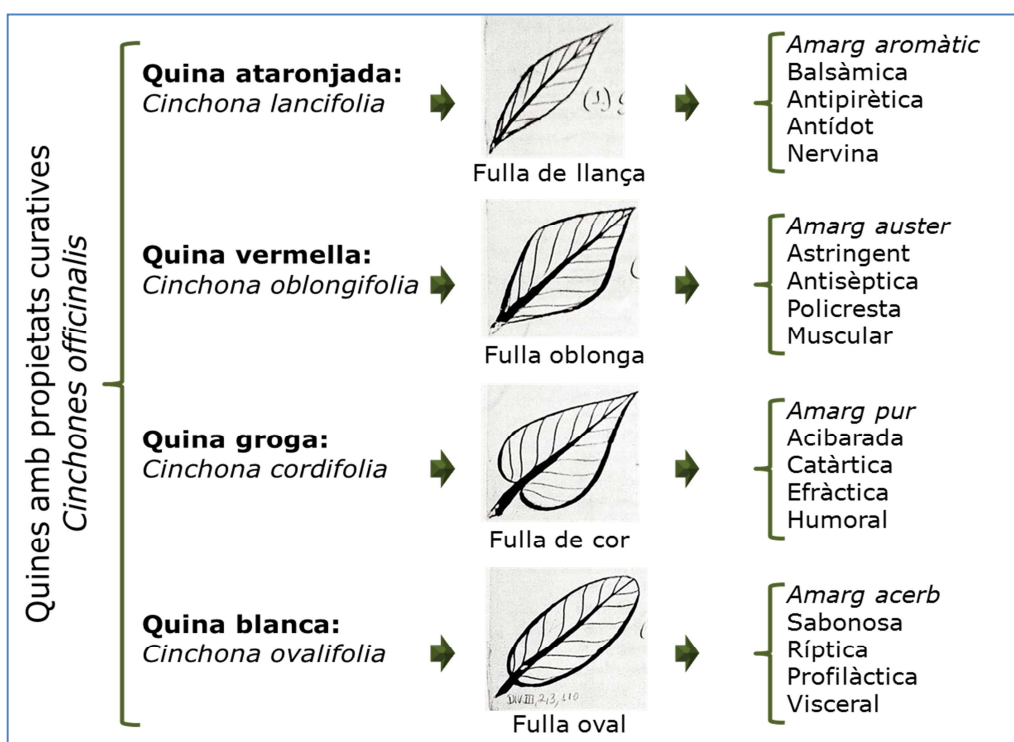


Fig. 8. Esquema de les quatre quines segons Mutis relacionant varietat, fulla, color i propietats. Font pròpia

Usos precolombins

Mentre que a Europa la malària era un veritable flagell, a Amèrica es desconeixia la seva existència abans de l'arribada dels espanyols, encara que hi ha alguns indicis contradictoris ^(35,36). Es creu que els indígenes americans utilitzaven l'escorça de la quina per curar les febres intermitents encara que no es tenen proves irrefutables. No obstant això, quan els europeus van arribar, la població aborigen es va mostrar, lògicament, reticent a compartir la seva cura amb els que acabaven de conquerir les seves terres ^(16,31,32,36).

El paper dels jesuïtes

A Europa, la primera notícia que arriba de la quina va venir donada pel metge Nicolás Monardes, al 1554 ^(16,30). Els missioners jesuïtes enviats a evangelitzar el Nou Món van ser els primers europeus a "descobrir" i comercialitzar les pols de l'escorça de la quina ⁽³²⁾. Els beneficis d'aquesta exportació van ser dirigits a l'Ordre de Jesús ^(31,33). Noms com la pols del cardenal, o la pols dels jesuïtes s'associen a la quina durant l'inici del seu comerç, cap a 1630, gràcies a la publicitat que el cardenal Juan de Lugo (1583-1660), procurador general dels jesuïtes a Roma, va fer del remei i de la difusió des de la farmàcia dels jesuïtes als pelegrins que acudien a Roma, àrea amb paludisme endèmic en aquella època ⁽³⁴⁾. Cap 1689, Roland Stamp publica un estudi en el qual es descriu la quina i s'explica el seu mètode d'aplicació ^(16,23). De la importància que van assolir aquesta pols dels jesuïtes com a remei i com a generadora d'un lucratiu comerç dóna idea el text que li dedica W. Robertson, quan publica el 1780 la primera Història d'Amèrica, on descriu a l'escorça dels jesuïtes com un remei revelat per la Providència per curar les malalties humanes (Figura 9).

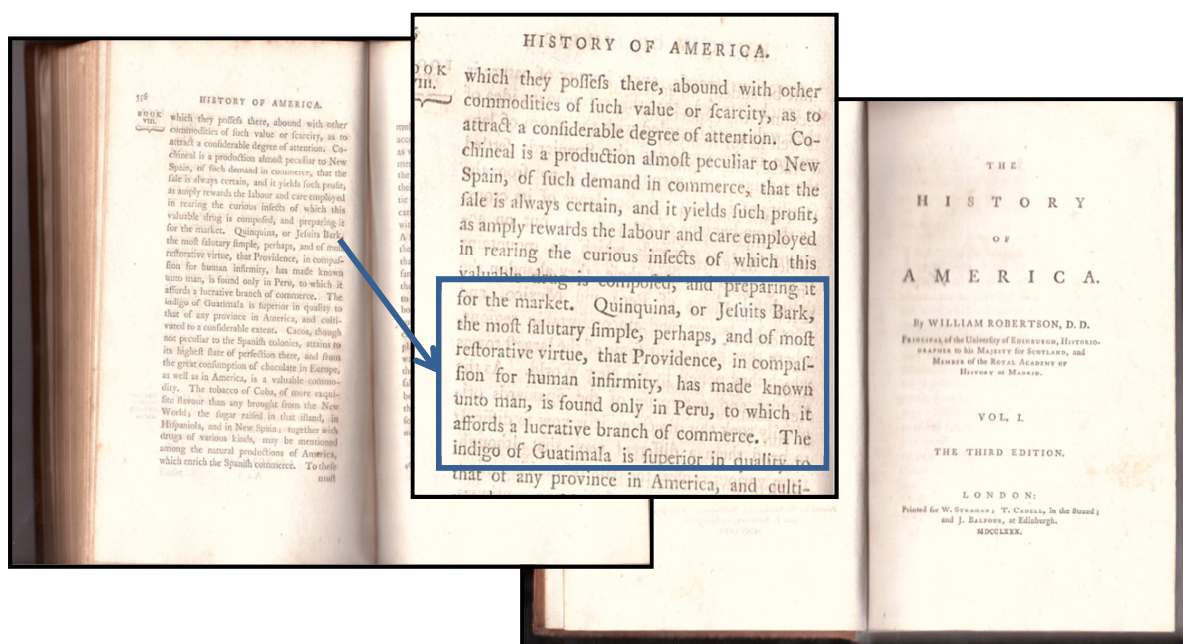


Fig.9. The History of America de William Robertson, Londres 1780. A la dreta, la primera pàgina del primer volum amb els detalls de l'edició. A l'esquerra, la pàgina 356 del tercer volum i al centre una ampliació del paràgraf dedicat a la quina. Font pròpia.

Origen del nom de Cinchona

La tradició situa com a històrica la dada que la dona del Comte de Chinchón, rondant la data de 1638, va ser guarida de febres amb les pols de l'escorça de la febre (quina). Arran d'aquest succés, que pertany més a la llegenda que als fets comprovats, Linné atorga el nom de *Cinchona* al gènere de l'arbre ^(16,31,32).

4.1.3.2. Expansió de l'ús i comerç de la quina

Durant gran part del segle XVII van ser, com s'ha indicat amb anterioritat, els jesuïtes els encarregats del comerç de la quina cap a Europa. Cal destacar que la quina va obtenir una sòlida oposició en alguns països a causa de diversos factors:

- No va ser ben rebuda als països no catòlics que es negaven a reconèixer la vàlua d'un remei atorgat pels jesuïtes. Un exemple va ser Gran Bretanya, on era coneguda com les pols del diable durant el govern dictatorial d'Oliver Cromwell ⁽³¹⁾.
- En el moment de l'arribada de la quina a Europa hi havia un gran debat entre els defensors de la medicina tradicional (s'escudaven que per curar els mals s'havia d'expulsar alguna substància del cos) i els partidaris de la iatroquímica (medicina moderna). Els metges més conservadors no veien amb bons ulls que aquest remei no expulsés humors i que vingués d'una cultura desconeguda i llunyana al mateix temps. Era coneguda per alguns com una innovació impertinent ⁽³¹⁾ (vegeu entrevista amb Enrique Vázquez, Annex 2).
- Va generar conflicte entre les potències europees pel creixent monopoli comercial que intentava exercir la Corona Espanyola ⁽³¹⁾.
- La seva adulteració i el desconeixement de les diverses espècies, propietats i formes de subministrar al pacient van originar la necessitat d'establir uns criteris botànics, causa per la qual el segle XVIII la quina es va convertir en un dels objectius preferents dels naturalistes (molts d'ells espanyols), entre els quals destaca Mutis ^(24,31).

Avançat el segle XVIII la quina esdevé monopoli comercial espanyol, un fet que queda reforçat per l'Expulsió dels Jesuïtes de tots els territoris pertanyents a la Corona Espanyola (Pragmàtica Sanció, 1767) ^(8,31). No obstant això, la font d'ingressos per a l'Estat es va veure minvada perquè, en no permetre la Corona el comerç directe de la quina entre els Virregnats productors i altres països, va florir el comerç il·lícit o contraban, principalment amb Gran Bretanya, Holanda i França ^(31,33,40). Dóna idea de la magnitud dels interessos en joc el fet que entre 1779 i 1782 la Reial Botica va arribar a quedar desproveïda perquè les remeses no s'havien enviat a causa del temor que fossin capturades per l'armada anglesa ⁽⁴²⁾.

L'Estanc de la Quina

El primer lloc on es va descobrir la quina va ser al voltant de Loja i des d'allà es va començar a exportar. Les quines creixien a uns quinze quilòmetres al sud-est d'aquesta ciutat.

El francès Charles Marie La Condamine va viatjar el 1737 a Loja amb l'únic objectiu de recol·lectar mostres i fer una descripció de l'arbre de la quina, que va publicar un any després a Memòries de l'Acadèmia ^(31,42). Linné va

classificar el gènere *Cinchona* basant-se en les descripcions i dibuixos de la Condamine, que més tard, al 1742, va publicar al *Genera Plantarum*.

Loja havia estat, durant molts anys, la ciutat de la quina, des d'on s'havia exportat i comercialitzat aquest preuat febrífug. A mitjan segle XVIII, Loja travessa un moment de decadència, perfectament descrit en un informe de Miguel Santisteban, on reflecteix els principals problemes que assolen la ciutat i el seu principal comerç ⁽²⁴⁾. Les mines d'or ja no s'exploten, les cases han estat derruïdes pels últims terratrèmols i el comerç de la quina ha baixat considerablement a causa de l'escassetat produïda per la tala massiva de quines i de la seva adulteració (la barreja de les escorces, quan es venia en pols) ⁽²⁴⁾. Mentrestant les necessitats i el mercat europeu de l'escorça es trobaven en plena alça. El govern d'Espanya, única posseïdora de la matèria primera, havia de fer alguna cosa, les existències minvaven contínuament a la península i els pocs enviaments que arribaven no eren del tot fiables, ja que els extractors recorrien a una socorreguda barreja d'escorces i l'adulteració amb altres productes ⁽⁴³⁾. Tot això, sense tenir en compte el contraban, les explotacions no autoritzades i altres enganys. Hernández l'Alba resumeix la situació amb aquesta frase: "L'únic que semblava clar era que la humanitat no podia viure sense la quina, que l'imperi anglès l'exigia a les seves colònies i que les corts europees, el mateix que les seves farmàcies, demanaven i exigien enviaments de quina"⁽⁴³⁾.

La solució que proposa Santisteban és la creació d'un Estanc controlat per l'Estat en què es supervisés tot el procés, així esperava que augmentés la qualitat i el preu ^(24,43). La Corona ja tenia experiència amb l'Estanc del Tabac i els holandesos tenien l'Estanc de la Canyella a Ceilan ⁽⁴³⁾. Mutis, al seu torn, va enviar un document, anomenat El Reial Projecte de l'Estanc de la Quina, al rei Carles III, on explica la necessitat de controlar el comerç de la quina per impedir la seva adulteració. Mutis exposa el seu punt de vista insistint que el mercat de quina a Perú hauria de ser suspès i s'hauria d'establir a Santa Fe. Amb aquest escrit Mutis mostra ser un gran coneixedor dels detalls del comerç d'aquesta planta ⁽³¹⁾. No obstant això, la Corona mai va arribar a autoritzar l'Estanc de la Quina de Santa Fe.

4.1.3.3. Usos farmacèutics de la quina

A la quina se li han atribuït moltes propietats farmacèutiques i, com s'ha mencionat, se la va qualificar de "panacea universal". A continuació es resumeixen, en primer lloc, les propietats descrites per Mutis i, posteriorment, el coneixement acumulat fins a la primera meitat del segle XX.

Les principals aportacions de Mutis al coneixement farmacèutic de la quina es poden agrupar en els següents punts ^(22,29):

- Identifica, descriu i diferencia diverses varietats de quina. Modifica i expandeix els coneixements de l'època que defensaven l'existència d'una

única espècie (*Cinchona officinalis*). A l'annex 2 es troba un esquema elaborat pel mateix Mutis on classifica les diferents espècies.

- Estableix les propietats medicinals de cada espècie de quina. A l'Annex 2 es recopilen i classifiquen en una taula aquestes propietats.
- Desenvolupa noves formes d'administració de la quina. En opinió d'Hernández de Gregorio ⁽²²⁾, una gran aportació de Mutis va ser la idea de fermentar la quina per privar de la seva cruesa i indomabilitat, amb el que pretenia facilitar la seva administració i incrementar la seva absorció. En termes més actuals, augmentar la biodisponibilitat oral.
- Contribueix a explicar les pautes d'administració de la quina en cada estadi de la malaltia.

Mutis va escriure sobre el coneixement que havia anat acumulant sobre la quina a *El Arcano de la Quina*, publicat en fascicles al diari "El Diario" de Santa Fe de Bogotà entre 1793 i 1794. A 1828, es va publicar a Madrid tot el treball en un sol volum.

Al 1926, el francès Soula descriu l'acció principal de la quina com la d'un "verí protoplàsmic" amb acció sobre tots els protozous. Addicionalment, i en el llenguatge de l'època, descriu que té activitat sobre els ferments cel·lulars (disminueix el seu poder oxidant), sobre el tub digestiu (augmenta la salivació i redueix l'acció de la pepsina), sobre els músculs (estimulant), sobre el cor (augmenta el ritme cardíac), sobre el metabolisme (disminueix la producció de calor i l'excreció de nitrogen) i sobre el sistema nerviós (augmenta l'esfera sensitiva). Afegeix que es tolera bé a les dosis terapèutiques... encara que pot produir sordera i altres efectes secundaris⁽³⁷⁾.

El 1950, Hazard, un altre francès, recull el coneixement de l'època i se centra ja en les propietats de la quinina, que reivindica com el principi actiu més potent de l'escorça de la quina. Descriu en detall les propietats tòxiques per al plasmodi i altres protozous i el seu mecanisme d'acció específic lligat a la supressió del moviment ameboide. A més de l'acció antimalàrica, recull la indicació antipirètica i analgèsica, la seva capacitat estimulante del tub digestiu, que atribueix al seu sabor amarg, la seva activitat oxiàtica (augmenta les contraccions uterines) i la seva acció depressora del cor (en contradicció amb Soula) ⁽³⁸⁾.

Ja en els vuitanta, un Tractat de Farmacologia, a més de la seva acceptada activitat antipalúdica, recull les següents indicacions de la quinina: anestèsica local, analgèsica, antipirètica, "estomàquica" (que afavoreix la digestió) i per al tractament de les rampes nocturnes de les cames ⁽³⁹⁾, una indicació que gaudeix de gran popularitat en alguns països.

El proper capítol ens conduirà a les investigacions recents amb la quinina i els seus derivats.

4.1.4. El con de llum de Mutis. Repercussions a llarg termini de la inversió en una expedició científica

En aquest capítol es pretén donar a conèixer el gran paper que ha tingut la quina, començada a comercialitzar i distribuir a gran nivell a partir de l'Expedició Botànica de J.C.Mutis, en la recerca científica de l'últim segle. Podrem descobrir que la quina ha sigut clau en la lluita contra la malària i ara, gràcies a les investigacions d'una petita empresa anomenada NeoCodex, s'estima que podria ser un possible remei contra l'Alzheimer.

4.1.4.1. Cap a l'ús del principi actiu purificat: Bernardino Gomes

Al 1812, el científic portuguès Bernardino Antonio Gomes (1768-1823) realitza i publica per primera vegada el procés d'aïllament de la *cinconina* a través d'un sistema de cristal·litzacions successives. El mètode consistia a tractar la quina amb àcid i després amb àlcali, mitjançant una sofisticada re-cristal·lització. Es pot consultar al punt 5.1 i a l'annex 3. Cal destacar que el seu esforç permetria l'inici d'una era on, a poc a poc, l'administració de pols o parts vegetals en brut (en infusió, en tintura...) aniria donant pas a la dels principis actius cristal·litzats. El treball de Gomes seria completat pels farmacèutics francesos de l'hospital de Sant Antoni de París, Joseph Pelletier (1788-1842) i Joseph Caventou (1795-1877), qui el 1820 van obtenir sulfat de quinina cristal·litzat a partir de l'escorça de quina groga. De la importància d'aquests avenços, dona idea que en 1826 els laboratoris de Pelletier a París, consumien unes 160 tones d'escorça de quina per any i la seva producció era d'uns 800 quilos de sulfat de quinina.



Fig. 10. Grànuls de salicilat de quinina.
Font pròpia

La disponibilitat dels principis actius va permetre l'arribada de la farmàcia dosimètrica, proposada per Adolphe Bürggraeve (1806-1886), professor de Fisiologia a la Universitat de Gant ⁽⁴¹⁾.

La fundació el 1872 de l'Institut de Medicina dosimètrica de París, va permetre que la teoria dosimètrica aconseguís gran difusió, gràcies a que els medicaments dosimètrics tenien l'avantatge de la seva fàcil administració, ja que eren molt solubles, molt eficaços i es necessitaven petites quantitats en ser molt actius ⁽⁴²⁾.

4.1.4.2. La quinina i els seus derivats són útils en altres infeccions: Adela G. de la Campa

Enrique Ravina, catedràtic de química farmacèutica a Santiago de Compostel·la, escrivia al 2008: "La quina és un dels medicaments efectius davant d'una malaltia infecciosa que major alleujament ha proporcionat a la humanitat [...], fins a una època tan propera com els començaments del segle XX, els únics medicaments amb certa eficàcia enfront dels agents infecciosos productors de malalties eren (a més de la quina) l'emetina per la disenteria amèbica, el mercuri per a la sífilis i l'oli de chaulmogra per la lepra"⁽⁴⁰⁾.

La Dra. Adela G. de la Campa em va concedir una entrevista en la qual em va explicar les seves investigacions sobre *S. pneumoniae* i els derivats de la quinina (vegeu el text complet al Annex 2).

En els darrers 50 anys, s'ha descrit l'ús reeixit, encara que aïllat, de la quinina en diverses patologies infeccioses com determinades bronquitis ⁽⁴³⁾, la babesiosis greu ⁽⁴⁴⁾, les infeccions de la pell ⁽⁴⁵⁾ o, l'any 2004, en la prevenció de la càries ⁽⁴⁶⁾.

Però els resultats potser més interessants es produeixen en el si del grup d'investigadors espanyols coordinats per la Dra. Adela González de la Campa, directora de la Unitat de Genètica Bacteriana del Centre Nacional de Microbiologia, a l'Institut de Salut Carlos III a Madrid. L'*Streptococcus pneumoniae* és un dels bacteris patògens amb major índex de mortalitat a escala mundial. És un dels principals causants de la pneumònia, l'otitis mitjana i la meningitis. El seu tractament està dificultat pel gran percentatge de soques resistents a antibiòtics. A partir de la optoquina, un derivat de la quinina, que a principis del segle XX es va utilitzar com un potent antibiòtic i que va caure en desús per la seva toxicitat i les resistències generades, el grup de la Dra. González de la Campa ha aconseguit obtenir nous derivats amb elevada activitat enfront de l'*Streptococcus pneumoniae* i amb molta menys toxicitat. A més, han descobert el lloc exacte on aquests compostos actuen, l'anomenada diana molecular, que ha resultat ser un enzim de la membrana del bacteri ^(47,48). Amb aquest coneixement, es podran dissenyar nous i millors antibiòtics que evitin les resistències dels bacteris als antibiòtics actuals i l'increment dels quals amenaça amb convertir-se en un nou problema sanitari mundial ⁽⁴⁹⁾.

4.1.4.3. Les vacunes antimalàriques: de De Manuel Patarroyo a Pedro Alonso

Aquest apartat es complementa amb informació més detallada al punt 4.2.7.

4.1.4.4. La dècada del genoma: la seqüenciació de *Plasmodium vivax*. Hernando del Portillo

Des de la seqüenciació del genoma humà als inicis del segle XX, són molts els microorganismes i organismes superiors la seqüència genètica dels quals s'ha anat coneixent.

L'investigador colombià Hernando del Portillo, primer al Brasil i després a Barcelona al CRESIB, el centre dirigit per Pedro Alonso, ha desenvolupat una llarga carrera científica en què primer va descobrir quins eren els gens de *Plasmodium vivax* causants de la seva virulència, un treball que va publicar a *Nature* ⁽⁵⁰⁾ i al 2008 va formar part del grup de científics que van aconseguir la seqüenciació i la interpretació del genoma del *P. vivax*, també publicada a la mateixa prestigiosa revista ⁽⁵¹⁾. En aquest macro-projecte han participat científics d'Espanya, Colòmbia, Brasil, Estats Units, Regne Unit i Austràlia. El *P. vivax* genera 300 milions de casos de malària lleu anuals, però és també la causa d'un elevat nombre d'afeccions greus coincidint amb un creixent augment de la seva resistència als medicaments tradicionals.

El Dr. Hernando del Portillo, Professor ICREA i director de l'Àrea d'Interacció hoste-patogen del programa de Malària del CRESIB de Barcelona, em va concedir una entrevista al seu laboratori (vegeu el text complet a l'Annex 2).

Portillo ha explicat que tot i que els dos tipus de plasmodi, *P. vivax* i *P. falciparum*, tenen una clínica molt semblant, el *P. vivax* és capaç de passar per la melsa sense ser destruït, i d'amagar-se en estat latent al fetge, on pot romandre durant mesos o anys sense produir cap símptoma fins que ataca de nou. El *P. falciparum*, per contra, no passa per la melsa per evitar la seva destrucció. Dels aproximadament 5500 gens d'aquests protozous, 150 són específics de *P. vivax*. Potser seran aquests els que permetran obrir noves vies d'investigació per tractar el paràsit. També s'ha detectat que el *P. vivax* tindria mecanismes alternatius d'infecció dels eritròcits, les cèl·lules de la sang humana en què s'estableix i es multiplica durant el seu complex cicle vital. Aquestes vies alternatives d'infecció no s'havien observat en investigacions precedents. És d'esperar que, amb la informació genètica que ara es té, la comunitat científica trobi noves vies per combatre la malària.

El Dr. Portillo també ha publicat recentment la base molecular de la resistència del *Plasmodium vivax* a la cloroquina ⁽⁵²⁾, aquest treball permetrà tractar de solucionar el creixent problema que suposa la resistència del paràsit als medicaments més usats.

4.1.4.5. La quinina: de la malària a la malaltia d'Alzheimer. NeoCodex

En l'actualitat més de 35 milions de persones al món pateixen Alzheimer. S'estima que la cura de tots els pacients amb demències per envelliment (Alzheimer representa avui en dia aproximadament el 50% del total de les demències) es convertirà en el principal problema d'atenció sanitària d'aquest

segle. Les causes d'aquesta malaltia són complexes i, en bona part, desconegudes.

Dos científics sevillans, el Dr. Enrique Vázquez Tatay i el Dr. Agustín Ruiz van fundar fa 10 anys NeoCodex, una empresa biotecnològica, amb l'objectiu de ser pioners en l'explotació de la informació derivada de la seqüenciació del genoma humà buscant nous sistemes de diagnòstic i noves teràpies per a malalties actualment sense tractament eficaç. A partir de 2007, utilitzant una tecnologia d'anàlisi desenvolupada per ells mateixos ^(53,54), van aconseguir, en un treball inicial estudiant l'ADN de gairebé 4000 individus d'Espanya i Estats Units, detectar un genotip que incrementava el risc de patir Alzheimer en més d'un 40 %. Es van concentrar en estudiar els dos gens que estaven alterats, ja que van pensar que en aquesta alteració havia de residir la causa de la patologia, i van llançar una hipòtesi per explicar l'aparició d'Alzheimer en aquests individus: aquests gens estaven regulant el metabolisme del grup hemo intracel·lular, l'equivalent al que transporta l'oxigen en l'hemoglobina de la sang però que treballa dins de la cèl·lula.

Immediatament es van posar a buscar compostos que fossin capaços d'interferir en el metabolisme del grup hemo i van trobar, mesos després, que un medicament ja conegut, que s'havia administrat a milions de pacients, era capaç d'alterar aquest metabolisme en la direcció correcta. El compost no era altre que la quinina!

De nou una altra idea brillant: si la quinina s'havia administrat al Regne Unit a desenes de milers de pacients amb artritis reumatoide durant dècades, havia d'haver informació que aclarís si aquests pacients tenien menys incidència d'Alzheimer que la població normal. Van dedicar molts esforços personals i econòmics a consultar bases de dades britàniques i finalment van aconseguir reunir informació sobre més de 12.000 pacients que havien pres quinina durant llargs períodes de la seva vida. El resultat va compensar. Els pacients que havien pres quinina tenien menys casos d'Alzheimer que la població normal. La quinina funcionava en Alzheimer.

Aviat es van adonar que la quinina com a tal era millorable. Se sap, expliquen, que la quinina arriba al cervell amb dificultat: només el 7% de la quinina que prenem per via oral arriba a les neurones cerebrals. Es van posar a treballar en la recerca de compostos que fossin més potents i que arribessin amb més facilitat al cervell. Actualment expliquen amb orgull que tenen dos derivats de quinina, sintetitzats a finals de 2009, que han demostrat més activitat que la pròpia

El Dr. Enrique Vázquez Tatay, fundador de Neocodex (Sevilla) em va ensenyar la seva empresa i em va concedir una entrevista en la qual em va explicar la seva teoria sobre per què els derivats de la quina poden ser molt útils enfront la malaltia de l'Alzheimer (vegeu el text complet a l'Annex 2).



Fig.11. NeoCodex.

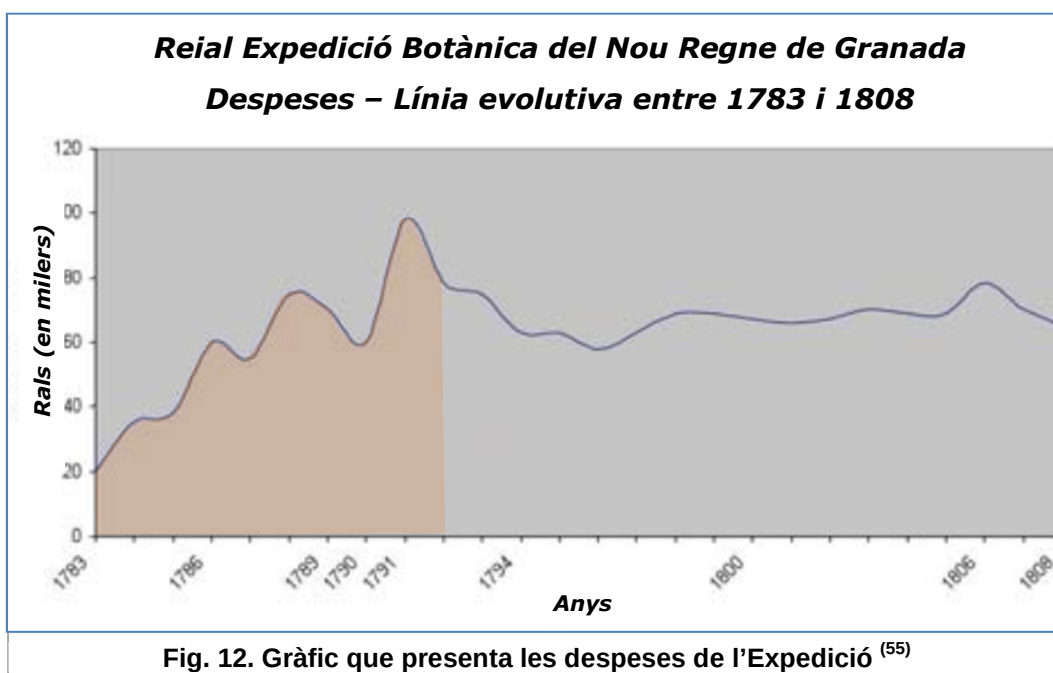
Font: www.bioandalucia.es Juny 2013

quinina en un assaig en cèl·lules i que arriben molt millor al cervell en animals. Es nota la seva il·lusió i la seva esperança quan expliquen que aviat començaran assajos clínics.

NeoCodex és l'exemple d'un grup de científics d'alt nivell acostumats a participar en projectes europeus, a col·laborar amb grups de prestigi, que, més de dos segles després de l'aventura de Mutis, són capaços de seguir extraient coneixement d'aquesta escorça de quina i que, com a Mutis, els guia l'afany de combatre el patiment que provoca la malaltia.

4.1.5. Anàlisi farmacoeconòmic de la REB de J.C. Mutis

En aquest apartat, es pretén calcular la inversió que va dur a terme la Corona Espanyola en finançar l'Expedició Científica i els guanys socials que va comportar (el nombre d'anys de vida salvats) i, relacionant tots dos conceptes, determinar la inversió per any de vida salvat (AVAQ). Com a objectiu principal, es vol destacar que l'eficiència en la gestió dels recursos dedicats a la recerca pot multiplicar la riquesa d'un país o empresa.



La primera dificultat és traslladar a costos actuals la inversió realitzada a finals del S. XVIII. El cost dels primers deu anys de l'Expedició (1783-1792) va ser de 598.000 rals ⁽⁵⁵⁾(veure Figura 12). L'estratègia va consistir en comparar salaris de llocs de treball equivalents de diverses categories. El resultat es mostra a la Taula 1 i permet concloure que el cost de la REB va ser de 6.452.420 euros.

Taula 1. Equivalències salarials. 1780-2013

1780		2013		2013 / 1780
Lloc de treball ⁽⁵⁹⁾	Salari anual (Rals) ⁽⁵⁶⁾	Lloc de treball equivalent	Salari anual (Euros)	Equivalència Euros / Ral
Peó	547,5	Peó (salari mínim)	9.034	16,5
Mestre d'obra	2.190	Oficial de obra	30.000	13,7
Corregidor	12.000	Delegat del Govern	78.000	6,5
Director de Real Fàbrica	30.000	Governador del Banc d'Espanya	194.148	6,47
		Taxa Euro / Ral (1780) a aplicar (mitjana dels exemples)		10,79
Cost Expedició Mutis (1783-1792). Fig. 12	598.000	Equivalent en euros		6.452.420

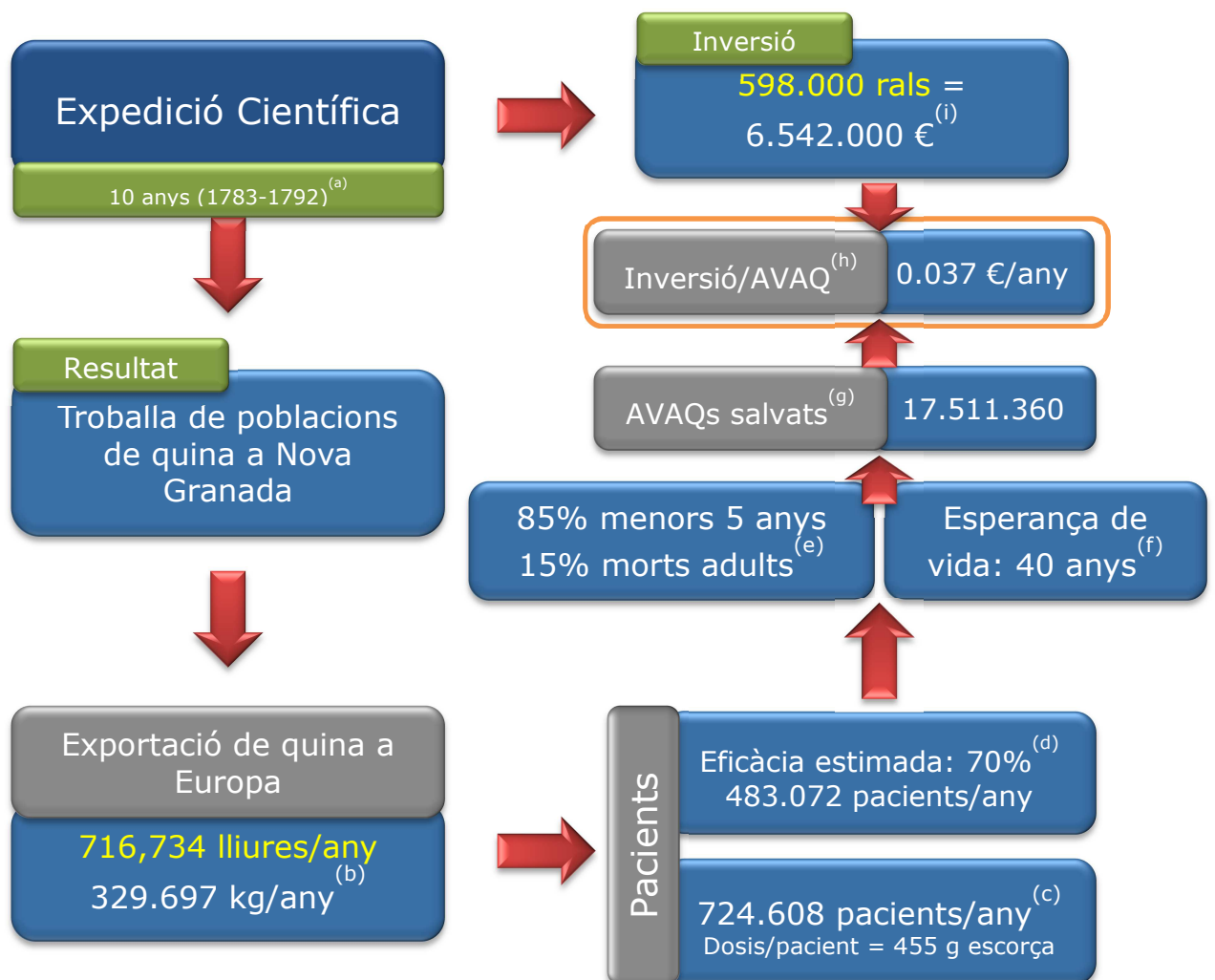


Fig. 13. Esquema que mostra el procés dels càlculs realitzats. Font pròpia

Detall dels càlculs

(a) En aquest anàlisi només es té en compte el període comprès entre 1783 al 1792, ja que s'han trobat dades de la quantitat d'escorça de quina que sortia de Bogotà al 1792. Aleshores, es calculen les despeses de l'Expedició fins aquesta data ⁽⁵⁵⁾.

(b) De Bogotà sortien 716.734 lliures a l'any ⁽⁵⁷⁾, equivalents a 329.697 kg d'escorça de quina a l'any (1 lliura = 460 g).

(c) Les dosis de quinina per el tractament com a antipalúdic per a un sol pacient eren ⁽⁵⁸⁾: $0.325 \text{ g} \times 4 \text{ cops al dia} \times 7 \text{ dies} = 9.1 \text{ g/pacient}$

Si el percentatge de quinina a l'escorça de quina calisaya és aproximadament el 2% ⁽⁵⁹⁾, un pacient necessita: $9.1 \text{ g quinina} \times \frac{100 \text{ g d'escorça de quina}}{2 \text{ g quinina}} = 455 \text{ g d'escorça de quina/pacient}$

Amb aquesta dada, es pot calcular les persones que es van tractar gràcies a l'escorça de quina que s'exportava de Bogotà aquell any: $\frac{329.697 \text{ kg d'escorça de quina}}{0.455 \text{ kg d'escorça de quina}} = 724.608 \text{ persones/any}$

(d) S'estima que l'eficàcia del tractament era del 66%, es salvaven 2 de cada 3 pacients que prenen el medicament: $724.608 \text{ pacients totals} \times \frac{2 \text{ pacients salvats}}{3 \text{ pacients totals}} = 483.072 \text{ persones/any}$

(e) Tenint en compte que el 85% de les morts de malària són en nens menors de 5 anys: el 85% de 483.072 persones = 410.611 nens

En adults: el 15% de 483.072 persones = 72.461 adults ⁽⁶⁰⁾

(f) I que l'esperança de vida a finals del segle XVIII i principis del segle XIX estava al voltant dels 40 anys ⁽⁶¹⁾: $410.611 \text{ nens} \times 40 \text{ anys} = 16.424.448 \text{ anys de vida guanyats}$

Els adults, als quals els estimem 15 anys més de vida: $72.461 \text{ adults} \times 15 \text{ anys} = 1.086.912 \text{ anys de vida guanyats}$

(g) En total, amb l'escorça que prové de Bogotà l'any 1792, guanyem: $16.424.448 \text{ anys} + 1.086.912 \text{ anys} = 17.511.360 \text{ anys de vida guanyats/any}$

A efectes del càlcul s'acota el període d'exportació de quina a 10 anys. S'assumeix que cada any s'exporta la mateixa quantitat de quina. Han passat 10 anys (1783-1792 inclosos), per tant: $17.511.360 \text{ anys de vida guanyats/any} \times 10 \text{ anys} = 175.113.600 \text{ anys de vida guanyats}$

Es té en compte que tots els anys de vida guanyats són en una salut perfecta, perquè el tractament amb quinina no deixa seqüeles. A més els problemes de salut que poden aparèixer en els anys de vida següents no es poden controlar i

es trobaran per igual a tots els anàlisis econòmics que es faran de totes les malalties, així que no variarà la proporció i, si existeix error, serà el mateix. Per tant, l'AVAQ = índex d'utilitat $1 \times 175.113.600$ anys = 175.113.600 AVAQs

^(h) El cost de l'Expedició Botànica de Mutis, és a dir, la inversió que va fer l'Estat és aproximadament (veure Taula 1) de 6.452.420 €

$$\frac{6.452.420 \text{ € (cost inversió)}}{175.113.600 \text{ AVAQs}} = 0.037 \text{ €/ AVAQ}$$

Per tant, amb una inversió de 0.037 € l'Estat va poder salvar un any de vida.

4.1.6. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic

S'han pogut comprovar els avantatges econòmics i socials de la inversió en la REB: 17,5 milions d'AVAQs salvats amb una inversió equivalent al salari de 20 Directors de Reial Fàbrica i el monopoli comercial de la quina durant algunes dècades, per part de la Corona, fet que va reportar grans beneficis a aquesta. Es pot concloure que la REB no només va ser un èxit en aquell moment sinó que a més, ha permès que desenes d'investigadors al llarg dels segles següents, i encara ara, poguessin continuar trobant remeis a malalties gràcies la inversió inicial en l'Expedició de Mutis.

4.2. Una malaltia del tercer món: la malària

4.2.1. Què és

La malària o paludisme és una malaltia que pot ser causada per cinc espècies de protozous paràsits del gènere *Plasmòdium* ^(61,62).

Els *P. falciparum* i *P. vivax* són els paràsits més freqüents; el *P. malariae* té una escassa capacitat de multiplicació i la seva incidència és limitada, i el *P. ovale* té una escassa difusió a Àfrica i Àsia ⁽⁶¹⁾. Darrerament, alguns casos de *P. knowlesi* han estat reportats ⁽⁶³⁾.



Fig. 14. Protozous del *P. falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* i *knowlesi*.

Font: www.malariasite.com. Juny 2013

4.2.2. Transmissió

Es transmet exclusivament a través de les picades dels mosquits Anopheles (femelles), anomenats "vectors". La intensitat de la transmissió depèn de

factors relacionats amb el paràsit, el vector, l'hoste humà, i el medi ambient ⁽⁶⁴⁾.

4.2.3. Com afecta?

En el cos humà, els paràsits es multipliquen en el fetge i, a continuació, infecten les cèl·lules vermelles de la sang, per tant, sinó es tracta de forma ràpida i eficaç, pot esdevenir mortal en impedir l'arribada de sang als òrgans vitals ^(61,64).



Fig. 15. Mosquit Anopheles.

Font: www.vetmed.ucdavis.edu. Juny 2013

El símptoma més característic de la malària és la febre. Consisteix en tres etapes successives: calfred amb tremolors i sensació d'intens fred durant una mitja hora, seguit per un període d'intens calor amb pell seca, temperatura que pot arribar als 41°C; intens mal de cap entre dues i sis hores; finalment un període d'elevada sudoració, de dues a quatre hores, en el qual la febre baixa i passa a la fase de remissió, que dura de 24 a 36 hores depenent de l'espècie de paràsit ^(61,64).

El *P. falciparum* causa paroxismes més intensos i la remissió no és completa. A més, pot evolucionar a formes més greus (anèmia greu i malària cerebral) i produir la mort ⁽⁶¹⁾.

4.2.4. Àrea geogràfica

Originalment, la malària estava estesa per gairebé tot el territori, però gràcies a la intensa i eficaç campanya per eliminar-la que va tenir lloc als països desenvolupats, ara, a regions molt àmplies com Europa o Nord Amèrica, la malària ja no es considera un problema de salut pública ⁽⁶¹⁾. Actualment, la malària s'ha convertit en un problema endèmic exclusiu de les zones tropicals: Amèrica Central i del Sud, Àfrica i Àsia.

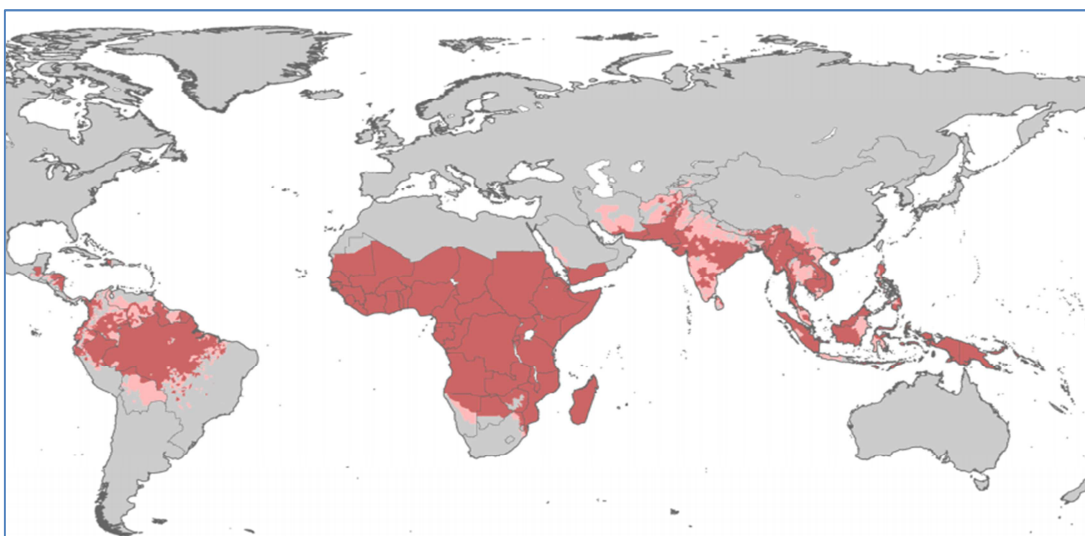


Fig. 16. Mapa que mostra les àrees on hi ha risc de contraure malària ⁽⁶⁵⁾

Gairebé el 85% dels casos a l'Àfrica són causats pel *P. falciparum*; la resta de casos es deuen a les altres tres espècies. El *P. vivax* és l'espècie més estesa geogràficament, la seva acció es troba repartida entre gran part d'Àsia, Llatinoamèrica, Orient Mitjà (on el 70-90% dels casos són pertanyents a aquesta espècie i la resta al *P. falciparum*). El *P. malariae* causa infeccions esporàdiques a l'Àfrica, parts de l'Índia, el Pacífic occidental i Amèrica del Sud, mentre que *P. ovale* es limita a l'Àfrica tropical, Nova Guinea i Filipines. Els països del sud-est asiàtic com Malàisia, Tailàndia, Vietnam, Myanmar i Filipines han informat recentment de casos de *P. knowlesi* ⁽⁶²⁾.

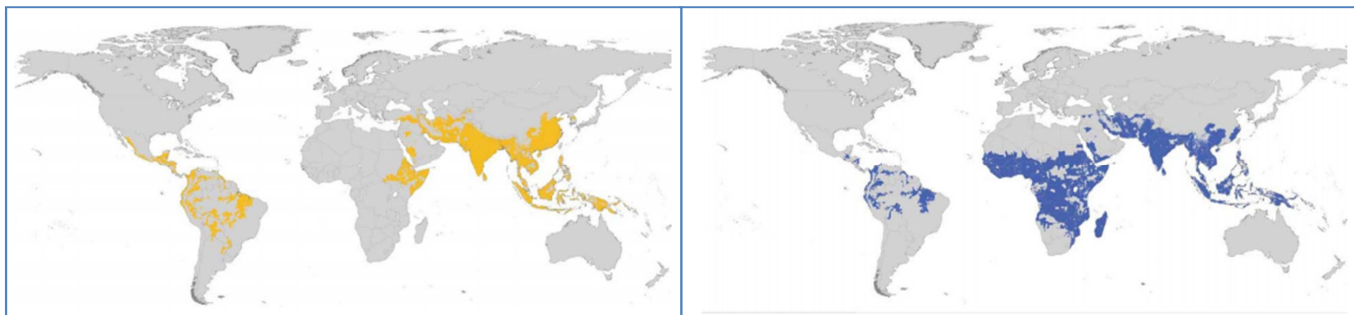


Fig. 17. Mapes que mostren les àrees on és majoritari el *P. vivax* (groc) i el *P. falciparum* (blau) ⁽⁶⁵⁾.

4.2.5. Dades de mortalitat

Segons les recents estimacions de l'OMS, es van donar al voltant de 219 milions de casos de malària al 2010, que van causar unes 660.000 morts, de les quals aproximadament el 90% van ocórrer a l'Àfrica i el 85% d'aquestes van ser en nens menors de cinc anys, així com en dones embarassades ^(61,64).

4.2.6. Breu història de les campanyes d'eradicació

A partir de les descobertes científiques del període entre 1880 i 1900, que varen demostrar la naturalesa parasitària i la transmissió vectorial de la malaltia, la lluita antimalàrica basada en el control dels vectors es pot dividir en dos períodes: abans i després de l'ús del DDT (Difenil-cloro-età).

Abans de generalitzar-se l'ús del DDT s'utilitzaven altres tècniques, que tot i més limitades, van tenir èxit en certes campanyes a Brasil, Panamà i Àfrica del Sud. Es basava principalment en el control larvari mitjançant drenatge i ruixament de viviers Anofelins a les àrees malàriques i el control de mosquits adults ruixant insecticides potents, però de poca persistència ^(61,66).

Del 1939 en endavant, el DDT es va començar a utilitzar en agricultura, com a insecticida. Va demostrar una gran eficàcia: persistia un llarg temps a les superfícies ruixades, era molt tòxic per als mosquits però no per als homes. Vistos els esperançadors resultats que es van obtenir, l'OMS al 1955 va llançar la Campanya Global per a l'Eradicació de la Malària. Es basava en el control de vectors mitjançant el ruixament intradomiciliari amb pesticides (IRS, *Indoor Residual Spraying*). Es van obtenir resultats excel·lents, fins a eradicar la

malària d'Europa i Nord Amèrica en pocs anys. A Sud Àfrica, Sri Lanka, a la India i Sud Amèrica es van reduir dràsticament el nombre de casos de malària. Els resultats semblaven prometedors, però degut a un augment de preus dels pesticides, l'ús de IRS a gran escala va disminuir radicalment, i el nombre de casos de malària va tornar a augmentar ^(61,66). Veure Figura 18.

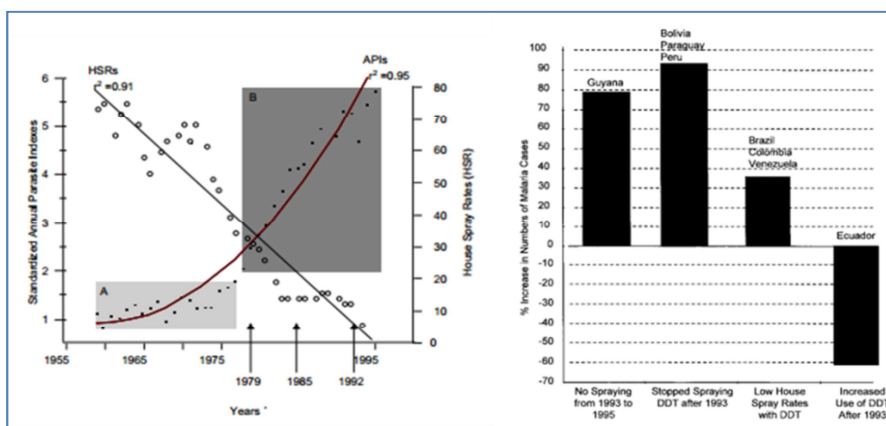


Fig. 18. El gràfic de l'esquerra mostra la correlació entre el descens de l'ús de pesticides i l'augment de casos de malària. A la dreta, s'observa com a Equador (únic país que va continuar l'ús de pesticides), el nombre de casos de malària segueix decreixent⁽⁶⁶⁾

Aquest increment dels casos de malària juntament amb l'extensió progressiva de la resistència al *P. falciparum*, van contribuir a desfer la campanya i a marcar nous reptes, tractant d'eradicar la malària de forma diferent. Al 1994, la OMS va crear l'Estratègia Global de Control de la Malària. Aquesta consistia en el repartiment de mosquiteres impregnades amb insecticides piretroides de llarga duració (ITN, *Insecticide Treated Nets*). Aquesta nova mesura redueix la morbiditat en un 50% i la mortalitat infantil en un 17% ^(61,67,68).

Els mètodes actuals estan basats en la combinació de dues estratègies: la primera, els IRS amb diversos tipus d'insecticides i la segona, una evolució de les ITN, que consten d'impregnacions de llarga duració a les fibres utilitzades en la confecció de mosquiteres (LLIN, *Long Lasting Impregnated Nets*) ^(67,68).



Fig. 19. LLIN

Font: exhibits.hsl.virginia.edu Juny 2013

4.2.7. Com es pot combatre

Com s'ha comentat amb anterioritat, la malària és una malaltia transmesa per vectors. El seu control ha de considerar cadascun dels següents components:

- Controlar el paràsit mitjançant profilaxis.

Aquest punt inclou la quimioprofilaxis i les vacunes.

La quimioprofilaxis s'utilitza per a turistes i viatgers ocasionals a les zones infectades, ja que els medicaments poden arribar a ser molt tòxics si es prenen amb regularitat. A les àrees amb sensibilitat a la cloroquina, aquest

serà el fàrmac indicat, i allà on s'hi hagi desenvolupat resistència, existeixen tres fàrmacs recomanats tant pels Centres de Control i Prevenció de Malalties (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) com per l'OMS: atovaquona/ proguanil, doxiciclina i mefloquina ^(69,70).

Actualment les vacunes antimalàriques estan en fase de recerca i desenvolupament, ja que no s'ha trobat una vacuna completament eficaç. Es defineix una vacuna com un preparat biològic que incrementa la immunitat contra una determinada malaltia en estimular la síntesi d'anticossos. Normalment les vacunes contenen agents que s'assemblen al microorganisme que provoca la malaltia, i se solen elaborar a partir de formes mortes o atenuades d'aquests microorganismes contra els que es pretén que previngui ⁽⁷¹⁾.

El científic Manuel Elkin Patarroyo (Ataco, Colòmbia, 1946) és un pioner i una autoritat mundial en la investigació de noves vacunes contra la malària. La seva tasca ha estat reconeguda amb nombrosos premis com el Príncep d'Astúries d'Investigació Científica i Tècnica o el Lleó Bernard de l'OMS. La seva vacuna SPf66, desenvolupada a partir de 1987, va ser la primera a arribar als anomenats "assajos de camp", primer en micos amazònics i després en voluntaris sans. Els assajos en voluntaris van ser molt prometedors i fins un 75% d'ells va mostrar resposta del sistema immune i va resultar molt ben tolerada. No obstant això, en assajos posteriors, de Fases IIb i III, els resultats van ser una mica menys positius, situant-se l'eficàcia entre el 38% i el 60%. Les conclusions de la investigació de Patarroyo es van publicar en algunes de les millors revistes científiques, com Nature ^(74,75,76). Lamentablement l'èxit obtinguts en altres àrees geogràfiques amb la vacuna SPf66 per altres investigadors va ser menys encoratjador, a Tanzània el 1993 es va demostrar una eficàcia del 31% després d'un any de seguiment, també a Tailàndia els resultats van ser inferiors a les expectatives i en un estudi molt controvertit realitzat a Gàmbia el 1995 no es va trobar cap efecte ^(77,78,79).



Fig. 20. Pedro L. Alonso

Font: www.cresib.cat Juny 2013

Molt recentment, al 2011, el Dr. Patarroyo ha anunciat en diversos mitjans de comunicació que té llista una segona generació de vacunes que serà assajada en pacients en breu.

L'esforç dels investigadors en la recerca d'una vacuna té un altre exemple de gran rellevància: l'investigador espanyol Pedro L. Alonso (Madrid, 1959), director del Centre de Recerca en Salut Internacional de l'Hospital Clínic de Barcelona (CRESIB) ⁽⁸⁰⁾. Després d'una llarga etapa com a investigador clínic a l'Àfrica, es va fer càrrec al 1996 del recentment creat Centre de Recerca en Salut de Manhica (Moçambic) on treballa un equip de prop de 200 persones. Aquest centre de recerca va ser creat amb

fons de la cooperació espanyola (Agència Espanyola de Cooperació Internacional, Ministeri d'Afers Exteriors) i compta avui amb generoses aportacions de la Fundació Bill i Melinda Gates⁽⁷⁹⁾. Richard Klausner, director executiu del programa Global Health (Salut Mundial) d'aquesta fundació, ha declarat que la feina que es fa a la clínica de Manhica hauria de servir de "model de com cal fer les coses si l'objectiu és fer un gran treball científic en un entorn rural africà". Aquest Centre va rebre el Premi Príncep d'Astúries de Cooperació Internacional al 2008 ⁽⁸²⁾.

"Em sento especialment afortunat de treballar en allò que vull treballar, de ser pagat pels contribuents per a fer el treball que vull fer i poder contribuir a un esforç global per la salut d'aquells països que més ho necessiten". **Pedro Alonso, 2004.**

En els inicis de la passada dècada, el Dr. Alonso va rebre l'encàrrec de dirigir el desenvolupament clínic de la vacuna RTS, S/AS02A. Aquesta vacuna es va originar en una aliança entre la Malària Vaccine Initiative, l'empresa farmacèutica GSK, i el Walter Reed Army Institute of Research dels Estats Units. La vacuna només és activa en infeccions de *P. falciparum*. Al 2004, el Dr. Pedro Alonso va publicar els resultats d'un estudi clínic de Fase IIb, que van ser totalment positius: la vacuna va disminuir el risc d'infecció en un 30% i la gravetat de la infecció en més d'un 50%. L'estudi es va realitzar en més de 2.000 nens de Moçambic ⁽⁷⁹⁾. Recentment, al novembre de 2011, el Dr. Pedro Alonso i el seu equip van publicar els resultats de l'estudi clínic de Fase III que han implicat a 15.640 nens moçambiquesos durant dos anys. Els resultats van ser, de nou, molt positius: entre un 36 i un 56% d'eficàcia en la disminució de casos de malària greu ⁽⁸²⁾. Dissortadament, els darrers estudis realitzats en una població de molt curta edat han estat descoratjadors. Això ha provocat la finalització del projecte.

- Controlar la malaltia mitjançant el diagnòstic i el tractament oportuns.

El millor tractament antimalàric actual, per a casos de baix risc, es basa en l'administració de teràpies combinades basades en l'artemisinina (TCA). Com a monoteràpia, l'artemisinina, està contraindicada per l'OMS, ja que es desenvolupa més ràpidament una resistència al fàrmac. Per això es combina amb derivats de la quina com són la mefloquina o amodiaquina. Les TCA són molt eficaços, actuen de forma ràpida i tenen probabilitats baixes de desenvolupar resistències. Tot i els seus beneficis, és crític millorar els temes de transport, lliurament i cost del tractament ^(83,84,85).

- Eliminar el contacte vector/home.

Prevenir el contacte entre el vector i l'home és el mètode que s'està usant actualment amb més eficàcia. Hi ha diverses maneres de que es redueixi al màxim aquest contacte:

- Lluitar contra les larves mitjançant el ruixament de pesticides IRS.
- Ús de les mosquiteres amb pesticida LLIN.
- Traslladar a les zones malàriques mosquits *Anopheles* mutats. La mutació els podria fer estèrils per tal de que la població dels mosquits portadors decreixés o bé incapaços de fer d'hostes del Plasmodium.

L'aplicació d'aquestes mesures antipalúdiques hauria d'anar acompanyada de la millora de les condicions ambientals i econòmiques ⁽⁶¹⁾.

4.2.8. Anàlisi farmacoeconòmic

En aquest apartat és pretén fer els càlculs necessaris per poder conèixer els anys de vida que es perden cada any degut a la malària. Aquesta xifra s'ha reduït força en els darrers anys gràcies als esforços d'investigadors i fundacions. Amb els anys de vida es voldrà calcular el cost en inversió que estaria disposada a dedicar una empresa farmacèutica a Occident, i es compararà amb el que es s'inverteix realment a l'actualitat.

La Figura 21 mostra la disparitat entre l'esforç teòric de recerca si la malaltia fos una malaltia del 1r món i la inversió real actual. La diferència s'atribueix a que la malària és una malaltia del 3r món.

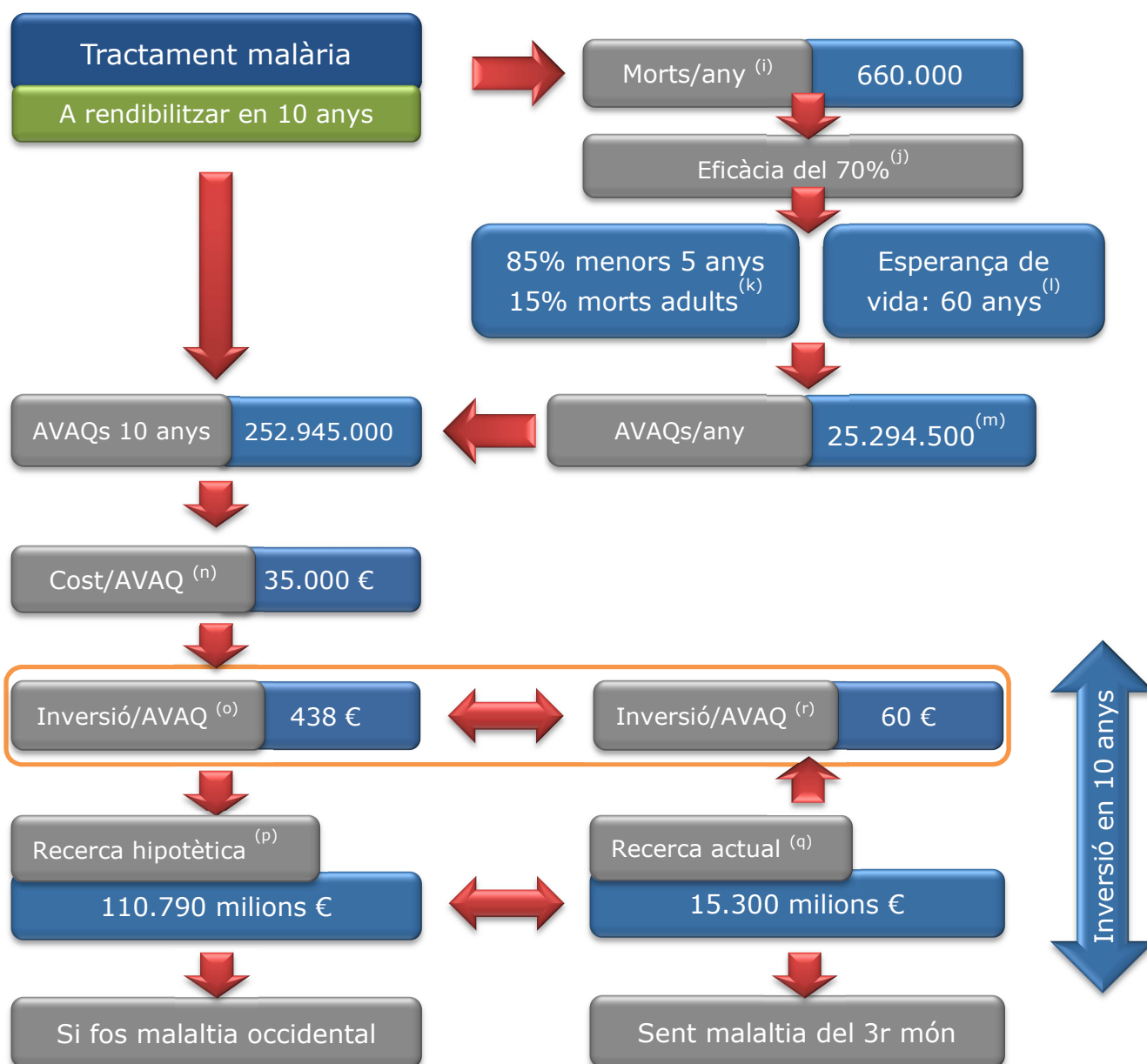


Fig. 21. Esquema que mostra el procés dels càlculs realitzats. Font pròpia

Detall dels càlculs

(i) Nombre de morts anuals: 660.000⁽⁶¹⁾

(i) Per tal de construir el cas hipotètic el més pròxim possible a la realitat, es considera que una eficàcia del 70% és èxit.

Per tant, el 70% de 660.000 = 462.000 persones beneficiades. En 10 anys, 4.620.000 persones.

(k) Nombre de morts en edat infantil (menys de 5 anys) o fetal (dones embarassades): el 85% de 462.000 = 392.700 nens morts

Nombre de morts adults: el 15% de 462.000: 69.300 adults morts ⁽⁶¹⁾

(l) Es calcula que l'esperança de vida d'una persona d'Àfrica o Àsia és de 60 anys ⁽⁸⁶⁾. Per tant, salvant la vida d'aquests nens, s'estan guanyant:

392.700 nens x 60 anys de vida/nen = 23.562.000 anys de vida guanyats

Es calcula que els adults salvats viuran una mitjana de 25 anys més. Per tant, salvant aquest adults, s'estan guanyant:

69.300 adults x 25 anys de vida/adult = 1.732.500 anys de vida guanyats.

(m) Total d'anys de vida guanyats per any: 23.562.000 anys + 1.732.500 anys = 25.294.500 anys de vida guanyats/any

Es té en compte, com a l'anterior anàlisi econòmic, que tots els anys de vida guanyats són en una salut perfecta, perquè el tractament no deixa seqüeles. A més els problemes de salut que poden aparèixer en els anys de vida següents no es poden controlar i es trobaran per igual a tots els anàlisis econòmics que es faran de totes les malalties, així que no variarà la proporció i, si existeix error, serà el mateix. Per tant, l'AVAQ = índex d'utilitat 1 x 25.294.500 anys = 25.294.500 AVAQs

(n) La inversió que s'hauria de dur a terme per a una vacuna/tractament per a la malària, si es volgués rendibilitzar la inversió en 10 anys:

- S'haurien de salvar 25.294.500 anys de vida x 10 anys = 252.945.000 anys de vida
- (n) A Europa, l'Estat accepta un tractament si costa un màxim de 30.000-40.000 €/AVAQ ⁽²⁾. Es fa la mitjana: 35.000 €. Si es dediqués el mateix capital per als europeus que per als africans (sud americans o asiàtics), el cost del tractament seria de 35.000 €
- (o) Com es veurà més endavant (pàgs. 39 i 48), la inversió per AVAQ en una càncer és, aproximadament, 80 vegades més petita que els beneficis que es pretenen recollir. Per tant, apliquem aquesta mateixa regla a la malària:

$$\frac{35.000 \text{ €/AVAQ}}{80} = 438 \text{ €/AVAQ en inversió}$$

- *(p)* Per tant, es dedicaria a la recerca: $438 \text{ €/AVAQ} \times 252.945.000 \text{ AVAQs} = 110.790.000.000 \text{ €}$ en inversió
- *(q)* En canvi la taxa d'inversió per la malària al 2011 com a malaltia de països subdesenvolupats és de 15.300 milions, **7 vegades menys**.
- *(r)* Tot i això, si invertint 15.300 milions (1.530 cada any en 10 anys) surt una vacuna que té el 70% d'eficàcia, salvarà 252.945.000 anys de vida. Per tant, per un any de vida d'un africà/asiàtic/sud americà s'està disposat a invertir en recerca: $\frac{1.530 \text{ milions €} \times 10 \text{ anys}}{252,945 \text{ milions d'AVAQs}} = 60 \text{ €/AVAQ.}$

4.2.9. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic

En l'apartat anterior, s'ha volgut destacar la desigualtat en la inversió en malària. Si la malària esdevingués una malaltia occidental, els estats membres de la Unió Europea, per exemple, estarien disposats a pagar de 30.000 a 40.000 € per any de vida salvat. Tot i aquestes dades, actualment s'inverteixen per any, 1.530 milions d'euros, que tocarien a 60€ per any de vida salvat (suposant que l'eficàcia del tractament només fos del 70%). Si estimem, seguint l'exemple del VIH, que és difícil a l'Àfrica pagar tractaments amb un cost a l'any superior a 80 € i que a Europa es paguen uns 35.000 €/any, podem afirmar que la vida d'un europeu és equivalent (almenys econòmicament) a 438 africans. Vol dir això que un africà té menys valor que un europeu? Les dades semblen afirmar-ho. Cada any se salvarien 25.294.500 anys de vida, que és equivalent a 316.181 vides completes de persones (amb esperança de vida de 80 anys). Seguint amb el raonament, s'ha calculat la inversió que es faria si l'Àfrica fos Europa i els Estats estiguessin disposats a assumir el cost de 35.000 € per any de vida salvat. La xifra és de 106.742 milions d'euros, 7 vegades més gran que l'actual. Aquesta xifra tan voluminosa seria només el 15% de les vendes previstes del tractament.

Actualment, però, la recerca està en mans, bàsicament, de fundacions privades (sense ànim de lucre) com, per exemple, la Fundació Bill i Melinda Gates. Les farmacèutiques, en aquest cas, no volen fer recerca perquè no els és rendible. La capacitat econòmica dels africans és mínima sinó nul·la, per tant, no podrien ni tan sols recuperar la despesa feta en la recerca.

Tot i la poca voluntat que sembla emanar dels centres de decisió empresarial i econòmica, és de vital importància que es continuï dedicant recursos a la investigació de la malària. En aquest sentit, s'ha de valorar el treball que alguns centres de recerca com el CRESIB fan per poder donar als africans un futur millor.

4.3. El càncer, una malaltia del primer món: la leucèmia mieloide crònica (LMC)

La paraula càncer és un termini molt ampli que abasta més de 200 malalties. Tots els tipus de càncer, però, tenen un denominador comú: les cèl·lules anormals o canceroses adquireixen la capacitat de multiplicar-se i estendre's per l'organisme sense control.

4.3.1. Què és

La leucèmia mieloide crònica (LMC) és un tipus de càncer que comença a les cèl·lules multi potencials hematopoètiques, que es troben a la medul·la òssia. Aquestes cèl·lules s'encarreguen de la formació, maduració i pas a la sang dels diferents tipus de cèl·lules sanguínies. Quan alguna d'aquestes cèl·lules de la medul·la òssia (en la LMC, glòbuls blancs, no limfòcits) es transforma en una cèl·lula leucèmica, no segueix el creixement normal i "s'immortalitza". D'aquesta forma, poden reproduir-se i formar grans quantitats de cèl·lules leucèmiques (veure Figura 22) que es propaguen per l'organisme i danyen els teixits i òrgans (85,88,89).

La leucèmia crònica, al contrari que l'aguda, forma cèl·lules malignes madures, que viuen més temps, s'agrupen i s'amunteguen sense deixar passar les cèl·lules sanes. Els pacients que pateixen la forma crònica acostumen a viure més anys que els del tipus agut, però el seu tractament és més difícil.

Arriba un moment en que la malaltia es torna més agressiva, i apareixen cèl·lules immadures a la sang perifèrica. Aquesta fase se la coneix com "accelerada" o "d'alarma". L'etapa final de la LMC és coneguda com brot blàstic que, clínicament, és una leucèmia aguda, generalment resistent al tractament (87,90,91).

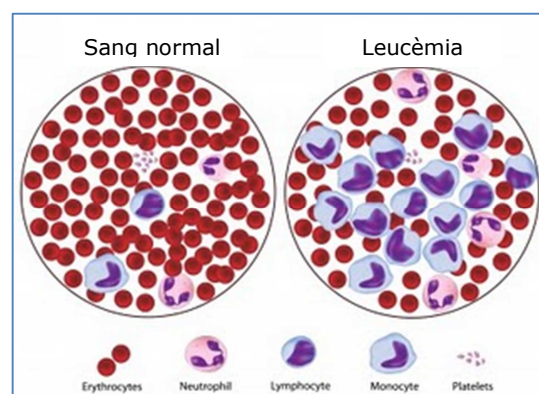


Fig. 22. Mostra comparativa de sang

Font: www.wiseaek.com Junv 2013

La majoria de les persones afectades per LMC, pateixen una mutació genètica anomenada cromosoma de Filadèlfia. Consisteix en que una secció del cromosoma 9 i una altra del cromosoma 22 s'intercanvien. El cromosoma 22 alterat es denomina "cromosoma Filadèlfia". El canvi determina que la medul·la òssia produeixi un enzim, un tipus de tirosina cinasa, que provoca que moltes cèl·lules mare es converteixin en glòbuls blancs (granulòcits o blastòcits). El cromosoma Filadèlfia no es transmet de pares a fills (87,88,92).

4.3.2. Com afecta

Els símptomes no tenen perquè ser-hi sempre presents, però les persones que pateixen de LMC acostumen a tenir molta sensació de cansament, febres, suors

nocturnes, a perdre pes sense raó aparent i presenten esplenomegàlia (augment de mida de la melsa). És comú que els pacients pateixin també artritis ^(87,88,89).

4.3.3. Prevalença i mortalitat

La LMC la pateixen 1.6 persones de cada 100.000. L'edat mitjana de diagnòstic són els 64 anys, i té una major predominança en homes. Es calcula que la LMC significa aproximadament el 15-20% de les leucèmies d'adults ^(87,91). La durada de les diferents fases de la LMC quan es duu a terme el tractament tradicional es mostra a la Taula 2.

Taula 2. Durada de les fases de la LMC

Fase	Temps de duració
Fase crònica	4-5 anys
Fase accelerada	3-9 mesos
Brot blàstic	3-6 mesos

4.3.4. Com es pot tractar

La LMC, tradicionalment, s'ha tractat amb sessions de quimioteràpia combinades amb immunoteràpia. La immunoteràpia s'administra amb interferó alfa, que són unes proteïnes produïdes pel sistema immunitari de forma natural en la gran majoria d'animals en resposta a agents patògens externs i a les cèl·lules cancerígenes^(87,90).

Només alguns pacients seleccionats, amb donant compatible, es sotmeten a un transplantament de medul·la òssia.

A la darrera dècada, s'ha utilitzat un tractament anomenat Imatinib que actua inhibint un subtipus dels enzims tirosina cinasa causants de les cèl·lules canceroses. Aquest és el medicament sobre el qual es farà un anàlisi econòmic al següent apartat ^(87,90).

4.3.5. L'Imatinib (Glivec)

Degut a la mencionada translocació d'una secció dels cromosomes 9 i 22, el gen abl del cromosoma 9 s'uneix al gen bcr del cromosoma 22 i formen el gen de fusió bcr/abl, que es troba al cromosoma 22 (Filadèlfia). El gen bcr/abl codifica un tipus de tirosina quinasa que es troba activada contínuament i que té com a conseqüència la mieloproliferació. L'Imatinib inhibeix precisament la tirosina cinasa situant-se en el receptor específic on aquesta és activa prevenint, així, els símptomes de la malaltia. Aquest medicament usat durant la fase crònica produeix un 87% de supervivència, i combinat amb la teràpia amb interferó alfa, un 96%, mentre que

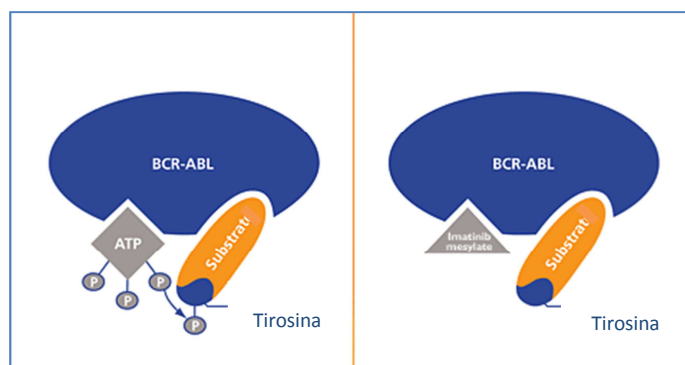


Fig. 23. Acció de l'Imatinib Mesilat

Font: www.epgonline.org Juny 2013

les taxes de supervivència dels tractaments previs es trobaven entorn el 40-50%. Durant la fase accelerada i el brot blàstic també proporciona percentatges més alts de supervivència i procura una millor qualitat de vida al pacient^(92,93,94).

4.3.6. Anàlisi farmacoeconòmic

En aquest anàlisi, amb les dades de prevalença, s'ha calculat les persones que es beneficien del tractament a EEUU, al Japó i a UE-28. Més tard, s'han calculat els anys de vida perfecta que es guanyarien amb el tractament de Glivec. Paral·lelament, s'ha calculat el cost de tractar un pacient de LMC, fent la mitjana del seu cost als tres mercats i, per últim, s'ha calculat el cost de la inversió per AVAQ salvat.

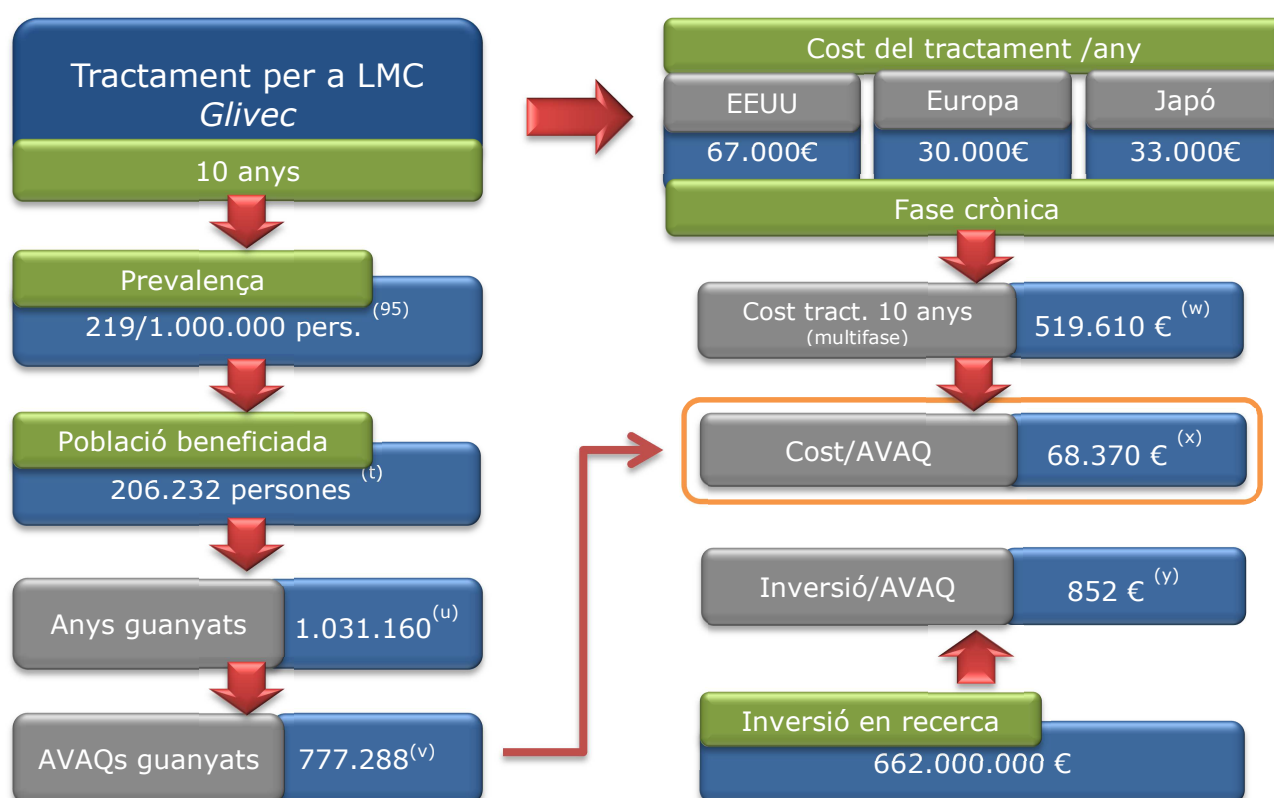


Fig. 24. Esquema que mostra el procés dels càlculs realitzats. Font pròpia

^(t) Com és una malaltia bàsicament del 1r món, només es tindran en compte els mercats més importants per a fàrmacs: EEUU, Japó i la UE-28.

500 M. pers UE + 313.9 M. pers. EEUU + 127.8 m. pers Japó = 941.7 milions de persones

El nombre de persones que es beneficiaria del tractament seria de:

219 pers./milió x 941.7 M. pers = 206.232 persones beneficiades

En aquest període de 10 anys, cada any s'aniran diagnosticant pacients nous. El nombre de nous casos per any s'anomena incidència, i és de 1,6/1.000.000 de persones ⁽⁹⁵⁾. Tot i això, s'ha decidit no tenir-ho en compte perquè en tractar-se d'una malaltia crònica, els nous casos es veuen compensats d'alguna manera per les morts que es van produint dels pacients ja tractats.

(u) El tractament Glivec porta al mercat poc més de 10 anys, de manera que s'ha decidit calcular tot en un període fixe de 10 anys per tal de poder comparar-ho millor amb els altres anàlisis farmacoeconòmics que s'han dut a terme (REB, malària, DLPL). En primer lloc, s'ha calculat els anys de mitjana que salva l'Imatinib. Es tenen dades que verifiquen que, abans de l'Imatinib, els pacients de LMC vivien uns 5 anys de mitjana ⁽⁹⁶⁾. Actualment, amb el tractament de l'Imatinib, la supervivència és d'uns 10 anys ⁽⁹⁷⁾. Tot i això, existeixen estudis que indiquen que els pacients tractats amb Imatinib poden arribar a viure el mateix temps que la població general ⁽⁹⁸⁾, cosa que porta a pensar que quan l'Imatinib hagi estat més anys al mercat, el nombre d'anys salvats serà superior, fins aproximar-se als 16 anys, que es quan la majoria dels pacients hauran arribat als 80 anys de vida (esperança de vida actual ⁽⁸⁶⁾).

En un període de 10 anys, l'Imatinib aporta **5 anys més de vida de mitjana**

$206.232 \text{ persones} \times 5 \text{ anys més de vida} = 1.031.160 \text{ anys}$

En segon lloc, s'han distribuït les persones afectades per la malaltia en les tres fases atenent la durada de cadascuna i el moment de diagnòstic, de forma que un 65% es troba en fase crònica, un 25% en fase accelerada i un 10% en brot blàstic. En segon lloc, s'han establert els anys de supervivència en cadascuna de les fases quan el tractament porti al mercat els anys necessaris per poder apreciar completament la seva acció: a la fase crònica (F.C.), mentre es prengui l'Imatinib, el pacient viurà i, atenent els 5 anys addicionals que aporta de mitjana i els percentatges de pacients per fase, li corresponen 6,6 anys. A la fase accelerada (F.A.), el pacient viurà gairebé 3 anys, tenint en compte que al primer any sobreviuen el 63%. I al brot blàstic (B.B.), de mitjana, 6,9 mesos (0,6 anys) ⁽⁹⁹⁾.

Taula 3. Segmentació dels anys de vida guanyats per fase de la malaltia

Fases LMC	% pacients	# pacients per fase	Anys / pacient	Anys totals
F. crònica	65	134.051	6,6	884.735
F. accelerada	25	51.558	2,6	134.051
Brot blàstic	10	20.623	0,6	12.374
Total	100	206.232		1.031.160

(v) A continuació, calculem els AVAQs guanyats, que no seran els mateixos que els anys, ja que el tractament produeix efectes secundaris (nàusees, rampes musculars, retenció de líquids, diarrea, dolors múscul-esquelètics, cansament i aparició d'erupció cutània, etc), encara que generalment són lleus i transitoris, almenys a la fase crònica, quan la dosi d'Imatinib és inferior.

Així doncs, durant la F.C., tot i que no hi ha estudis que donin un nombre d'AVAQs exacte per any, però tenint en compte els efectes secundaris i l'opinió dels mateixos pacients, s'ha establert que l'índex d'utilitat per any és de 0,8. A la F.A., existeixen estudis que demostren que, de mitjana, aporta uns 0,50 AVAQs per any ⁽⁹⁴⁾. Al B.B., també basant-se en estudis, cada any de vida guanyat, el viuen amb 0.20 AVAQs ⁽⁹⁴⁾. Veure Taula 4.

Taula 4. Càlcul dels AVAQs totals guanyats per fase

Fases Malaltia	Anys totals	Índex Utilitat	AVAQs guanyats
F. crònica	884.735	0,8	707.788
F. accelerada	134.051	0,5	67.025
Brot blàstic	12.374	0,2	2.475
Total	1.031.160		777.288

$$\text{Anys de vida naturals} \times \text{índex d'utilitat} = \text{AVAQ}$$

Amb Imatinib es guanyen **777.288 AVAQs totals**

$$\frac{777.288 \text{ AVAQs totals}}{206.232 \text{ pacients}} = 3,8 \text{ AVAQ /pacient}$$

^(w) Per tal de calcular el cost per pacient de mitjana als 3 mercats principals fem una mitjana dels preus a les diferents fases tenint en compte la proporció dels afectats que es troben a cadascuna d'elles. Coneixem el preu mínim i màxim a Europa (29.395 i 58.790 € respectivament) ⁽⁹⁹⁾ i es coneix el preu d'una capsula amb 30 càpsules de 400 mg. Se sap que a la fase crònica s'acostumen a prendre 400 mg/dia, a la fase accelerada 600 mg/dia i al brot blàstic entre 600 mg-800 mg/dia (es pren com a dada 800 mg/dia) ⁽⁹⁹⁾. Es resumeix a la Taula 5.

Taula 5. Cost del tractament per territoris i fases

	Europa(€/any) ^(wa)	EEUU(€/any) ^(wb)	Japó(€/any) ^(wc)	
F. crònica	29.395 ⁽⁹⁹⁾	67.000 ⁽¹⁰⁰⁾	33.000	400 mg
F. accelerada	44.074	100.500	49.500	600 mg
Brot blàstic	58.790	134.000	66.000	800 mg

$$\text{Preu capsula 30 comprimits (cada comprimit de 400 mg)} = 2.415 \text{ €} \text{ }^{(101)}$$

$$\text{ }^{(wa)} 2.415 \text{ €/30 dies} = 80.5 \text{ €/dia} \times 365 \text{ dies(1 any)} = 29.395 \text{ €/any}$$

$$600\text{mg}/400\text{mg} = 1.5 \text{ pastilles// } 800\text{mg}/400\text{mg} = 2 \text{ pastilles}$$

$$29.395 \times 1.5 \text{ p.} = 44.074 \text{ € // } 29.395 \times 2 \text{ p.} = 58.790 \text{ €}$$

$$\text{ }^{(wb)} 67.000 \times 1.5 \text{ p.} = 100.500 \text{ € // } 67.000 \times 2 \text{ p.} = 134.000 \text{ €}$$

$$\text{ }^{(wc)} 33.000 \times 1.5 \text{ p.} = 49.500 \text{ € // } 33.000 \times 2 \text{ p.} = 66.000 \text{ €}$$

A continuació, calculem la mitjana del que paguen els tres mercats tenint en compte la població:

$$A \text{ U.E.: } \frac{65\% \times 29.395\text{€} + 25\% \times 44.075\text{€} + 10\% \times 58.790\text{€}}{100} = 36.005 \text{ €/pers. i any}$$

$$A \text{ EEUU: } \frac{65\% \times 67.000\text{€} + 25\% \times 100.500\text{€} + 10\% \times 134.000\text{€}}{100} = 82.075 \text{ €/pers. i any}$$

$$A \text{ Japó: } \frac{65\% \times 33.000\text{€} + 25\% \times 49.500\text{€} + 10\% \times 66.000\text{€}}{100} = 40.425 \text{ €/per. i any}$$

$$\frac{36.005 \text{ €} \times 500 \text{ M.p.} + 82.075 \text{ €} \times 313.9 \text{ M.p.} + 40.425 \text{ €} \times 127.8 \text{ M.p.}}{500 \text{ M.p.} + 313.9 \text{ M.p.} + 127.8 \text{ M.p.}} = 51.961 \text{ €/pers. i any}$$

El cost del tractament per pacient en 10 anys serà de **519.610 €**

(x) Els AVAQs totals per pacient són 3,8 (en 5 anys) x 2 (en 10 anys) = 7,6 AVAQs

$$I \text{ el cost del tractament per AVAQ serà de: } \frac{519.610 \text{ €}}{7,6 \frac{\text{AVAQs}}{\text{pers.}}} = \mathbf{68.370 \text{ €/AVAQ}}$$

(y) Se sap que la inversió que es va dur a terme per al Glivec va ser de 662 milions d'€⁽¹⁰²⁾. Aquesta quantitat, es divideix entre els AVAQs guanyats en 10 anys:

$$\frac{662.000.000 \text{ €}}{777.288 \text{ AVAQs}} = \mathbf{852 \text{ €/AVAQ}}$$

4.3.7. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic

La LMC és un dels pocs càncers que disposen d'un tractament *real*, capaç d'incrementar la supervivència dels pacients i la seva qualitat de vida substancialment. Fins fa 12 anys, la LMC era mortal. L'aparició de l'Imatinib es va considerar una autèntica revolució en el tractament contra el càncer. D'una esperança de vida de 4-5 anys, es va passar a controlar la malaltia fins a *cronificar-la* en el 90% dels casos⁽¹⁰⁰⁾.

L'Imatinib, però, també és un dels exemples de la pujada de preus que han sofert les teràpies contra el càncer. Als Estats Units, per exemple, al 2001, el cost anual del tractament era de 23.000 euros, mentre que actualment és de 67.000 (s'ha triplicat el preu).

L'Imatinib no té cap competidor al mercat, i aquesta és una de les raons de l'increment del preu. Tot i això, al 2015 s'acaba la patent i, segons E. Olavarria, el cost del genèric rondarà el 10%. I seguiran tenint beneficis, indica aquest Director del Servei d'Hematologia de l'Hospital de Navarra⁽⁹⁵⁾.

Destaca l'enorme diferència entre el cost de recerca per AVAQ (852 €) enfront el cost del tractament per AVAQ (68.370 €). Una ràtio de 80 vegades.

4.4. Una malaltia minoritària: Deficiència de la lipoproteïna lipasa (DLPL)

Les malalties minoritàries són un conjunt de condicions patològiques complexes que poden afectar a persones de totes les edats. S'estima que existeixen entre 7.000 i 8.000 malalties diferents.

Per a que una malaltia sigui considerada minoritària o rara, només pot afectar a un nombre limitat i reduït de la població total, que ha de ser equivalent o menor a 5 per cada 10.000 persones (500 per milió). Malgrat la gran diversitat, hi ha uns trets que són comuns a totes elles: són malalties greus i solen afectar a diversos òrgans i funcions que requereixen intervencions complexes. Acostumen a ser malalties poc conegudes i invisibles per part del conjunt de la societat. Algunes d'aquestes són difícils de diagnosticar per la falta d'experts i de centres de referència ⁽¹⁰³⁾.

4.4.1. Què és

Els quilomicrons són unes lipoproteïnes que apareixen just després d'ingerir un àpat, i que s'encarreguen, majoritàriament, de transportar triglicèrids. Els triglicèrids són uns lípids que proporcionen energia a diferents parts de l'organisme i s'utilitzen com a reserva energètica. La lipoproteïna lipasa (LPL) és la proteïna que s'ocupa de separar els triglicèrids dels quilomicrons quan han arribat al seu destí. Quan es produeix una deficiència de la LPL, la mida i el nombre de quilomicrons carregats amb triglicèrids augmenta ^(104,105).

4.4.2. Herència

La DLPL és un trastorn hereditari recessiu en el qual els gens alterats passen de pares a fills. Cada individu té dos gens (un matern i un patern) que codifiquen per a la LPL. Si un es troba mutat o alterat, la persona és portadora de la malaltia, en canvi, si els dos gens són alterats, la pateix.

Si dos pares portadors tenen un fill, hi ha un 25% de probabilitats de que aquest pateixi la malaltia. Si un dels pares té la malaltia i l'altre és portador, hi ha un 50% de risc de que els fills hagin heretat la DLPL ⁽¹⁰⁴⁾ (veure Figura 26).

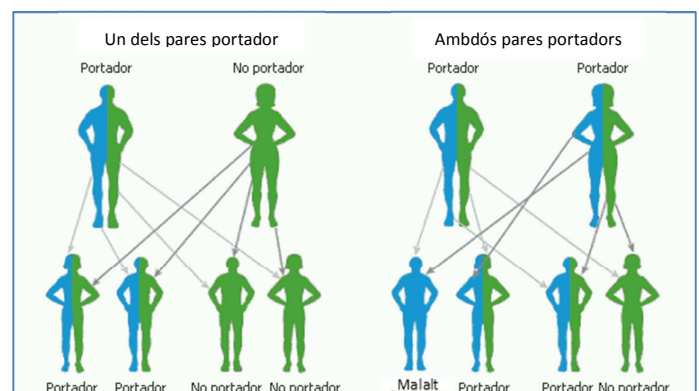


Fig. 26. Herència del gen LPL

Font: www.quimicaweb.net Juny 2013

4.4.3. Com afecta

L'increment de la proporció de quilomicrons pot produir pancreatitis aguda (inflamació sobtada del pàncrees) i lipèmia (alta concentració de greixos a la sang). La pancreatitis aguda, depenent la seva gravetat, desenvolupa complicacions greus (càncer de pàncrees, diabetis) i té una alta taxa de mortalitat ^(104,105).

4.4.4. Prevalença i mortalitat

La DLPL afecta el voltant de 1,5 persones per cada milió, una prevalença mínima si ho comparem inclús amb la majoria de malalties minoritàries, recordem que s'accepta com a tal quan la prevalença és de 500 casos per cada milió. D'aquestes persones, prop de la meitat desenvoluparan pancreatitis aguda, fet que pot conduir a una mortalitat elevada ^(104,105).

4.4.5. Com es pot tractar

L'enfocament tradicional del control de la DLPL és reduir els símptomes i reduir el risc de pancreatitis mitjançant la reducció de quilomicrons i els nivells de greix en la sang.

El millor tractament es basa en una dieta que permeti una ingesta menor a 20 grams de greix al dia, és a dir, que només el 10-15% de les calories que es prenen vinguin del greix. A més, alguns pacients prenen també alguns medicaments que disminueixen els nivells de greix a la sang, però no acostumen a ser molt efectius ⁽¹⁰⁴⁾.

Recentment, una teràpia gènica (la primera a tot el món), Alipogene tiparvovec (Glybera), ha sigut aprovada a la UE per al tractament de la DLPL. Aquesta substituirà el gen mutat per un que funcioni correctament, així s'eliminarà qualsevol símptoma de la malaltia. Aquest tractament té un cost sorprenentment elevat (1.200.000 €/pacient) ^(104,106,107). És per això, que a l'apartat següent es fa un anàlisi econòmic d'aquest medicament.

4.4.6. Anàlisi farmacoeconòmic

En aquest apartat, amb les dades del cost del tractament per pacient i la fracció de la població que es beneficiaria, s'ha pretès descobrir el cost del tractament per AVAQ guanyat, així com la inversió en recerca que es va dur a terme i la seva rendibilitat econòmica per AVAQ.

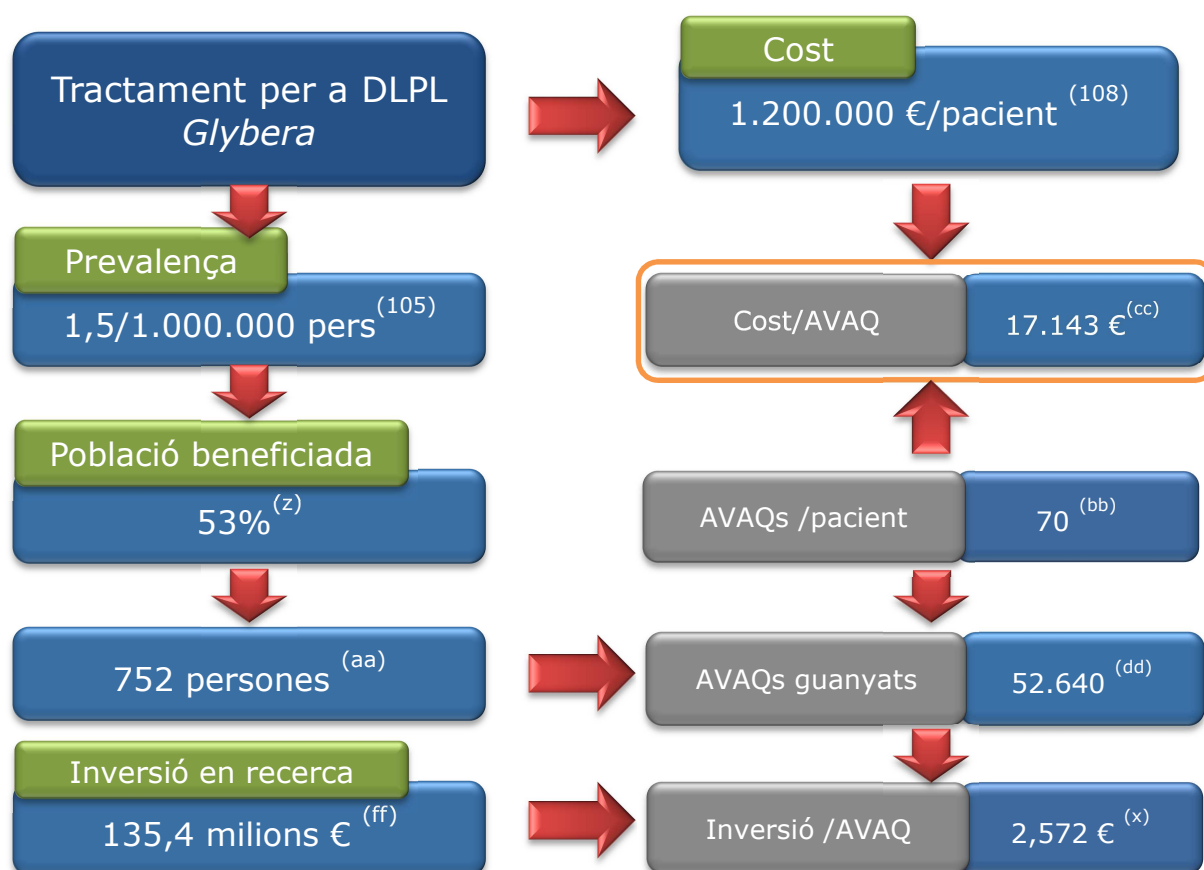


Fig. 27. Esquema que mostra el procés dels càlculs realitzats. Font pròpia

^(z)L'Agència Europea del Medicament només autoritza la seva aplicació a un determinat nombre de persones de les que pateixen DLPL: les que tenen més probabilitats de desenvolupar una forma severa de pancreatitis. S'han trobat dades de EEUU i EU-28. Els grans mercats farmacèutics són EU-28, EEUU i Japó (com s'ha comentat a l'anterior anàlisi econòmic), per tant es vol saber la població beneficiada en aquest país. Segons les dades ⁽¹⁰⁶⁾:

A Europa, 400 persones es beneficiaran del tractament. Tenint en compte que afecta a 1.5 de cada milió de persones, podem calcular el percentatge de persones afectades per la DLPL en que s'utilitzarà el tractament. Sabem que la població a Europa és pròxima a les 500.000.000 persones.

$$500.000.000 \text{ persones} \times \frac{1.5 \text{ afectats}}{1.000.000 \text{ persones}} = 750 \text{ afectats}$$

$$\frac{400 \text{ persones beneficiades}}{750 \text{ persones afectades}} \times 100 = 53\%$$

A EEUU, 250 persones es beneficiaran del tractament. La població d'EEUU és de 313.900.000, per tant, calculem el percentatge, que hauria de ser el mateix:

$$313.900.000 \text{ persones} \times \frac{1.5 \text{ afectats}}{1.000.000 \text{ persones}} = 471 \text{ afectats}$$

$$\frac{250 \text{ persones beneficiades}}{471 \text{ persones afectades}} = 53\%$$

(aa) Els percentatges són idèntics, així que agafem un d'ells per a aplicar-lo al Japó (població: 127.800.000):

$$127.800.000 \text{ persones} \times \frac{1.5 \text{ afectats}}{1.000.000 \text{ persones}} \times \frac{53 \text{ p. beneficiades}}{100 \text{ p. afectades}} = 92 \text{ persones}$$

Sumem tots els pacients beneficiats pel tractament: $102 + 400 + 250 = 752$ beneficiats

Cada any es van diagnosticant nous casos, però no existeix cap estudi sobre la incidència en DLPL, per tant, no es tindrà en compte. A més, el nombre de nous casos és relativament petit en tractar-se d'una malaltia minoritària amb molt poca prevalença.

(bb) L'esperança de vida mitjana d'aquest paísos és aproximadament 80 anys. Tenint en compte que gairebé tots els símptomes de la DLPL apareixen en nens menors de 10 anys, es decideix que amb el tractament viuran 70 anys més.

(cc) El cost del tractament per pacient és de 1.200.000 €. Per tant: $\frac{1.200.000 \text{ €}}{70 \text{ AVAQs}} = 17.143 \text{ €/AVAQ}$

(dd) Si es beneficien 752 persones en total i cadascuna viurà de mitjana aproximadament uns 70 anys: $752 \text{ persones} \times 70 \text{ AVAQs} = 52.640 \text{ AVAQs}$

(ee) Calculem les rendes que reportarà el medicament, sense tenir en compte que a EEUU es vendrà preus més alts que a Europa i Japó:

$$1.200.000 \text{ €} \times 752 \text{ persones} = 902.4000.000 \text{ €}$$

(ff) De mitjana, per a un medicament orfe s'inverteixen 150 milions d'euros en recerca. La inversió acostuma a suposar un 15% del que es planeja recollir. Comprovem si és cert:

$15\% \text{ de } 902.4 \text{ milions d'€} = 135.4 \text{ milions d'€}$, que són $150 - 9\% \text{ M. €}$, és a dir, sí que coincideix.

Es divideix el capital invertit en recerca en els AVAQs guanyats en 10 anys:

$$\frac{135.400.000 \text{ €}}{52.640 \text{ AVAQs}} = 2.572 \text{ €/AVAQ}$$

4.4.7. Conclusions parcials de l'anàlisi farmacoeconòmic

La majoria de les malalties minoritàries no tenen tractament per diverses raons:

- Moltes són desconegudes, perquè les pateix un nombre molt reduït de la població i són, a vegades, confoses amb altres malalties més comuns.
- No hi ha especialistes en la majoria de les malalties, i en les que existeixen experts, són insuficients. Tampoc hi ha centres de referència.
- Per a la gran majoria de les malalties minoritàries no hi ha un tractament específic. Tot i que en algunes això no representa cap problema perquè són malalties lleus, a la resta s'administren medicaments purament simptomàtics, de manera que molts cops el tractament no és realment eficaç.
- Fins ara, no s'havia invertit suficient en recerca d'aquestes malalties perquè no hi havia expectatives de beneficis econòmics. Però amb la sortida al mercat d'aquesta teràpia, són les administracions públiques qui han de decidir si dediquen diners a pagar el cost del tractament. Si ho fan, es podrà començar a invertir en malalties rares perquè sí que existiran perspectives de retorn econòmic.

Aquesta teràpia gènica que s'ha estudiat, per tant, és una excepció. La companyia que ha desenvolupat la teràpia reivindica que el seu alt cost es deu a les poques vendes que podran fer. Tot i això, com que el tractament cura definitivament, hem pogut analitzar que, amb tots els anys que podrà viure el pacient, el cost per AVAQ (17.143 €) és, fins i tot, més reduït que el de la LMC (68.370 €).

4.5. Conclusió dels estudis quantificadors

Un cop duts a terme els anàlisis de la REB, la malària, la LMC i la DLPL, és hora de comparar-los i extreure'n conclusions. Per a aquest objectiu, s'ha elaborat una taula on apareixen els elements més essencials i destacats de cada estudi, de forma que permeten comparar-los fàcilment. Veure Taula 6.

Taula 6. Comparació dels diferents anàlisis farmacoeconòmics

Recerca	Reial Expedició Botànica	Recerca actual en malària		Recerca en LMC	Recerca en DLPL
Resultat (medicament)	Quina	Futura vacuna		Imatinib (Glivec)	Alipogene tiparvovec (Glybera)
		Escenari hipotètic malaltia 1er món	Escenari real malaltia 3r món		
Inversió en recerca (milions €)	6,5	110.790	15.300	662	135,4
Pacients beneficiats en 10 anys	4.830.720	4.620.000	4.620.000	206.232	752
Anys de vida salvats en 10 anys (milions)	175.113.600	252.945.000	252.945.000	1.031.160	52.640
AVAQs en 10 anys	175.113.600	252.945.000	252.945.000	777.288	52.640
Cost tractament en 10 anys (€)	No disponible	350.000	Veure text	519.610	1.200.000
Inversió en recerca (€)/ AVAQ	0,037	438	60	852	2.572
Cost tractament (€)/AVAQ	No disponible	35.000	Veure text	68.370	17.143

Conclusions relatives a la hipòtesis 1: "La recerca científica ha sigut i és rendible a la societat".

Les xifres obtingudes (veure Taula 7) ens permeten confirmar la veracitat de la hipòtesi de partida. Vegem les dades que la suporten.

- La REB va invertir l'equivalent, en valor monetari actual, a **6,5 milions d'euros** i s'ha estimat que va aconseguir salvar en 10 anys a Europa gairebé 5 milions de pacients de malària (i també d'altres malalties infeccioses), el que suposa gairebé **175 milions d'anys de vida** recuperats, en aquest cas idèntica xifra en AVAQs. La renda per càpita europea (UE), és a dir, la riquesa que genera cada europeu cada any, el 2012 va ser de 25.600 euros. **Els anys**

salvats equivalen a 4.480.000 milions d'euros. La diferència dóna una idea de l'enorme valor afegit d'aquesta inversió en recerca.

- La recerca en Imatinib (Glivec) va suposar una inversió aproximada de **662 milions d'euros**. Només en 10 anys ha salvat més de 200.000 pacients de LMC i recuperat **777.000 AVAQs** als EEUU, a l'UE i al Japó. El 2012, la renda per càpita mitjana en aquests territoris va ser de 29.751 euros. En conseqüència, **els AVAQs salvats equivalen a 23.121 milions d'euros**. De nou ens trobem davant d'un enorme valor afegit.
- La investigació en Alipogene tiparvovec (Glybera) ha suposat una inversió aproximada de **135 milions d'euros**. S'ha calculat que, en el mateix període de 10 anys, salvarà un total de **52.640 anys de vida**, la mateixa xifra en AVAQs, als EEUU, a l'UE i al Japó. En conseqüència, **els anys salvats equivalen a 1.566 milions d'euros**.

Taula 7. Valor afegit de la inversió en recerca

	Reial Expedició Botànica	Glivec	Glybera
Inversió en recerca (milions €)	6,5	662	135
Equivalent en riquesa creada (milions €)	4.480.000	23.121	1.566

En tots els casos, a l'argument econòmic directe cal afegir l'enorme **valor intangible** que suposa l'augment del benestar i la disminució del patiment de les persones i les seves famílies.

És cert que caldria afegir el cost de la inversió dels projectes de recerca que fracassen al cost global, però tot i així les xifres són tan significatives que deixen clar que poden assumir aquest sobrecost.

Considerem, doncs, demostrat, a partir dels tres exemples analitzats, que la recerca científica adreçada a resoldre problemes seriosos i reals de la població resulta rendible per a la societat.

Conclusions relatives a la hipòtesis 2: "En la investigació biomèdica la distribució dels recursos es realitza amb criteris inadequats des del punt de vista social"

Les dades obtingudes ens permeten confirmar que la hipòtesi és correcta. Per suportar la hipòtesi s'han comparat els recursos que es dediquen a la investigació en dues malalties que afecten el primer món com són la LMC i la DLPL amb els diners dedicats actualment a la investigació en malària. Cal comentar, a més, que la malària, dins de les malalties del tercer món és, en certa manera, "una

privilegiada" per dos motius: 1) des de la implicació de la Fundació Bill i Melinda Gates, els recursos dedicats han crescut molt significativament; i 2) hi ha un mercat potencial de viatgers del primer món que estarien interessats en la vacuna. En el cas de les anomenades *neglected diseases* (malalties oblidades) com chagas, dengue i filariosi, la situació és sens dubte molt més dramàtica.

Vegem algunes dades:

- La recerca en Imatinib (Glivec) va suposar una inversió d'aproximadament **852 euros** per cada AVAQ salvat.
- La investigació en Alipogene tiparvovec (Glybera) ha suposat una inversió aproximada de **2.572 euros** per AVAQ salvat.
- La recerca en un remei per a la malària, com seria una vacuna eficaç en nens i adults, mobilitza en 10 anys recursos equivalents a **60 euros per cada AVAQ** que teòricament podria salvar-se si tingués una eficàcia del 70%.
- En els càlculs realitzats es va demostrar que, si la malària fos una malaltia del primer món, s'estarien dedicant **7 vegades** més recursos: **412 euros per AVAQ**. A més, aquests recursos amb tota probabilitat procedirien de capital privat, mentre que ara depenen de la filantropia i dels pressupostos oscil·lants d'algunes organitzacions públiques.

Analitzem, a més, una de les característiques de la inversió privada en R+D biomèdic que contribueix a explicar aquest biaix cap a les malalties del primer món.

- En el cas de la LMC, **la ràtio** entre cost del tractament per AVAQ (72.168 euros) i cost de la investigació per AVAQ (852 euros) **és de 80**.
- En el cas de la DLPL, la ràtio entre cost del tractament per AVAQ (17.143 euros) i cost de la investigació per AVAQ (2.572 euros) **és de 7**.

És a dir, la diferència entre el cost d'investigació i el cost per al pacient és enorme (entre 7 i 80 vegades), tot tenint en compte que és una investigació amb elevat risc de fracàs i que la fabricació industrial resulta cara per la seva complicació tecnològica en molts casos.

Aplicant a la vacuna de la malària la ràtio més favorable (el de 7 del DLPL) a l'actual recerca en investigació, ens portaria a vacunes amb un cost per AVAQ de 420 euros, és a dir **un cost tractament que superaria els 4.000 euros**.

Clarament, es tracta d'un sistema insostenible per a les economies del tercer món. Potser això constitueix la principal raó per la qual en aquests moments no hi ha una vacuna per a la malària. Els organismes internacionals, amb l'OMS al capdavant, haurien de liderar i finançar la investigació en les malalties del tercer món i, addicionalment, haurien de vetllar per a que els sistemes de fabricació i distribució fossin econòmics i eficients.

La indústria farmacèutica ha complert un paper fonamental en els avenços terapèutics. Però la seva avarícia econòmica l'ha conduït a una situació de extens rebuig social. La indústria ha de comprendre que el seu model no és sostenible en el futur ni tan sols en el món desenvolupat i, per descomptat, no és aplicable al tercer món. Haurà d'assimilar que la investigació concertada amb organitzacions internacionals, ONGs i governs afectats és l'única via per tal d'assolir solucions per als problemes de salut que afecten més de la meitat de la població mundial.

Considerem doncs demostrat, a partir dels tres exemples analitzats que, en la investigació biomèdica, la distribució de recursos es realitza amb criteris inadequats des del punt de vista social.

5. Treball experimental

Els dos experiments que es duren a terme en aquest treball de recerca estan interrelacionats, ja que per a poder desenvolupar el segon, es necessita el producte del primer. Ambdós treballs de camp serveixen per donar suport al treball, tot i que no estan directament connectats amb la hipòtesi.

Els objectius inicials eren:

- 1) Replicar els processos d'extracció química de la quinina que es van iniciar al segle XIX, i que van suposar el pas de l'ús medicinal de l'escorça de quina o els seus extractes a l'ús del principi actiu purificat.
- 2) Determinar l'activitat del purificat en un assaig biològic predictiu de la seva activitat clínica.
- 3) Deduir una estimació de les dosis que s'exportaven a Europa.
- 4) Introduir l'autora a les tècniques usualment utilitzades als laboratoris de química orgànica i microbiologia.

Encara que el treball ha sigut plenament satisfactori des del punt de vista qualitatiu, ha resultat aconsellable utilitzar dades bibliogràfiques per als càlculs farmacoeconòmics.

5.1. Treball de química. Extracció química de la quinina

Aquesta part del treball experimental consisteix en l'extracció de quinina de l'escorça de l'arbre de la quina, originari d'Amèrica del Sud.

5.1.1. Justificació

J.C.Mutis, gràcies al seu descobriment d'arbres de quina al territori del "Nuevo Reyno de Granada" (el que ara es coneix com Colòmbia), va poder exportar escorça de quina en grans quantitats a la península.

L'objectiu d'aquesta primera part del treball de camp és quantificar els beneficis econòmics i socials d'aquest comerç de la quina, tenint en compte que es coneixen dades sobre la quantitat de quinina que s'usava per a un tractament normal. Per tant, sabent quanta quinina arribava, es pot esbrinar la quantitat de persones que es van beneficiar d'aquest comerç de la quina. Això s'aconseguirà mitjançant càlculs derivats de l'experiment.

5.1.2. Antecedents històrics. Bernardino Gomes

Veure apartat 4.1.4.1.: Cap a l'ús del principi actiu purificat

En l'experiment desenvolupat, s'ha estudiat el model d'extracció de Gomes, però s'ha emprat i seguit un altre mètode més fàcil i assequible descrit per Kashi Vishwanantan en la patent núm. WO/2011/161691. El mètode es descriu al següent apartat.

5.1.3. Disseny experimental

A continuació es detallen els passos descrits a la patent:

Núm.	Pas
1	Agafar una quantitat de 100 g d'escorça de quina
2	Barrejar-la amb 30 ml de llet de llima
3	Afegir-li immediatament solució de NaOH al 3-5% (quantitat a determinar)
4	Barrejar bé
5	Deixar la solució restar durant 10-12 hores
6	Afegir 300 ml de MeOH (CH ₃ OH)
7	Deixar la solució restar durant 9 hores a 70°C
8	Filtrar l'extracte (filtre de paper o de vidre)
9	Afegir HCl a l'1% (quantitat a determinar)
10	Separar els dos líquids per decantació
11	Ajustar el líquid aquós a un pH d'entre 4.5 i 5.5 amb NaOH a l'1%
12	Obtenir el precipitat cru
13	Filtrar el precipitat
14	Assecar-lo a 45°C
15	Afegir el precipitat cru a aigua destil·lada (1:5)
16	Afegir carbó actiu a la barreja a 65°C (quantitat a determinar)
17	Barrejar la barreja contínuament durant 30 min.
18	Filtrar-la en calent (filtre de paper o de vidre)
19	Obtenir cristalls a temperatura ambient

A continuació es detallen els passos seguits a la part experimental, amb els canvis adequats. Els canvis més rellevants es troben en **taronja**:

Núm.	Pas
1	Agafar una quantitat de 50 g d'escorça de quina
2	Barrejar-la amb 60 ml d'una solució de NaOH al 5% i Ca(OH) ₂
3	Deixar la solució restar durant 10-12 hores
4	Afegir 200 ml de Metanol (CH ₃ OH)
5	Deixar la solució restar durant 12 hores a 70°C
6	Filtrar l'extracte (filtre de paper o de vidre)
7	Afegir HCl a l'1% fins a obtenir un pH alcalí
8	Ajustar el líquid aquós a un pH d'entre 4.5 i 5.5 amb NaOH a l'1%
9	Filtrar el precipitat amb filtre de paper
10	Amb una espàtula, agafar el cru.
11	Assecar-lo a 45°C
12	Afegir el precipitat cru a aigua destil·lada (1:5)
13	Afegir 5 g de carbó actiu a la barreja a 65°C
14	Barrejar la barreja contínuament durant 30 min.
15	Filtrar-la en calent (filtre de paper o de vidre)

16	Deixar reposar amb glaçons de gel
17	Filtrar el líquid
18	Assecar-ho a una assecadora al buit

5.1.4. Material de laboratori utilitzat

A continuació es detallen els estris i reactius emprats a la part experimental:

Material	Reactius
Bata de laboratori i ulleres	Escorça de quina (Cinchona calisaya)
Vas de precipitats 1L (x2)	Llet de llima
Vas de precipitats 250 mL (x2)	MeOH (metanol)
Balança de laboratori	HCl (àcid clorhídric)
Embut amb suport	NaOH (hidròxid de sodi)
Paper de filtre	Aigua destil·lada
Embut de decantació 1L	Carbó actiu
Placa calefactora agitadora	
Termòmetre fins a 100°C	
Proveta de 100 mL	
Cristal·litzador	
Estufa	
Termòmetre fins a 100°C	
Proveta de 100 mL	
Cristal·litzador	

5.1.5. Desenvolupament de l'experiment i resultats obtinguts

L'explicació del procediment de l'experiment es troba a l'annex núm. 3.

Resultats:

Els resultats del primer experiment han estat insatisfactoris. S'ha obtingut una mitjana del 0.057% de quinina (Veure Annex 3) enfront d'unes dades que indiquen que la quantitat de quinina haurà de rondar el 2% ⁽⁵⁷⁾. Es té aproximadament 35 vegades menys de quinina (producte final) que la que s'hauria d'haver aconseguit. Per aquest motiu, s'ha decidit **no utilitzar aquestes dades experimentals per dur a terme l'anàlisi econòmic**, ja que no són fiables. A continuació, es plantegen algunes causes possibles del perquè d'aquest resultats:

- L'experiment estava dissenyat per reproduir-se a escala industrial, de manera que els processos estarien molt més optimitzats. Entre d'altres factors, es començaria d'una quantitat molt superior d'escorça de quina, de forma que les pèrdues relatives al llarg del procés es veurien disminuïdes. El

treball de camp s'ha dut a terme a un laboratori universitari, amb un nombre més limitat d'estrís i d'espai.

- Pot ser que l'escorça de quina de la que es partia tingués menys riquesa degut a l'època de l'any en que es va efectuar la recol·lecció o les condicions posteriors de conservació (provés de l'Índia).
- L'experiment s'ha dut a terme per una estudiant i no per un especialista en la matèria.
- Degut a la manca de recursos per fer un anàlisi químic quantitatiu, no s'ha pogut determinar la puresa del producte final.

A més, dels mil·ligrams obtinguts de producte final, no tot és quinina, ja que la quinina és blanca i el producte és de color terrós.

5.2. Treball de microbiologia. Càlcul de la CMI de la quinina en *Streptococcus pneumoniae*.

L'objectiu d'aquest experiment de microbiologia és verificar que la quinina té activitat antibiòtica. Per tal de reconèixer aquesta propietat antibiòtica, s'ha determinat la concentració mínima inhibidora (CMI), que és la concentració necessària de quinina per inhibir el creixement del bacteri *Streptococcus pneumoniae*.

5.2.1. Justificació

Un dels propòsits d'aquest treball de recerca és realçar la importància del paper de la quina, per tal que es puguin entendre els grans beneficis que es van derivar de la inversió en l'Expedició científica de J.C. Mutis.

Un dels múltiples avantatges de la quinina com a alcaloide és el seu poder com a antibiòtic, com bé va demostrar la Dra. Adela G. De la Campa. En aquest experiment s'ha volgut verificar aquesta faceta antibiòtica de la quinina.

5.2.2. Antecedents històrics. Dra. Adela G. De la Campa

Veure apartat 4.1.4.2.: La quinina i els seus derivats són útils en altres infeccions: Adela G. de la Campa

En l'experiment desenvolupat, s'emprarà el mètode descrit per Adela G. de la Campa i col·legues en una publicació de la revista *Antimicrobial agents and chemotherapy* ⁽⁴⁸⁾.

5.2.3. Disseny experimental

A continuació es detallen els passos teòrics per a la part experimental:

Núm.	Pas
1	Preparar plaques de medi amb agar i diferents concentracions de quinina (de 5 µg a 200 µg)
2	Descongelar la soca <i>S.pneumoniae</i>

3	Traslladar una porció de la soca <i>S.pneumoniae</i> a una placa d'agar sense quinina
4	Deixar incubant a l'estufa 20-24 hores per tal que es reproduixin
5	Agafar una porció de la soca i afegir-la a una solució salina (0.9g NaCl/L)
6	Barrejar bé. Aconseguir una turbidesa de 0.5 a l'escala estàndard McFarland
7	Afegir a les plaques amb diferent concentració de quinina una porció de la suspensió amb <i>S. Pneumoniae</i>
8	Incubar a 37°C durant 18-24 hores en una atmosfera del 5% de CO ₂
9	Observar quina és la concentració més baixa de quinina per la qual s'inhibeix el creixement de la soca

Finalment, l'experiment no es va dur a terme en plaques de Petri sinó en una *placa de 96-wells*. El detall dels passos seguits al procediment, juntament amb les fotografies es troben a l'annex 3.

5.2.4. Material de laboratori utilitzat

A continuació es detallen els estris i reactius emprats a la part experimental, apart de la soca:

Material	Reactius
Bata, ulleres i guants de laboratori	Agar Mueller-Hinton amb 5% de sang desfibrinada de xai
Plaques de Petri	NaCl
Placa 96-wells	Aigua destil·lada
Estufa a 37°C amb atmosfera de 5% CO ₂	
Congelador	
Mànega de platí per a inoculacions	
Tubs d'assaig	
Espectrofotòmetre	
Balança de laboratori	
Pipetes automàtiques	
Paper adhesiu estèril	

5.2.5. Desenvolupament de l'experiment i resultats obtinguts

L'explicació del procediment de l'experiment es troba a l'annex núm. 3, així com els gràfics que s'han utilitzat per arribar als resultats que es mostren a continuació.

A l'extrapolació, es pot observar com deixa d'existir creixement de colònies del bacteri quan la concentració arriba aproximadament als 640 µg/mL de quinina. La concentració de 640 µg/mL és unes 25 vegades més gran a la de 25 µg/mL que hauria de ser. Segurament, això és degut a dos factors:

- Quan es va fer l'extracció de quinina es va perdre molt alcaloide durant el procés com es pot veure al percentatge de quinina que es va extreure (0.057%) i el que s'hauria d'haver extret (2%). A més, del que es va considerar alcaloide, no tot ho era. També hi van quedar restes orgàniques, per això el color no era blanc com el de la quinina sinó marronós.
- Molt probablement, en aquestes restes orgàniques de l'escorça de quina, els bacteris van trobar-hi aliment (en forma de glúcids) per a créixer i reproduir-se. Es trobaven a les condicions idònies: aliment al medi i escalfor de l'estufa. Només quan les concentracions de quinina van començar a ser més elevades (tenint en compte que el percentatge de quinina real era baix), les colònies van deixar de créixer i la quinina va començar a fer el seu efecte inhibidor i actuar com a antibiòtic.

5.3. Conclusions de la part experimental

Un cop acabats, i analitzats els resultats, s'extreu el següent:

1. S'ha obtingut alcaloide quinina a partir de l'escorça de l'arbre de la quina (*Cinchona calisaya*).
2. La quantitat i puresa de la quinina extreta no és suficient per tal de poder afirmar que s'ha conclòs amb èxit el primer experiment. Per tant, es decideix que s'utilitzaran altres fonts bibliogràfiques per dur a terme els càlculs necessaris.
3. S'ha confirmat l'activitat antibiòtica de la quinina en una soca bacteriana patògena.
4. L'obtenció d'una CMI superior a l'esperada, en funció de les dades bibliogràfiques prèvies, s'atribueix a que la quinina empleada no és pura. El problema de la puresa de la quinina provenia de l'experiment anterior, per tant es pot dir que s'ha finalitzat amb èxit la prova microbiològica, ja que, a més, els assajos fets en paral·lel han donat els mateixos resultats.

6. Conclusions

El debat sobre el benefici de la inversió en recerca a la societat. S'ha demostrat, amb els tres exemples analitzats, la rendibilitat social de la inversió en R+D com es defensava a la primera hipòtesi d'aquest treball. S'ha provat que la R+D acaba reportant un enorme valor afegit a la societat que la finança. En conseqüència, es considera que cal reconduir el debat sobre la rendibilitat de la recerca científica cap al debat sobre quina investigació val la pena prioritzar en el seu finançament.

Com hem pogut veure, Mutis, ja al segle XVIII, va tenir moltes dificultats per aconseguir fons amb què finançar la seva expedició. Hem vist de quina manera aquests fons, eficaçment gestionats per Mutis, van reactivar el comerç de la quina, incrementant així la qualitat de vida de la gent i augmentant els beneficis per mitjà de l'exportació a altres països. A les entrevistes, hem vist com els científics reclamen més fons per a la ciència. A l'actualitat, els països que inverteixen en recerca científica, el que ara s'anomena I+D, són aquells que controlen i mouen l'economia. Mutis ens ensenya que la societat ha de donar suport a la investigació i als investigadors.

Els grans beneficis que recaptin les empreses farmacèutiques. Tot i el gran paper que ha complert la indústria farmacèutica a les darreres dècades, aquesta s'ha deixat portar en excés pels beneficis econòmics, perdent de vista la seva principal funció: salvar persones. El seu model actual no és sostenible en el futur en el món desenvolupat i, menys encara, aplicable al tercer món. Les empreses farmacèutiques han de comprendre que la investigació concertada amb organitzacions internacionals, ONGs i governs afectats és l'única via per tal d'assolir solucions per als problemes de salut que afecten més de la meitat de la població mundial.

Com hem vist amb el tractament per al càncer, els preus han incrementat al llarg dels anys de comercialització. Les empreses farmacèutiques s'aprofiten, en especial quan el tractament no té competidors al mercat, i eleven el preu molt per sobre del cost real del producte i de la despesa en recerca.

Però, tot i que les farmacèutiques no deixen de ser empreses que cerquen beneficis, no haurien de tenir en compte que recau sobre elles una responsabilitat social enorme? Milers de vides depenen de tenir accés als seus medicaments. No haurien de reduir els preus o, almenys ajustar-los al seu cost real?

La desigualtat en la distribució dels recursos. En aquest treball hem pogut comprovar com tot el capital que les empreses farmacèutiques dediquen a recerca és dirigit a les malalties del primer món. Els recursos que existeixen per combatre la malària o altres malalties del tercer món (malaltia de Chagas, filariosi limfàtica, dengue, lepra...) són escassos en comparació i provenen en gran majoria de fundacions sense ànims de lucre. Clarament, un sistema insostenible i injust per als països del tercer món.

En els càlculs realitzats es demostra que, si la malària fos una malaltia del primer món, s'estarien dedicant 7 vegades més recursos. A més, aquests recursos amb tota probabilitat procedirien de capital privat, mentre que ara depenen de la filantropia i dels pressupostos oscil·lants d'algunes organitzacions públiques. Potser això constitueix la principal raó per la qual en aquests moments no hi ha una vacuna per a la malària o un tractament per a la lepra. Els organismes internacionals, encapçalats per l'OMS, haurien de liderar i finançar la investigació en les malalties del tercer món i, addicionalment, haurien de vetllar per a que els sistemes de fabricació i distribució fossin econòmics i eficients.

La distribució del capital, per tant, no és concorde amb la distribució dels anys de vida que es podrien salvar. A més, com s'ha vist a la REB de Mutis, la desigualtat en la relació entre els pobles ve de més enrere. D'alguna manera els europeus vam importar d'Amèrica el remei per a la nostra malària i els vam exportar la malària com a malaltia, que era desconeguda en aquestes terres fins llavors. Ara la malària no és un problema sanitari a Europa però sí a Amèrica. Aquestes injustícies històriques, que adopten formes molt variades, s'han donat i es donen amb massa freqüència en la relació entre els països rics i els països pobres. Cal que les relacions entre els pobles estiguin basades en la justícia, en el respecte a la dignitat mútua i en la col·laboració encaminada a generar prosperitat i equitat.

La biodiversitat com a riquesa comú a preservar. Quantes "quines" queden encara per descobrir? La Dra. de la Campa, ens explica la seva convicció que els nous medicaments se seguiran descobrint a partir de productes naturals. Ens explica exemples que ella mateixa ha investigat i la seva transcendència. Cada vegada que arruïnem un hàbitat natural estem desaprofitant milions de possibilitats de descobrir nous remeis per a la pobresa i la malaltia. Impressiona pensar-ho. Mutis ens ensenya com d'important és conèixer la naturalesa i preservar la seva biodiversitat per als investigadors de generacions venidores. Mutis ens ensenya com d'important és lluitar per aconseguir recursos per a la investigació i gestionar-los amb intel·ligència. Mutis ens ensenya com és d'important buscar l'aplicació del coneixement per generar riquesa.

L'escriptor gallec Alfonso R.Castelao (1896-1950) deia del seu poble: "els gallecs no protesten, emigren". Fins ara, hem vist com l'única sortida per als nostres científics ha sigut acceptar l'emigració. És el moment de que el conjunt de la societat sigui la que protesti, la que reclami una recerca científica potent que millori el nostre futur i el de les generacions futures.

Perquè no hem d'oblidar que l'economia de la salut no és només economia, sinó també és salut. I la salut és vida.

7. Bibliografia

7.1. Bibliografia citada a la memòria

1. Bertrand Russell. "La perspectiva científica". Ed. Ariel. Barcelona (1975).
2. Ruth Whittington. "Introduction to Health Economics Concepts". Ed. Greenflint Ltd. Regne Unit (2008).
3. Daniel Jackson. "Healthcare economics made easy". Ed. Scion. Regne Unit (2012).
4. Tom Walley i col. "Farmacoeconomía". Ed. Elsevier S.A. Espanya (2005).
5. A. Domínguez Ortiz. "El reformismo borbónico (1700-1789)". En "Historia de España". Volumen VII. Ed. Planeta. Barcelona (2004).
6. Varios. "Los cambios en la Edad Moderna". En "Historia Universal" Vol XV. Ed. Salvat. Barcelona (2004).
7. L. Gottschalk y cols. "La Historia de la Humanidad". Vol VI. Eds. Planeta y Sudamericana. Barcelona y Buenos Aires (1979).
8. www.monografias.com/trabajos12/lailustr/lailustr.shtml. Consultado el 3 de Diciembre de 2011.
9. www.bibliotecanacional.gov.co/recursos_user/exposicionesvirtuales/expedicion_botanica/pdf/expedicion_botanica.pdf. Consultado el 3 de Diciembre de 2011.
10. F. Flemming y col. "La mirada del explorador". Ed. Paidós. Barcelona y Buenos Aires (2006).
11. www.educacion.gob.es/exterior/ad/es/publicaciones/Aula_Abierta2_Expediciones.pdf Consultado el 4 de Diciembre de 2011.
12. www.banrepcultural.org/blaavirtual/biografias/mutijose.htm. Consultado el 4 de Diciembre de 2011.
13. A. de Ulloa. "Noticias Americanas". Imprenta de Manel de Mena. Madrid (1772). Consultable en www.books.google.es
14. M. Frías. "Ecos y reflejos de un bicentenario". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).
15. M.P. de San Pio. "Mutis y la Real Expedición Botánica de Nuevo Reyno de Granada". Ed. Lunverg. Barcelona (2009).
16. P. Martín. "Semblanza de un sabio: José Celestino Mutis". En "Entre la ciencia y la aventura" de José Marchena Domínguez. Ed. Quorum. Cádiz (2009).
17. www.biografiasyvidas.com/biografia/m/mutis.htm. Consultado el 6 de Diciembre de 2011
18. F. Vila. "La semilla de su pasión por la botánica". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).

19. www.almaak.tripod.com/biografias/jose_celestino_mutis.htm. Consultado el 6 de Diciembre de 2011.
20. A. Gomis. "*Contribuciones científicas de Mutis en América*". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).
21. A. González Bueno. "*Naturaleza y Arte en el Nuevo Reyno de Granada (1732-1808)*". Edición conmemorativa del II Centenario, CSIC, Real Jardín Botánico. Madrid (2008).
22. R. Cadórniga. "*Perfil, en escorzo, de la vida y obra de José Celestino Mutis*". En "Homenaje Académico en honor de José Celestino Mutis" de M. Teresa Tellería. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid (1996).
23. F. A. Gredilla. "*Biografía de José Celestino Mutis*". Ed. Fontanet. Madrid (1911).
24. J.J. Hernández. "*Enfermedad y muerte en América y Andalucía, siglos XVI-XX*". Ed. Escuela de Estudios Hispanoamericanos (EEHA-CSIC). Madrid (2004).
25. www.sogeocol.edu.co/documentos/01laexp.pdf. Consultado el 24 de Diciembre de 2011.
26. F. Vila. "*Herencia de la Expedición*". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).
27. S. Puente-Veloso. "*Historia de las Quinas de Nueva Granada*". Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Vol. 101. Madrid (1984). Consultable en www.books.google.es.
28. Dibujos y láminas de la Real Expedición Botánica del reino de Nueva Granada. Consultadas en www.rjb.csic.es/icones/mutis/paginas/index.php el 17 de Diciembre de 2011.
29. J.C. Mutis. "*El Arcano de la Quina*". Impresor Ibarra. Madrid, 1828. Consultable en la biblioteca digital del R. J. Botánico www.bibdigital.rjb.csic.es/spa/Libro.php?Libro=207
30. *Cinchona*. En www.es.wikipedia.org/wiki/Cinchona. Consultado el 17 de Diciembre de 2011.
31. M. Nieto. "*Remedios para el Imperio. Historia Natural y la apropiación del Nuevo Mundo*". Ed. Siglo del Hombre. (Bogotá 2006).
32. Varios. "*Malaria*". Ed. Biblioteca Nacional de España. Madrid (2009). Libro-catálogo de la Exposición de igual nombre.
33. www.lapepahoy.es/articulos/334/del-uso-y-buenhacer-de-la-quina. Consultado el 23 de Diciembre de 2011 y el 13 de Enero de 2012.

34. E. Raviña. "*Medicamentos: Un viaje a través de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*". Ed. Universidad de Santiago de Compostela, Servizo de Publicacions e Intercambio Científico (2008).
35. G. Hernández de Alba. "*Quinas Amargas. El sabio Mutis y la discusión naturalista del siglo XVIII*". Magistra Editores. Bogotá (1996).
36. J. Puerto. "*La Quina: El palo indomable. Aspectos científicos y disputas personales en el fracaso del monopolio español de la quina durante el siglo XVIII*". En "Homenaje a César González Gómez. Las Quinas". Real Academia Nacional de Farmacia, 2008. Consultable en www.ranf.com.
37. C. Soula. "*Matière Médicale & Pharmacodynamie*". Ed. Norbert Maloine. Paris (1926).
38. R. Hazard. "*Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*". Ed. Masson. Paris, (1950).
39. A. Goodman y cols. "*Las bases farmacológicas de la terapéutica*". Ed. Interamericana. Sexta Edición. Buenos Aires (1982).
40. www.conociendoelvirreinato.wikispaces.com/organizaci%C3%B2n+economica+del+virvirrein. Consultado el 24 de Diciembre de 2011.
41. M.C. Francés Causapé. "*Consideraciones sobre creencias, farmacia y terapéutica*". Real Academia Nacional de Farmacia (2009), p. 29-31 y 39.
42. J. L. Capinera. "*Encyclopedia of Entomology*". Ed. Springer (2008), p.819.
43. S. Bianchetto. "*Use of chloramphenicol, quinine and balsam preparation in the tratment of acute and chronic bronchial diseases*". Gazz Med Ital (1957) 116: 316-20.
44. S.E. Dorman y cols. "*Fulminant babebiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood Exchange transfusion*". Transfusion (2000) 40: 375-380.
45. R. Wolf. "*Quinine sulfate inhibits invasión of some bacterial skin pathogens*". Int J Dermatol (2006) 45: 661-663.
46. F.A. Badria. "*Natural products for dental caries prevention*". J Med Food (2004) 7: 381-384.
47. R. Muñoz y cols. "*Quinine Specifically Inhibits the Proteolipid Subunit of the FOF1 H⁺-ATPase of Streptococcus pneumonia*". J Bacteriol (1996)178: 2455-2458.
48. A.J. Martín Galiano y cols. "*Mefloquine and New Related Compounds Targets the F0 Complex of the FOF1 H⁺-ATPase of Streptococcus pneumonia*". Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2002) 46: 1680-1687.
49. Folleto de la Unión Europea sobre resistencia bacteriana a los antibióticos. http://ec.europa.eu/research/leaflets/antibiotics/page_28_es.html. Consultado 7 de Enero de 2012.

50. H.A. del Portillo y cols. *A superfamily of variant genes encoded in the subtelomeric region of Plasmodium vivax*. Nature (2001) 410: 839-842.
51. J.M. Carlton y cols. "Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*". Nature (2008) 455:757-763.
52. P. Orjuela-Sánchez y cols. "Analysis of single-nucleotide polymorphisms in the *crt-o* and *mdr1* genes of *Plasmodium vivax* among chloroquine-resistant isolates from the Brazilian Amazon region". Antimicrob Agents Chemother (2009) 53:3561-3564.
53. J. Gayán y cols. "A method for detecting epistasis in genome-wide studies using case-control multi-locus association analysis". Genomics (2008) 9: 360-373.
54. J.G. Quigley y cols. "Identification of a Human Heme Exporter that is Essential for erythropoiesis". Cell (2004) 118: 757-766.
55. Marcelo F. Núñez. "Aspectos económicos y comerciales de las expediciones científicas: el proyecto del Nuevo Reino de Granada". Ed. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid (2009).
56. Antonio A. Castro i Vicente E. Carrillo "El siglo XVIII. Los salarios". Historia de la Villa de Luque. Consultat a <http://www.enluque.es/paginas/descargas.htm> (28.8.13)
57. Boletín de la Sociedad Aragonesa de Ciencias Naturales, Volum 5. Pàgs. 40-50
58. Alfred Gilman i Louis Goodman. "Las bases farmacológicas de la terapèutica". Cap XI: *Quimioterapi de las enfermedades parasitarias*. Ed. Panamericana. Buenos Aires (1981)
59. José F. Díaz i col. "Las dosis de corteza de quina y de quinina en la lucha antipalúdica desde el siglo XVIII"
60. Varis. "Malaria". Llibre catàleg de l'Exposició del mateix nom. Ed. Biblioteca Nacional de España. Madrid (2009).
61. http://es.wikipedia.org/wiki/Esperanza_de_vida. Consultat el 30.5.13
62. <http://www.malariasite.com/malaria/MalarialParasite.htm>. Consultat el 30.5.13
63. WHO/OMS. "World Malaria Report 2012". *Impact of Malaria Control*, 7. 2012
64. WHO /OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>. Consultat el 30.5.13
65. Carlos A. Guerra Loaiza. "Mapping the contemporary global distribution limits of malaria using empirical data and expert opinion". Linacre College, University of Oxford. Tesis doctoral. 2007.
66. D.R. Roberts; L.L. Laughlin; P. Hsueh i L.J. Legters. "DDT, Global Strategies, and a Malaria Control Crisis in South America". Emerging Infectious Diseases, 3. Atlanta (1997).

67. WHO/OMS. "Insecticide treated mosquito nets: a WHO position statement". Ginebra. 2004.
68. M.C.Henry; S.B.Assi;C.Rogier; J.Dossou-Yovo, F.Chandre, P.Guillet i P.Carnevale. "*Protective efficacy of lambda-cyhalothrin treated nets in anopheles gambiae pyrethroid resistance areas of Côte d'Ivoire*". American Journal of Tropical Medicine and Higiene, 73. Standford. 2005
69. J.A. Capdevila i R. Icartb. "*Profilaxis de la malaria en el viajero*". Revista Clínica Española. 2007.
70. <http://www.infecto.edu.uy/prevencion/viajeros/malaria.html>. Consultat el 1.6.13
71. http://inmunologia.leti.com/es/vacunas_227. Consultat el 1.6.13
72. M. E. Patarroyo i cols. "A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria". Nature (1988) 332: 158-161
73. G. Patarroyo i cols. "*Study of the safety and immunogenicity of the synthetic malaria SPf66 vaccine in children aged 1-14 years*". Vaccine (1992) 10: 175-178.
74. M.V. Valero y cols. "*Evaluation of SPf66 malaria vaccine during a 22-month follow-up field trial in the Pacific coast of Colombia*". Vaccine (1996) 14:1466-70.
75. U. D'Alessandro. "*Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants*". Lancet (1995) 346: 462-4677.
76. P. Millet y cols. "*Immunogenicity of the Plasmodium falciparum asexual blood-stage synthetic peptide vaccine SPf66*". Am J Trop Med Hyg. (1993) 48: 424-31.
77. M. Ferreira. "*Malaria vaccine trials: the missing qualitative data*". Immunol Cell Biol. (1996) 74: 301-305.
78. <http://www.cresib.cat/es/page.asp?id=80>. Consultat el 2.6.13
79. <http://www.gatesfoundation.org/What-We-Do/Global-Health/Malaria>. Consultat el 2.6.13
80. http://elpais.com/diario/2004/12/26/domingo/1104036765_850215.html. Consultat el 2.6.13
81. P.L. Alonso y cols. "*Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial*". Lancet (2004); 364: 1411-20.
82. The RTS,S Trial Group. "*First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children*". New England J Med (2011); 365: 1863-1875.
83. <http://www.malariaconsortium.org/page.php?id=112>. Consultat el 2.6.13

84. T.K. Mutabingwa. "*Artemisinin-based combination therapies (ACTs): Best hope for malaria treatment but inaccessible to the needy*". Acta Tropica, volum 95. 2005.
85. WHO/OMS. "WHO briefing on Malaria Treatment Guidelines and artemisinin monotherapies". Ginebra 2006.
86. http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_life_expectancy. Consultat el 2.6.13
87. AECC: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/leucemiamieloidecronica/Paginas/LeucemiaMieloidCronica.aspx>. Consultat el 12.6.13
88. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/leucemiamielogena/Patient/page1>. Consultat el 13.6.13
89. <http://www.cancer.org/cancer/leukemiachronicmyeloidcml/detailedguide/index>. Consultat el 12.6.13
90. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000570.htm>. Consultat el 12.6.13
91. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/HealthProfessional/page1>. Consultat el 13.6.13
92. Neil P. Shah i col. "*Chronic Myeloid Leukemia*". Ed.LLS 2012
93. <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/leucemiamieloidecronica/Paginas/Quimioterapia.aspx>. Consultat el 13.6.13
94. A Gordo i col. "*Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia*". British Journal of Cancer, 89. Regne Unit (2003)
95. Xuelin Huang i col. "*Estimations of the Increasing Prevalence and Plateau Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy*". National Institutes of Health. Texas, 2012.
96. Michael O'Dwyer. "*First-line treatment of chronic myeloid leukaemia*". Ed.:Sage. EEUU, 2010.
97. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyle.html>. Consultat el 28.8.13
98. Carlo Gambacorti-Passerini. "*CML Patients Taking Imatinib Have Similar Mortality Rates to People in General Population*". JNCI. Oxford, 2011.
99. [http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/Ciudadanos/Tu%20Salud/Problemas%20de%20Salud/Medicamentos%20\(Informaci%C3%B3n%20y%20evaluaci%C3%B3n%20de\)/fichas/7035.pdf](http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/Ciudadanos/Tu%20Salud/Problemas%20de%20Salud/Medicamentos%20(Informaci%C3%B3n%20y%20evaluaci%C3%B3n%20de)/fichas/7035.pdf). Consultat el 28.8.13
100. Jaume Prats. "*120 expertos mundiales alertan del precio de las terapias contra el cáncer*". El País. 26/4/13
101. <http://www.vademecum.es/principios-activos-imatinib-l01xe01>. Consultat el 30.8.13

102. Ron Adner i col. "*GLIVEC – the "Magic Cancer Bullet" the world has been waiting for?"*". Innovation strategy and entrepreneurship, 2005.
103. http://www.enfermedadesraras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=222&Itemid=129. Consultat el 16.6.13
104. <http://www.lpldeficiency.com/patients/about-lpld/>. Consultat el 16.6.13
105. John D. Brunzell. "*Familial Lipoprotein Lipase Deficiency*". Genereviews (2011)
106. Katerine Anichiarico. "*Primera terapia génica aprobada para el tratamiento de pacientes*". Aliter: biotecnología y empresa. Madrid (2012)
107. <http://www.uniqure.com/products/glybera/>. Consultat el 13.6.13
108. <http://alt1040.com/2012/11/primer-medicamento-arreglar-genes-defectuosos>. Consultat el 12.11.12
109. Nuala Moran. "*Glybera Gains Official EMA Nod as First Gene Therapy*" Bioworld

7.2. **Bibliografía general consultada**

- A. G. Pompa. "Medicamentos Indígenas". Ed. América. Panamá (1981).
- B. M. Rojas. "América Imaginaria". Ed. Lumen. Barcelona (1992).
- C. E. O'Gorman. "La Invención de América". Ed. Fondo de Cultura Económica. Mexico (1993).
- D. G. Guadalupi. "Guía de Viaje al Nuevo Mundo". Ed. El País-Aguilar. Madrid (1991).
- E. R. Domínguez. "Historias Extremas de América". Ed. Plaza & Janés. Barcelona (1986).
- F. J.B. de Andrada e Silva, Sebastião Francisco de Mendes Trigozo, João Croft, Bernardino Antonio Gomes, "*Experiencias chymicas sobre a Quina do Rio de Janeiro comparada com outras*", Memorias de Mathematica e Physica da Academia Real das Sciencias de Lisboa, 3 (1812), 96 – 118, Parte 1.
- G. B.A. Gomes, "*Ensaio sobre o Cinchonino, e sobre a sua influencia na virtude da quina, e d'outras cascas*", Memorias de Mathematica e Physica da Academia Real das Sciencias de Lisboa, 3 (1812), 96 – 118, Parte 1.
- H. The malERA Consultative Group on Vaccines. "A Research Agenda for Malaria Eradication: Vaccines". PLoS Medicine (2011) 8: e1000398.
- I. The malERA Consultative Group on Vector Control. "A Research Agenda for Malaria Eradication: Vector Control". PLoS Medicine (2011) 8: e1000401.
- J. D. Isaacson y cols. "Anti-malarials in Dermatology".
- K. P.S. Conolly y cols. Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs vitamin E". Arch Intern Med (1992) 152: 1877-1880.
- L. G. Sievernich. "America de Bry". Ed. Siruela. Madrid (1992).
- M. J. Avilés. "Atlas Histórico Universal". Ed. El País Aguilar. Madrid (1995).
- N. G. España. "José Celestino Mutis. El sabio de la Vacuna". Ed. Panamericana. Bogotá (1998).
- O. B. Ribas. "*José Celestino Mutis, amistad y colaboración con Carlos Linneo*". Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2009.
- P. B. Ribas. "*José Celestino Mutis, amistad y colaboración con A.V. Humboldt*". Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2009.
- Q. D.M. Uribe. "*Aportes de José Celestino Mutis a la Educación en los Estudios Superiores de Nueva Granada*". Ed. Universidad de Antioquia. Medellín, 2008.
- R. F. Vila. "*Nueva Granada. Primeros años. La enseñanza*". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).

- S. F. Vila. "*La Casa de la Botánica*". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).
- T. M.A. Puig-Samper. "*La dimensión internacional de José Celestino Mutis*". En "1732-1808. El viaje de Mutis, un botánico entre dos mundos". Ed. Diputación de Cádiz. Cádiz (2008).
- U. W. Robertson. "*The History of America*" vol. III. Londres (1780).
- V. J.Fernández Pérez y col. "*Las Quinas de caldas*". Actas del VIII Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas, vol. 2 Logroño (2004).
- W. D. Juan José Villaluengo. Carta nº 21 a D. Antonio Porlier (18 de octubre de 1782). Archivo General de Indias. Sevilla. Signatura: QUITO, 246,N 45.
- X. Varios. "*Diccionario del Estudiante de la Real Academia Española*". Editorial Santillana. Barcelona (2008).
- Y. www.wikipedia.org. Varias entradas sobre propiedades medicinales y consultas.
- Z. Francisco Antonio Zea. "*Anales de la Historia Natural*" vol. 2. Imprenta Real. Madrid, 1800. Consultable en biblioteca digital del Real Jardín Botánico.
- AA. www.hyperdictionary.com/dictionary/polycresc. Consultado el 11 de Enero de 2012.
- BB. www.spq.pt/docs/Biografias/BAGomesport.pdf. Consultado el 23 de Diciembre de 2011.
- CC. www.fiocruz.br/chagas_esp/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=41. Consultado el 23 de Diciembre de 2011.
- DD. D. Armus. "*Disease in the History of Modern Latin America: From Malaria to AIDS*". Duke University Press (2003) p.25-50. Disponible en <http://books.google.es/books>. Consultado el 23 de Diciembre de 2011.
- EE. L. Palacios. "*Algunos aspectos relacionados con José Celestino Mutis y la Medicina*". Rev Cienc Salud Bogotá (2008) 6: 99-106.
- FF. M. E. Patarroyo y cols. "*A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of Plasmodium falciparum malaria*". Nature (1988) 332: 158-161.
- GG. G. Patarroyo y cols. "*Study of the safety and immunogenicity of the synthetic malaria SPf66 vaccine in children aged 1-14 years*". Vaccine (1992) 10: 175-178.
- HH. M.V. Valero y cols. "*Evaluation of SPf66 malaria vaccine during a 22-month follow-up field trial in the Pacific coast of Colombia*". Vaccine (1996) 14:1466-70.
- II. U. D'Alessandro. "*Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants*". Lancet (1995) 346: 462-4677.

- JJ. P. Millet y cols. "*Immunogenicity of the Plasmodium falciparum asexual blood-stage synthetic peptide vaccine SPf66*". Am J Trop Med Hyg (1993) 48: 424-31.
- KK. M. Ferreira. "*Malaria vaccine trials: the missing qualitative data*". Immunol Cell Biol. (1996) 74: 301-305.
- LL. P.L. Alonso y cols. "*Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial*". Lancet (2004); 364: 1411-20.
- MM. The RTS,S Trial Group. "*First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children*". New England J Med (2011); 365: 1863-1875.
- NN. Bruce E. Hillner i Thomas J. Smith. "*Efficacy Does Not Necessarily Translate to Cost Effectiveness: A Case Study in the Challenges Associated With 21st-Century Cancer Drug Pricing*". Journal of Clinical Oncology, 27. Richmond (2009).
- OO. George Dranitsaris i col. "*Using Pharmacoeconomic Modelling to Determine Value-Based Pricing for New Pharmaceuticals in Malaysia*".

Treball de Recerca

Annexos



Rendibilitat social de la inversió en recerca

*Anàlisi farmacoeconòmic de la recerca
en malalties del primer i del tercer món*



Anys de vida naturals x índex d'utilitat = AVAQ

$$\frac{\text{Cost tractament (€)}}{\text{AVAQs guanyats}} = \frac{93.000}{3} = 31.000 \text{ €}$$

$$\frac{60 \text{ €/AVAQ}}{30.000 \text{ €/AVAQ}} \quad \text{????} \quad \frac{\text{Inversió (€)}}{\text{AVAQs guanyats}} = \frac{6 \text{ M}}{600.000} = 10 \text{ €}$$



Paula Fernández Torres

2n BATX F

Setembre 2013

Tutora: Núria Villalonga



La rendibilitat social de la inversió en recerca

Annex 1

Pla General de Treball

Fases i Cronograma

Planificació d'Activitats

Obtenció de materials especials

ÍNDEX

1.1. Pla General de Treball: Fases.....	2
1.2. Cronograma de Tasques.....	3
1.3. Tasques de recerca d'informació bàsica.....	5
1.4. Esquema resum. Retorn econòmic de les expedicions científiques.....	7
1.5. Obtenció de materials especials.....	8
1.6. Confecció d'un índex definitiu del treball i dels annexos.....	10

Pla General de Treball



Pla General de Treball

Cronograma de tasques

- El cronograma de tasques s'ha estructurat per setmanes naturals entre desembre del 2012 i novembre del 2013

L'evolució en investigació científica (I)		DES-2012				GEN-2013				FEB-2013				MARÇ-2013				ABR-2013				MAIG-2013			
		Tasques																							
		S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4
1	Estructura de les idees suport del discurs																								
2	Recerca d'informació Bàsica																								
3	Confeció de l'index pre-definitiu																								
4	Obtenció de materials especials																								
5	Desenvolupament Part Experimental Química																								
6	Desenvolupament Part Experimental Biològica																								
7	Redacció del Text (Introducció)																								
8	Redacció del Text (Healthconomics + 4 exemples)																								
9	Redacció del Text (Materials especials)																								
10	Redacció del text (Part experimental)																								
10	Redacció del text (Conclusions)																								
11	Disseny, impressió, enquadernació																								
12	Entrega																								
13	Elaboració Presentació Gràfica																								
14	Entrevistes de seguiment																								

Pla General de Treball

Cronograma de tasques

- El cronograma de tasques s'ha estructurat per setmanes naturals entre el desembre del 2012 i novembre del 2013

L'evolució en investigació científica (II)		JUNY-2013				JUL-2013				AGO-2013				SEP-2013				OCT-2013				NOV-2013			
		Tasques																							
		S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4
1	Estructura de les idees suport del discurs																								
2	Recerca d'Informació Bàsica																								
3	Confecció de l'index pre-definitiu																								
4	Obtenció de materials especials																								
5	Desenvolupament Part Experimental Química																								
6	Desenvolupament Part Experimental Biològica																								
7	Redacció del Text (Introducció)																								
8	Redacció del Text (Healthconomics+4 exemples)																								
9	Redacció del Text (Materials especials)																								
10	Redacció del text (Part experimental)																								
10	Redacció del text (Conclusions)																								
11	Disseny, impressió, enquadernació																								
12	Entrega																								
13	Elaboració Presentació Gràfica																								
14	Entrevistes de seguiment																								

Pla General de Treball

FASE 1

Tasques de Recerca d'Informació Bàsica (1)

Lectures Generals sobre J.C. Mutis

→ Recerca material on-line

→ Recerca biblioteques

Reial Jardí Botànic, Biblioteca

Arxiu General d'Índies

Lectures Context Històric

→ Política

Espanya i Europa

Els Virreynats

Altres Imp. Colonials

→ Ciència

Els seus mestres

Les expedicions científiques del s. XVIII

Linné, Humboldt...

Lectures sobre la Quina

→ Usos precolombins

→ L'Estant de la Quina

→ JCM - la Quina - la malària

→ Expansió de la Quina

→ Derivats de la Quina

Pla General de Treball

Tasques de Recerca d'Informació Bàsica (2)

F A S E 1

Lectures sobre Malària

→ Patologia. Agent

→ Tractament. Anàlisi

Fàrmacs

Vacunes

Lectures sobre LMC

→ Patologia. Origen

→ Tractament

Tradicional

Imatinib mesilat.

Lectures sobre DLPL

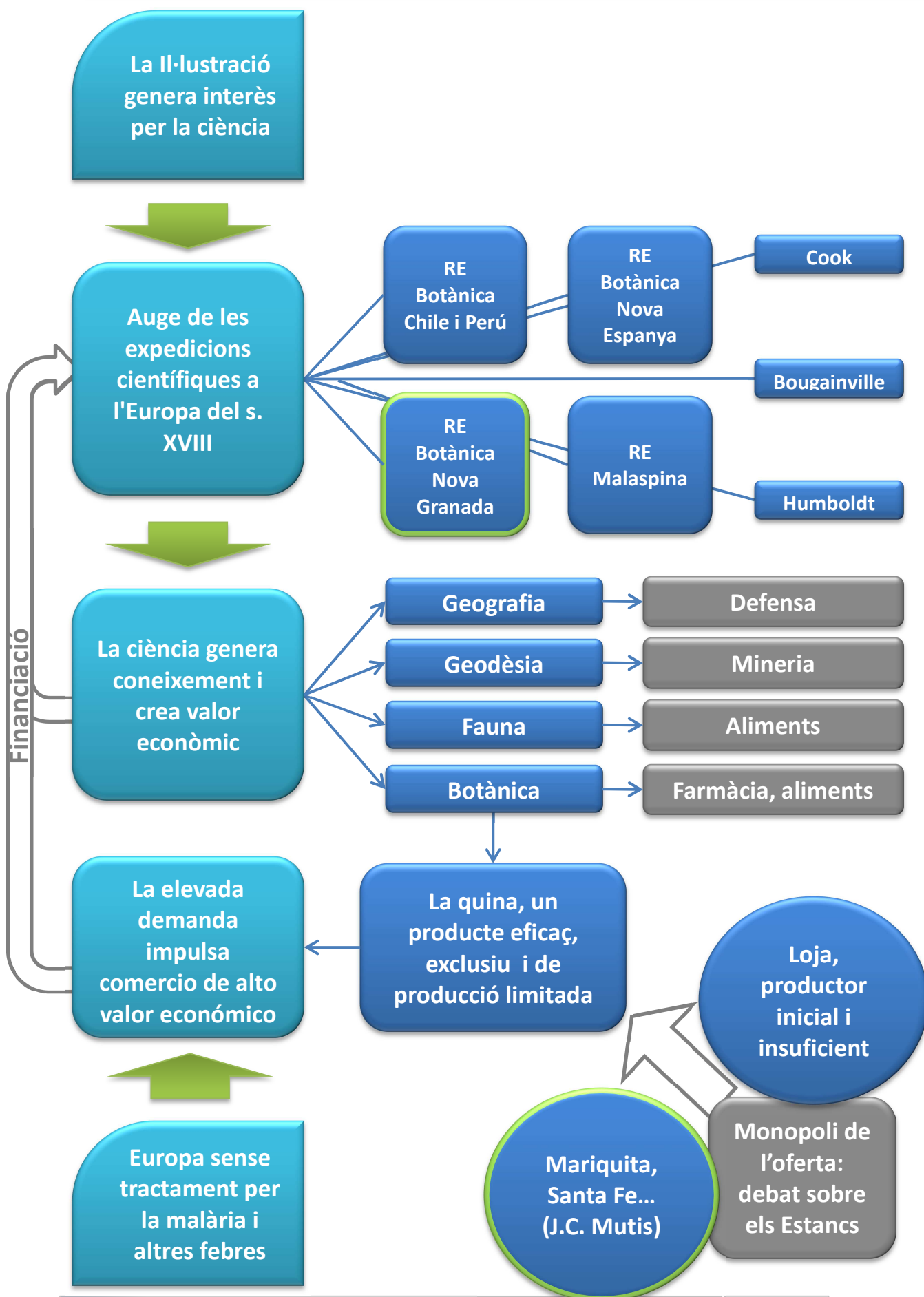
→ Patologia. Herència

→ Tractament

Dieta

Teràpia gènica. Anàlisi

Retorn econòmic de les expedicions científiques (Esquema resum)



Pla General de Treball

FASE 3

Obtenció de materials especials

Visita al Reial Jardí Botànic de Madrid

Documents...

Visita a l'Arxiu d'Índies. Sevilla

Documents...

Visita a Biblioteques

Documents...

Entrevista a la Dra. Adela G. de la Campa (CSIC, Madrid)

Entrevista al Dr. Pedro Alonso (P. Príncipe de Asturias)

Entrevista al Dr. Enrique Vázquez Tatay (Neocodex)

Entrevista al Dr. Hernando del Portillo (CRESIB, BCN)

Pla General de Treball

F
A
S
E
3

Obtenció de materials especials

Experiment de química

Dades

Experiment de microbiologia

Dades

Confecció de l'índex definitiu (1)

1. Introducció

2. Recerca i societat

2.1. Què és la recerca?

2.2. La recerca, un camí al progrés?

2.3. El progrés és bo per a la societat?

2.4. És la societat, doncs, qui ha de finançar-la?

3. Rendibilitat en recerca. Conceptes generals

3.1. Economia de la salut

3.1.1. Farmacoeconomia

3.1.2. Conseqüències per a la salut i càlculs derivats

3.1.3. Qüestions de l'avaluació econòmica

3.1.4. Avaluació econòmica

4. Rendibilitat en recerca. Estudis quantificadors

4.1. La inversió en una Expedició Científica al s.XVIII i el seu retorn econòmic

4.1.1. Context històric. La il·lustració i les expedicions científiques

4.1.2. Expedició Botànica de J.C. Mutis

4.1.3. Transcendència històrica de la quina

4.1.4. El con de llum de Mutis. Repercussions a llarg termini de la inversió en un Expedició Científica

4.1.5. Anàlisi farmacoeconòmic de la REB de J.C. Mutis

4.1.6. Breu conclusió de l'anàlisi farmacoeconòmic

4.2. Una malaltia del tercer món: la malària

4.2.1. Què és

4.2.2. Transmissió

4.2.3. Com afecta?

4.2.4. Àrea geogràfica

4.2.5. Dades de mortalitat

4.2.6. Breu història de les campanyes d'eradicació

4.2.7. Com es pot combatre

4.2.8. Anàlisi farmacoeconòmic

4.2.9. Breu conclusió de l'anàlisi farmacoeconòmic

4.3. El càncer, una malaltia del primer món: la Leucèmia Mieloide Crònica (LMC)

Confecció de l'índex definitiu (2)

4.3.1. Què és

4.3.2. Com afecta

4.3.3. Prevalença i mortalitat

4.3.4. Com es pot tractar

4.3.5. L'Imatinib (Glivec)

4.3.6. Anàlisi farmacoeconòmic

4.3.7. Breu conclusió de l'anàlisi farmacoeconòmic

4.4. Una malaltia minoritària: la Deficiència de la Lipoproteïna Lipasa (DLPL)

4.4.1. Què és

4.4.2. Herència

4.4.3. Com afecta

4.4.4. Prevalença i mortalitat

4.4.5. Com es pot tractar

4.4.6. Anàlisi farmacoeconòmic

4.4.7. Breu conclusió de l'anàlisi farmacoeconòmic

4.5. Breu conclusió dels estudis quantificadors

5. Treball experimental

5.1. Treball de química. Extracció química de la quinina

5.1.1. Justificació

5.1.2. Antecedents històrics. Bernardino Gomes.

5.1.3. Disseny experimental

5.1.4. Material de laboratori utilitzat

5.1.5. Desenvolupament de l'experiment i resultats obtinguts

5.2. Treball de microbiologia. Càlcul de la QMI de la quinina amb

Streptococcus pneumoniae

5.2.1. Justificació

5.2.2. Antecedents. Adela González de la Campa.

5.2.3. Disseny experimental

5.2.4. Material de laboratori utilitzat

5.2.5. Desenvolupament de l'experiment i resultats obtinguts

5.3. Conclusions de la part experimental

6. Conclusions

7. Bibliografia

7.1. Bibliografia consultada

7.2. Bibliografia citada

Pla General de Treball

FASE 4

Confecció de l'índex definitiu (3)

1. Annex 1. Pla de treball.

- 1.1. Pla general del treball. Fases.
- 1.2. Cronograma de tasques
- 1.3. Tasques de recerca d'informació bàsica
- 1.4. Esquema resum. Retorn econòmic de les expedicions científiques
- 1.5. Obtenció de materials especials
- 1.6. Confecció d'un índex definitiu del treball i dels annexos

2. Annex 2. Materials addicionals. Entrevistes

- 2.1. Entrevista al Dr. Enrique Vázquez-Tatay, fundador i Director General de la companyia biotecnològica NeoCodex
- 2.2. Entrevista al Professor Dr. Hernando del Portillo, Director de l'Àrea d'Interacció hoste-patogen del Programa de Malària del CRESIB
- 2.3. Entrevista a la Dra. Adela García de la Campa, Directora de la Unitat de Genètica Bacteriana del Centre Nacional de Microbiologia
- 2.4. Qüestionari per al Dr. Pedro Alonso, Director del CRESIB i receptor del Premi Príncep d'Astúries de la Cooperació Internacional com a director del projecte d'Investigació en Salut de Manhica (Moçambic)
- 2.5. Document QUITO, 246, Núm. 45 obtingut a l'Arxiu General d'Índies.
- 2.6. Mapa de la Reial Expedició Botànica de J.C. Mutis al Regne de Nueva Granada
- 2.7. Taula dels diferents tipus de fulles de les espècies de quina

3. Annex 3. Part experimental

- 3.1. Treball de camp de química. Procediment
- 3.2. Treball de camp de biologia. Procediment

4. Annex 4. Així es va fer

- 4.1. La visita al Reial Jardí Botànic de Madrid. Arxiu i Biblioteca
- 4.2. La visita al Reial Jardí Botànic de Madrid. L'Herbari
- 4.3. La visita semi-frustrada a la Biblioteca Nacional a Madrid
- 4.4. La visita a l'Arxiu General d'Índies a Sevilla
- 4.5. Entrevista amb el Dr. E. Vázquez, fundador de Neocodex, a l'Illa de la Cartuja
- 4.6. Em regalen un medicament de salicilat de quinina del segle XIX
- 4.7. Entrevista amb el Dr. Hernando del Portillo i visita al CRESIB a Barcelona
- 4.8. Consultant la primera Història d'Amèrica publicada (Londres, 1780)
- 4.9. Part experimental a l'Institut Químic de Sarrià
- 4.10. Galeria de fotos

Pla General de Treball

Fase 5

Redacció del Text



Fase 6

Acabat, presentació i entrega



La rendibilitat social de la inversió en recerca

Annex 2

Materials Addicionals

ÍNDIX

2.1. Entrevista al Dr. Enrique Vázquez-Tatay, fundador i Director General de la companyia biotecnològica NeoCodex.....	2
2.2. Entrevista al Professor Dr. Hernando del Portillo, Director de l'Àrea d'Interacció hoste-patogen del Programa de Malària del CRESIB.....	7
2.3. Entrevista a la Dra. Adela García de la Campa, Directora de la Unitat de Genètica Bacteriana del Centre Nacional de Microbiologia.....	12
2.4. Qüestionari pel Dr. Pedro Alonso, Director del CRESIB i receptor del Premi Príncep d'Astúries de la Cooperació Internacional com a director del projecte d'Investigació en Salut de Manhiça (Moçambic).....	16
2.5. Document QUITO, 246, Núm. 45 obtingut a l'Arxiu General d'Índies • Transcripció d'elaboració pròpia..... • Còpia del Document Original.....	17 21
2.6. Mapa de la Reial Expedició Botànica de José Celestino Mutis al Regne de Nueva Granada.....	25
2.7. Taula dels diferents tipus de fulles de les espècies de quina....	26

*Les fotografies que es mostren en aquest annex, si no s'indica el contrari, són de font pròpia.

2.1. Entrevista al Dr. Enrique Vázquez-Tatay, fundador i director general de la companyia biotecnològica NeoCodex.

El Dr. Vázquez em va rebre a la seva empresa (vegeu reportatge a l'Annex 4). Ell i el seu col·lega, el Dr. Agustí Ruiz, són els impulsors de l'ús de nous derivats de quinina en la malaltia d'Alzheimer.

L'arxiu sonor de l'entrevista es troba al CD que acompanya aquest treball. Aquesta és la transcripció. Es troba en castellà.

1. ¿Por qué el nombre de NeoCodex?

Nuestra compañía se crea en el 2001 como una escisión de Biomedal, lo que nos obligó a buscar un nuevo nombre. Este nombre tenía que reflejar por un lado, los objetivos de la empresa y por otro, queríamos huir de las denominaciones en inglés, que son muy comunes en nuestro sector. Como la empresa quería explotar las nuevas posibilidades que nos da el desciframiento del código genético y del genoma humano, como nuevo lenguaje de la ciencia, decidimos utilizar una nomenclatura latina y denominarla NeoCodex.

2. ¿Podría definir brevemente cuáles son los objetivos de su compañía?

La compañía pretende, a través del uso de bases de datos que contienen centenares de miles de secuencias de segmentos del ADN, generar conocimiento que nos permita diagnosticar, tratar e incluso pronosticar patologías graves. Para ello, no nos hemos concentrado, como otros, en buscar grandes recursos que nos permitan la secuenciación



Fig. 1. El Dr. Enrique Vázquez en un moment de l'entrevista.

masiva del material genético, sino que hemos desarrollado herramientas bioinformáticas y algoritmos de cálculo que nos permiten, de manera muy eficiente, extraer información comparativa de distintas cohortes poblacionales.

3. ¿Cuál cree usted que es el principal beneficio que la sociedad extrae de dedicar recursos a la investigación?

La inversión en investigación tiene como principal objeto la generación de conocimiento. La aplicación del conocimiento generado es capaz, mediante lo que

se denomina proceso de innovación, de crear nuevos productos que pueden ser medicamentos, ordenadores, motores, etc., y que mejoran la vida de los ciudadanos. La explotación en el mercado de esos nuevos productos genera recursos financieros que las sociedades deben volver a aplicar en la investigación cerrando un bucle que propicia el crecimiento económico de las sociedades. En el caso de España, los recursos que nuestra sociedad dedica a la investigación representan aproximadamente el 1.3% de nuestro producto interior bruto, una cifra muy inferior a la del resto de países de nuestro entorno, que dedican entre el 2 y el 3% de su PIB.

4. Para algunos expertos España empezó a dedicar recursos en ciencia durante el siglo XVIII, ¿cree usted que esto ha tenido continuidad a lo largo de la historia?

España va muy atrasada respecto a otros países. Aunque no soy un experto en historia, las Reales Expediciones supusieron un principio, quizás, en lo que podríamos llamar la inversión estatal en ciencia. Desafortunadamente, en los dos últimos siglos España ha dedicado pocos recursos, y de forma muy irregular en el tiempo. Como el éxito en investigación depende de la continuidad en el esfuerzo, eso condiciona que aunque en los últimos años se han incrementado los recursos, va a ser muy difícil recuperar el terreno perdido. Eso se puede constatar, por ejemplo, cuando se visitan hospitales, centros de investigación,... donde, por ejemplo, se ve como los aparatos científicos y las máquinas que se utilizan no son españolas.

5. Como usted sabe, la quina es un producto de origen americano y que España dio a conocer al mundo, ¿cuál cree que ha sido la relevancia del papel de la quina como medicamento en los últimos siglos?

La quina fue un descubrimiento fundamental por dos motivos. El primero es claro: ha sido durante siglos el único tratamiento para la malaria y otras enfermedades. Un ejemplo, a los enfermos de sífilis para curarlos se les infectaba con la malaria, y ésta mataba al bacilo de la sífilis, más tarde se les trataba con quinina para curarlos de la malaria. El segundo motivo fue el cambio que provocó en la mentalidad de la época, donde se creía que para curar los males tenía que salir alguna substancia del cuerpo que contenía el mal (los humores). La quina en cambio se debía ingerir, meterla en el cuerpo, sin que sacara ninguna substancia. Esto causó mucha controversia entre los científicos y médicos de la época, entre los partidarios de la medicina tradicional y los de la iatromedicina. La quina se utilizó también como

anti-febrífugo, anti-infeccioso y como cura para los calambres en las piernas. Más tarde se usó en los licores para darles amargor y en el agua tónica, tan extendida actualmente.

6. ¿Cree usted que el futuro del tratamiento de la malaria pasa por el descubrimiento de nuevas vacunas (profilaxis), por la investigación de nuevos tratamientos o por la erradicación de los mosquitos?

Creo que lo ideal sería la erradicación del mosquito portador de la malaria, como pasó en Europa, pero eso conllevaría un cambio en estilo de vida radical en los países afectados. Y, sobretodo en la higiene. Eso, ahora, es imposible teniendo en cuenta que los mayores afectados por el paludismo son los países africanos y no tienen recursos económicos suficientes. Yo me decantaría más por la investigación de nuevas vacunas que puedan prevenir la enfermedad como es el caso del científico Pedro Alonso que está investigando con buenos resultados esta última opción.

7. Como experto en investigación biológica, ¿Cree que se han explotado todas las posibilidades terapéuticas de la quina y sus derivados? ¿Usted o su empresa han estado interesados en seguir investigando los derivados de la quina?

No, creo claramente que falta mucho por descubrir sobre los derivados de la quina. En mi empresa en concreto llevamos años trabajando en un proyecto dirigido a buscar compuestos análogos de la quinina con propiedades terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas. En concreto hemos identificado dos nuevos compuestos que han demostrado en pruebas preclínicas un potencial muy interesante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En este momento hay dos compañías biotecnológicas: una australiana y la nuestra que estamos investigando activamente en este campo.

8. ¿Cómo se le ocurrió esta vía de investigación?

Nosotros, como he mencionado antes, tenemos acceso a dos tipos de datos. Los primeros proceden de estudios epidemiológicos muy extensos llevados a cabo en el Reino Unido, a partir de los cuales, se puede deducir que un grupo de pacientes muy numeroso que ha sido tratado durante muchos años de artritis reumatoide con quinina y derivados de quinina, presenta una incidencia de Alzheimer significativamente inferior a la población que no ha tomado esos productos. De ahí se puede inferir que la quinina reduce las posibilidades de padecer Alzheimer. En un

segundo plano de actuación, nos hemos dedicado a partir de estudios que combinan la genómica, la bioinformática y la biología de sistemas a investigar sobre que proteína del cuerpo humano puede estar actuando la quinina en su actividad anti-neurodegenerativa. Una vez hemos descubierto qué proteína es la responsable, hicimos experimentos para confirmar su participación. Finalmente nos hemos dedicado a buscar nuevos productos químicos análogos de la quinina que pudieran bloquear de forma más eficaz que la quinina esa proteína.

9. La humanidad lleva tomando agua tónica con un alto contenido en quinina desde hace siglo y medio. ¿Se puede deducir alguna conclusión sobre los efectos de la quinina?

Sí, es cierto que la quinina es un componente del agua tónica y de otras bebidas, pero imagino que las concentraciones de quinina en estos productos son muy bajas e insuficientes para producir efectos terapéuticos notorios.

10. He leído hace poco que los nutraceuticos son ingredientes presentes en los alimentos que consumimos que pueden desarrollar propiedades terapéuticas ¿Definiría el agua tónica como el primer nutraceutico de la historia?

¡Esta pregunta es buenísima! Actualmente, la línea nutrigenómica de nuestra compañía está desarrollando, junto con otros socios, un ingrediente alimenticio que contendrá quinina y otro producto que no puedo desvelar y que combinados pensamos que pueden tener propiedades preventivas frente a la enfermedad de Alzheimer. De modo que, en cierta manera como tú dices, la quinina puede ser considerada como uno de los primeros nutraceuticos de la historia.

11. Regresando al principal campo de actuación de su empresa ¿Cuáles son los beneficios que nos puede reportar la secuenciación del genoma?

La secuenciación del genoma como tal, no reporta ningún beneficio, es simplemente el aprendizaje de un nuevo lenguaje. Como todo nuevo lenguaje hay que aprender a utilizarlo para poder sacarle partido y nosotros estamos desarrollando nuevas técnicas para poder sacarle fruto a este lenguaje. Por ejemplo: ya somos capaces de diagnosticar y pronosticar enfermedades, predecir la respuesta de un paciente a un tratamiento farmacológico, y estamos avanzando en el establecimiento de las necesidades nutricionales óptimas de una persona.

12. ¿Cuáles son las mayores dificultades para conseguir esos beneficios?

La mayor dificultad consiste, claramente, en el análisis y la interpretación, por parte del investigador, de los millones y millones de datos dados por los sistemas secuenciadores.

13. En esta década, se ha secuenciado el genoma del plasmodio, ¿en qué nos puede ayudar este avance para la lucha contra la malaria?

Nos puede ayudar en todo. Nos puede ayudar en diseñar vacunas más eficaces, a la hora de descubrir nuevos medicamentos más seguros, etc. Es un paso de gigante en la lucha contra la malaria. El idioma o lenguaje nos sigue siendo igual de extraño que el del genoma humano, pero a medida que vayamos avanzando en la interpretación de este lenguaje, servirá para ambos casos, aunque el avance será lento. Como cuando se aprende chino, es un proceso lento, pero con cada nuevo paso, ganamos en la comprensión de una parte de la realidad.

Muchas gracias.

2.2. Entrevista al Professor Dr. Hernando del Portillo, Director de l'Àrea d'Interacció hoste-patogen del Programa de Malària del CRESIB de Barcelona.

El Professor Portillo em va rebre al seu despatx al CRESIB de Barcelona (vegeu reportatge a l'Annex 4). L'arxiu sonor de l'entrevista es troba al CD que acompanya aquest treball. Aquesta és la transcripció. Es troba en castellà.

En primer lugar muchísimas gracias por aceptar la entrevista.

Un placer, ojalá pueda contribuir a algo.

1. Seguro que sí. Para empezar, ¿cuál cree Ud. que es la dimensión actual del problema de la malaria en Centro y Sudamérica?

Bueno, si agarramos como eje central Brasil, que es el país que más malaria tiene, yo diría que estamos cerca de seiscientos mil casos clínicos por año y pienso que este número no es real, yo creo que hay más, muchos más casos, porque hay una gran cantidad de pacientes asintomáticos. Después de Brasil tienes países como Colombia que le siguen en número y yo diría que estamos fácilmente hablando de una dimensión de un millón de casos diagnosticados propiamente y muchísimos más también que no se han diagnosticado, o sea fácilmente entre uno y dos millones de casos clínicos por año.



Fig. 2. Un moment de l'entrevista amb el Dr. del Portillo al seu despatx del CRESIB de Barcelona.

2. ¿Cuál es el grado de la implicación de los gobiernos o las organizaciones supranacionales en la lucha contra la malaria?

Esa ya es una pregunta más compleja. Yo creo que todos los países latinoamericanos tienen organizaciones de financiación y que en mayor o menor porcentaje colaboran en enfermedades relacionadas con la malaria, etc ya sea aspectos socioeconómicos, aspectos de salud y lo que pasa es que cada país tiene diferentes porcentajes de inversión para esto. Brasil, por ejemplo, que es el país del

que más puedo hablar porque viví allí quince años y Colombia porque soy nativo, son países que tienen un buen porcentaje de financiamiento para malaria. Brasil tiene varias instituciones de financiamiento en el Amazonas, en Gobierno Federal, en Gobierno Estadual y realmente yo acabo de volver de allí y existe muy buen dinero en este momento para la investigación de malaria, Colombia también tiene conciencia, por ejemplo, y sé que tiene presupuesto. Es decir, para responderte la pregunta, creo que cada país latinoamericano tiene una serie de financiación y que algún porcentaje, en mayor o menor grado, se dedica a la lucha contra la malaria.

3. He leído que está aumentando la resistencia del *Plasmodium vivax* a la cloroquina, ¿Cuáles van a ser las consecuencias en la población?, ¿cómo se puede combatir esto? y ¿por qué se han dedicado menos recursos al *Plasmodium vivax* que al *Plasmodium falciparum*?

Son muchas preguntas. La primera, sí es real que está aumentando la resistencia del parásito a la cloroquina, que es un tratamiento de primera línea prácticamente en todo el mundo, excepto en Papúa donde ya la resistencia a cloroquina es tan alta que han de suspenderla y están con tratamiento alternativo. Entonces es un hecho real que la resistencia está apareciendo, que está aumentando y está ocasionando un problema muy serio porque la cloroquina sigue siendo una de las drogas con menos efectos colaterales, más económicas y más eficientes en la lucha contra la malaria. Entonces, como lo que pasó con falciparum, vamos a tener que empezar a hacer tratamientos alternativos, con drogas alternativas y eso implica un gasto mayor porque las drogas son caras. No sabemos el porqué de las bases moleculares de porqué está apareciendo la resistencia y es interesante que la resistencia a cloroquina ha empezado a parecer al mismo tiempo que han empezado a aparecer casos muy graves ocasionados por *Plasmodium vivax*. Y eso va a responderte a tu última pregunta, yo creo que una de las razones por las cuales no se ha invertido tanto en combatir esta especie de malaria es porque se cree erróneamente que es una malaria benigna. Por benigna se dice que no es una malaria letal, pero si tu presenciabas un caso de un ataque malárico con *Plasmodium vivax* verías que es tan o más fuerte que con un ataque malárico por *Plasmodium falciparum*, lo que pasa es que al no haber tanta mortalidad asociada se le da mucha más importancia a la malaria de la cepa subsahariana, o sea por *Plasmodium falciparum*. Yo creo que ahora la cosa está cambiando mucho y se le está dando mucha importancia o ha revertido la importancia al *Plasmodium vivax* porque hace unos años Bill y Melinda Gates, la Organización Mundial de la Salud y otras instituciones de financiamiento han apoyado la campaña de erradicación de la

malaria y cuando vos hablas de erradicar la malaria no se puede hacer si no se habla de erradicar también del *Plasmodium vivax* y por tanto ha habido un renacimiento del interés hacia la malaria y yo creo que realmente las cosas van a revertir. En cuanto a nuevas drogas, seguramente empezarán a aparecer nuevas drogas, están los tratamientos combinados, pero en el caso del *Plasmodium vivax* va a ser difícil porque además de la resistencia a la cloroquina, tienes que acordarte de que este parásito tiene una cosa muy especial, que no la tienen los otros parásitos, y es que entra al hígado y se queda de una forma latente que se llama hipnozoito. Esto va a ocasionar problemas graves porque la única droga que se tiene contra este estadio en el hepatocito es una droga que tiene efectos colaterales, que hay pacientes que tienen deficiencias del enzima. Tu pregunta es muy buena porque no es sólo la resistencia a cloroquina es, en general, nuevos fármacos contra el *Plasmodium vivax*, pero te repito soy un poco optimista en el sentido de que con la campaña de erradicación se ha renovado el interés científico por esta especie.

4. Ud. ha formado parte destacada del equipo de científicos que secuenciaron el genoma del *Plasmodium vivax* en 2008, y está claro que se trata de un trabajo muy difícil, enorme y muy importante. ¿Qué conclusiones destacaría en este trabajo?, ¿cuáles son las diferencias que más le sorprendieron con respecto al *Plasmodium falciparum*? y ¿cuáles son los resultados derivados de la disponibilidad del genoma del *Plasmodium vivax* en la lucha contra la malaria?

Bueno mira, la secuencia completa del genoma de este parásito ha sido un hito porque es un parásito que no se puede cultivar *in vitro*, entonces a diferencia del *Plasmodium falciparum* que se podían hacer crecer gran cantidad de parásitos para obtener material del DNA y hacer la biblioteca de secuenciar, en el caso del *Plasmodium vivax* fue una lucha grande. Otros investigadores fueron capaces de infectar monos y obtener suficiente cantidad de parásito para obtener el DNA del cual se construye la biblioteca, después se repartieron diferentes pedazos de genoma a diferentes grupos y estuvimos trabajando en él. Entonces es un hito porque primero técnicamente fue muy difícil y segundo porque yo creo que muestra que la cosa más bonita que tiene la ciencia en estos momentos es su carácter “colaboratorio”, la ciencia en estos momentos es interdisciplinar. Nos reunimos grupos con diferentes capacidades y contribuimos cada uno de nosotros a los resultados. Lo que más me sorprendió no fueron tanto las diferencias sino lo mucho que se parecía el *Plasmodium falciparum* y el *Plasmodium vivax*. Claro, con una biología tan diferente nosotros esperábamos encontrar muchas diferencias y lo

verdaderamente sorprendente fue lo parecido que tienen el genoma los dos. Obviamente hay un porcentaje amplio de ventana de diferencia, sobre todo en genes que están o que creemos que están relacionados altamente a virulencia en el caso de las dos especies. Pero es interesante cuánto se parecen y la diferencia en cuanto a la patología, uno es muy letal y el otro no lo es. Esta es una de las cosas más sorprendentes de lo que encontramos en el genoma.

Como en todo proyecto genoma se abren las puertas para hacer el nuevo tipo de ciencia que ya no busca gen por gen la respuesta, sino que es capaz de mirar el genoma entero. El genoma te lleva al transcriptoma que son los ARN, el transcriptoma te lleva al proteoma que son las proteínas, el proteoma te lleva el metaboloma que son los metabolitos y ahora tú puedes preguntarte no sólo a nivel de un gen sino a nivel global. Entonces, la resistencia a cloroquina, obviamente hay mucho interés en hacer el secuenciamiento masivo del genoma de parásitos de *Plasmodium vivax* resistentse a cloroquina para poder buscar genes que estén asociados con la resistencia a cloroquina y empezar a buscar alternativas o para revertir el efecto de que la cloroquina se siga usando junto a nuevas drogas. Entonces el genoma siempre abre la posibilidad a poder buscar en todos los genes del organismo preguntas y respuestas las que quieras, tener una visión global y no detallada. Más tarde, tendrás que volver a concentrarte en genes específicos pero lo bonito en este momento científico es que puedes hacer la pregunta a todos los genes. Y después, cuando has identificado aquéllos que realmente te interesan, trabajas con ellos.

5. ¿Cómo detectó los genes virulentos?

Esa historia fue anterior al genoma. Yo creo que fue un trabajo que ha sido la mayor contribución de mi grupo a la biología del *Plasmodium vivax*. Hace muchos años que nosotros decidimos que si queríamos avanzar en estudiar este parásito necesitábamos crear una fuente constante del material genómico del organismo. Con una estudiante de doctorado en Brasil que decidió aceptar un proyecto muy ambicioso, que fue hacer una biblioteca del genoma entero de este organismo en unos vectores, que no te voy a entrar en detalles técnicos, que permiten clonar prácticamente los cromosomas enteros del parásito. Cuando hicimos esa biblioteca nos dimos cuenta que algunos de esos clones representaban las extremidades de los cromosomas del parásito y en *Plasmodium falciparum* se habían identificado genes relacionados con virulencia en las extremidades cromosómicas y por lo tanto dijimos si nosotros tenemos las extremidades cromosómicas del *Plasmodium vivax* deberíamos secuenciar y encontrar si hay o no genes relacionados con

virulencia/indulencia, entonces en colaboración con grupos en Alemania y el Reino Unido, hicimos un proyecto de la primera secuencia en una extremidad cromosómica de un cromosoma del parásito. Encontramos realmente que existía una familia muy variante y que codificaba genes que tenían que estar implicados en virulencia y, a través de estos años, hemos venido trabajando y hemos demostrado que sí están implicados.

6. ¿Cómo priorizaría, atendiendo a las peculiaridades de Latinoamérica, las tres estrategias contra la malaria: vacuna, tratamiento y erradicación del mosquito?

¿Para *Plasmodium vivax*? Es una pregunta difícil. Erradicar el mosquito en Latinoamérica va a ser difícil. Si tú viajas en canoa por el Amazonas...es prácticamente imposible pensar en erradicar el mosquito, excepto que ahora existen muchas ideas genéticas de modificarlos que son capaces de reemplazar la población, pero sigue siendo insecticida y acabar el mosquito o lo que dices es una herramienta que haga que el mosquito no transmita más la malaria. Si lo que decimos es modificar genéticamente el mosquito para que no transmita la enfermedad, esto es un panorama bastante importante. Yo, sinceramente, en términos de prioridad se la daría a la vacuna, que sigue siendo el medio más efectivo, la mejor herramienta en epidemiología y salud pública que hay, es fantástica. Lo que pasa es que en este momento desarrollar la vacuna tiene todavía muchos desafíos, no conocemos mucha de la biología del parásito. Muchos de nosotros estamos realmente entregados a buscar esta vacuna, y si hubiera el dinero para hacerlo, le daría una prioridad a la vacuna. Lo que pasa es que, en términos prácticos del día a día, yo creo que una buena campaña de diagnóstico y drogas y medidas preventivas como redes impregnadas, creo que lograrían llegar a un punto en que controlaría muy bien la malaria sudamericana. A corto tiempo, yo invertiría dinero en un control efectivo con drogas y medidas en salud pública. En medio tiempo yo lo invertiría en la vacuna que haría un impacto enorme. A largo tiempo, medidas como evitar que el mosquito transmita la malaria sería muy interesante porque ya trascendería a la especie, ya no sería *vivax*, sería una medida de control. Yo no dejaría de invertir en ninguna de las tres. Si a mí me preguntaran yo diría más bien porcentaje de financiamiento, pero yo no dejaría de invertir en los tres.

Muchas gracias.

2.3. Entrevista a la Dra. Adela G. de la Campa, Directora de la Unitat de Genètica Bacteriana del Centre Nacional de Microbiologia (Institut de Salut Carlos III, CSIC-UCM)

La Dra. de la Campa va accedir amablement a mantenir una entrevista telefònica. Ella és la impulsora de nous antibiòtics amb estructura química derivada de la quinina.

L'arxiu sonor de l'entrevista es troba al CD que acompanya aquest treball. Aquesta és la transcripció editada. Es troba en castellà.

1. ¿Cuál es la dimensión actual del problema de las resistencias bacterianas a los antibióticos en Europa y América Latina?

En Europa se sabe que patógenos hay y cuál es el problema de resistencia. Pero en América Latina yo creo que hay muchísimos menos datos. Estos estudios son muy caros de hacer y se necesitan centros de referencia para hacer una vigilancia epidemiológica. Yo conozco los datos del neumococo bastante bien. Sé que tiene resistencia a la penicilina y a macrólidos, pero se le pueden dar tranquilamente las quinolonas, que es con lo que trabajo fundamentalmente y sé que tiene mucha importancia actualmente la resistencia en bacilos gram-negativos. En enfermedades intrahospitalarias, en los hospitales donde hay ingentes cantidades de bacterias circulando y como hay tanta presión antibiótica, hay mucha resistencia. En América Latina yo creo que no hay datos muy fiables y en Europa los niveles de resistencia son muy parecidos. Siempre dicen que en el norte de Europa hay menos resistencia porque se dan menos antibióticos, pero yo creo que no es cierto, que depende mucho del estudio que se haga, del número de cepas que se cojan...



La Dra. Adela G. de la Campa (en el requadre) amb part del seu grup d'investigació

Hay determinados patógenos que son realmente muy peligrosos, incluso mortales, puedes morir de una infección de *Acinetobacter*, de *Klebsiella pneumoniae*, de *Staphylococcus aureus*, porque no hay tratamiento para ellos. Pero las otras, el pneumococo, aunque sea resistente a penicilina, si tomas una dosis intravenosa alta puede ser eficaz en cuanto a cepas resistentes, el problema, creo yo, son las bacterias intrahospitalarias.

2. ¿Cuál es el grado de implicación de los gobiernos y de otras organizaciones en la superación del problema de las resistencias?

Los gobiernos no se implican excesivamente, se implican, sobre todo los científicos y los médicos. Sí que hay varias asociaciones para el uso prudente de los antibióticos, hay el día del uso prudente del antibiótico establecido en toda Europa y existe una concienciación de que no se pueden usar antibióticos para determinadas enfermedades, como una gripe y que siempre hay que tomarse el tratamiento entero. Efectivamente el gobierno sí que está implicado porque en las farmacias no venden el tratamiento sin receta. Pero esta actitud procede de la gente que ha visto el problema, de microbiólogos de hospitales sobre todo, que han presionado. No es que el Gobierno no quiera hacerlo, es que realmente tampoco son expertos. En la actualidad todo el mundo está concienciado y no es como se decía hace tiempo cuando se comentaba que con los antibióticos se había acabado con las bacterias, siempre hay que estar alerta porque para todos los antibióticos que han salido al mercado se han desarrollado resistencias antes o después. Son medicamentos maravillosos, pero que hay que usar con prudencia y en casos bien diagnosticados. No hay que ser alarmistas, hay antibióticos buenos que se pueden seguir usando, pero con mucha prudencia.

3. Ud. y su grupo han publicado artículos científicos que describen el mecanismo de acción de la quinina y sus derivados como antibacterianos.

- **¿Cómo se les ocurrió trabajar con un producto tan antiguo como la quinina?**
- **¿Han descubierto derivados de la quinina con mejores propiedades que la propia quinina?**
- **¿Cree que en el futuro, el mecanismo de acción que ustedes describieron podrá servir para que lleguen nuevos antibacterianos a los pacientes?**

Existe un compuesto parecido a la quinina que es la optoquina, que se deriva de la cinchona. La quinina, la optoquina y la cinchonina son derivados de los árboles del grupo de la cinchona. La optoquina fue un compuesto que se desarrolló hace muchísimo tiempo. Fue precisamente en 1911 cuando se hizo un tratamiento experimental de neumonía neumocócica producida por neumococo en ratón y vieron que curaba a los ratones. Pero ya en 1912 se desarrolló resistencia in vivo

en los ratones. Fue la primera resistencia in vivo que se desarrolló a un antibiótico. Posteriormente se trató neumonía en hombres con la optoquina y también desarrolló resistencia y además se vio que era muy tóxica, de tal forma que la optoquina se abandonó a partir de 1915 y se reservó para la diferenciación de neumococo y otros estreptococos del mismo género. Así el ensayo de sensibilidad a optoquina se usa en todos los laboratorios clínicos para diferenciar neumococo, que es el patógeno de verdad, de otros estreptococos que no son patógenos. Cuando yo llegué al Instituto Carlos III donde hay un laboratorio de referencia a neumococo, hacían siempre la prueba de la sensibilidad a la optoquina y con la encargada del laboratorio en aquel entonces y en colaboración con Ernesto García, del Centro de Investigaciones Biológicas, decidimos hacer una tesis doctoral buscando las bases moleculares de la sensibilidad a optoquina y detectamos un enzima de membrana, una ATPasa, como su diana molecular. Dicho de otro modo, determinamos porque el neumococo era especialmente sensible a este compuesto. Luego nos dimos cuenta que la optoquina y la quinina son parecidísimas estructuralmente y estudiamos otros derivados como la mefloquina, y una serie de derivados antimaláricos que habían hecho en Ohio. Efectivamente es un compuesto muy tóxico y realmente no se sabe hoy en día la diana en plasmodio de la quinina. Usábamos el neumococo para saber por qué era útil este compuesto como diagnóstico y también queríamos ver la diana del *Plasmodio falciparum* y ahí detuvimos la investigación porque no teníamos ni gente, ni dinero, ni experiencia. Creo que hoy en día no se sabe aún cuál es la diana de la quinina en el plasmodio, aunque se sigue usando como antimalárico. También era una forma de desarrollar nuevos antibióticos frente a neumococo. Vimos efectos *in vitro* de actividad, mutaciones, etc. con los compuestos antimaláricos que nos mandaron de Ohio, por ejemplo, aunque estos compuestos no se incluyeron nunca en un ensayo clínico. Como resumen, estudiamos el sistema como un proceso de diagnóstico y vimos que la quinina también era parecida.

De hecho, posteriormente hubo un trabajo en que buscando fármacos antituberculosos encontraron unos compuestos que no se parecen a éstos pero que tienen la misma diana, la ATPasa de membrana. Son las de arilquinolina, que las patentaron los de Johnson and Johnson. Se publicó un artículo en 2005 en *Science*, donde demostraron que había mutaciones para las arilquinolinas en la ATPasa de membrana. Es decir, el mecanismo de acción con otros compuestos diferentes ha valido para que una compañía farmacéutica desarrolle compuestos antituberculosos, aunque desconozco si están ya en el mercado. La tuberculosis es una bacteria que tiene multi-resistencia, lo que representa un gran problema.

4. Actualmente hay grupos investigando la quinina en diversas indicaciones, cree Ud. que los productos naturales seguirán siendo relevantes para el descubrimiento de fármacos?

Por supuesto. En estos momentos tenemos la patente de un compuesto derivado de un compuesto natural que es la boldina, una planta sudamericana. Se ha semisintetizado a partir de este compuesto, que se extrae de un árbol del que se comercializan las hojas, se hacen las infusiones de boldo, que se utilizan desde la época precolombina. Los compuestos sintetizados los hemos patentado como antibacterianos, o sea son derivados de un compuesto natural, pero modificados químicamente. En definitiva, creo que es la principal fuente. Aunque sale todo un poco como casualidad, por ejemplo, estos mismos compuestos los había sintetizado en la Universidad de Valencia, M^a Amparo Blázquez, y los usaban como antiinflamatorios.

Muchas gracias.

2.4. Qüestionari per al Dr. Pedro Alonso, Director del CRESIB i receptor del Premi Príncep d'Astúries de la Cooperació Internacional com a director del projecte d'Investigació en Salut de Manhica (Moçambic).

Vaig sol·licitar al director d'Innovació de l'Hospital Clínic de Barcelona, el Dr. J. Bigorra, una entrevista amb el Dr. Pedro Alonso i una altra amb el Dr. Hernando del Portillo.

La segona es va poder celebrar, però la primera, a causa dels constants viatges del Dr. Alonso va ser impossible. Adjunto el qüestionari preparat i remès per correu electrònic al Dr. Alonso i el missatge del Dr. Bigorra explicant la situació.

Hola Paula,

Ya estás conectada por mail con el Dr. Hernando del Portillo. Espero que os pongáis de acuerdo y concertéis la entrevista.

En relación con el Dr. Pedro Alonso, estará en Mozambique hasta el 23. Su secretaria me ha comentado que intentarán que él o uno de sus colaboradores próximos pueda responder al cuestionario por teléfono o por mail antes del día 20.

Un abrazo,

Juan

Joan Bigorra, MD, PhD

Director d'innovació Hospital Clínic de Barcelona

Villarroel, 170 esc. 1 / pl. 7 08036 Barcelona

Tel. +34 93 227 91 54

innovacio@clinic.ub.es bigorra@clinic.ub.es

<http://www.fundacioclinic.org> <http://www.hospitalclinic.org>

1. Considera que la societat ja entén la malària com un problema que necessita una lluita coordinada i global o encara no ho dimensiona en la seva magnitud real?

2. He llegit que el finançament de la recerca en malària procedeix d'organitzacions filantròpiques, dels governs i de la indústria farmacèutica. Considera que la proporció actual és l'adequada o creu que algun d'aquests actors s'esforça menys del que li correspondria?
3. Pot resumir quina és la situació actual pel que fa als objectius del Full de Ruta per a la Vacuna de la Malària (Malaria Vaccine Roadmap)?
4. Després d'anys d'esforços, ha vist com la seva vacuna RTS, S/AS02A ha obtingut resultats molt positius. Quin és el sentiment íntim d'un científic quan mira cap enrere i valora el que s'ha aconseguit? Què li diria a un científic que comença?
5. He llegit en els seus treballs que hi ha la possibilitat d'obtenir vacunes que aportin un gran benefici social afectant la transmissió encara que no generin apreciables beneficis individuals, ja que no millorarien la supervivència de l'individu infectat. Com creu que la societat acceptarà aquestes vacunes i en quins territoris estarien més indicades?
6. Com prioritzaria a Llatinoamèrica, atenent les peculiaritats del seu territori, les tres estratègies contra la malària: vacunes, nous medicaments i eradicació del mosquit vector?
7. Finalment, creu que hi ha prou ajudes per a promoure la col·laboració entre grups d'investigadors en malària de diferents països?

2.5. Document QUITO, 246, Núm. 45 obtingut a l'Arxiu General d'Índies. Transcripció d'elaboració pròpia i còpia del document original.

Carta n ° 21 dirigida al 1788 per D. Juan José Villaluenga (President de l'Audiència de Quito) a D. Antonio Porlier, President del Consell d'Índies i ministre de Carles III, informant-li que s'ha encarregat a D. José Celestino Mutis, director de l'Expedició Botànica de Santa Fe, per al reconeixement i elecció de les pel·lofes de qualitat en noves muntanyes i recomanant se li doni tot suport. Amb això tracta de pal·liar els problemes de subministrament de la Reial Botica les remeses de la qual havien disminuït a només 29-40 quintars des dels 86 quintars de feia uns anys.

A la transcripció, han quedat dues paraules com inintel·ligibles que no afecten al sentit global del text. El text original, fotocopiat del lligall Quito, 246 a la Sala d'Investigadors de l'Arxiu General d'Índies de Sevilla es troba a la pàg. 20 i següents.

N 24 Excelentísimo Señor

NOTA AL MARGE

El Presidente y Superintendente de Quito, en obediencia de Real Orden de 12 de Mayo último, con que le incluyó Ud. copia de la que con igual fecha dirigió Ud. a Don José Celestino Mutis Director de la Expedición Botánica de Santa Fé comisionándole para el reconocimiento y elección de las cascarillas de calidad y aprecio que producen los Montes de aquel Reino, conservación y fomento de ellos, y para el aumento de los acopios, y remisiones que se hagan de este específico con destino a la Real Servidumbre, y auxilio del Público, en cuyo beneficio se interesa la Soberana Real Piedad de su Majestad para aliviarle de las enfermedades experimentadas en toda la Península en estos últimos años: dice, concurrirá de su parte a que tenga su efectivo y "... al cumplimiento de la Real Resolución de Su Majestad, presentando al comisionado todas las noticias y auxilios que necesite y le pida, e "... a Ud. de lo que ha informado a los excelentísimos Sres. Marqueses de Sonora y Don Antonio Valdés consiguiente a las Reales Ordenes que se le han comunicado anteriormente relativas a este recomendable asunto.

ESCRIT PRINCIPAL

Pàgina 1

La Real Orden que me ha comunicado Ud. en 12 de Mayo último, con la copia que la acompaña de la que con igual fecha dirigió V.E. a Don José Celestino de Mutis

Director de la Expedición Botánica de Sta. Fé me deja instruido de la resolución que el piadoso ánimo del Rey se ha dignado librar deseoso de ocurrir con el específico de la Quina al remedio de las tercianas de que se ha adolecido en estos últimos años en esa Península para poner a cargo del citado Mutis, así la elección de la cascarilla que sea de mejor calidad y aprecio para su remisión a España con destino a la Real Servidumbre, como el aumento de esas remisiones en la mayor cantidad que sea posible/

Página 2

los acopios de dichas cascarillas, no sean de toda estimación y aprecio que se requiere, por hacerse los cortes de árboles nuevos, cuya corteza no tiene aquella sazón y buen grano que se requiere según que de ello di cuenta al excelentísimo Sr. Marqués de Sonora, manifestándole la necesidad que había advertido de completar las remisiones de cascarilla que se hiciesen a España con las que producen los Montes de Jaén de Bracamoros estimadas por de segunda calidad, y sucesivamente le avisé al excelentísimo Sr BºFr. D. Antonio Valdés en carta Nº 99 de 18 de Setiembre último, contestando el recibo de una Real Orden fecha 24 de Noviembre del año próximo pasado, en que se sirvió V.E. advertirme no habían sido de la mejor calidad las remesas de cascarillas hechas en el año de 86: Concurriere gustar no sólo a franquear al Comisionado todos los auxilios que necesite, y pida, sino a presentarle cuantas noticias solicite, y convenga al más cabal desempeño de su encargo, sobre que he trabajado con el mayor empeño a fin de que se arreglen las remisiones de cascarilla/

Página 3

y finalmente la conservación de los Montes que producen este estimable específico cultivo y aumento de los Plantíos en los Lugares que sean más a propósito para ello, de cuya vuestra determinación me impone Vuestra Excelencia previniéndome muy estrechamente franquee al comisionado cuantos auxilios necesite para la más puntual consecución de la vuestra voluntad.

Enterado de todo diré a Vuestra Excelencia: que habiendo dictado por mi parte cuantas providencias he estimado convenientes para conservar los Montes de Cascarilla del distrito de Loxa en esta Jurisdicción que producen la Quina conocida por de mejor virtud y cualidades, y para aumentar sus siembras consiguiendo al decadente estado en que los ha puesto la libertad con que en lo pasado se hacían en ellos los cortes de cascarilla de cuenta de particular, lo cual no permite que de presente se beneficien en ellos los 88 quintales de que constaba la remisión que

anualmente se hacía a la real Botica y Via Reservada de Indias, y es causa de que el número de 29 a 40 quintales a que en la actualidad se hayan reducido./

Pàgina 4

Conforme a lo prevenido en la Instrucción relativa a este asunto, que con fecha de Mayo de 1773 se pasó por la Vía Reservada de Indias al Presidente Don José Digufa mi antecesor, y de que se me dirigió una copia por el Ministro de Guerra, y Hacienda con Real Orden de 24 de Noviembre de 1787, y con el objeto de aumentar las remesas anuales de la más selecta Quina, en obediencia de lo que el particular se me preceptuó en otra Real Resolución de 24 de Octubre de 1786, lo que aviso a Ud para su superior inteligencia.

Nuestro Señor que a V.E.M.

Audiencia de Quito 18 de octubre de 1788

Excelentísimo Sr. Don Juan José Villalengua

Excelentísimo Sr. D. Antonio Porlier

los acopios de dhas Cascarillas, nosean de toda la estimacion y aprecio que se requiere, por hacerse los cortes de Azules nuevos, cuya corteza no tiene aquella sazon y buen grano que se requiere segun que de ello di cuenta al exmo Sr. conde de Sonora, manifestandole la necesidad que habia advertido de completar las remisiones de Cascarilla que se hicieran a España con las que producen los montes de Jaen de Bracamoros estimadas por de 2ª calidad, y sucesivamente lo avisé al exmo Sr. D.º Fr. D.º Antonio Valdes en Carta N.º 55. de 18. de Setiembre (ultimo), contestando el recibo de una R.ª C.ª fecha 24. de Noviembre del año prox.^{mo} pasado, en que se sirvió S. E. advertirme no habian sido de la mejor calidad las remesas de cascarillas hechas en el año de 86: Concurriré gustoso no solo ha franquear al Comisionado todas las auxilios que necesite, y pida, sino a prestarle quantas noticias solicite, y convenga al mas cabal desempeño de su encargo, sobre que he trabajado con el mayor empeño a fin de que se arreglen las remisiones de cascarilla

y finalmente la conservacion de los montes
que producen este estimable (especifico) culti-
vo y aumento de las Plantas en las Siembras
que sean mas à proposito para ello, de cuya
Determinacion me impone V.E. previen-
dome muy estrechamente, franquee al Co-
misionado quantos auxilios necesite para la
mas puntual execucion de la V. Voluntad.

Enterado de todo diré à V.E. que ha-
viendo dictado por mi parte quantas provid.
hè estimado convenientes para conservar los
montes de Cascailla del Distrito de Laxa en
esta Jurisdiccion que producen la Gumma co-
nocida por de mejor virtud y qualidades,
y para aumentar sus Siembras consiguien-
te al decadente Estado en que los hà puesto la
libertad con que en lo pasado se hacian en ellos
los Cortes de Cascailla de cuenta de particular;
lo qual no permite que de presente se benefi-
cien en ellos los 88 qq.^{ca} de que constaba la
remision que annualmente se hacia à la
R.^a Botica y Sta. Reseruada de Indias, y es
causa de que el numero de 25. à 40. qq.^{ca} en
que en la actualidad se hallan reducido r

conforme à lo pravenido en la Instruccion
relativa à este asunto, que con fha 7. de Mayo de
1773. se pasó por la via Reservada de Indias
al Presidente D.^o Josef Diguila mi antecesor,
y de que se me dixió una copia por el Minist.
de Guerra, y Hacienda con R.^o Or.^o de 24. de
Noviembre de 1781, y con el objeto de aumen-
tar las semeras anuales de la mas selecta
Quina, en obediencia de lo que en el particu-
lar se me preceptuò, en otra R.^o Resolucion
de 24. de Octubre de 1786, lo que aviso à V.^o
para su Superior inteligencia.

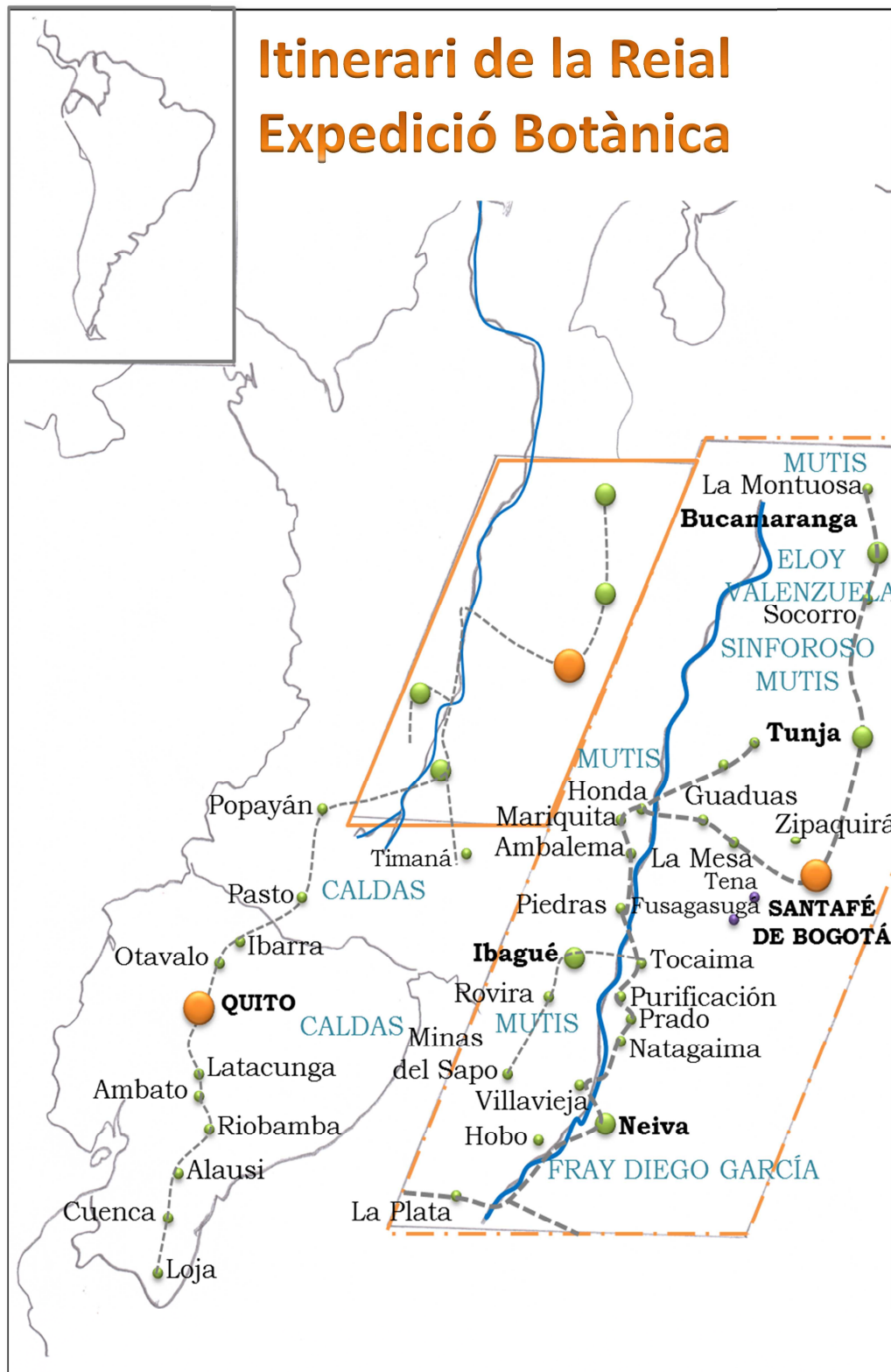
D
N^o S^o de V.^o E.^o M.^o
d.^o Quito 18. de Octubre de 1788.

El C.^o de
Cama. 8.^o

Juan Josef Or. Ulenoua

Cama. 8.^o D.^o Anton. Porlier.

2.6. Mapa itinerari de la Reial Expedició Botànica de José Celestino Mutis al Regne de Nueva Granada.



2.7. Esquema dels diferents tipus de fulles de les espècies de quina

Taula original elaborada per Mutis a l' Arcà de la Quina

A la pág. 124.

PROSPECTO DE LOS NOMBRES Y PROPIEDADES DE LAS QUINAS OFICINALES.	
NOMBRES.	PROPIEDADES MEDICINALES.
QUINA NARANJADA, primitiva del comercio.....	
Cinchona lancifolia, Mutis.....	
Cinchona condensaminea, Humbolt.....	
Cinchona condensaminea, Bompland.....	
Cinchona urruisinga, Pavon, Quinolog.....	
Cinchona angustifolia de Ruiz y Pavon. Id. Supl.....	
QUINA ROJA, succedanea del comercio.....	
Cinchona oblongifolia, Mutis.....	
Cinchona magnifolia, Flor. Peruan.....	
QUINA AMARILLA, substituida del comercio.....	
Cinchona cordifolia, Mutis.....	
Cinchona ovata, Pavon.....	
QUINA BLANCA, forastera del comercio.....	
Cinchona ovalifolia, Mutis.....	
Cinchona macrocarpa, Wahl.....	
	Amargo aromático : Balsámica : Antipyretica : Antídoto : Nervina. <i>Febrifuga.</i>
	Amargo austero : Astringente : Antiséptica : Polychresta : Muscular.
	Amargo puro : Acibarada : Cathartica : Ecphrastica : Humoral. <i>Indirectamente febrifugas.</i>
	Amargo acerbo : Xabonosa : Rhyptica : Prophylactica : Visceral.

MUSEO DE CIENCIAS
NATURALES
MADRID

La rendibilitat social de la inversió en recerca

Annex 3

Part experimental

ÍNDEX

3.1. Treball de camp de química. Procediment.....	2
--	----------

3.2.Treball de camp de biologia. Procediment.....	5
--	----------

*Les fotografies que es mostren en aquest annex, si no s'indica el contrari, són de font pròpia.

3.1. Treball de química. Procediment. Extracció química de la quinina a partir d'escorça de quina.

L'objectiu d'aquest treball és extreure l'alcaloide (la quinina) a partir de l'escorça de quinina (veure punt 4.2 del treball principal). S'han dut a terme dos experiments paral·lels amb l'objectiu de comparar i verificar resultats:

1. Es pesen dins un vas de precipitats prèviament tarat dues mostres d'escorça de quina properes als 50 grams. Pesos: Mostra 1) 51.6 g; Mostra 2) 50.2 g. Seguidament, s'afegeixen 60mL d'una solució alcalina obtinguda barrejant una dissolució de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ i una altra de NaOH preparades segons es descriu a la Taula 1. Es deixa reposar durant 24 hores.

Taula 1. Composició de las dissolucions inicials i final.

	Concentració	Volum preparat	Quantitat de solut
Sol. $\text{Ca}(\text{OH})_2$	0,185g /100mL	200mL	0.4g
Sol. NaOH	5.0 g /100mL	200mL	10g

2. Es vessa la mescla a un baló d'un litre i s'afegeixen 200 mL de metanol (CH_3OH). S'escalfa amb l'ajuda d'una estufa elèctrica a 70°C durant 12 hores (Veure Figura 1).

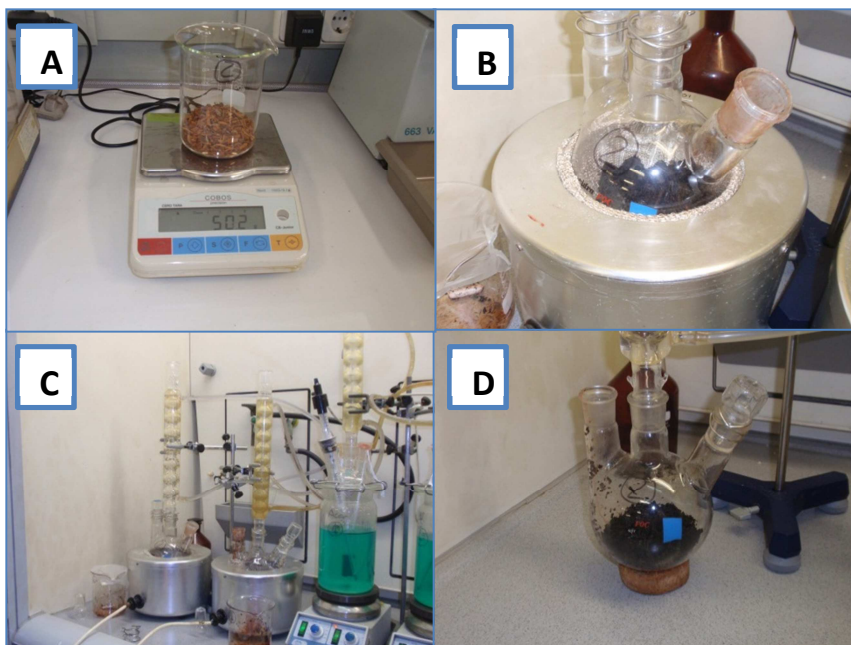


Fig. 1. Detalls del procediment experimental.

- A. Mostra 2 d'escorça
B. Mostra 1 en solució amb $\text{Ca}(\text{OH})_2$ i NaOH
C. Complex amb les estufes
D. Resultat final. Mostra 2

3. Es passa només el líquid del baló al vas de precipitats. Mitjançant un filtre de paper, un embut de filtració al buit i un matràs Kitasato, es filtra diverses vegades (veure Figura 2).



Fig. 2. Procés de filtrat i resultat final

4. S'afegeix HCl al líquid obtingut de les diverses filtracions fins a obtenir un pH àcid de 2,45. Es torna a filtrar.
5. S'afegeix NaOH al 1% al líquid fins a obtenir un pH final de 5,5. Quan es torna a filtrar el que queda al paper és quinina amb altres restes orgàniques. Amb una espàtula, s'agafa la quinina i es posa curosament a una càpsula (Figura 3). Pesos: 1) Càps.: 47,077 g / Pes: 47,335 2) Càps.: 23,112g / Pes: 26,003g.

S'assequen a una temperatura de 45°C a l'estufa. Pes un cop assecat: 1) 47,224g 2) 23,978g



Fig. 3. Alcaloide (no pur)

6. S'afegeix el cru a un vas de precipitats. Es vessa aigua destil·lada en relació 1:5 a ull. A continuació s'afegeixen 5g de carbó actiu en cilindres. Es barreja la mescla a 65°C durant uns 30 minuts. Es filtra immediatament amb paper de filtre. El líquid restant conté la quinina. Per tal de que la quinina precipiti, es posa el matràs suspès amb un suport dins un bol amb glaçons de gel. Es veu que el procés és molt lent i no es podrà obtenir la quinina (veure Figura 4).

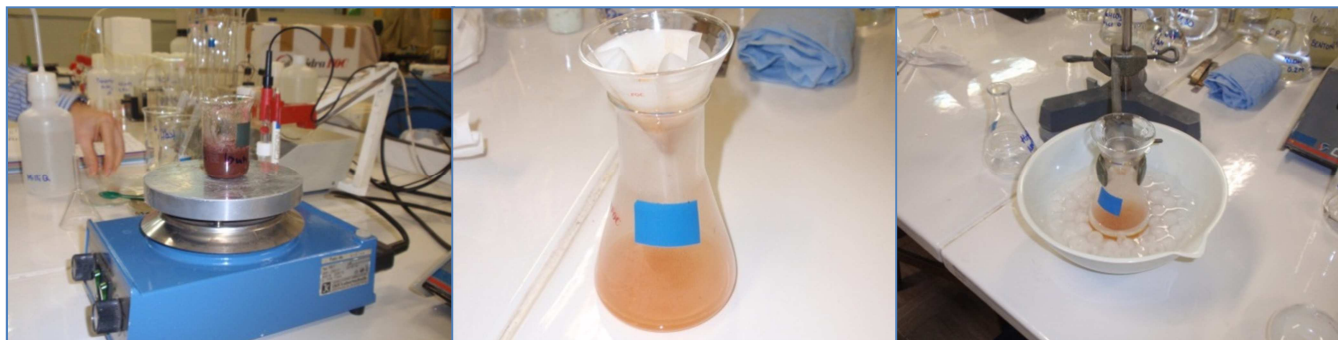


Fig. 4. Barreja amb carbó actiu, filtrat i precipitació

7. Es preparen uns filtres Rosich per tal de filtrar la solució. Pesos: 1) 28,599g i 2) 76,369 g. Amb una bomba del buit filtrem. El que queda al filtre Rosich és la quinina, però molla. Per tant, els posem a assecar a un dessecador. Hi fem el buit per tal que el procés sigui més ràpid (Figura 5).

Un cop secs, els pesos són els que es mostren a la Taula 2.

Taula 2. Pesos finals de quinina

	Mostra 1	Mostra 2
Pes inicial filtre (g)	28.599	76.369
Pes final filtre (g)	28.632	76.394
Pes quinina (g)	0.033	0.025

De la primera mostra, a partir dels 51.6g inicials, hem obtingut 33mg de quinina finals. Per tant, es podria dir que el contingut de quinina a l'escorça de quina és del 0.064%.

De la segona mostra, a partir de 50.2g inicials de quina, hem obtingut 25 mg de quinina finals. El contingut de quinina suposa el 0.05%.

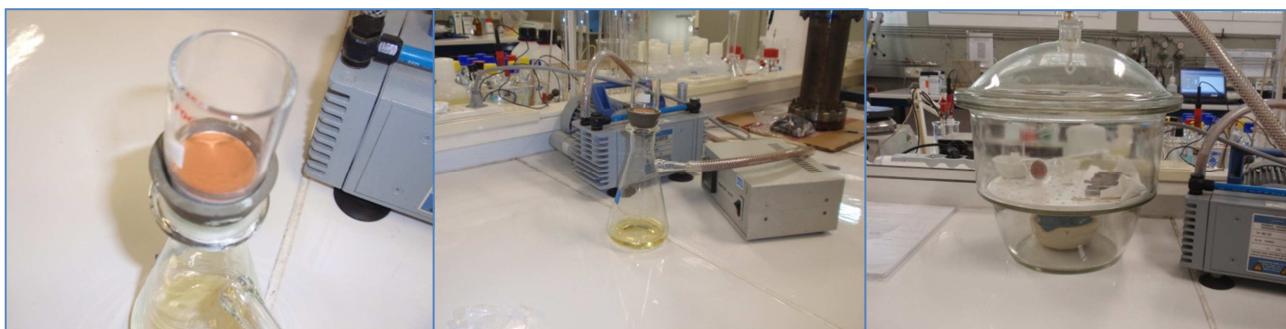


Fig. 5. Procés de filtrat amb el filtre Rosich, el matràs Kitasato i l'assecador al buit

El líquid restant no hauria de contenir quinina però com que el procés d'extracció ha estat dissenyat per ser efectuat a escala de laboratori i no a escala industrial, hi ha hagut pèrdues de producte en les filtracions, de manera que en aquest líquid hi podem trobar traces de quinina. Ho podem verificar per fluorescència, propietat que té la quinina (Figura 6).



Fig. 6. Llum fluorescent, ampolles amb el líquid restant (les dues de l'esquerra) i ampolla amb tònica (dreta)

3.2. Treball de microbiologia. Procediment. Càlcul de la CMI de la quinina amb *Streptococcus pneumoniae*.

L'objectiu d'aquest experiment de microbiologia és verificar que la quinina té activitat antibiòtica. Per tal de reconèixer aquesta propietat antibiòtica, s'ha determinat la concentració mínima inhibidora (CMI), que és la concentració necessària de quinina per inhibir el creixement del bacteri *Streptococcus pneumoniae*.

Segons l'article de la Dra. A.G. de la Campa ⁽⁴⁸⁾ es necessita una concentració de quinina de 25 µg/mL per tal de poder inhibir el creixement d'una soca d'*Streptococcus pneumoniae*.

S'ha decidit, doncs, que es faran preparacions per sobre d'aquest valor (doblant les concentracions) i per sota (dividint-les per la meitat), com es pot veure a la Taula 3.

Taula 3. Concentracions de quinina amb que es treballarà

2.5	5	12.5	25	50	100	200	µg/mL
-----	---	------	----	----	-----	-----	-------

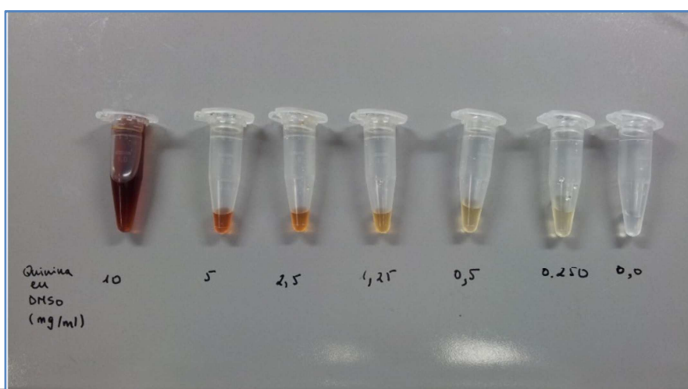


Fig. 7. Mostres de diverses solucions mare (0,25-10mg/mL) de quinina.



Fig. 8. Placa 96 wells.

Font: www.anachem.co.uk Juny 2013

Les preparacions es fan en una placa 96-wells (veure Figura 8). Aquestes plaques consten de 96 tubs o pous amb una capacitat màxima de 200 µL. Als pous on es determina l'eficàcia de la quinina, 196 µL dels 200 µL totals, s'omplen de cèl·lules (10^5 cfu/mL). Els altres 4 µL, de quinina en diferents concentracions amb dimetilsulfòxid (DMSO).

S'utilitza DMSO, que és un dissolvent que permet solubilitzar tant substàncies polars com apolars. S'empra el DMSO en una proporció del 2%, per tal que no resulti tòxic als bacteris (veure Figura 9).

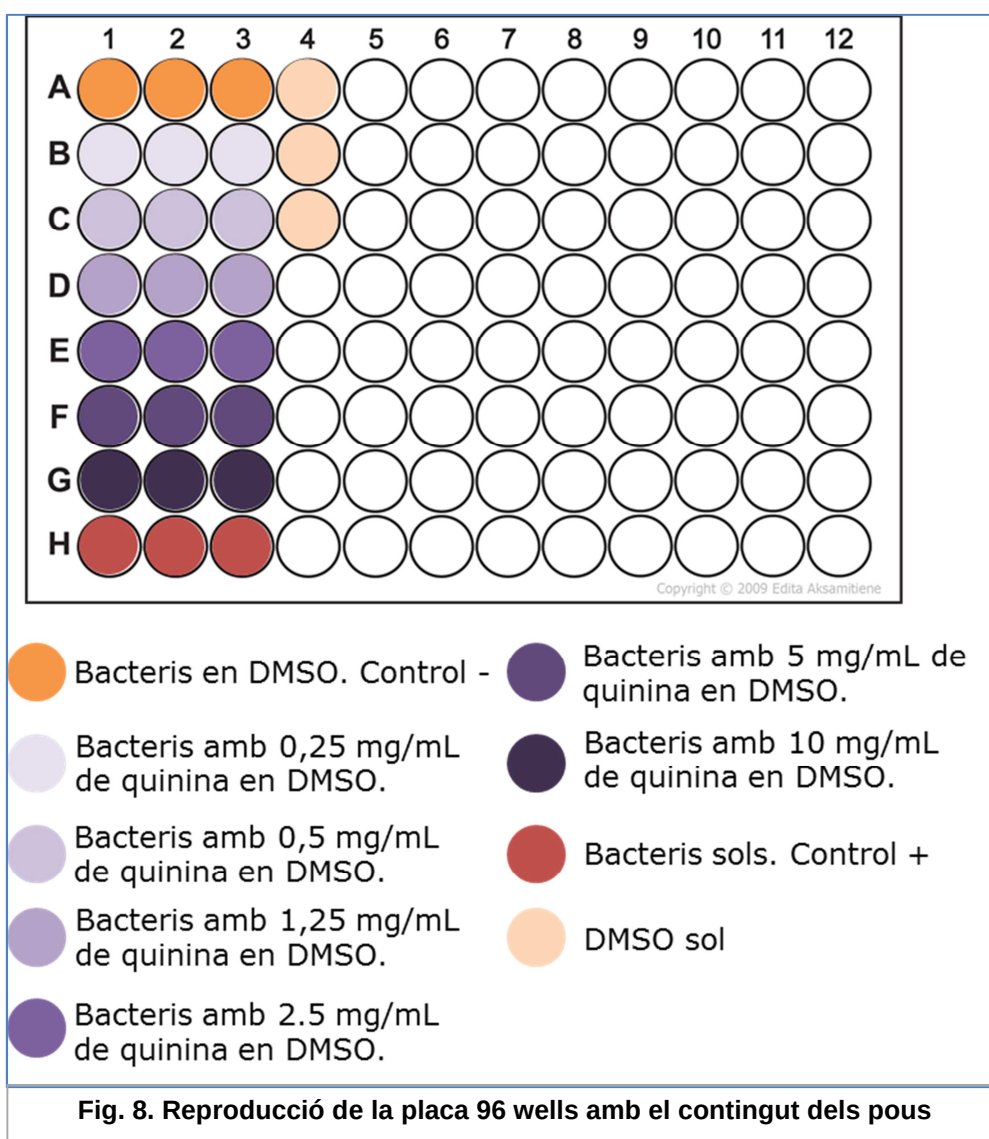
Es fa el que s'anomena un control de creixement

La quinina, com s'ha pogut descobrir al llarg del procés, és un sòlid no soluble en aigua.



sense afegir cap traça de quinina, però sí DMSO, en que els bacteris haurien de créixer sense cap problema. Si no ho fan, és un indicador que el DMSO està sent tòxic, de forma que es podrà detectar només analitzant aquest control negatiu. També es duu a terme un control positiu, que consisteix en vessar les colònies de bacteris sense DMSO, on segur haurien de reproduir-se (Figura 8). Tot es fa per triplicat, per tal de minimitzar al màxim el possible error.

A més, com es vol mesurar el creixement de les colònies en un espectrofotòmetre, per assegurar-se que no hi ha cap error, s'omplen tres pous només amb DMSO, que l'espectrofotòmetre els hauria de llegir com a llum blanca (Figura 8).



Un cop s'han fet les solucions, es pipetegen a la placa, tal com es mostra a la Figura 13. Es fan dues plaques. Es cobreixen amb paper adhesiu esterilitzat i es deixen restar durant 24 hores a un estufa a 37°C amb una atmosfera amb un 5% de CO₂ (condicions de creixement idònies per a *Streptococcus pneumoniae*).

Paral·lelament, en una placa de Petri amb medi Mueller-Hinton agar sang, es cultiven els bacteris per poder verificar el seu normal creixement. En una altra placa Mueller-Hinton, on també s'ha sembrat la soca es reparteixen uns petits cercles, un per a cada concentració de quinina. Es vessen unes gotes de la concentració corresponent a cada un d'ells i es deixen restar les dues plaques a l'estufa a 37°C.

Passat aquest temps, es recull la placa i s'analitzen els resultats a un espectrofotòmetre. A partir de les dades que ens aporta l'espectrofotòmetre, es pot calcular la taxa de creixement dels bacteris i d'inhibició de la quinina. Hauria de quedar un gràfic amb una forma semblant a la Figura 9.

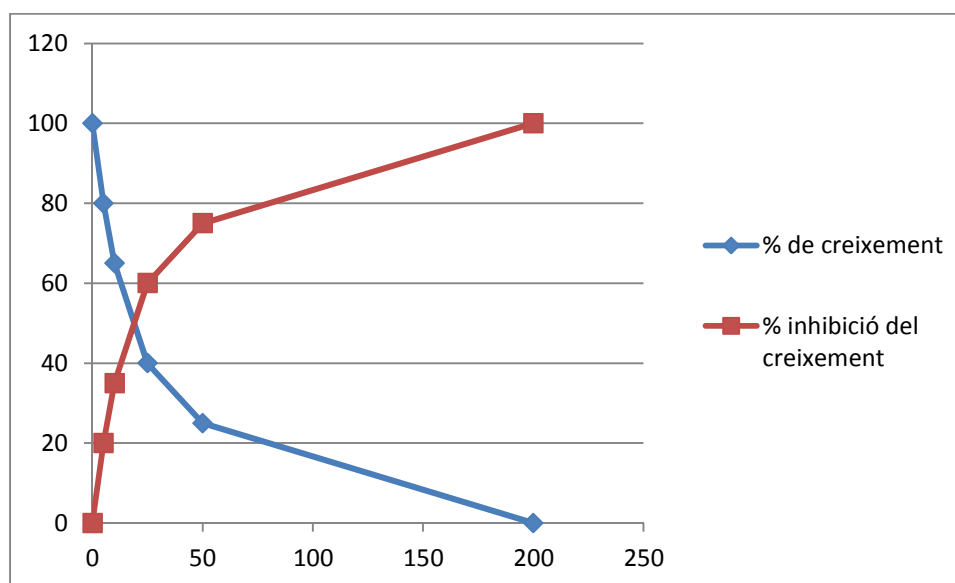


Fig. 9. Forma ideal que hauria de tenir el nostre gràfic

Immediatament després de recollir les dades de l'espectrofotòmetre, es retorna la placa a l'estufa de 37°C, per tal de deixar-la incubant 24 hores més, el que sumaria un total de 48 hores. Amb això podrem comparar resultats i decidir quin és el temps idoni per treballar amb *Streptococcus pneumoniae*.

També es recullen i s'observen les plaques on s'ha cultivat la soca. La primera d'agar amb sang, ha crescut sense cap problema i es veu amb molta facilitat, ja que els *Streptococcus pneumoniae* tenen la capacitat de desnaturalitzar la sang, per tant queda d'un color marronós (Figura 11).

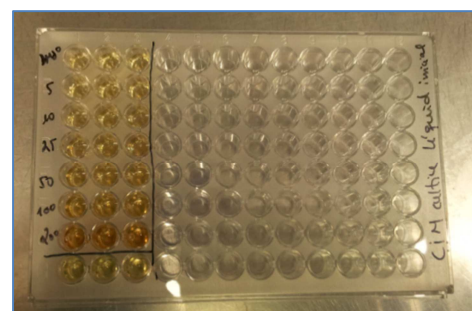


Fig. 10. Placa 96 wells

La segona placa on s'han afegit els cercles per veure la capacitat antibiòtica de la quinina en diferents concentracions mostra el següent aspecte (Figura 12). Es pot veure un halo on no hi ha hagut creixement en les concentracions de 50, 100 i 200 µg/mL, fet esperançador.



Fig. 11. Placa agar sang

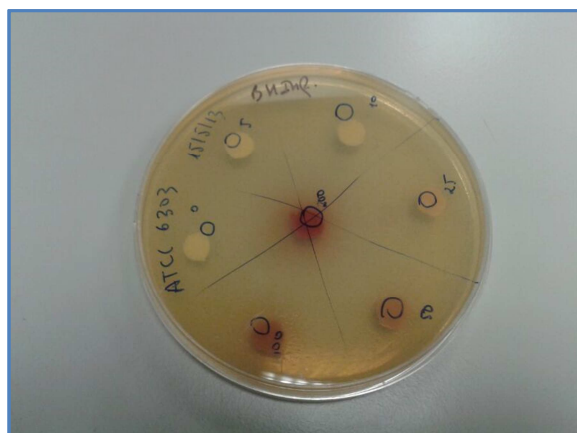


Fig. 12. Placa agar i antibiòtic

Vint-i-quatre hores més tard, es torna a agafar la placa i s'analitza a l'espectrofotòmetre. Els resultats no varien gaire respecte els del dia anterior, per tant, no es mostraran a continuació. En la següent secció, s'analitzen els resultats obtinguts i es presenten els gràfics.

Dades i gràfics de l'espectrofotòmetre (24 hores). Primera placa

A la Taula 4, es mostra la densitat òptica a 595 nm després de 24 h d'incubació a 37°C , 5% CO₂, seguint l'esquema de la placa.

A la Taula 5, es pot apreciar la densitat òptica a 595 nm restant la llum blanca (BHI sense cèl·lules).

Taula 4. Densitat òptica 595 nm. P1

	1	2	3	4
DMSO	0,27	0,27	0,31	0,07
5	0,30	0,24	0,33	0,07
10	0,33	0,32	0,22	0,07
25	0,30	0,27	0,29	
50	0,25	0,26	0,28	
100	0,35	0,30	0,27	
200	0,22	0,22	0,21	
-	0,31	0,39	0,32	

Taula 5. BHI sense cèl·lules. P1

	1	2	3	4
DMSO	0,20	0,20	0,24	0
5	0,23	0,17	0,26	
10	0,26	0,26	0,16	
25	0,23	0,21	0,23	
50	0,18	0,19	0,21	
100	0,28	0,23	0,20	
200	0,15	0,16	0,15	
-	0,25	0,32	0,25	

Amb la combinació de les dues taules anteriors, podem obtenir el percentatge de creixement i el d'inhibició (Taula 6):

Taula 6. Percentatge de creixement i d'inhibició. P1

Conc. Quinina (µg/ml)	% de creixement	% inhibició del creixement
0	100,0	0,0
5	103,8	-3,8
10	105,8	-5,8
25	104,1	-4,1
50	91,0	9,0
100	112,3	-12,3
200	71,6	28,4
-	127,8	

Si passem les dades a un gràfic:

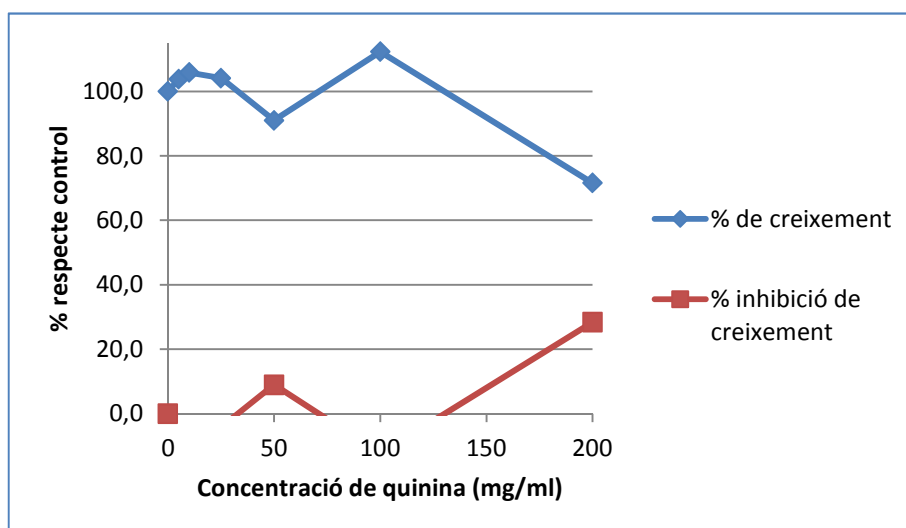


Fig. 13. Gràfic on es mostra el % de creixement i d'inhibició. P1

Com podem veure, quan la concentració de quinina és 100 µg/mL, el creixement de les cèl·lules incrementa massa quan no ho hauria de fer (degut segurament a la variabilitat i a la manca de activitat potent). S'omet aquesta concentració en la representació gràfica de la Figura 14.

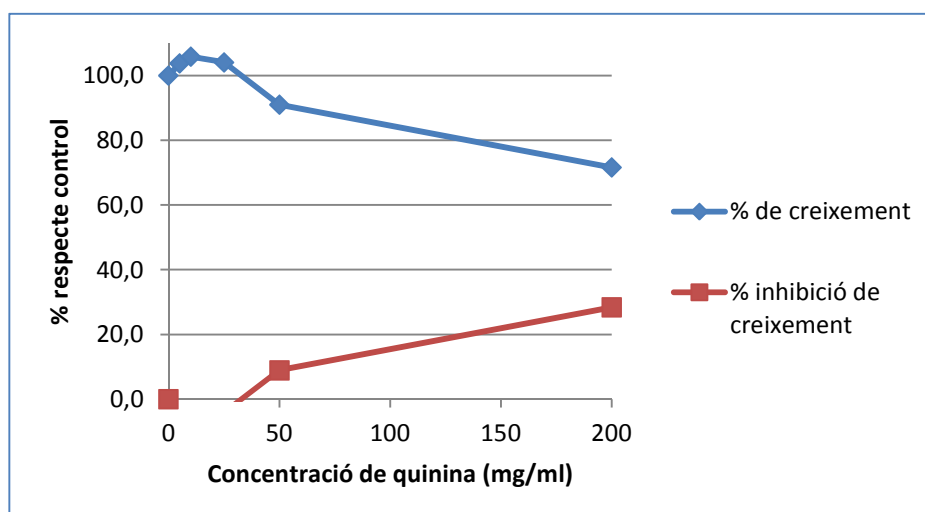


Fig. 14. Gràfic on es mostra el % de creixement i d'inhibició. P1

La forma d'aquest gràfic (Figura 14) s'assembla més a la que esperàvem trobar, on la taxa de creixement disminueix a mesura que augmenta la concentració de quinina. Tot i això, es pot observar que el valor on es comença a apreciar aquest descens del creixement és molt més elevat que el que s'esperava trobar i ni tan sols arriba a un 40% d'inhibició. A més per les concentracions de 5,10 i 25 mg/mL de quinina la taxa de creixement dels bacteris segueix sent lleugerament major que quan no hi ha quinina.

Dades i gràfics de l'espectrofotòmetre (24 hores). Segona placa

A la Taula 7, densitat òptica a 595 nm després de 24 h d'incubació a 37°C, 5% CO₂:

A la Taula 8, la densitat òptica a 595 nm restant la llum blanca (BHI sense cèl·lules):

Taula 7. Densitat òptica a 595 nm. P 2

A	1	2	3	4
DMSO	0,224	0,43	0,262	0,062
5	0,21	0,28	0,22	0,06
0	0,30	0,27	0,20	0,07
25	0,20	0,22	0,26	0,06
50	0,30	0,31	0,19	
100	0,32	0,34	0,44	
200	0,22	0,19	0,19	
-	0,33	0,30	0,32	

Taula 8. BHI sense cèl·lules . P 2

	1	2	3	4
DMSO	0,16	0,37	0,20	0,24
5	0,14	0,22	0,16	
10	0,24	0,20	0,13	
25	0,14	0,16	0,20	
50	0,23	0,24	0,12	
100	0,26	0,27	0,38	
200	0,16	0,13	0,13	
-	0,27	0,24	0,26	

Amb la combinació de les dos taules anteriors, podem obtenir el percentatge de creixement i el d'inhibició (Taula 9):

Taula 9. Percentatge de creixement i d'inhibició. P2

Conc. Quinina (µg/ml)	% de creixement	% inhibició del creixement
0	100,0	0,0
5	72,0	28,0
10	79,2	20,8
25	68,0	32,0
50	82,4	17,6
100	125,2	-25,2
200	57,4	42,6
-	105,6	

Si passem les dades a un gràfic (sense tenir en compte la concentració 100 µg/mL):

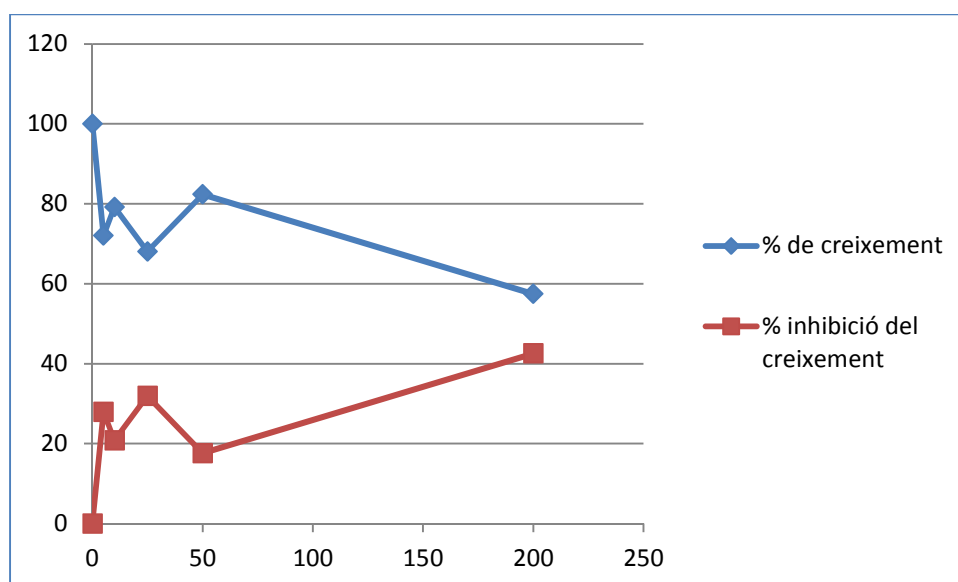


Fig. 15. Gràfic on es mostra el % de creixement i d'inhibició. P2

La conclusió que es pot extreure d'aquest gràfic es semblant a la de l'anterior. Tot i això, aquí la taxa d'inhibició és més propera al 50%.

Conclusions

Els dos gràfics que s'han obtingut tenen una forma semblant a la primera secció del gràfic teòric. És a dir que, per a unes concentracions molt grans de quinina (200 µg/mL), aquesta comença a fer el seu efecte. Si es fa una extrapolació es pot determinar amb quina quantitat de quinina s'hauria aconseguit l'efecte desitjat: un 0% de creixement. També es pot observar quan la taxa d'inhibició i de creixement arriben al 50%. A les Figures 16 i 17, s'ha dut a terme l'extrapolació:

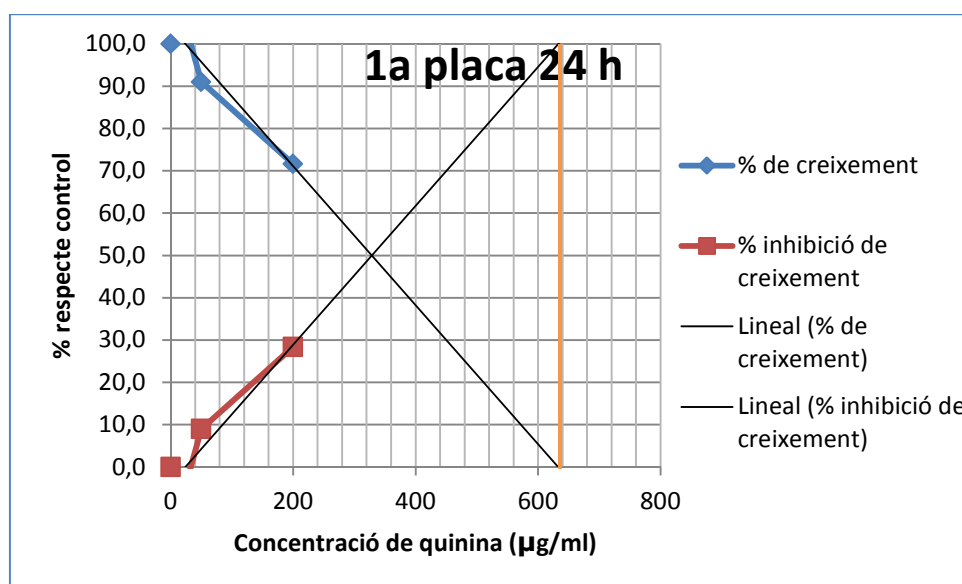


Fig. 16. Gràfic on es fa l'extrapolació. P1

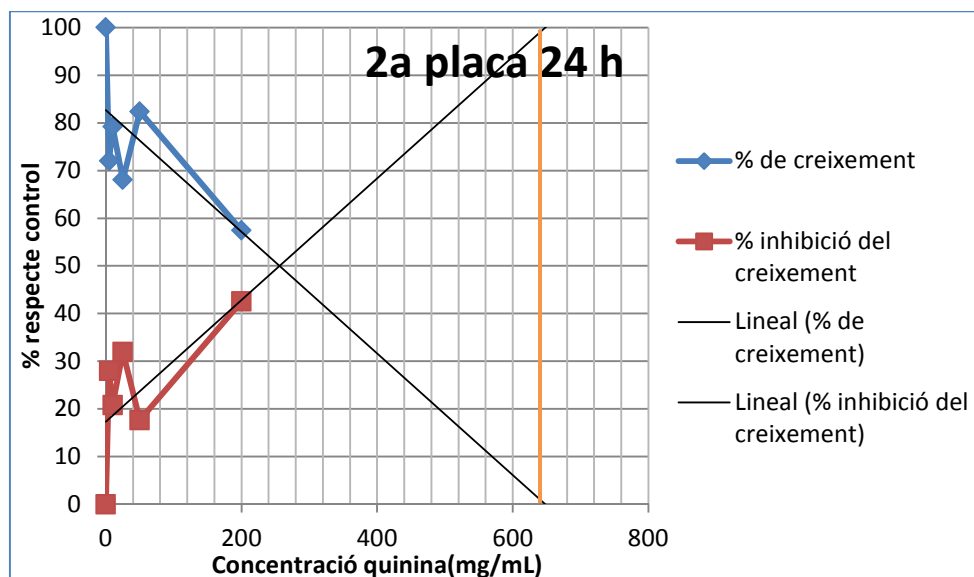


Fig. 17. Gràfic on es fa l'extrapolació. P2

Com es pot observar als dos gràfics, teòricament deixa d'existir creixement de colònies del bacteri quan la concentració arriba aproximadament als 640 $\mu\text{g/mL}$ de quinina. Als dos gràfics la concentració és la mateixa, el que indica que no hi ha hagut un error alhora de mesurar el creixement. La concentració de 640 $\mu\text{g/mL}$ és unes 25 vegades més gran a la de 25 $\mu\text{g/mL}$ que hauria de ser. Segurament, això és degut a dos factors:

- Quan es va fer l'extracció de quinina es va perdre molt alcaloide durant el procés com es pot veure al percentatge de quinina que es va extreure (0.057%) i el que s'hauria d'haver extret (1.5%). A més, del que es va considerar alcaloide, no tot ho era. També hi van quedar restes orgàniques, per això el color no era blanc com el de la quinina sinó marronós.
- Segurament en aquestes restes orgàniques de l'escorça de quina, els bacteris van trobar-hi aliment (en forma de glúcids) per a créixer i reproduir-se. Es trobaven a les condicions idònies: aliment al medi i escalfor de l'estufa. Només quan les concentracions de quinina van començar a ser més elevades (tenint en compte que el percentatge de quinina real era baix), les colònies van deixar de créixer i la quinina va començar a fer el seu efecte inhibidor i actuar com a antibiòtic.

La rendibilitat social de la inversió en recerca

Annex 4

Així ho vaig fer

ÍNDEX

4.1. La visita al Reial Jardí Botànic de Madrid. Arxiu i Biblioteca.....	2
4.2. La visita al Reial Jardí Botànic de Madrid. L'Herbari.....	3
4.3. La visita semi-frustrada a la Biblioteca Nacional a Madrid.....	4
4.4. La visita a l'Arxiu General d'Índies a Sevilla.....	5
4.5. Entrevista amb el Dr. E. Vázquez, fundador de Neocodex, a l'Illa de la Cartuja.....	7
4.6. Em regalen un medicament de salicilat de quinina del segle XIX.....	9
4.7. Entrevista amb el Dr. Hernando del Portillo i visita al CRESIB a Barcelona.....	10
4.8. Consultant la primera Història d'Amèrica publicada (Londres, 1780)..	13
4.9. Part experimental a l'Institut Químic de Sarrià (IQS).....	14
4.10. Galeria de fotos.....	15

*Totes les fotografies són de font pròpia

1. La visita al Reial Jardí Botànic de Madrid. Arxiu i Biblioteca.

Fred matí de desembre. Acabada d'arribar a Madrid, em vaig dirigir a les dependències científiques del Reial Jardí Botànic a la Costa de Moyano. Els objectius eren consultar una sèrie de llibres a **l'Arxiu-Biblioteca** i visitar l'**Herbari** on es conserven les col·leccions de l'Expedició de Mutis.

La responsable de l'Arxiu-Biblioteca, Maria José, una persona eficient, amable i molt professional em va proporcionar tota classe d'ajuda. Em va aconsellar materials i llibres i em va dir on trobar alguns dels que no tenia disponibles. Realment els fons sobre Mutis són molt importants.



Fig. 1. Entrant a les dependències del Reial Jardí Botànic de Madrid.



Fig. 2. Amb M^a José, l'eficient i molt professional responsable de l'Arxiu i Biblioteca.

fotocòpies, en una atmosfera relaxada. Gràcies Maria José!



Fig. 3. A la sala de consulta i lectura.

2. La visita al Reial Jardí Botànic de Madrid. L'Herbari.

Després de la sol·licitud per correu electrònic a la Directora de la Secció de Col·leccions d'Expedicions Científiques Històriques (Dra. Paloma Blanco) vaig accedir a l'Herbari i a les seves dependències i laboratoris. Allà em van atendre les Sres. Concha Barana i Marisol Lamarca. Van ser molt amables deixant-me veure com treballaven els botànics observant amb lupes especials tots els espècimens i etiquetant amb cura exemplar. Em van regalar algunes etiquetes com record (Figura 5) i fullets sobre totes les activitats del RJB. Em van comentar que havien organitzat una exposició sobre Mutis



Fig. 4. A les dependències de treball i laboratori de l'Herbari del RJB.



Fig. 5. Etiquetes per a espècimens i mostres. Fulletons d'activitats del RJB.

Mutis i que van ser traslladades a Madrid després de la intervenció del general Morillo. Per motius lògics no vaig poder accedir al visionat directe, doncs donada la seva importància el Reglament del Centre imposa un accés restringit a investigadors autoritzats. I una petita decepció... vaig preguntar si podia observar exemplars vius de quina al Jardí (Figura 6) i em van dir que, en aquests moments, no n'hi ha cap.



Fig. 6. Accés del públic al Reial Jardí Botànic.

3. La visita semi-frustrada a la Biblioteca Nacional a Madrid.

Amb un llistat de llibres d'interès preseleccionat a través del servei de consulta en línia dels fons de la Biblioteca

(<http://catalogo.bne.es/uhtbin/webcat>) i sabent que per edat tindria molt difícil l'accés em vaig presentar acompanyada d'un adult proveït del carnet de lector. Les mesures de seguretat eren enormes, em van explicar que havien patit robatoris, i ni tan sols en qualitat d'acompanyant vaig poder accedir a



Fig. 7. De camí a la Biblioteca Nacional, una parada obligada a la Casa d'Amèrica.



Fig. 8. A l'entrada de la Biblioteca Nacional

l'interior. Vaig encarregar algunes fotocòpies al meu adult acompanyant i em vaig dedicar a veure la interessant exposició "BNE: 300 anys fent història" que celebrava el tercer centenari de la institució. de llibres i altres documents impresos, també conserven fotografies, gravats, documents sonors, etc. Un total de més de 28 milions de

documents. I vaig poder veure un vídeo resum de les activitats molt interessant. La Figura 9 és una composició escanejada d'un exemplar de la guia del lector, que conté les normes que em van impedir l'accés, un carnet de lector, el fullet de l'exposició esmentada i una guia dels actes culturals que organitza la BNE.



Fig. 9. La guia del lector, un carnet de lector i fulletons d'actes culturals de la BNE.

conjunt de la Guia de l'usuari (Figura 11), vaig sol·licitar documents emesos en el Virregnat de Nova Granada i relacionats amb Mutis. En vint minuts estaven sobre la meua taula uns lligalls compostos de desenes de documents, que em van explicar que es reben a través d'un túnel subterrani des de l'edifici principal. A l'Arxiu hi ha més de 43.000 lligalls dels quals estan digitalitzats aproximadament un 10%.

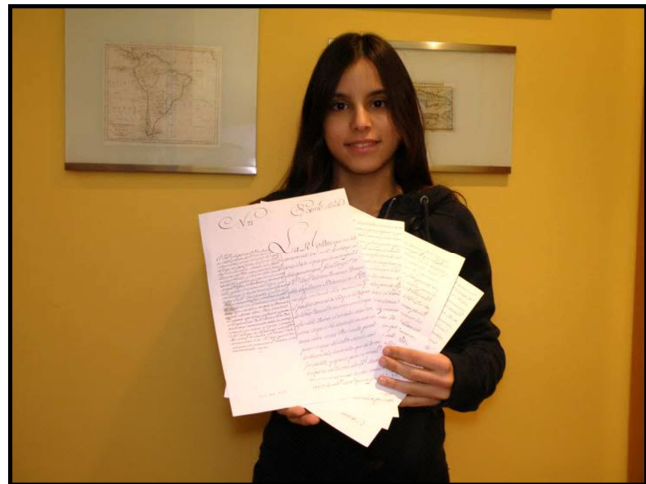


Fig. 12. Amb algunes fotocòpies obtingudes l'Arxiu General d'Índies

Segons l'encarregat de la sala vaig tenir molta sort perquè la cal·ligrafia dels documents que vaig sol·licitar era bastant intel·ligible, encara que algunes paraules eren complicades per a mi. A més dels meus apunts, em van fer fotocòpies d'un dels documents que vaig sol·licitar. A la Figura 12 aparec amb les fotocòpies del document QUITO, 246, N45 (Quito

fa referència a l'Audiència de Quito, 246 és el nombre de lligall d'aquesta Audiència i N45 és el número de document dins del lligall) que inicialment seleccionar en PARES . Aquest document és una Carta de D. Joan de Villalengua, President de la Reial Audiència de Quito, a D. Antonio Porlier, ministre del despatx de Gracia i Justícia d'Índies, recomanant es doni tot suport al Sr José Celestino Mutis, director de l'expedició botànica de Santa Fe, comissionat per al reconeixement i elecció de les pellofes de qualitat. La portada d'aquest document es mostra a la Figura 13. Una transcripció realitzada per mi d'aquest document es troba a l'Annex 2.

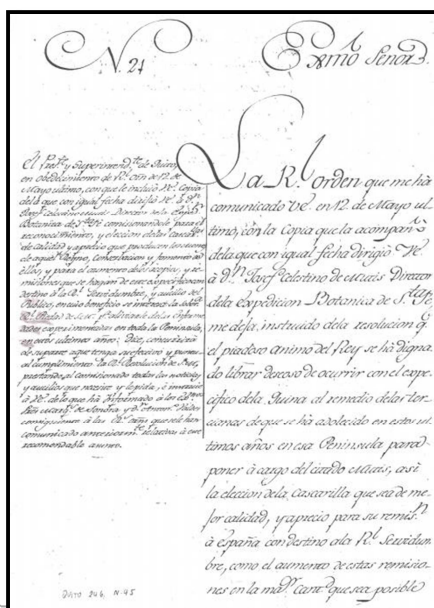


Fig. 13. Primer full de la carta document que es menciona. Còpia obtinguda a l'Arxiu General d'Índies

5. Entrevista al Dr. Enrique Vázquez a NeoCodex (Illa de la Cartuja)

Era la primera vegada que visitava una empresa biotecnològica. I em rebria el director general... M'havia preparat el qüestionari de preguntes (vegeu Annex 2) buscant tota la informació que vaig poder.



Fig. 14. Diversos moments de la visita i entrevista al Dr. Enrique Vázquez Tatay, fundador i Director General de NeoCodex, empresa biotecnològica situada a l'Illa de la Cartuja, a Sevilla.

La veritat és que va ser una sort trobar aquest grup d'investigadors que havien decidit seguir explorant les possibilitats farmacològiques de la quina, com ho havia fet Mutis. Van ser molt amables amb mi, només arribar em van preguntar molts detalls sobre el meu treball i el Dr. Vázquez em va sorprendre dient: "Saps que, a

més, Mutis també va ser sacerdot?". Em va encantar l'ambient que es respirava i els laboratoris d'aquesta empresa que vol millorar la qualitat de vida de milions de persones que en algun moment seran atacades per la malaltia d'Alzheimer. Vaig aprendre molt durant l'entrevista, em va explicar moltes de les possibilitats que el coneixement de la genòmica ofereix en l'actualitat. El Dr. Vázquez, juntament amb el seu col·lega el Dr. Agustí Ruiz, també fundador de la companyia, van desenvolupar coneixements i sistemes d'interpretació del genoma que els han permès estar a l'avantguarda en la recerca de diverses malalties. El descobriment que la quinina funcionava en els seus models, i les confirmacions posteriors, els han permès identificar compostos nous amb activitat millorada. Vaig aprendre ho difícil i llarga que és la investigació d'un fàrmac. Però em va agradar la il·lusió amb què ho afronten.

Mentre l'escoltava, pensava en el fil que al llarg de dos-cents anys connecta a Mutis i NeoCodex. Si Mutis fos un científic del segle XXI hauria buscat finançament per fundar una empresa com NeoCodex.

L'explicació detallada dels seus descobriments es troba en el capítol 3.3.1.4 del document principal i la transcripció de la seva entrevista a l'Annex 2. El document sonor s'ha enregistrat al CD que acompanya aquest treball.

6. Em regalen un medicament de salicilat de quinina del segle XIX

Em vaig posar en contacte amb un amic de la família, el Dr. Pedro Berga, perquè sabíem que el seu pare havia estat un farmacèutic molt aficionat a l'estudi dels medicaments antics. Vaig pensar que podria conservar llibres que em fossin útils per al meu treball. La meua sorpresa va ser quan, a més d'ajudar-me molt en aquesta recerca, va obrir una vitrina i va treure dues caixes d'un medicament fabricat a França a finals del segle XIX que contenia quinina.



Fig. 15. Vista en detall de la caixa de grànuls de salicilat de quinina fabricada a finals del segle XIX.



Fig. 16. La caixa oberta mostrant els vials amb els grànuls de quinina.

Em considerava una afortunada per veure de prop aquesta antiguitat quan el Dr. Berga em diu: "Té, queda't un. Tu que has triat investigar sobre la quina te la mereixes".

No m'ho podia creure. La caixa, una mica deteriorada pel temps transcorregut, resultava encantadora. Contenia 14 vials

amb diverses desenes de grànuls cada un, amb dosis fixes del medicament. En el capítol 3.3.1.4. del document principal explico amb detall com els treballs de Bernardino Gomes, qui va contribuir a un nou concepte en Farmàcia que permetia dosificar exactament el principi actiu d'un medicament. Estava davant d'aquest tipus de medicament i amb una caixa fabricada a la farmàcia d'un dels inventors de la farmàcia dosimètrica: C. Chanteaud a París. He decidit posar un vial encastat al enquadernat d'aquest treball en correspondència a la generositat del Dr. Berga amb mi.

7. Entrevista amb el Dr. Hernando del Portillo i visita al CRESIB a Barcelona

Per primera vegada a la vida anava a veure un científic de primera línia mundial. El Dr. Hernando del Portillo és un dels majors experts mundials en *Plasmodium vivax*, ha descobert els seus gens de virulència, ha seqüenciat per primera vegada el seu genoma i és la mà dreta del Dr. Pedro Alonso al Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB www.cresib.cat), probablement un dels centres més prestigiosos en la lluita contra la malària.

El Dr. del Portillo és colombià, va completar la seva formació als Estats Units, va dirigir equips de recerca a Brasil sobre malària i fa 5 anys va arribar a Barcelona per incorporar-se al CRESIB. La seva agenda és la d'una persona amb constants viatges i milers de reunions que, amablement va accedir a la meua petició d'una breu entrevista després de remetre prèviament un qüestionari per correu electrònic i explicar-li el motiu del treball



Fig. 18. El Dr. Hernando de Portillo, al centre, juntament amb el Dr. Pedro Alonso i la Dra. Carmen Fernández Becerra, anant a la roda de premsa on van anunciar la seqüenciació del genoma del *P. vivax* al 2008.



Fig. 19. Entrevista al Dr. Hernando del Portillo al seu despatx del CRESIB de Barcelona.

(qüestionari i entrevista completa es troben en l'Annex 2). L'enregistrament de l'entrevista es troba al CD que acompanya aquest treball.

Durant la trobada vaig aprendre molt sobre les diferències entre el *P. falciparum* i el *P. vivax*. També sobre per què el *P. vivax* és un problema cada vegada més seriós en alguns països iberoamericans: augment de la virulència, increment de la resistència a la cloroquina. El Dr. Portillo està treballant activament en la primera

vacuna específica per a *P. vivax* i, després de l'entrevista agafava un avió per a una reunió a Washington d'experts mundials en vacunació per discutir els plans del projecte.

L'amabilitat del Dr Hernando del Portillo va ser increïble i en acabar l'entrevista em va dir que, si d'aquí uns anys jo volia fer pràctiques d'estiu en el seu laboratori, estaria encantat.

Una de les seves col·laboradores es va oferir a ensenyar-me els laboratoris del



Fig. 20. Finalitzant l'entrevista amb el Dr. Hernando del Portillo

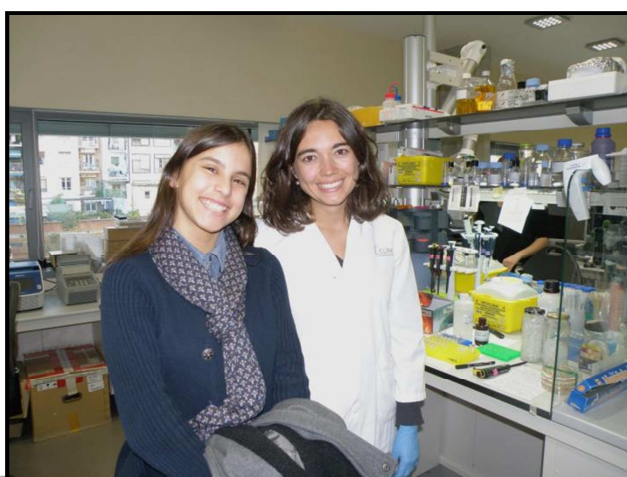


Fig. 21. Amb la seva col·laboradora Clara Ballesté que em va ensenyar els laboratoris del CRESIB.

CRESIB compta, a més, amb centres associats en diversos punts de la geografia tropical (Àfrica, Amèrica, Papua Nova Guinea) per posar en marxa els seus programes clínics i assajar les vacunes i medicacions que investiga.

CRESIB (Figura 21). Amb més de 100 investigadors, el CRESIB és una espècie de prolongació de l'Hospital Clínic de Barcelona i disposa de les més modernes instal·lacions i aparells per desenvolupar la seva tasca. És molt impressionant pensar que en aquests laboratoris s'estan fent descobriments punters que poden salvar milers o milions de vides. El



Fig. 22. Ensurt a l'arribada al CRESIB. Tot el personal havia sigut evacuat per un petit incendi al pàrquing.

8. Consultant la primera Història d'Amèrica publicada (Londres, 1780)

Els meus pares havien comprat fa molts anys en un llibreria antiga un exemplar en tres volums de la primera història que es va escriure d'Amèrica. Curiosament es va publicar a Anglaterra i la va escriure en anglès William Robertson, que també era acadèmic de l'Acadèmia d'Història de Madrid en aquella època. Es tracta de la tercera edició i es va publicar en 1780 a Londres.

L'obra intercala molts mapes de l'època i en algun d'ells he pogut tractar de reconstruir la ruta de Mutis. Com que l'obra és contemporània de Mutis no el cita,

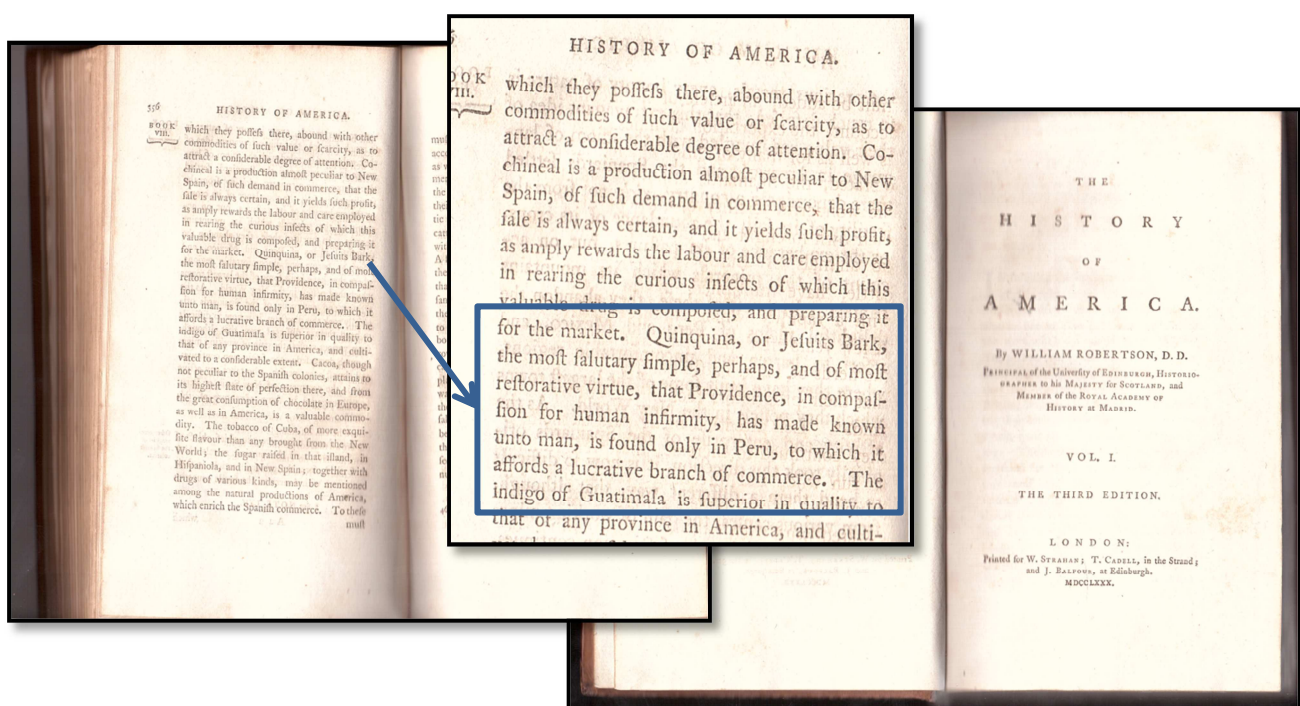


Fig. 26. *The History of America* de William Robertson, Londres 1780. A la dreta, la primera pàgina del primer volum amb els detalls de l'edició. A l'esquerra, la pàgina 356 del tercer volum i al centre una ampliació del paràgraf dedicat a la quina.

però bussejant en ella, i amb la dificultat d'un anglès de fa més de dos segles, vaig trobar un paràgraf sobre la quina que he destacat en gran en el centre de la Figura 26. El paràgraf diu "Quinquina, or Jesuits Bark, the most salutary simple, perhaps, and of most restorative virtue, that Providence, in compassion for human infirmity, has made known unto man, is found only in Peru, to which it affords a lucrative branch of commerce ". És curiós veure com, a més de destacar les virtuts curatives de la quina, l'autor esmenta textualment que la quina només es troba al Perú, el que suposa un comerç molt lucratiu. És clar que en aquesta època Mutis no havia descobert encara la seva ubicació a Nova Granada.



Fig. 27. A la dreta amb els tres volums de l'obra. A l'esquerra, després de desplegar un dels mapes que inclou l'obra.

És molt divertit llegir alguns paràgrafs i veure com ens veien els espanyols des de l'Anglaterra d'aquella època. Queda bastant clar que Anglaterra i Espanya no eren nacions amigues ni aliades.

M'agrada mirar els mapes antics, tan diferents als actuals. No ha estat difícil reconstruir la ruta de Mutis amb els mapes que conté aquesta Història d'Amèrica.

9. Part experimental a l'Institut Químic de Sarrià (IQS)

Els dos experiments que he dut a terme, tant el de química com el de biologia, els he realitzat a l'IQS.

El Dr. Sergi Colomines em va guiar durant l'experiment de química. Des de la primera reunió que vam tenir, em va saber explicar el perquè de tots els passos del procediment que utilitzaríem per extreure la quinina de la quina i em va fer sentir còmoda al laboratori des d'un bon començament. He après molts estris de laboratori i m'he familiaritzat amb la dinàmica del lloc.

Em va explicar que ell havia col·laborat força vegades amb nois de la meua edat en l'elaboració de treballs experimentals. Tot i això, va confessar-me que mai havia ajudat en un treball semblant al meu, i que el trobava molt interessant. Creu que la seva funció és apropar la recerca científica als joves per a què s'entusiasmin tant com ell ho està. Cada dia que anava al laboratori de la universitat per continuar amb la meua extracció, em trobava un nou experiment en el que ell estava treballant i li preguntava de què es tractava. Ell m'ho explicava de manera apassionada i es veia ben clar que li agradava molt el seu treball. **Moltes gràcies Sergi!**

En el treball de microbiologia, em va acompanyar la Dra. Teresa Pellicer. Es va mostrar molt entusiasmada en ensenyar-me tot els estudis que es fan al laboratori de biologia on ella treballa. Em va sorprendre molt el gran nombre de persones que estan a les taules, cadascú capficat en el seu projecte! Em va explicar el procés que seguiríem, per a que l'entengués millor i, a continuació, amb bata i ulleres, vam començar l'experiment. Els resultats no van ser els esperats, però he après que a la ciència, no tot surt a la primera! L'experiment de microbiologia m'ha agradat molt i m'ha encantat aprendre a pipetejar. **Moltes gràcies Teresa!**

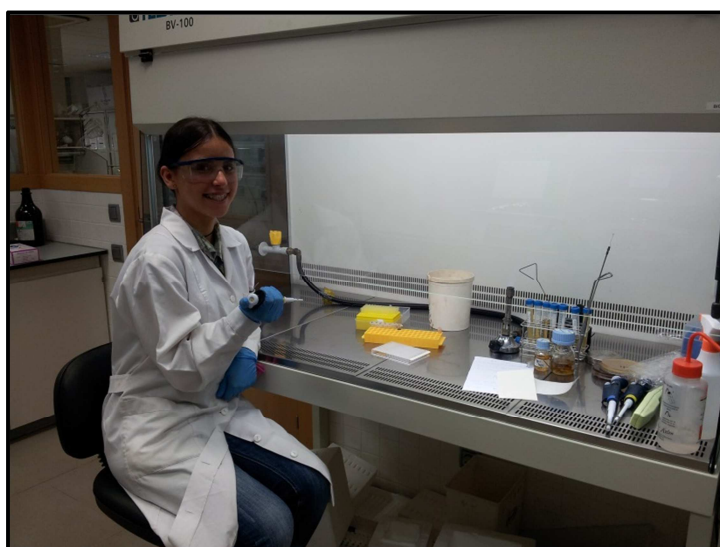


Fig. 28. Jo desenvolupant l'experiment al laboratori de microbiologia.

10. Galeria de fotos

En aquest últim capítol he col·locat algunes fotos variades que recullen des dels llibres amb què he pogut treballar a casa, alguns mapes del segle XVIII que els meus pares col·leccionen i que he pogut consultar, els inicis del muntatge del sistema de presentació i enquadernat, i a la meua habitació treballant a l'ordinador.



Fig. 29. A casa meua amb els llibres, amb els mapes, amb l'enquadernació, amb l'ordinador.

Algunes activitats no tenen reflex en aquest resum, com l'entrevista telefònica, però també vull dir que tenir l'oportunitat de fer tot el que resumeix aquest "**Així ho vaig fer**" ha estat una *experiència diferent, divertida, plena d'activitats i molt enriquidora*.