

Universidad de Costa Rica
Facultad de Microbiología

Trabajo Final de Graduación para optar por el título de
Licenciatura en Microbiología y Química Clínica

Estado del desarrollo de vacunas
contra malaria

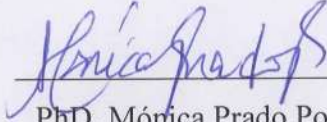
Adler Moisés Rodríguez Fallas
B56016

2 de enero de 2023




UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

Los que aquí firmamos damos fe de que este trabajo posee todas las correcciones indicadas el día de la presentación oral del presente Trabajo Final de Graduación



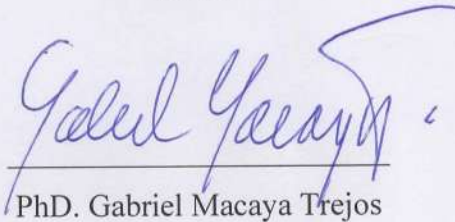
PhD. Mónica Prado Porras

Tutora



PhD. Alfredo Castro Castillo

Lector



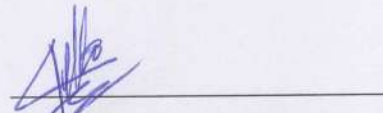
PhD. Gabriel Macaya Trejos

Lector



PhD. Esteban Chaves Olarte

Presidente del Tribunal



Lic. Alberto Solano Barquero

Profesor Designado

Dedicatoria:

«A todas y cada una de las personas que fueron una luz en el camino y no me dejaron desistir»

Contenido

Índice de tablas.....	10
Índice de figuras	10
Resumen	12
Justificación.....	13
Objetivos	15
General	15
Específicos	15
Metodología	15
Capítulo 1: Antecedentes y contextualización de la malaria.....	16
<i>Plasmodium falciparum</i>	16
<i>Plasmodium vivax</i>	16
<i>Plasmodium malariae</i>	17
<i>Plasmodium knowlesi</i>	17
<i>Plasmodium ovale</i>	18
Vectores del parásito.....	18
América.....	20
Asia	21
África.....	24
Epidemiología.....	27
<i>Epidemiología en Costa Rica</i>	31
Capítulo 2: Biología de la malaria.....	34
Ciclo de vida	34
Cuadro clínico	36

<i>Malaria no complicada</i>	37
<i>Malaria severa</i>	37
Patogénesis.....	40
<i>Malaria cerebral</i>	41
<i>Malaria placentaria</i>	41
<i>Acidosis asociada a malaria</i>	42
Estrategias de evasión del sistema inmune	42
<i>Migración al hígado</i>	43
<i>Proteína de la membrana de eritrocitos de P. falciparum 1 (PfEMP1)</i>	43
<i>Proteína de superficie de merozoito 1 (MSP1)</i>	44
<i>Proteínas homólogas de unión a eritrocitos (Erythrocyte-Binding-Like (EBL))</i>	44
<i>Proteína Pfs47</i>	45
Iniciativas de control.....	46
<i>Reducción de contacto físico con el vector</i>	47
<i>Reducción de la población de vectores</i>	48
Métodos de detección.....	52
<i>Microscopía</i>	52
<i>Pruebas rápidas de antígenos</i>	53
<i>Diagnóstico molecular</i>	53
Retos en el diagnóstico	54
<i>Infecciones mixtas como un reto de diagnóstico</i>	55
Tratamiento	56
<i>Quinolinas y sus derivados</i>	56
<i>Artemisinina</i>	58
<i>Atovacuona</i>	58
<i>Inhibidores de la síntesis de folatos</i>	59
<i>Sulfonamidas</i>	59

<i>Tetraciclinas y clindamicina</i>	59
Capítulo 3: Precedentes y desarrollo de la vacunación contra malaria	61
Origen de la vacunación.....	61
Logros de la vacunación	62
Fases de desarrollo de una vacuna	64
<i>Fase preclínica</i>	65
<i>Fase I</i>	65
<i>Fase II</i>	65
<i>Fase III</i>	65
<i>Fase IV</i>	66
Desarrollo de la vacunación contra malaria.....	66
<i>Clasificación de las vacunas contra la malaria</i>	67
<i>Desarrollo de la vacunación contra P. vivax</i>	67
<i>Desarrollo de la vacunación contra P. falciparum</i>	69
Discusión	81
La erradicación de la malaria es aún un reto difícil de alcanzar	81
La erradicación de la malaria en Costa Rica.....	82
Complejidad del desarrollo de una vacuna contra malaria.	83
Perspectivas a futuro con la vacuna RTS, S.....	85
Se requiere mayor inversión en concientizar sobre la vacunación	86
Conclusiones	88
Bibliografía	90
Anexos	106

Índice de tablas

Tabla 1 Vacunas desarrolladas a través de los años. Fuente elaboración propia a partir de: (S. Plotkin, 2014).....	63
Tabla 2 Vacunas basadas en Pfs25 actualmente en desarrollo clínico. Fuente: (Mulamba et al., 2022)	75
Tabla 3 Resultados de los ensayos clínicos de fase III de la vacuna RTS, S/AS01. Fuente: (Nadeem et al., 2022)	77
Tabla 4. Resumen de Terapia antipalúdica en Costa Rica. Fuente elaboración propia a partir de (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020).....	106

Índice de figuras

Figura 1. Especies de mayor importancia epidemiológica en la transmisión de malaria según la zona geográfica. Fuente: Kiszewski et al., 2004.	19
Figura 2. Distribución de las nueve especies principales de <i>Anopheles</i> en América. Fuente: Sinka et al., 2012.	20
Figura 3. Distribución de los vectores de malaria primarios en el sudeste y el pacífico asiático. Fuente: Sinka et al., 2012.	22
Figura 4. Distribución de los vectores de malaria primarios y secundarios en África. Fuente: Elaboración propia a partir de Sinka et al., 2012.....	25
Figura 5. Detecciones de <i>Anopheles stephensi</i> en el cuerno de África desde el 2012. Fuente: World Health Organization, 2021b.	26
Figura 6. Cantidad estimada de casos anuales de malaria en el mundo durante el periodo 2000-2021. Fuente: Elaboración propia a partir de: World Health Organization, 2022a. ...	27
Figura 7. Cantidad estimada de muertes anuales por malaria en el mundo durante el periodo 2000-2021. Fuente: Elaboración propia a partir de: World Health Organization, 2022a.	28
Figura 8. Casos de malaria por cada 1000 habitantes en riesgo en el año 2020 en cada país del continente africano. Fuente: Roser & Ritchie, 2019.	29
Figura 9. Malaria por el Índice Parasitario Anual en las Américas, 2016. Fuente:	

Organización Panamericana de la Salud, 2017	30
Figura 10. Número de casos de malaria diagnosticados por microscopía a través de los años (escala logarítmica). Fuente: Elaboración propia a partir de: Organización Mundial de la Salud, 2021.	32
Figura 11. Número de Casos importados de malaria a través de los años. Fuente: Elaboración propia a partir de: Organización Mundial de la Salud, 2021.	33
Figura 12. Ciclo de vida de la malaria. Fuente: <i>CDC - DPDx - Malaria</i> , 2020	34
Figura 13. Incidencia de casos de malaria a nivel mundial (Tasa por cada 1000 personas en riesgo). Fuente: World Health Organization, 2021b.....	46
Figura 14. Incidencia de casos de malaria en América (Tasa por cada 1000 personas en riesgo). Fuente: World Health Organization, 2021b	46
Figura 15. Resultados del ensayo VAC063. Fuente: Elaboración propia a partir de: Minassian et al., 2021	73

Resumen

El 6 de octubre de 2021 quedó marcado en la historia de la lucha por el control y erradicación de la malaria, ya que la Organización Mundial de la Salud aprobó y recomendó el uso en la población pediátrica de la primera vacuna contra la malaria, la RTS, S/AS1. (World Health Organization, 2021b)

Esta aprobación se da en un contexto en el cual, durante el año 2020, se registraron 241 millones de casos de malaria y 627,000 muertes en 85 países endémicos debido a esta enfermedad, lo que representa un incremento de 14 millones de casos y 69,000 muertes con respecto al año anterior. Estos números demuestran que la lucha por la erradicación de la malaria está más vigente que nunca. (World Health Organization, 2021b)

La vacuna contra la malaria se administra como medida preventiva contra la infección por *Plasmodium falciparum* en la población infantil que reside en áreas con transmisión moderada a alta. Esto se debe a que la malaria grave y, por consiguiente, las muertes, se concentran principalmente en niños menores de 5 años en condiciones de vulnerabilidad. (World Health Organization, 2021b)

Esta revisión bibliográfica examina el estado actual del desarrollo de las vacunas contra la malaria con el propósito de evaluar su impacto en el control y erradicación de la enfermedad. Para lograrlo, se exploran los antecedentes históricos, la epidemiología y la patogénesis de la malaria. Se presentan las características biológicas del patógeno causante de la malaria y las particularidades del parásito que complican el desarrollo de una vacuna eficaz. Por último, se detallan los antecedentes y ensayos llevados a cabo durante el desarrollo de diversos tipos de vacunas contra la malaria.

Justificación

A nivel mundial, en el año 2000, los casos de malaria se concentraron en 105 países endémicos, y para el año 2020, este número se había reducido a tan solo 85 países. Sin embargo, esta disminución no se refleja en la cantidad de casos, ya que en el año 2020 se registraron aproximadamente 241 millones de casos, la misma cifra que en el año 2000. Esto indica que la misma cantidad de casos ahora se concentra en menos territorios. (World Health Organization, 2021b) La principal razón de esto se encuentra en la región africana, la cual, según la OMS, concentra el 95 % de los casos y el 96 % de las muertes por malaria a nivel mundial. (Organización Mundial de la Salud, 2021)

La incidencia de casos de malaria en 2020 experimentó un aumento con respecto al mínimo histórico alcanzado en 2019. (World Health Organization, 2021b) Este patrón se repite en la cantidad de muertes relacionadas con la malaria, las cuales disminuyeron de manera constante desde el año 2000 hasta el 2015, pasando de 896,000 a 562,000. Sin embargo, después de este período, hubo un repunte, alcanzando un nuevo máximo con un estimado de 627,000 muertes por malaria en 2020. Cuatro países acumulan más de la mitad de las muertes mundiales: Nigeria, República Democrática del Congo, Tanzania y Mozambique, todos ubicados en la región africana. (World Health Organization, 2021b)

Entre los años 2000 y 2020, la región de América ha logrado avances significativos en la reducción de la carga de malaria. En el año 2021, América solo contribuyó con el 0.3% de los casos mundiales de malaria. (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Después del año 2016, la prevalencia de la malaria en América ha experimentado un considerable aumento, siendo acentuada en gran medida por la crisis política en Venezuela, que en 2019 acumulaba más de la mitad de los casos y el 73 % de las muertes por malaria en el continente (Juan Carlos Gabaldón, 2020). La inestabilidad política, junto con la clasificación de Venezuela como un país de ingresos medianos-altos por parte del Banco Mundial, limita significativamente el financiamiento externo para programas de salud pública en Venezuela. Este financiamiento externo es crucial, ya que el gobierno redujo drásticamente el presupuesto destinado al control de la malaria, pasando de \$9 millones en 2015 a \$912.49 en 2018, lo que representa una reducción del 99.99 %. (Juan Carlos Gabaldón, 2020)

Existen diversos factores relacionados con la biología del parásito y el vector que dificultan el control y erradicación de la malaria. Por ejemplo, el reporte de resistencia a insecticidas en *Anopheles sp.* en 88 países (World Health Organization, 2021b) presenta un panorama poco alentador para los esfuerzos destinados a reducir la incidencia de casos de malaria mediante el control vectorial. Además, en áreas selváticas existen limitaciones logísticas para llegar a poblaciones remotas, lo cual complica los planes de control destinados a reducir los casos de malaria. (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

Otro factor que dificulta el control de malaria es la resistencia a fármacos. Muchas cepas de *Plasmodium* han desarrollado resistencia a varios medicamentos antimaláricos, como la cloroquina y la artemisinina, dificultando su eficacia en ciertas regiones. Esto ha llevado a la necesidad de implementar terapias combinadas y estrategias de monitoreo para abordar la resistencia, mientras se fomenta la investigación para desarrollar nuevos fármacos. (Flórez et al., 2014)

Dados estos antecedentes se destaca la importancia no solo de tratamientos efectivos, sino también de enfoques integrales de prevención para combatir la malaria a nivel global y resulta relevante realizar una revisión del estado de la investigación y las características del patógeno que han obstaculizado el desarrollo de vacunas contra la malaria. Esta revisión se vuelve crucial para analizar las perspectivas a corto y mediano plazo en el control y erradicación de la enfermedad a través del apoyo de la vacunación. Especialmente ahora, tras la declaración de la Organización Mundial de la Salud, la cual recomienda la aplicación de la vacuna RTS, S/AS01 en niños de países con transmisión moderada a alta, lo que podría revitalizar la lucha contra la malaria.

Objetivos

General

- Describir el estado actual del desarrollo de las vacunas contra la malaria para evaluar su impacto en el control y erradicación de la enfermedad.

Específicos

- Exponer los antecedentes históricos, epidemiología y patogénesis de la malaria para comprender la iniciativa de control basada en vacunación.
- Exponer las características del patógeno causante de malaria para conocer las dificultades para el desarrollo de las vacunas.
- Detallar los precedentes y ensayos realizados para los diversos tipos de vacunas experimentales y aprobadas contra la malaria con el fin de comprender el desarrollo de las estrategias de vacunación.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática donde se exploraron las principales características de epidemiología, patogénesis y genética de la malaria, así como de las particularidades de la historia de la investigación y desarrollo de la vacunación contra esta enfermedad.

El análisis se basó en una revisión exhaustiva de la documentación relacionada con los principios de acción de las vacunas existentes y las etapas transcurridas durante su desarrollo. Las bases de datos a utilizar serán Google Scholar, Scopus de Elsevier y Access Medicine de McGraw Hill Medical utilizando como guía las siguientes palabras clave: malaria, vaccine, genetic, epidemiology, control, Plasmodium y Anopheles. Se tomó artículos publicados de 1980 a 2022, exceptuando por su importancia históricas primeras descripciones de especies y primeros estudios donde se muestre mecanismos y potencial de patogenicidad.

Capítulo 1: Antecedentes y contextualización de la malaria

La malaria ha sido una enfermedad que ha acompañado a la humanidad durante milenios. Se pueden encontrar registros históricos de fiebres similares a malaria del año 2700 a.C. en China, del año 2000 a.C. en Mesopotamia y del 1570 a.C. en Egipto. (Cox, 2010).

De las cinco especies con importancia epidemiológica por su capacidad de infectar al ser humano solo cuatro son tradicionalmente asociadas con el ser humano: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale* (Organización Panamericana de la Salud, 2017). Estudios recientes consideran a *Plasmodium knowlesi* como la quinta especie de malaria humana pues, a pesar de su preferencia por infectar simios, en el sudeste asiático se presentan brotes de infección en seres humanos que coinciden con esta especie (White, 2008).

A menos que se indique lo contrario, la división geográfica a la que se hará referencia en este documento es aquella establecida por la Organización Mundial de la Salud, la cual divide a sus países miembros en seis regiones: europea, africana, sudeste asiático, mediterráneo oriental, pacífico occidental y las américas. (World Health Organization, 2021b)

Plasmodium falciparum

Exceptuando la región de las américas *P. falciparum* es la especie de mayor prevalencia, y además la que conduce a las consecuencias más graves en la salud de quienes la padecen. (Organización Panamericana de la Salud, 2017)

Esta especie es especialmente relevante en la región africana donde representa una problemática de salud enorme. Se estima que en 2015 hubo 187 millones de casos clínicos de malaria por *P. falciparum* tan solo en la región africana. (Bhatt et al., 2015) Este valor representa más del 80% de los casos mundiales estimados por la OMS para ese año. (World Health Organization, 2021b)

Plasmodium vivax

El continente americano es la única región donde *P. vivax* es la especie que presenta la mayor tasa de incidencia. En los años comprendidos entre 2010 y 2016 esta especie fue responsable del 70% de las infecciones registradas en todo el continente y fue responsable

del 100% de casos autóctonos reportados por Belice, Costa Rica, El Salvador y México. (Organización Panamericana de la Salud, 2017)

En la región del sudeste asiático la prevalencia de *P. vivax*, aunque no es mayoría, representa más de un tercio de todos los casos. Esta tendencia es similar en la región del Pacífico Occidental donde la proporción de *P. vivax* en el año 2000 era de tan solo 17% de los casos, sin embargo, en esta zona la proporción ha venido en aumento alcanzando en 2020 casi un tercio de todos los casos de la región. El aumento de la proporción de *P. vivax* en el Pacífico occidental se ha dado gracias a la reducción de la prevalencia de *P. falciparum*. (World Health Organization, 2021b)

En la región del mediterráneo oriental desde el año 2000 hasta el año 2020 el porcentaje de casos estimados de malaria correspondientes a *P. vivax* fue en promedio del 28% aunque en ningún año este porcentaje superó el 40% (World Health Organization, 2021b).

La región africana presenta el porcentaje más bajo de *P. vivax* pues en ningún reporte anual los casos de malaria asociados a esta especie no han sobrepasado el 2,5% del total desde el año 2000. (World Health Organization, 2021b)

Plasmodium malariae

La distribución geográfica de *P. malariae* coincide con la distribución de *P. falciparum* en el África Subsahariana, el sudeste asiático, las islas del pacífico occidental y la cuenca amazónica en América del Sur. A causa de esta sobreposición se dan casos de infecciones mixtas y es posible que la presencia de *P. malariae* no sea detectada en infecciones subpatentes o con parasitemias bajas causando un subregistro. (Collins & Jeffery, 2007)

El subregistro de *Plasmodium malariae* impide obtener cifras confiables de prevalencia del parásito. Así por ejemplo en un estudio en la República del Congo se estimó una prevalencia de 1,3% por microscopía, y una prevalencia de 14,9% mediante PCR por amplificación del gen ribosomal 18S, una metodología submicroscópica. (Mbama Ntabi et al., 2022)

Plasmodium knowlesi

La infección por *P. knowlesi* se considera típicamente una zoonosis, la demostración de la transmisión de primates a humanos se mostró por primera vez en 1967 (Chin et al., 1968). El hospedero animal natural de esta especie son los monos *Macaca fascicularis* y

Macaca nemestrina, ambos mantienen su hábitat en las áreas forestales del sudeste asiático. *P. knowlesi* particularmente en Malasia es responsable de gran cantidad de casos de malaria (White, 2008). Después de 3 años sin casos humanos en el país, en 2020 se presentó un brote con 2607 casos por *P. knowlesi*. (World Health Organization, 2021b)

Plasmodium ovale

La primera descripción de *Plasmodium ovale* como patógeno humano se dio en 1922 (Stephens, 1922), su distribución geográfica es principalmente dentro del área del África Sub-Sahariana y en raras ocasiones en el Pacífico Occidental. (Picot & Bienvenu, 2022) La información epidemiológica de *P. ovale* es escasa, se estima que la tasa de incidencia de este parásito está subestimada a causa de que presenta parasitemias bajas, y por la zona geográfica de su distribución donde probablemente se encuentra en coinfecciones con otras especies que enmascaran su diagnóstico. A todo lo anterior se suma que el desarrollo de pruebas y métodos de diagnóstico específicos para la especie no es de interés para la comunidad médica o científica. (Picot & Bienvenu, 2022).

Vectores del parásito

La malaria es un parásito transmitido por vectores de la familia Culicidae. Las especies que infectan humanos son transmitidas estrictamente por vectores de la subfamilia Anophelinae, mientras que se ha observado que especies de la subfamilia de Culicinae, aunque no presentan capacidad de transmitir malaria a humanos, son vectores de malaria aviar. (Molina-Cruz et al., 2013)

El mecanismo que impide que las especies humanas de malaria no se logren transmitir en culicinos no está descrito, se especula que está asociado a eliminación por parte del sistema inmune del mosquito, por esto, de momento, se considera un riesgo que especies de malaria humana se adapten a completar su ciclo de vida en culicinos promovido por presión selectiva en los cambios de ecosistemas del vector y el parásito. (Molina-Cruz et al., 2013)

A pesar de existir más de 400 especies de *Anopheles* pocas especies son capaces de transmitir de forma efectiva el parásito a humanos. Se estima que 70 es el número de especies con algún grado de capacidad de transmisión del parásito a humanos y que, de estas, únicamente 41 se pueden considerar vectores dominantes o vectores capaces de transmitir la malaria a un nivel que pueda generar preocupación para la salud pública. (Sinka & Sinka,

2013)

La delimitación de las especies dentro del género *Anopheles* es complicada aún hoy en día pues existen complejos de especies indistinguibles entre sí morfológicamente, pero si en comportamiento. Para evitar confusión con los términos de especie y complejo, muchos artículos al mencionar estas especies problemáticas denominan *sensu lato* (s.l.) o *sensu stricto* (s.s.) para referirse al complejo de especie y a la especie propiamente dicha respectivamente. Así por ejemplo *A. gambiae* s.l. o *A. gambiae* s.s. se refieren al complejo de especie y a la especie propiamente dicha respectivamente.

La distribución geográfica del género *Anopheles* abarca todo el mundo con excepción de la Antártida (Sinka & Sinka, 2013). La especie de mayor importancia epidemiológica varía en función de la región geográfica referida (Centers for Disease Control and Prevention, 2020), en la figura 1 se muestra la especie de mayor importancia epidemiológica según la zona geográfica.

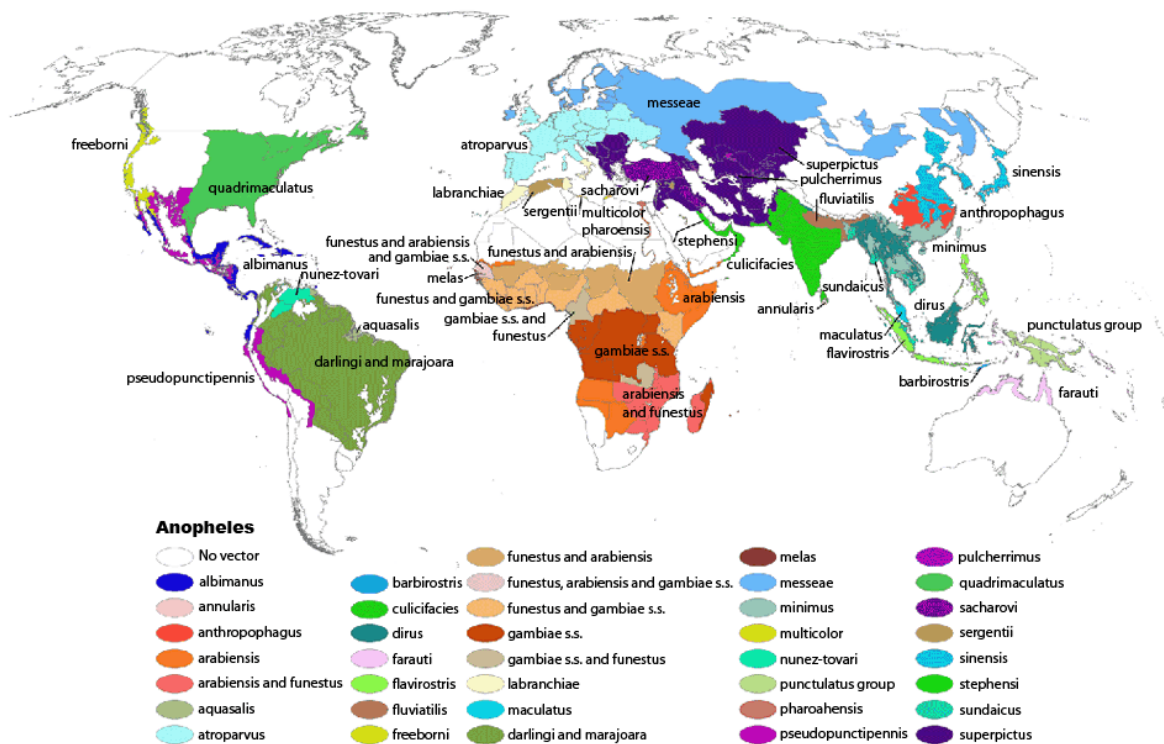


Figura 1. Especies de mayor importancia epidemiológica en la transmisión de malaria según la zona geográfica. Fuente: Kiszewski et al., 2004.

Cabe destacar que la distribución geográfica del género *Anopheles* no se limita a las zonas con transmisión endémica de malaria, sino que además abarca zonas donde la

transmisión ya se eliminó, lo que supone un riesgo de reintroducir la transmisión local (Sinka & Sinka, 2013).

A continuación, se describen algunas generalidades de los vectores en el continente americano, africano y asiático.

América

En este continente se reportan nueve especies dominantes cuya distribución se puede observar en la figura 2. Estas especies son: *A. albimanus*, *A. albitarsis* s.l., *A. aquasalis*, *A. darlingi*, *A. freeborni*, *A. marajoara*, *A. nuneztovari* s.l., *A. pseudopunctipennis* y *A. quadrimaculatus* s.l. (Sinka & Sinka, 2013)

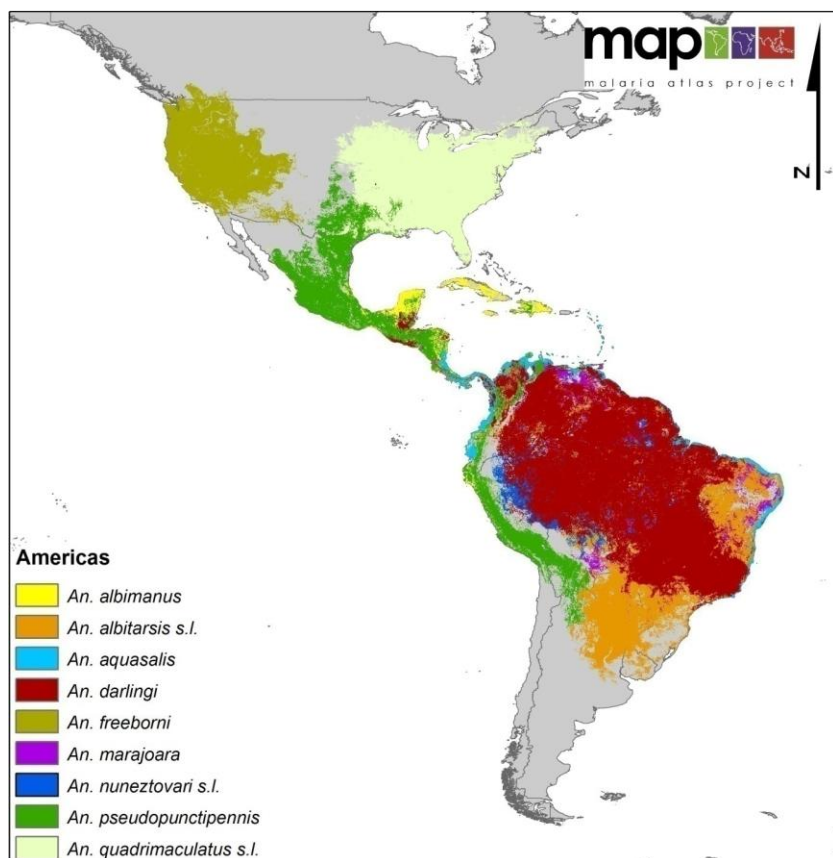


Figura 2. Distribución de las nueve especies principales de *Anopheles* en América. Fuente: Sinka et al., 2012.

Con excepción de *A. freeborni* y *A. quadrimaculatus*, las cuales habitan únicamente en Norteamérica, la distribución de todas las especies abarca desde el sur de Norteamérica, pasando por Centroamérica hasta Suramérica (Sinka & Sinka, 2013)

En Suramérica se considera *A. darlingi* como el vector más relevante en la transmisión

de malaria. Aunque la evidencia muestra cada vez más que la importancia epidemiológica de otras especies no es poca, especies tales como *A. albitarsis*, *A. marajoara*, *A. nuneztovari* y *A. pseudopunctipennis* están en la mira y comienzan a considerarse cada vez más relevantes (Kiszewski et al., 2004)

Los vectores adultos americanos muestran poca variabilidad en el comportamiento. En general no existe preferencia por alimentarse de humanos o de animales, en exteriores o en interiores, sino que el vector se alimenta del primer huésped que encuentre. (Sinka et al., 2010). El descanso en exteriores posterior a alimentarse es una característica compartida por la mayoría de las especies. (Sinka & Sinka, 2013)

Asia

El continente asiático concentra una gran cantidad de habitantes en zonas con una transmisión constante de malaria. Mundialmente el 46% de la población en riesgo de infección por *P. falciparum* y el 82% de la población en riesgo de infección por *P. vivax* habitan en este continente. (Sinka & Sinka, 2013)

A través de los años en la región se ha destinado grandes recursos a la investigación de la biología del patógeno y el vector, principalmente durante la segunda guerra mundial y la guerra de Vietnam. En ese entonces hubo gran interés y esfuerzo en entender la biología del mosquito con el fin de aplicar un control vectorial más eficaz e integral. Sin embargo, la investigación del vector es particularmente difícil, debido a la gran diversidad de especies que habitan el continente, por lo que hoy en día el conocimiento en el área aún es muy poco. (Sinka & Sinka, 2013)

En la zona asiática habita una mayor cantidad de especies y complejos vectores de malaria que en cualquier otra zona del mundo. La figura 3 ilustra la gran diversidad de especies vectores primarios de malaria que habitan tan solo en el sudeste y el pacífico asiático. Al estudiar la filogenia de estas especies se encuentra igualmente la mayor complejidad taxonómica de vectores transmisores de malaria del planeta. (Harbach, 2004)

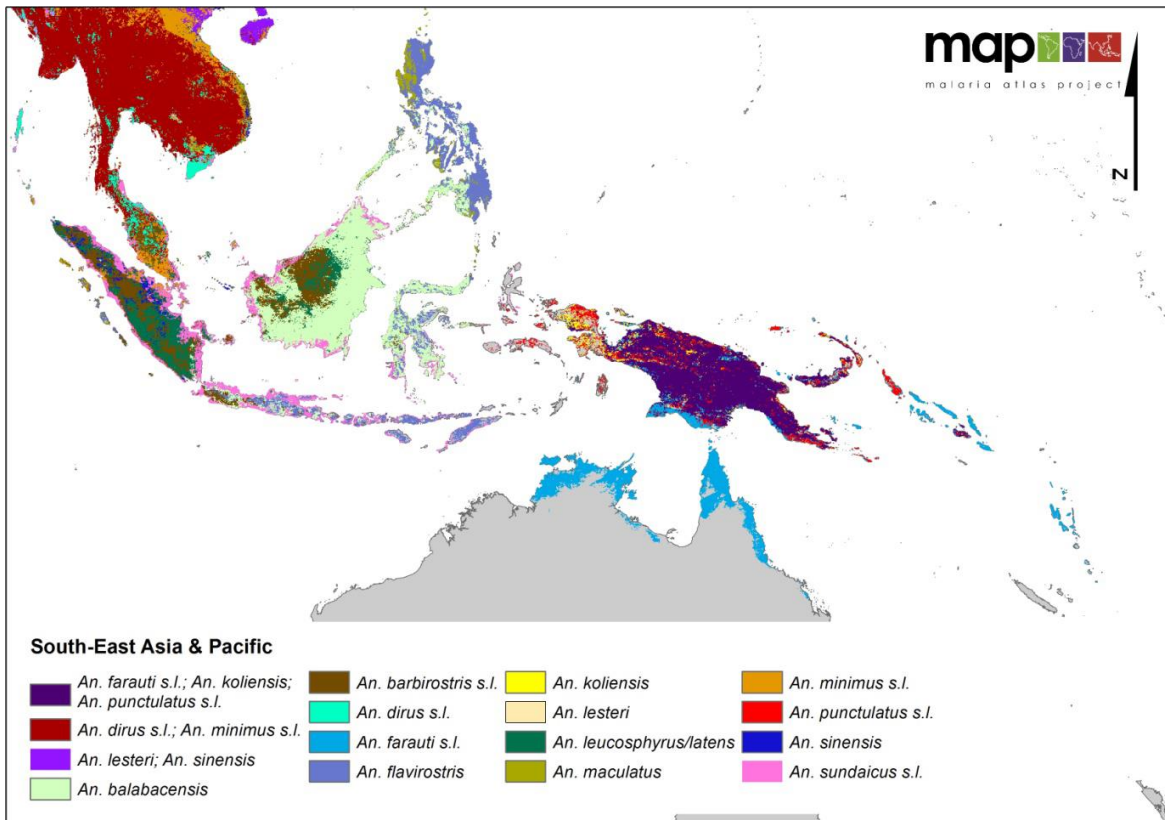


Figura 3. Distribución de los vectores de malaria primarios en el sudeste y el pacífico asiático. Fuente: Sinka et al., 2012.

En el sudeste asiático habitan los complejos *A. dirus* s.l. y *A. minimus* s.l. que cuentan con especies consideradas particularmente eficientes en la transmisión de la malaria.

Las especies del complejo *A. dirus* s.l. habitan en bosques, bosques cultivados y bordes de bosques, presentan un comportamiento altamente antropofílico y una alta longevidad por lo que se sus especies se consideran el vector dominante en cualquier área donde habiten. (Rosenberg et al., 1990).

El complejo *A. dirus* s.l. cuenta con ocho especies *A. dirus* s.s., *A. cracens*, *A. scanloni*, *A. baimaii*, *A. elegans*, *A. nemófilo*, *A. takasagoensis* y *A. aff. takasagoensis*. De estas *A. dirus* s.s. y *A. baimaii* son vectores de especial interés pues mejoran eficiencia en la transmisión al morder tanto en interiores como al aire libre y al evitar la mayoría de los métodos de control convencionales descansando al aire libre. (Sinka & Sinka, 2013)

El complejo *A. minimus* s.l. cuenta con tres especies *A. minimus* s.s., *A. harrisoni*, y *A. yaeyamaensis*.

A. minimus s.s. tiene una naturaleza muy adaptable, habita gran variedad de hábitats

desde bosques hasta campos de arroz. Su comportamiento es principalmente antropofílico y se reporta tanto comportamiento endofágico como exofágico. Sus hábitos de reposo son igualmente variables y se reporta que están influenciados por residuos de insecticidas en aerosol. (Sinka & Sinka, 2013)

El comportamiento de *A. harrisoni* es menos variado, su hábitat se limita a sitios agrícolas deforestados y su comportamiento es exofágico, exofílico y zoofílico, por tanto, es un vector menos dominante. (Sinka & Sinka, 2013)

La región del Pacífico de Asia está dominada por tres vectores principales: *A. farauti* s.l., *A. koliensis*, y *A. punctulatus* s.l.

La distribución geográfica del complejo *A. farauti* s.l. abarca desde las islas Maluku de Indonesia en el este hasta Vanuatu en el oeste, siendo este complejo el que abarca la mayor extensión en la zona. A pesar de los estudios realizados al complejo, aún quedan muchos aspectos sin aclarar respecto a la ecología y el comportamiento de sus especies. Las características que parecen comunes en el complejo son un comportamiento aparentemente antropofílico, alimentación endofágica y exofágica, tendencia a picar al inicio de la noche, descansar al aire libre y tolerancia de las larvas para vivir en aguas salobres. (Sinka & Sinka, 2013)

Anopheles koliensis geográficamente está limitado a Papúa Nueva Guinea y algunas islas en el archipiélago de Islas Salomón. Su comportamiento es altamente antropofílico, endofágico y exofágico y rara vez se observa descansando en el interior de los hogares. (Sinka & Sinka, 2013)

El complejo *A. punctulatus* s.l. cuenta con dos especies *A. punctulatus* s.s. y *A. near punctulatus*.

De *A. near punctulatus*, se conoce muy poco de sus hábitos de alimentación o su efectividad como vector de malaria humana. El hábitat de esta especie se limita a localidades remotas en la isla de Nueva Guinea. (Beebe et al., 2000)

A. punctulatus s.s. es conocido como un vector altamente eficiente en la transmisión de malaria. Su hábitat abarca valles y llanuras en zonas bajas en las islas de Papúa Nueva Guinea y las Islas Salomón. Su comportamiento es antropofílico, endofágico y exofágico y descansa en exteriores. (Sinka & Sinka, 2013)

Principales vectores en el subcontinente indio

En el subcontinente indio se identifican tres principales vectores de malaria: *A. culicifacies* s.l., *A. fluviatilis* s.l. y *A. stephensi*.

El complejo *A. culicifacies* s.l. cuenta con cinco especies nombradas como A, B, C, D y E, de estas todas excepto la especie B se consideran vectores de malaria humana en el subcontinente. *A. culicifacies* especie E presenta un comportamiento altamente antropofílico y endofílico mientras que las especies A, C y D son principalmente zoofílicas, por esta razón la especie E destaca por ser el vector de mayor importancia en la transmisión de *P. vivax* y *P. falciparum* en Sri Lanka y el sur de la India, mientras que las especies A, C y D desempeñan funciones menores en la transmisión de la malaria. (Sinka & Sinka, 2013)

El hábitat del complejo *A. culicifacies* s.l. es muy amplio, abarcando llanuras, montañas, áreas irrigadas, bosques y bosques deforestados. (Sinka & Sinka, 2013)

El complejo *A. fluviatilis* s.l. cuenta con tres especies nombradas como S, T y U. (Subbarao et al., 1994) El comportamiento de las especies del complejo es variado, su hábitat abarca zonas boscosas desde Irán hasta Myanmar. La especie S es un vector de gran importancia en la India y la especie T en Pakistán, Nepal e Irán.

A. stephensi es una especie que se adapta bien a desarrollarse en zonas urbanas, esta ventaja es una característica distintiva de la especie. Su hábitat abarca desde la Península Arábiga hasta Tailandia. El comportamiento de esta especie es endofílico, endofágico y antropofílico de forma variable con alta dependencia en la disponibilidad de hospederos. (Sinka & Sinka, 2013)

África

Por su importancia epidemiológica, los vectores de malaria presentes en el continente se pueden clasificar como primarios y secundarios. (Sinka et al., 2012) Los vectores primarios *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* y *Anopheles funestus*, se destacan por su amplia distribución y papel significativo en la transmisión de la malaria, siendo el foco principal de los esfuerzos de control de vectores. En contraste, los vectores secundarios son otras especies de mosquitos que, aunque pueden tener una distribución más limitada o un impacto menor en la transmisión de la enfermedad, también contribuyen a su propagación. (Sinka et al., 2012) La distribución de las especies la observamos en la figura 4.

La zona subsahariana del continente presenta los niveles más altos de transmisión,

mortalidad y morbilidad de malaria en el mundo, esto coincide y se asocia en gran medida con la presencia de *A. gambiae s.s.*, un vector altamente antropofílico y actualmente considerado como el más eficaz en la transmisión de malaria. (Sinka & Sinka, 2013).

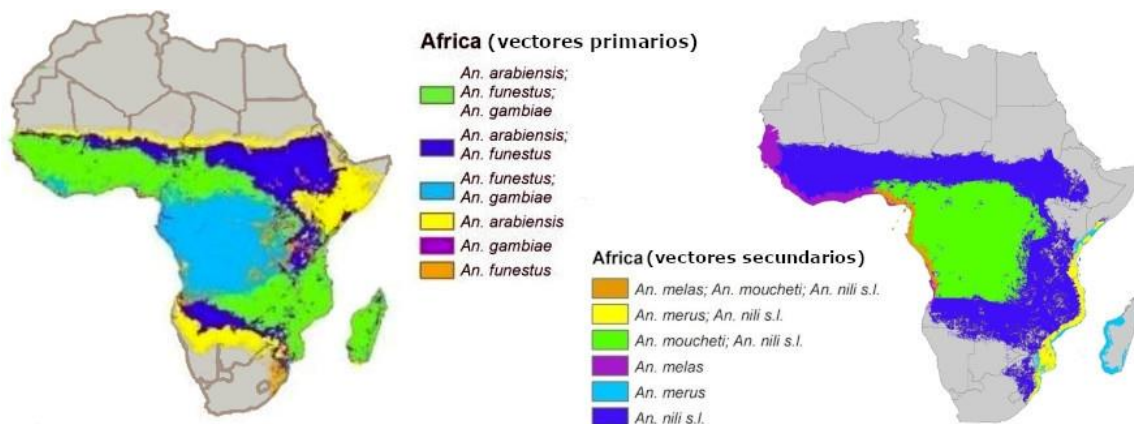


Figura 4. Distribución de los vectores de malaria primarios y secundarios en África. Fuente: Elaboración propia a partir de Sinka et al., 2012.

Taxonómicamente podemos ubicar al vector *A. gambiae s.s.* así como *A. arabiensis*, *A. merus* y *A. melas* como parte del complejo *A. gambiae s.l.* (Sinka & Sinka, 2013)

Las especies del complejo *A. gambiae s.l.* en general presentan un comportamiento nocturno y una preferencia por alimentarse dentro de las viviendas. La alta adaptabilidad y plasticidad del complejo varía este comportamiento y muchas poblaciones adultas no siguen el comportamiento general. (Sinka & Sinka, 2013)

Los adultos de *A. arabiensis* se consideran en general zoofílicos, sin embargo, este comportamiento varía en función de la localización, la disponibilidad de hospederos y el genotipo. Así las poblaciones occidentales se consideran más antropofílicas, endofágicas y endofílicas (Sinka & Sinka, 2013)

La Organización Mundial de la Salud considera que la diseminación de *Anopheles stephensi* en el continente africano es un reto para la erradicación de la malaria. (World Health Organization, 2021b)

Esta especie es originaria de la península arábiga y otros sectores de Asia donde es un vector de gran relevancia epidemiológica en zonas urbanas y rurales. Se conoce que tiene capacidad de transmitir *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* y se considera un vector eficiente. (World Health Organization, 2021b)

Esta especie se introdujo en el cuerno de África en el 2012 y desde entonces se ha

detectado en 46 sitios en 4 países: Djibouti, Etiopía, Somalia y Sudán. Se ha reportado a *Anopheles stephensi* como responsable de al menos dos brotes en la zona. En la figura 5 se muestran los lugares donde ha habido detecciones reportadas de esta especie en el cuerno de África (World Health Organization, 2021b)

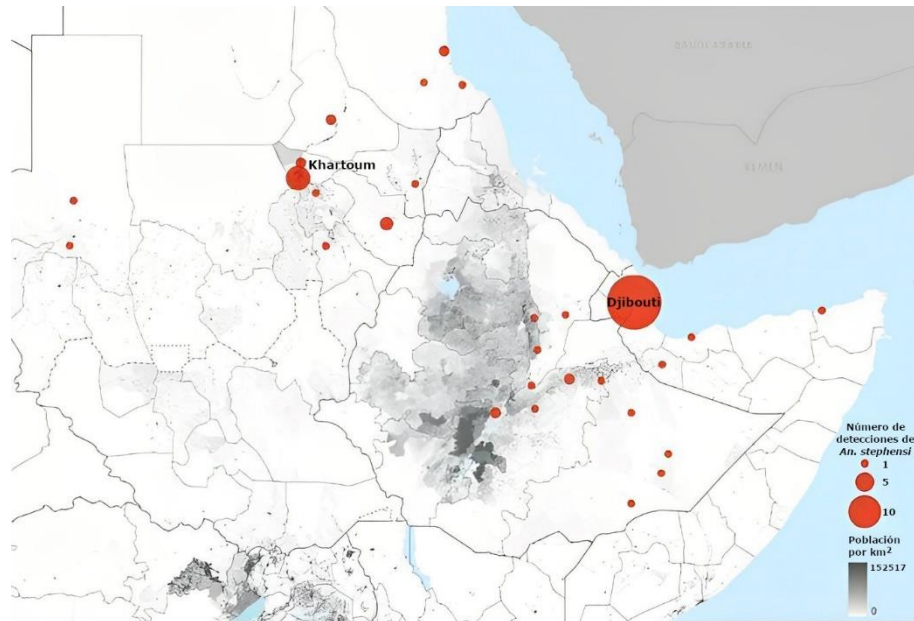


Figura 5. Detecciones de *Anopheles stephensi* en el cuerno de África desde el 2012. Fuente: World Health Organization, 2021b.

Se ha observado que la especie es capaz de sobrevivir temperaturas extremadamente altas en épocas secas y muestra una capacidad de transmisión de malaria a humanos favorecida por el hecho de que deposita sus huevos en contenedores con agua en zonas urbanas traslapando así su hábitat con el de los humanos. Además, en África y Asia ya se reportan individuos con resistencia a piretroides, organofosforados y carbamatos. (World Health Organization, 2021b)

Epidemiología

Entre los años 2000 y 2019, se observó una tendencia a la baja en los casos de malaria, con algunos repuntes menores a lo largo de ese período. Sin embargo, a partir del año 2020, se registró un aumento considerable en el número de casos. En cuanto a las muertes, se mantuvo un descenso sostenido desde el año 2000 hasta el 2019. No obstante, al igual que los casos, en 2020 se evidenció un aumento significativo en la cantidad de fallecimientos asociados a la enfermedad. (World Health Organization, 2022a)

Según las estimaciones del último informe mundial de malaria de la Organización Mundial de la Salud en 2021 hubo aproximadamente 247 millones de casos y 619 000 muertes por malaria en todo el mundo. (World Health Organization, 2022a)

La cantidad de casos y muertes por malaria globalmente desde el año 2000 se presentan en la figura 6 y 7 respectivamente.

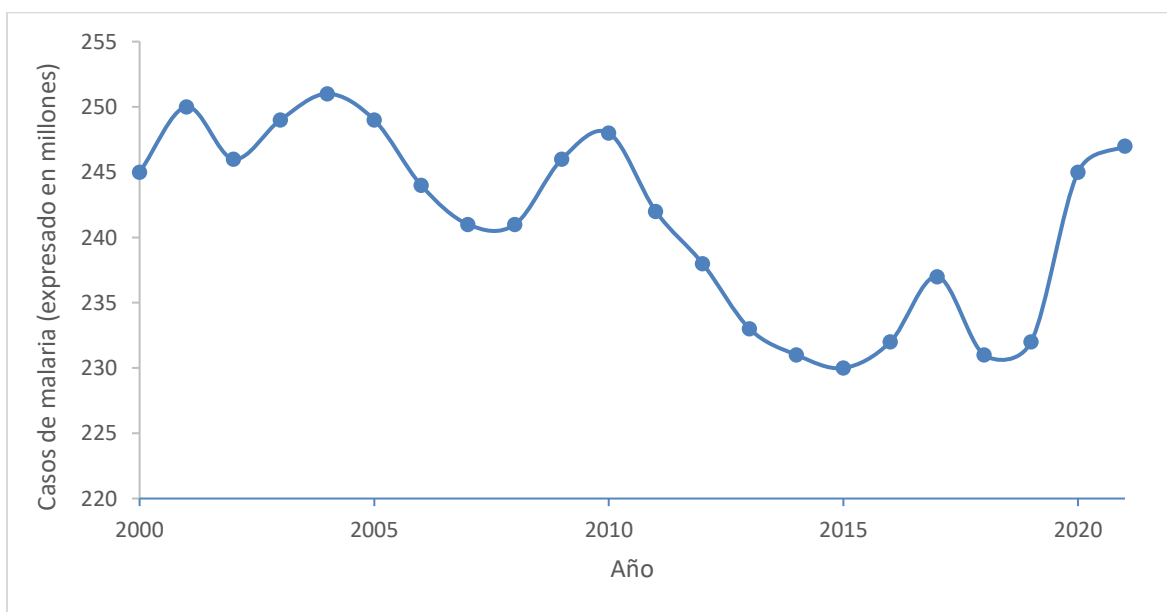


Figura 6. Cantidad estimada de casos anuales de malaria en el mundo durante el periodo 2000-2021.

Fuente: Elaboración propia a partir de: World Health Organization, 2022a.

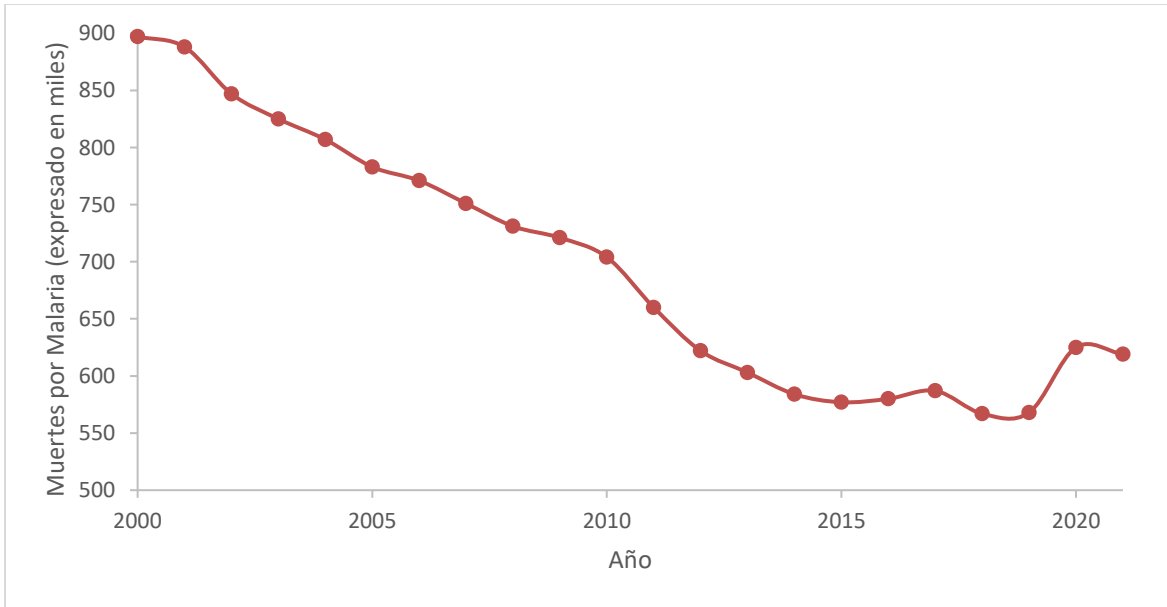


Figura 7. Cantidad estimada de muertes anuales por malaria en el mundo durante el periodo 2000-2021. Fuente: Elaboración propia a partir de: World Health Organization, 2022a.

La región europea es la única que se considera libre de malaria y su último caso autóctono reportado se dio en Tayikistán en 2016. (World Health Organization, 2021b)

En el sudeste asiático los esfuerzos por erradicar la malaria han sido exitosos, Sri Lanka fue certificado libre de malaria en 2016 y Bután, Nepal y Timor Oriental están en proceso de eliminación. La incidencia en la región está concentrada en la India con más del 80% de todos los casos reportados. (World Health Organization, 2021b)

La región del pacífico occidental presenta la particularidad que además al predominante *P. falciparum* y al no despreciable porcentaje de *P. vivax* también se presentan brotes de *P. knowlesi*. (World Health Organization, 2021b)

De las estadísticas de malaria reportadas mundialmente en 2020 geográficamente podemos ubicar el 95 % de los casos y el 96% las muertes en el continente africano. Los niños menores a 5 años son la población más susceptible representando el 80% de las muertes por esta causa en la región. (Organización Mundial de la Salud, 2021)

La Figura 8 muestra la cantidad de casos de malaria en el continente africano durante el año 2020, destacando que la región subsahariana de África presenta la mayor incidencia de casos. (Roser & Ritchie, 2019) Esta región es también la más afectada en términos de muertes por malaria, donde *P. falciparum* es la especie más relevante en términos de cantidad y gravedad de los casos. (World Health Organization, 2021b)

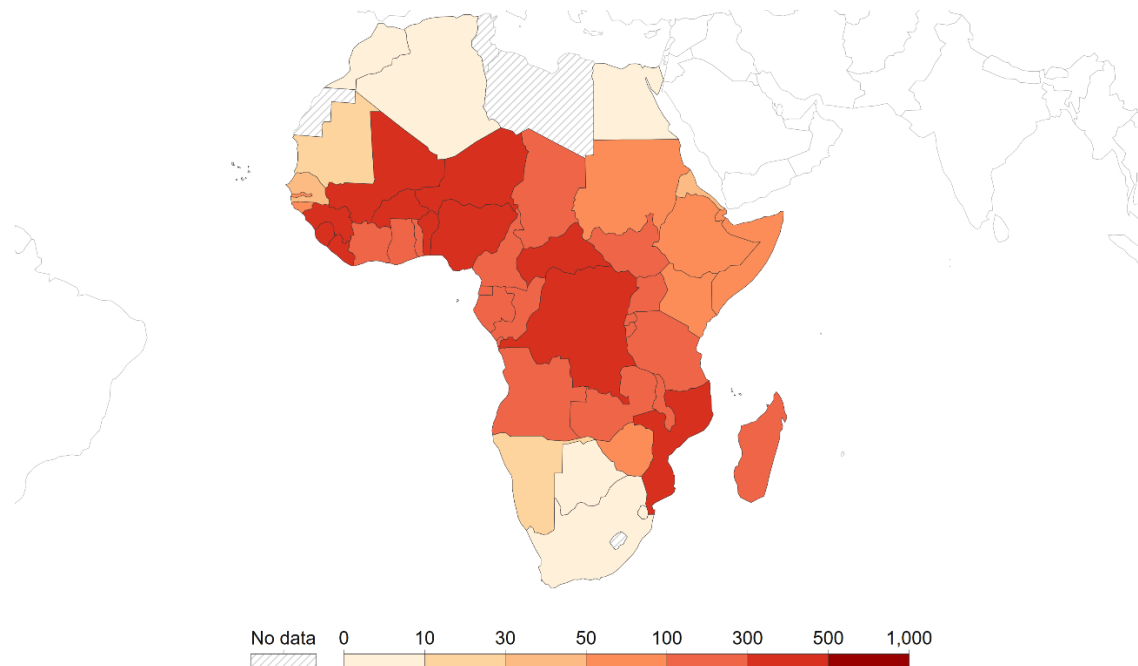


Figura 8. Casos de malaria por cada 1000 habitantes en riesgo en el año 2020 en cada país del continente africano. Fuente: Roser & Ritchie, 2019.

En 2020 los seis países del continente africano con mayor cantidad de casos de malaria y su respectivo porcentaje de casos respecto al total mundial son: Nigeria (27%), la República Democrática del Congo (12%), Uganda (5%), Mozambique (4%), Angola (3.4%) y Burkina Faso (3.4%). En conjunto estos 6 países acumulan más del 50% de los casos mundiales de malaria. (Organización Mundial de la Salud, 2021)

En la estadística de muertes por malaria se observa la misma tendencia donde los seis países anteriormente mencionados acumulan más de la mitad de las muertes mundiales por malaria. Nigeria (27 %), la República Democrática del Congo (12 %), Uganda (5 %), Mozambique (4 %), Angola (3 %) y Burkina Faso (3 %). (Organización Mundial de la Salud, 2021)

En las zonas con mayor prevalencia del patógeno la tasa de mortalidad es más alta en niños menores de 5 años, ya que niños de más edad, adolescentes y adultos han adquirido inmunidad parcial. A medida que la transmisión disminuye, los patrones de inmunidad relacionados con la edad cambian, y los niños mayores pueden ser más susceptibles a cuadros graves de malaria, incluso con cargas menores de parásitos en sangre. (World Health Organization, 2021b)

Los casos en el continente americano representan únicamente el 0,3% de los casos de malaria a nivel mundial. Además, en el continente se ha dado una notable reducción en los casos, mientras en el año 2000 la incidencia fue de 14.1 casos por cada 1000 habitantes en riesgo, para el año 2020 este valor se había reducido a 4,6 casos por cada 1000 habitantes en riesgo. (Organización Mundial de la Salud, 2021)

El Índice Parasitario Anual de Malaria (IPA) se utiliza para estimar la probabilidad de contraer la enfermedad en la población en zonas de riesgo. Se basa en la relación entre los casos de malaria y la población expuesta a estos riesgos en una zona determinada. (Organización Panamericana de la Salud, 2017)

En la figura 9 se muestran las zonas de mayor riesgo de infección por malaria en el continente americano. Se puede observar que las áreas con los índices parasitarios más altos se ubican en regiones de difícil acceso, como la selva amazónica.

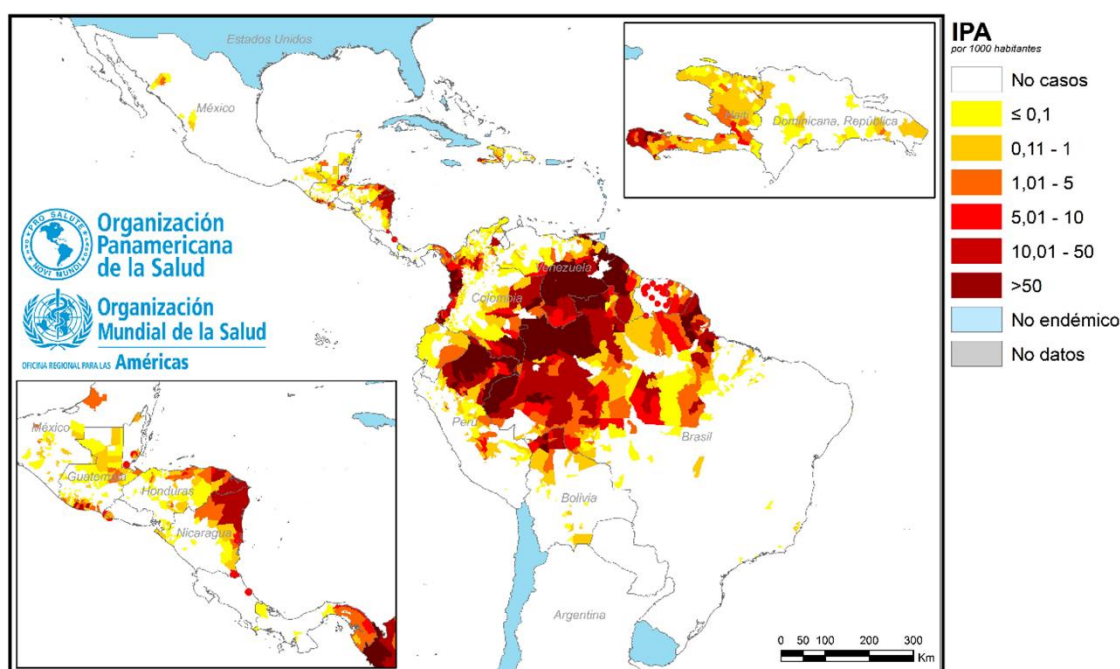


Figura 9. Malaria por el Índice Parasitario Anual en las Américas, 2016. Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2017

América cuenta ya con dos países que han logrado adquirir la certificación de país libre de malaria: Argentina en 2019 y El Salvador en 2021, esta certificación es otorgada por la Organización Mundial de la Salud posterior a que el país haya proporcionado evidencia de que la transmisión autóctona de la malaria se ha interrumpido en todo territorio en los 3 años anteriores en forma consecutiva. (World Health Organization, 2021b).

Epidemiología en Costa Rica

La especie predominante de *Plasmodium* en Costa Rica es *P. vivax* por amplio margen. En el año 2000 la prevalencia de *P. vivax* fue de 99,4% (Mario Vargas, 2001). La baja prevalencia de *P. falciparum* respecto a *P. vivax* se mantiene posterior a la reintroducción de 2016, así más del 95% de todos los casos de malaria en el país desde que se mantiene registro presentan *P. vivax* como patógeno principal. (Chaves, Ramírez Rojas, et al., 2020)

Según los reportes del Ministerio de Salud de Costa Rica a lo largo de la historia, se pueden identificar cinco periodos en la evolución epidemiológica de esta enfermedad. (Chacón Madrigal et al., 2022)

- En el primer período, que abarca desde 1957 hasta 1969, la enfermedad era prevalente en la costa del Pacífico, donde la producción de banano y arroz proporcionaba condiciones ideales para la propagación del mosquito *Anopheles albimanus*, el vector de la malaria. (Chacón Madrigal et al., 2022)
- El segundo período, entre 1970 y 1990, se vio un aumento de la malaria en los cantones de la frontera norte, principalmente debido a factores migratorios. (Chacón Madrigal et al., 2022)
- El tercer período, de 1991 a 2008, mostró un aumento significativo en el número de casos, relacionado con el desarrollo bananero en la región Huetar Caribe y el cantón de Sarapiquí, así como la transformación de hábitats naturales en plantaciones y una inmigración masiva de trabajadores. (Chacón Madrigal et al., 2022)
- El cuarto período, a partir de 2009, marcó un cambio positivo, con todo el país catalogado como de bajo riesgo de transmisión. En 2013, se alcanzó la menor incidencia de la historia con solo seis casos registrados en la provincia de Limón, que antes era la única zona endémica del país. (Chacón Madrigal et al., 2022)
- En el quinto período, que abarca desde 2014 hasta la actualidad, se ha observado un resurgimiento de la malaria con un aumento en la incidencia en la Región Huetar Norte. Este aumento se atribuye a actividades como la extracción ilegal de oro y la migración laboral desde zonas mineras y endémicas de Nicaragua hacia el norte del país. Además, se han registrado casos autóctonos en varias localidades, lo que señala un desafío continuo en los esfuerzos de erradicación de la malaria en Costa Rica. (Chacón Madrigal et al., 2022)

Costa Rica estuvo cerca de ser el primer país americano en recibir la certificación de país libre de malaria. Entre 2014 y 2015, no se registraron casos autóctonos, y de haberse mantenido esta condición en 2016, habría obtenido la certificación. Sin embargo, se produjo un cambio en esa tendencia y se reintrodujo la malaria en el país ese año, manteniendo la presencia de casos autóctonos hasta el presente. (World Health Organization, 2021b).

La reintroducción de la transmisión local de malaria en Costa Rica en 2016 tuvo lugar en el cantón de Matina, una zona históricamente afectada por altas tasas de morbilidad por malaria. La incidencia de la enfermedad en esta área se ve favorecida por la principal actividad económica: las plantaciones bananeras. Estas plantaciones atraen a migrantes provenientes de países vecinos donde la malaria es endémica. La población migrante tiende a establecer viviendas en condiciones de vulnerabilidad que son propicias para la transmisión de la enfermedad. (Organización Panamericana de la Salud, 2017)

Las figuras 10 y 11 indican que, a pesar de que Costa Rica reportaba menos casos locales de malaria en comparación con Nicaragua y Panamá, la cantidad de casos importados hacia Costa Rica era similar a la de estos países. Esta situación planteaba un riesgo de importación de casos y la reinstauración de la transmisión local en Costa Rica

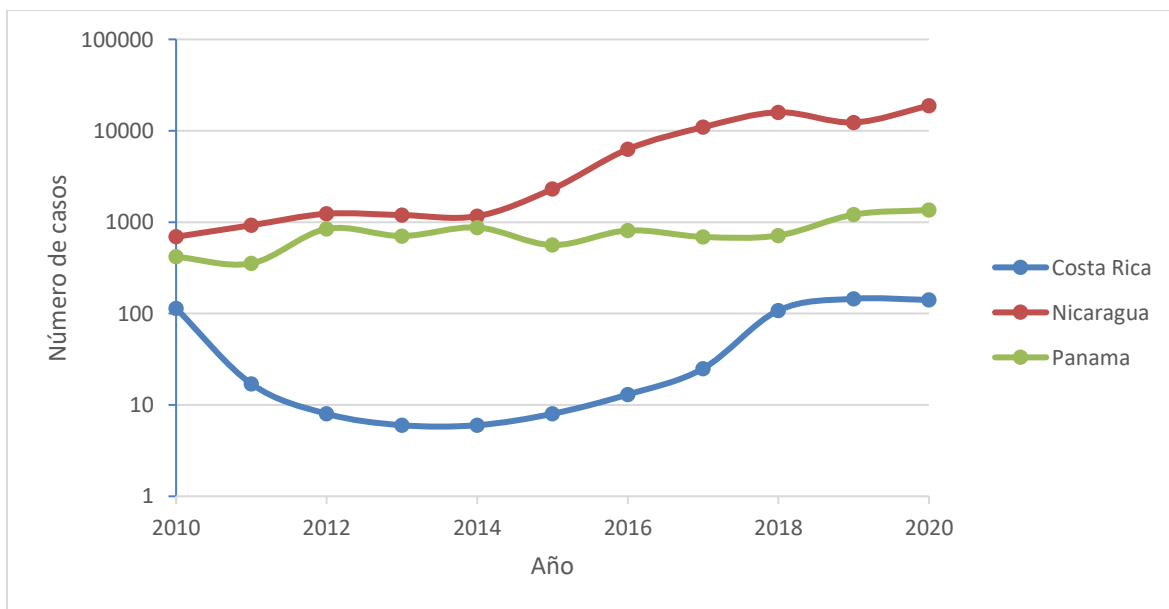


Figura 10. Número de casos de malaria diagnosticados por microscopía a través de los años (escala logarítmica). Fuente: Elaboración propia a partir de: Organización Mundial de la Salud, 2021.

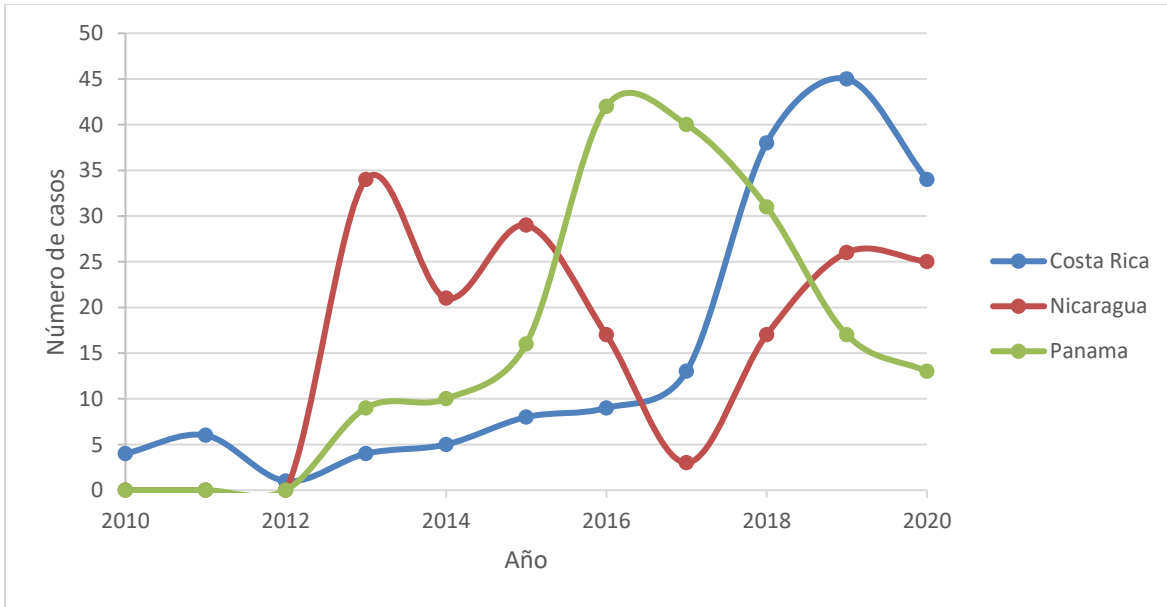


Figura 11. Número de Casos importados de malaria a través de los años. Fuente: Elaboración propia a partir de: Organización Mundial de la Salud, 2021.

Posterior a la reintroducción en Matina, se dieron más focos importados de malaria en la Región Huetar Norte que llevaron al restablecimiento de la transmisión local de la enfermedad. Estos focos se dieron en zonas de plantaciones de piña y zonas de minería ilegal, asociados a inmigración de trabajadores provenientes de Nicaragua. Estos focos además coinciden con el aumento exponencial de casos que hubo en Nicaragua posterior al 2014. (Chaves, Huber, et al., 2020)

Capítulo 2: Biología de la malaria

Ciclo de vida

Los parásitos del género *Plasmodium* poseen dos huéspedes y en cada uno de estos se lleva a cabo una etapa del ciclo de vida. Cuando el parásito infecta los mosquitos del género *Anopheles* inicia la etapa sexual, mientras que cuando infecta al ser humano lleva a cabo la etapa asexual. En la figura 12 se observa a detalle un diagrama del ciclo de vida de la malaria. (CDC - DPDx - Malaria, 2020)

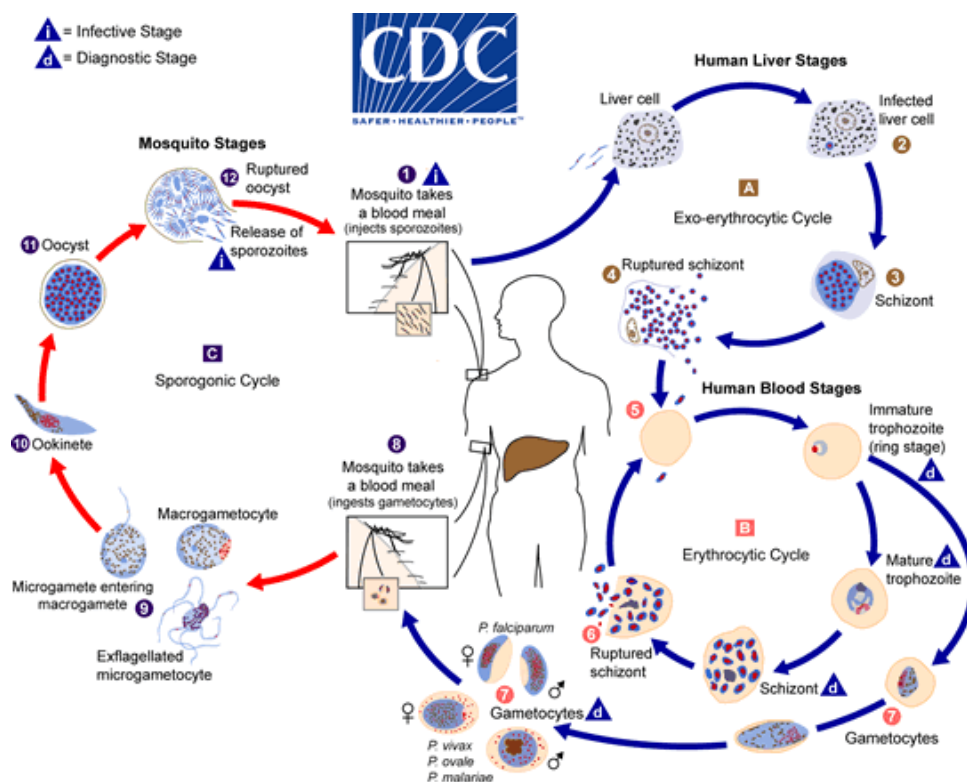


Figura 12. Ciclo de vida de la malaria. Fuente: CDC - DPDx - Malaria, 2020

El ciclo asexual, también conocido como esquizogónico, comienza cuando un mosquito hembra infectado por *Anopheles* pica a un ser humano y transfiere esporozoitos al torrente sanguíneo. Los esporozoitos viajan a través de la sangre y, aproximadamente 30 minutos más tarde, llegan al hígado, donde invaden los hepatocitos. Allí, comienza una división asexual que da lugar a un esquizonte que alberga miles de merozoitos, liberándose luego en la sangre periférica. Este proceso en el hígado se conoce como ciclo exoeritrocítico. (Mendoza Meza, 2004)

En la especie *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* no todos los esporozoitos se

desarrollan como esquizontes, sino que algunos entran en un estado de latencia por meses o años llamado fase criptobiótica donde pasan a llamarse hipnozoítos. (Mendoza Meza, 2004)

Cuando el merozoito se encuentra en sangre periférica lleva a cabo un proceso de invaginación en la membrana del glóbulo rojo y al alcanzar el interior se desarrolla en las fases de anillo, trofozoíto, esquizonte temprano y esquizonte maduro. El número de merozoitos dentro del esquizonte depende de la especie y es una característica que ayuda en el diagnóstico morfológico. (Mendoza Meza, 2004).

Posterior a que el esquizonte libera merozoitos a sangre, estos invaden otros eritrocitos en un proceso cíclico que toma cerca de 48 horas en *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum*, 72 horas en *P. malariae*. (Mendoza Meza, 2004) y 24 horas en *P. knowlesi*. (White, 2008) A esta fase del ciclo se le conoce como fase eritrocítica. (Mendoza Meza, 2004)

Aunque la mayoría los trofozoítos en sangre periférica se multiplica por la vía asexual antes mencionada, un pequeño porcentaje de los trofozoítos no maduran en esquizontes, sino que se diferencian en su fase sexual. El desarrollo de trofozoítos a gametocitos masculinos o microgametocitos y gametocitos femeninos o macrogametocitos es fundamental para continuar el ciclo pues constituyen la forma infectante en el mosquito. (Lobo & Kumar, 1998)

La diferenciación de los microgametocitos a gametos se da una vez alcanzan el intestino del mosquito. El desarrollo de los gametos masculinos se da por un proceso conocido como exflagelación en donde cada microgametocito genera ocho gametos móviles haploides. Cuando un gameto masculino encuentra un gameto femenino estos se fusionan en el intestino del vector para formar un cigoto el cual se desarrolla a un ooquinetto móvil, con capacidad de cruzar la matriz peritrófica y el epitelio del intestino medio. (Ghosh et al., 2000)

El desarrollo del ooquinetto a ooquiste se da una vez cruza el epitelio del intestino medio y alcanza el espacio extracelular entre el epitelio y la lámina basal. En esta fase se da una división celular asexual para formar miles de esporozoitos que se liberan al hemocele y migran a las glándulas salivales del mosquito en espera de infectar a un nuevo ser humano. (Ghosh et al., 2000)

Al proceso sexual se le conoce como esporogonia y tarda de 10 a 20 días, una vez finalizado este proceso el mosquito permanece infeccioso de 1 a 2 meses. (Mendoza Meza, 2004).

Cuadro clínico

A pesar de que en todas las personas infectadas por el parásito pasa exactamente por los mismos cambios morfológicos, la gran mayoría de los pacientes infectados con malaria producen pocos síntomas y cuando se producen varían mucho en severidad. (World Health Organization, 2015)

Los signos y síntomas de la infección por *Plasmodium* inician posterior a la ruptura de los hepatocitos infectados y la liberación de merozoitos en sangre periférica. El cuadro clínico en las infecciones humanas es resultado de la interacción del parásito con la respuesta fisiopatológica humana durante el ciclo eritrocítico. La variación en esta interacción se ve afectada por la diversidad genética en proteínas claves del parásito, coinfecciones, comorbilidades, retrasos en el tratamiento, polimorfismos en el hospedero e incluso determinantes ambientales. (Milner, 2018).

La parasitosis tiene un periodo de incubación que oscila entre 8 y 30 días; los periodos más cortos suelen asociarse a infecciones por *P. falciparum*, mientras que los más extensos se observan en casos de *P. malariae*. El periodo de incubación para *P. vivax* varía de 12 días a varios meses, aunque normalmente se encuentra entre 12 y 18 días. En el caso de *P. knowlesi*, generalmente es de 9 a 12 días, mientras que para *P. ovale*, el periodo de incubación comúnmente oscila entre 12 y 18 días, pero puede extenderse hasta varios meses. Es por lo anterior que los viajeros que regresan de cualquier viaje a áreas donde ocurre malaria siempre deben reportar este dato en su atención médica durante los 12 meses posteriores al viaje. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

Durante todo el período de incubación los síntomas son inespecíficos y por lo tanto son indistinguibles de otro cuadro parasitario, viral o bacteriano: mialgias, fotofobia, artralgias, anorexia, náuseas o vómitos. Otros síntomas más específicos, pero no concluyentes son: esplenomegalia, anemia con o sin trombocitopenia, hipoglucemia y alteraciones inmunológicas. (Rozalén et al., 2003)

El cuadro clínico se presenta con la aparición de una crisis febril muy característica que se anuncia con fiebre muy alta que puede alcanzar los 41°C. A continuación, el paciente comienza a sudar copiosamente y se empieza a sentir mejor; después de estas fases el paciente queda exhausto y duerme, sintiéndose bien hasta el comienzo del nuevo paroxismo. (Rozalén et al., 2003) Estas fiebres se dan en ciclos donde el tiempo que pasa entre cada episodio da

nombre a la fiebre y es característico de la especie. Fiebre cuartana (72 horas) para *Plasmodium malariae* (White, 2008), Fiebre diaria (24 horas) para *Plasmodium knowlesi* (White, 2008) y fiebre terciana (48 horas) para *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium falciparum*.

Malaria no complicada

El cuadro clínico caracterizado por presencia de síntomas, pero ausencia de señales clínicas o de laboratorio que muestren severidad o disfunción en órganos vitales se le conoce como malaria no complicada. (World Health Organization, 2015)

La malaria no complicada es resultado de milenios de exposición del parásito a las barreras físicas e inmunológicas presentes en el hospedador humano. Desde el punto de vista del parásito lo ideal sería un hospedador sano del cual alimentarse mientras ocasiona una baja afectación. A través del tiempo se ha perfeccionado este mecanismo a través de la selección natural de individuos que manifiestan poca sintomatología y afectación en el hospedador, como episodios febriles leves. (Milner, 2018)

Las manifestaciones clínicas se conocen como la triada clásica que consiste en escalofrío, fiebre y sudoración. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015) Todos los síntomas son causados durante la ruptura de los esquizontes eritrocitarios y la liberación de merozoitos a sangre periférica. El aumento de los signos es progresivo mientras la cantidad de parásitos en sangre va aumentando hasta un límite donde el paciente ya se siente enfermo. (Oakley et al., 2011)

Este cuadro se trata fácilmente con antipalúdicos específicos para el parásito y un gran porcentaje de los pacientes presentan una recuperación satisfactoria si cumplen con el esquema de tratamiento durante cada episodio sintomático. (Milner, 2018)

Malaria severa

La malaria severa se alcanza cuando una infección genera señales clínicas o de laboratorio que muestren severidad o disfunción en órganos vitales. (World Health Organization, 2015)

Sin importar la especie que infecta, los síntomas clínicos en un cuadro de malaria severa convergen a una vía común que puede incluir dificultad respiratoria, insuficiencia hepatorenal y shock. (Anstey et al., 2012)

La población pediátrica es especialmente vulnerable a los cuadros de malaria severa. Durante los dos primeros años de vida la anemia severa es una potencial causa de muerte, por lo que debe atenderse con transfusiones sanguíneas y medicación antipalúdica. (Milner, 2018)

En los cuadros de malaria severa sumado a la sintomatología de la vía común se pueden generar complicaciones adicionales que dependen de la especie causante de la infección y de del contexto clínico de cada paciente.

Plasmodium vivax

Los cuadros de malaria severa ocasionados por *Plasmodium vivax* en pacientes sin comorbilidades son extremadamente raros. En los casos de infección por *Plasmodium vivax* se muestra la preferencia de esta especie por invadir reticulocitos, donde se hace un uso predominante pero no único del antígeno Duffy para la invasión del eritrocito, esto hace que *P. vivax* presente cuadros con menores parasitemias en comparación con *P. falciparum*. (Moreno-Pérez et al., 2013).

Por la naturaleza reincidente de este patógeno las infecciones crónicas predisponen a desarrollar anemia severa, malnutrición, coinfecciones y deterioro de la respuesta inmune. (Anstey et al., 2012)

Plasmodium falciparum

Las infecciones severas de *Plasmodium falciparum* pueden derivar en cuadros clínicos de malaria placentaria o cerebral, estos cuadros no se presentan en infecciones por otras especies. (Anstey et al., 2012)

En infecciones severas de *Plasmodium falciparum* la proteína PfEMP1 (Proteína de Membrana 1 de *Plasmodium falciparum* por sus siglas en inglés) juega un papel crucial en la manifestación clínica. PfEMP1 se expresa en la superficie de los glóbulos rojos (RBC) infectados, dentro de las funciones de PfEMP1 destaca su capacidad para mediar en la adherencia de los glóbulos rojos infectados al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos. Al unirse a varios receptores en las células endoteliales, PfEMP1 permite que los glóbulos rojos infectados eviten la eliminación del bazo, donde de otro modo serían destruidos. Este secuestro de glóbulos rojos infectados en órganos vitales como el cerebro, la placenta y otros tejidos conduce a las complicaciones clínicas que se observan en la malaria

grave. (Milner, 2018)

Las complicaciones que se pueden generar durante el embarazo incluyen anemia, aborto espontáneo, bajo peso al nacer y malaria congénita. En estos casos PfEMP1 se ha implicado en el secuestro de glóbulos rojos infectados en la placenta durante la malaria asociada al embarazo, causando los resultados adversos ya mencionados. (Anstey et al., 2012)

El secuestro por PfEMP1 de glóbulos rojos infectados en el cerebro puede causar malaria cerebral, una forma grave de la enfermedad caracterizada por coma, convulsiones y deficiencias neurológicas. La interacción entre PfEMP1 y los receptores en las células endoteliales del cerebro altera la barrera hematoencefálica, lo que provoca inflamación y el reclutamiento de células inmunitarias que contribuyen aún más a la patogenia de la malaria cerebral. (Milner, 2018)

En los casos de malaria cerebral la clínica del paciente inicia con un cuadro típico de malaria que va escalando rápidamente en severidad hasta que en pocas horas degenera en un estado comatoso. Llegado a ese estado se debe descartar otras posibles causas de coma y se confirma el diagnóstico al observar los signos de retinopatía palúdica.

Los cuadros de malaria cerebral en niños menores a 5 años de entornos altamente endémicos alcanzan niveles de mortalidad superiores al 10% e incluso el 20%. En poblaciones con baja exposición al patógeno, y por tanto no inmunizadas, todas las edades están en riesgo llegando a aparecer signos de malaria cerebral incluso en pacientes con parasitemias bajas. (Milner, 2018)

En pacientes adultos con malaria severa por *P. falciparum* además existe una incidencia de lesión renal aguda de aproximadamente 40% en los que con frecuencia se recomienda la terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal o hemofiltración. (Moxon et al., 2020)

En niños con malaria severa la lesión renal aguda correlaciona con un incremento en la mortalidad, se obtuvo 24% mortalidad en pacientes con lesión renal aguda en estadio 3 en comparación con el 9% de mortalidad del grupo general que se usó como control. A pesar de los datos, aún no hay claridad de la causalidad de esta correlación. (Moxon et al., 2020)

Patogénesis

La malaria grave es un trastorno que afecta varios tejidos y órganos, aunque no es raro que exista manifestaciones más marcadas en un solo órgano lo que podría llevar a que el médico obvie las manifestaciones en otros órganos. (Miller et al., 2002)

Durante la infección inicial el cuadro clínico comienza en cada episodio de liberación a sangre de merozoitos. Los macrófagos fagocitan esquizontes rotos o merozoitos y realizan la presentación de antígenos en el bazo o en sangre periférica, esto genera una liberación de TNF- α , interleucina 10, interferón gamma y otros marcadores que activan cascadas inmunológicas responsables de los episodios febriles y demás síntomas inespecíficos. (Milner, 2018)

En infecciones posteriores, adicional a la respuesta inmune mediada por respuesta inmune innata, tenemos producción de anticuerpos por el eje macrófago- célula T – célula B. La producción de anticuerpos confiere de manera progresiva protección adicional, mejora la detección y eliminación de los parásitos en sangre y finalmente otorga inmunidad parcial. (Milner, 2018)

Se conoce que no existe una correlación unívoca entre cada síndrome clínico y un proceso patogénico. (Miller et al., 2002) El cuadro clínico de la malaria presenta además de los mecanismos inflamatorios mencionados síntomas más específicos como esplenomegalia, lesión renal, anemia con o sin trombocitopenia, hipoglucemia y alteraciones inmunológicas. (Rozalén et al., 2003)

El mecanismo exacto de patogénesis de la anemia no se ha dilucidado por completo, se sugiere que el síndrome es multifactorial, y dentro de las causas se encontraría la interrupción de la respuesta inmune de monocitos y linfocitos en presencia de hemozoína puede conducir a una regulación inapropiada de la eritropoyetina (a través de IL-6 y proteína inflamatoria de macrófagos 1s), la eliminación de la membrana de glóbulos rojos y de los glóbulos rojos por completo de manera acelerada en el bazo, que además de la reducción de los glóbulos rojos, promueve un crecimiento anormal del bazo. (Milner, 2018) y la interacción de la infección palúdica con otras infecciones parasitarias y deficiencias nutricionales (Miller et al., 2002)

La patogénesis de la lesión renal aguda es multifactorial, en los casos de infección por *Plasmodium falciparum* se conoce la influencia del secuestro de los glóbulos rojos en el

epitelio y la liberación de productos del parásito. Se sabe que la hemólisis masiva está asociada con lesión renal, es así como la hemoglobina libre de células y los marcadores de peroxidación lipídica producto de la hemólisis se relacionan con la gravedad de la lesión renal aguda. También se ha demostrado secuestro de glóbulos rojos infectados en los capilares glomerulares y peritubulares. (Moxon et al., 2020)

Malaria cerebral

La malaria cerebral ocasionada por *P. falciparum* se da por la capacidad del parásito para unirse al endotelio. Aunque la patogénesis de la malaria cerebral aún no se comprende por completo, se sugiere que la activación endotelial a un estado más "pegajoso" es el primer paso. Esta activación esta mediada por macrófagos que al estimularse producen TNF- α que promueve la aparición de moléculas de adherencia en el endotelio cerebral como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1). (Milner, 2018)

La baja incidencia de malaria cerebral se explica por la baja especificidad del mecanismo de adhesión de PfEMP1 quien también reconoce moléculas ubicuas como CD36 presente en plaquetas y endotelio fuera del cerebro. El secuestro de plaquetas generado por la unión de PfEMP1-CD36 explica la marcada trombocitopenia del cuadro clínico. (Milner, 2018)

Existe otros casos donde se sugiere que la malaria cerebral puede no ser una consecuencia del cuadro histológico clásico, sino que el coma parece ser una respuesta a un estrés metabólico. En estos pacientes a menudo se encuentran con una acidosis severa y pueden recuperar el conocimiento con notable rapidez después de la reanimación adecuada. (Miller et al., 2002)

Malaria placentaria

El cuadro de malaria placentaria en infecciones por *P. falciparum* se origina cuando los parásitos cruzan la barrera placentaria, ahí tienen dos opciones: si no se unen al sulfato de condroitina permanecen en circulación periférica; pero si las proteínas PfEMP1 se unen a sulfato de condroitina ocasiona que los parásitos salgan de la circulación y se depositen en la placenta. (Milner, 2018)

El secuestro en la placenta es beneficioso para el parásito pues los anticuerpos maternos desarrollados en infecciones previas solo logran destruir el parásito en sangre periférica, así

la placenta actúa como un espacio protegido manteniendo a los parásitos fuera del alcance del sistema inmune adaptativo. (Milner, 2018)

Acidosis asociada a malaria

La acidosis metabólica se reconoce como una característica fisiopatológica principal en síndromes clínicos clásicos de malaria cerebral y anemia palúdica grave. (Marsh et al., 1995)

En la mayoría de los casos el cuadro de acidosis metabólica se considera como una acidosis láctica y por si sola se considera como el determinante individual más importante de supervivencia pues ocasiona directamente un síndrome de dificultad respiratoria. (Miller et al., 2002)

Los cuadros de acidosis asociados a malaria son ocasionados por los patrones de respiración irregulares producto de la supresión de los centros respiratorios a raíz de la inflamación del cerebro, sumado a la producción de los parásitos de lactato deshidrogenasa de Plasmodium (pLDH) que forman ácido láctico. Todo lo anterior disminuye el pH en sangre. (Milner, 2018)

Estrategias de evasión del sistema inmune

A pesar de la exposición repetida al parásito en zonas endémicas, generar una respuesta inmune contra la malaria es un proceso lento y la eficacia de esta respuesta se reduce rápidamente en el tiempo. (Gomes et al., 2016)

El mecanismo de evasión inmunitaria más primitivo presentado por los parásitos que causan la malaria es pasar la mayor parte de su ciclo de vida como organismos intracelulares. Dentro de los glóbulos rojos el parásito evita la interacción directa con las células inmunitarias. Además, los glóbulos rojos no expresan moléculas de clase I del MHC en su superficie, lo que les permite a los parásitos eludir el reconocimiento por parte de las células T CD8+. (Bowen & Walker, 2005)

En la coevolución de la relación del *Plasmodium* con el ser humano el parásito ha desarrollado otros mecanismos para evadir la respuesta inmune lo que le permite pasar desapercibido y poder mantener un microambiente deseable para su desarrollo. Estos mecanismos de evasión inmune dificultan el desarrollo y la eficacia de las pocas vacunas existentes. (Milner, 2018)

Migración al hígado

El éxito de una infección por malaria se debe en gran parte a que el parásito evita los primeros ataques del sistema inmunológico del huésped migrando al hígado. A pesar de que los ataques del sistema inmunológico del huésped no son capaces de bloquear el desarrollo de la fase eritrocítica sí podría afectar a los esporozoitos en la etapa temprana del ciclo de vida. (S. Singh et al., 2010)

Los esporozoitos deben migrar desde la piel, atravesando todas las barreras celulares, llegar a la sangre y una vez dentro del sistema circulatorio alcanzar la cavidad de las sinusoides del hígado. Al ser el hígado un órgano inmuno protegido este está resguardado contra una fuerte respuesta inmunológica, por lo que la invasión de los hepatocitos se considera una etapa donde no se genera respuesta inmune importante. (Liehl et al., 2015)

Proteína de la membrana de eritrocitos de P. falciparum 1 (PfEMP1)

Las estrategias de evasión inmunológica empleadas por los parásitos *Plasmodium* no se limitan únicamente a ocultarse en entornos intracelulares. Este microorganismo modula de forma activa la respuesta inmunológica mediante la síntesis de proteínas específicas.

Dentro de la batería genética del *P. falciparum* se encuentra la familia de genes *var* que codifica por la proteína PfEMP1. Esta proteína se expresa en la membrana celular del eritrocito y logra una evasión inmune por dos vías: variación genética y reducción del acceso del sistema inmune. (Milner, 2018)

En el genoma del *P. falciparum* hay entre 50 y 150 copias del gen *var*. Al modificar la expresión génica de estas copias se genera una variación antigénica enorme e impide que esta proteína pueda ser fácilmente blanco de reconocimiento por anticuerpos. (Su et al., 2019)

La función de la PfEMP1 en la superficie es secuestrar los eritrocitos al unirlos al endotelio, plaquetas u otros glóbulos rojos no infectados. Esto elimina al parásito de circulación durante casi la mitad de la duración del ciclo eritrocítico. A este estado donde el eritrocito infectado se vuelve cito adherente también se le conoce como “célula pegajosa” y vuelve a la célula menos accesible para que se dé una eliminación del parásito en el bazo o que sea reconocida por el sistema inmune. (Milner, 2018)

Cabe destacar que la expresión de la proteína PfEMP1 y el secuestro de los glóbulos rojos se da independientemente de la variabilidad genética de la proteína o de si es una infección complicada o no complicada. (Milner, 2018)

Proteína de superficie de merozoito 1 (MSP1)

La proteína de superficie del merozoito 1 (MSP-1) es la proteína más abundante en la superficie del merozoito. Esta proteína está involucrada en la formación de los merozoitos y además es esencial tanto en la invasión al eritrocito como en la posterior liberación de los nuevos merozoitos. (Dijkman et al., 2021)

La proteína MSP-1 cumple su función a través de su interacción con la proteína espectrina del citoesqueleto de los eritrocitos. La interacción MSP-1-espectrina desempeña un papel en la ruptura de la membrana de la vacuola parasitófora durante la salida del parásito. (Dijkman et al., 2021).

Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos a MSP-1 confieren cierta inmunidad. MSP-1 participa junto con otras proteínas de la superficie en la formación de una gruesa capa fibrilar en la superficie de los merozoitos. Esta capa ayuda a enmascarar el merozoito del sistema inmunológico, haciendo al parásito menos susceptible al reconocimiento y eliminación por anticuerpos. . (Fowkes et al., 2010)(Dijkman et al., 2021)

La proteína MSP1 participa además en la evasión inmune al modular la respuesta inmunitaria del huésped pues influye en la producción de citocinas y quimiocinas. Por ejemplo, se ha observado que puede inducir la producción de interleucina-10 (IL-10), que es una citocina inmunosupresora que atenúa la respuesta inmunológica. (Peng et al., 2020)

Proteínas homólogas de unión a eritrocitos (Erythrocyte-Binding-Like (EBL))

Las proteínas EBL son una familia de proteínas de membrana de tipo I que se encuentran en los parásitos del género *Plasmodium*. Estas proteínas junto a otras proteínas de membrana juegan un papel crucial en el proceso de invasión de los glóbulos rojos. (Peng et al., 2020)

Las proteínas EBL suelen constar de un dominio de unión rico en cisteína en el extremo N-terminal y un dominio rico en cisteína junto con una secuencia de señal y un dominio transmembrana en el extremo C-terminal. La región N-terminal contiene uno o dos dominios tipo homólogos de unión a Duffy (Duffy-binding-like (DBL)) que son los que reconocen y permiten la unión a proteínas del huésped en la superficie de los eritrocitos durante la invasión del merozoito. (Peng et al., 2020)

Además de su papel en la invasión de los eritrocitos, estudios recientes han demostrado que las proteínas EBL, como PyEBL en *Plasmodium yoelii*, también modulan el

reconocimiento del huésped de los eritrocitos infectados y las respuestas inmunitarias, contribuyendo así a la evasión inmunitaria. (Peng et al., 2020)

Un mecanismo mediante el cual las proteínas EBL pueden evadir la respuesta inmunitaria es a través de su interacción con moléculas de la membrana de los eritrocitos al estimular una respuesta antiinflamatoria. Por ejemplo, PyEBL interactúa con la banda 3 y la fosfatidilserina, lo que lleva un aumento el número de moléculas de fosfatidilserina en la superficie de los eritrocitos infectados y reducen la banda 3 unida a la membrana. Estos cambios en la membrana de los eritrocitos infectados aumentan su fragilidad y desencadenan la fagocitosis mediada a través de la interacción de fosfatidilserina y CD36, entre otras moléculas. La fagocitosis aumentada puede liberar materiales del parásito, como ADN/ARN, que estimulan la producción de interferones de tipo I (IFN-I). Los IFN-I pueden modular las respuestas de las células T y la producción de anticuerpos, lo que resulta en una reducción de la inflamación. (Peng et al., 2020)

Proteína Pfs47

La proteína de superficie Pfs47 desempeña un papel crucial al permitir que los parásitos *P. falciparum* sobrevivan y se transmitan al hacer que sean "invisibles" para el sistema inmunológico del mosquito. Pfs47 interactúa con un receptor del mosquito que varía entre diferentes especies de mosquitos anofelinos. La interacción entre Pfs47 y este receptor es esencial para la supervivencia del parásito, ya que se demostró que al silenciar la expresión del receptor se reduce la infección por *P. falciparum*. Esta interacción es altamente específica y respalda la adaptación de *P. falciparum* a diferentes vectores de mosquitos, como *Anopheles gambiae*, *Anopheles dirus* y *Anopheles albimanus*, en función de sus haplotipos de Pfs47. (Molina-Cruz et al., 2020)

El mecanismo que explica la función de Pfs47 se basa en un modelo de "llave y cerradura". Pfs47 es una proteína presente en la superficie de los gametocitos femeninos, cigotos y ooquinetos de *P. falciparum*. Esta proteína evita que se active la apoptosis mediada por JNK/caspasa en la célula del intestino medio invadida por el parásito, lo que a su vez impide la nitración del epitelio intestinal, aunque el mecanismo exacto de cómo Pfs47 logra esto no se conoce. (Molina-Cruz et al., 2020)

Iniciativas de control

En los últimos años la tendencia en la reducción de casos de malaria a nivel mundial ha sido constante. En la figura 13 se puede observar la incidencia de malaria a nivel mundial desde el año 2000. La reducción ha sido más marcada en el continente americano, pues mientras a nivel mundial desde el año 2000 al 2020 se había logrado una reducción de 27% en el mismo periodo se logró una reducción del 67% en América. En la figura 14 se observa la reducción de casos en el continente americano.

Desde el año 2000, 12 países han logrado alcanzar la certificación de país libre de malaria (World Health Organization, 2021b). La reducción en los casos de malaria se ha dado como resultado primordialmente de dos tipos de estrategias de control: el control vectorial y la administración de medicamentos.

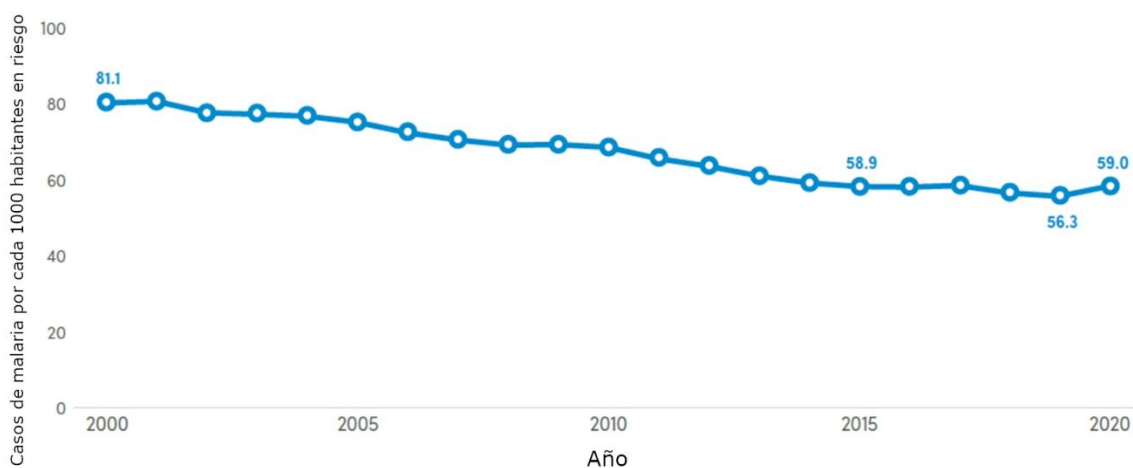


Figura 13. Incidencia de casos de malaria a nivel mundial (Tasa por cada 1000 personas en riesgo).

Fuente: World Health Organization, 2021b

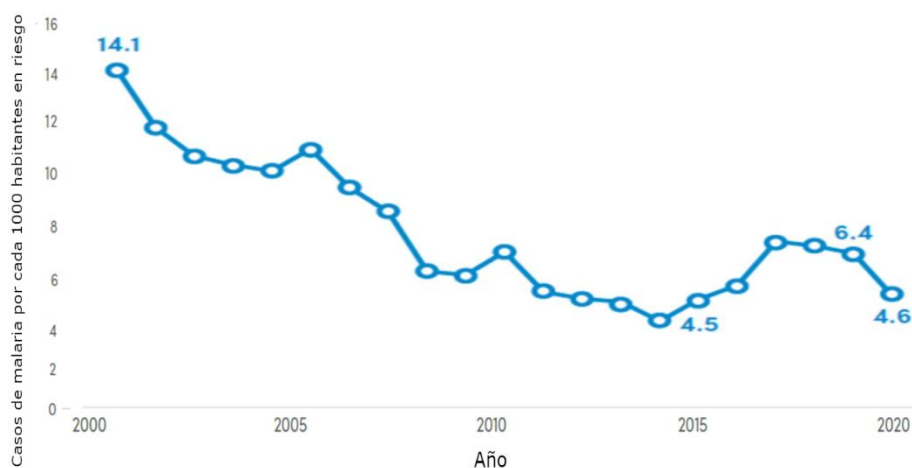


Figura 14. Incidencia de casos de malaria en América (Tasa por cada 1000 personas en riesgo).

Fuente: World Health Organization, 2021b

Para aplicar un control vectorial exitoso es fundamental conocer las características de los vectores predominantes en la zona geográfica de interés. Por ejemplo, la preferencia en los sitios de alimentación puede determinar la eficacia del método de control, un caso específico es el uso de mosquiteros tratados con insecticida o de fumigación residual con insecticida que al ser métodos de control enfocados a especies con hábitos intradomiciliarios no resultan efectivos contra especies con hábitos peridomiciliarios. (Sinka & Sinka, 2013) Del mismo modo se debe conocer las características biológicas de cada estadio del parásito pues estos son diferencialmente sensibles ante distintos tratamientos.

Las estas estrategias de control vectorial corren el riesgo de no ser efectivas a corto o mediano plazo como consecuencia de la aparición de resistencia a fármacos y/o a insecticidas. (Takken & Knols, 2009) Debido a lo anterior el desarrollo de estrategias alternativas de control de la enfermedad resultan de gran importancia para continuar con la reducción sostenida de casos de la enfermedad.

Reducción de contacto físico con el vector

El 80% de la transmisión de la malaria ocurre en las viviendas, por lo que la mitigación de las condiciones que favorezcan la proliferación de vectores en las cercanías del hogar es una estrategia fundamental en el control de la malaria. (Lindsay et al., 1995)

Para reducir el contacto con el vector se ha implementado múltiples estrategias a través de los años: selección del sitio y diseño de la vivienda, impermeabilización de las viviendas contra mosquitos, restricciones al uso y ocupación de la tierra (por ejemplo, zonas de “bandas secas” entre los pueblos y las zonas de cultivo de arroz), protección individual a través de equipos de protección personal, zoonosis y demás medidas sanitarias básicas. (World Health Organization, 1982)

Otra estrategia que ha probado ser una poderosa herramienta de salud pública es el uso a gran escala de mosquiteros tratados con insecticida. La importancia de su implementación esta plasmada en los objetivos de la Declaración de Abuja sobre la regresión de la malaria en África, donde se proponía como meta alcanzar en 2006 un 60% de cobertura con mosquiteros tratados con insecticida en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas (Christian Lengeler et al., 2007).

Se estima que mediante el uso de mosquiteros tratados con insecticida se puede salvar alrededor de 5,5 vidas por cada 1000 niños protegidos. En las zonas endémicas de malaria se observa una reducción de 50% en la incidencia de malaria no complicada respecto a no utilizar los mosquiteros, además se observa una reducción en la misma tasa del 39% respecto a utilizar mosquiteros sin insecticida. El uso de mosquiteros con insecticida también ha tenido impacto significativo en la reducción de incidencias de malaria severa, prevalencia del parásito, parasitemias elevadas y un aumento en el promedio del nivel de hemoglobina en niños (Lengeler, 2004).

La eficacia de los mosquiteros se puede ver afectada por factores culturales y sociales no contemplados inicialmente. Dentro de las desventajas del uso de mosquiteros se encuentra la incomodidad y los inconvenientes asociados con dormir bajo un mosquitero. Si bien las redes están diseñadas para permitir la ventilación, aún pueden estar calientes, mal ventiladas y conservar un mal olor, especialmente en climas húmedos. (Astatkie, 2011)

La distribución gratuita de mosquiteros no siempre cumple su objetivo pues las personas pueden usar redes para fines distintos a los previstos como la pesca. El uso de mosquiteros como redes de pesca es un problema para la conservación de los ecosistemas marinos debido al tamaño del poro de la malla menor a 3 mm, necesaria para la exclusión de mosquitos, pues gran cantidad de individuos juveniles que no serían atrapados en una red convencional si son capturados por los mosquiteros. (Astatkie, 2011)

Sin embargo, se ha mostrado que solamente utilizando mosquiteros impregnados con insecticidas no se logra un control adecuado y que se requieren estrategias integrales (Roberts, 2007).

Una acción eficaz para complementar el uso de mosquiteros tratados con insecticidas es aplicar fumigación en interiores con insecticidas que dejen residuos bioactivos. Para disminuir el contacto del vector con el ser humano la fumigación con un insecticida repelente como DDT agrega otra barrera adicional a los mosquiteros impregnados con insecticidas pues convierte las barreras naturales del hogar como paredes en un mejor mecanismo de interferencia para ser picado por el mosquito. (Roberts, 2007)

Reducción de la población de vectores

Al ser la malaria una enfermedad transmitida por vectores, la reducción de la población de los mosquitos capaces de transmitir el patógeno ha sido el único enfoque eficaz que ha

llevado a la erradicación duradera de la malaria. A esta estrategia se le conoce como control vectorial. (Takken & Knols, 2009)

Las intervenciones de control de larvas de mosquitos pueden reducir drásticamente la exposición humana a los vectores de la malaria. (Fillinger & Lindsay, 2006)

Dentro de las ventajas de atacar las etapas larvales se encuentra que las larvas de mosquito, a diferencia de los adultos, no pueden cambiar su comportamiento para evitar las actividades de control y que los mosquitos mueren antes de que se dispersen a las viviendas humanas. (Killeen et al., 2002)

Los larvicidas químicos han sido ampliamente utilizados mundialmente para el control de larvas de anofelinos, ejemplos de estos compuestos son el Spinosad, el Temephos y el Pyriproxyfen. (Yapabandara et al., 2001) Esta estrategia de control vectorial históricamente ha dado buenos resultados, se reporta que Pyriproxyfen muestra inhibición durante 185 días donde no emergen nuevos vectores adultos en ensayos controlados. (Yapabandara1 & Curtis2, 2004) Para el Temephos o el spinosad los tiempos de control de los estadios inmaduros son de 9 semanas. (Marina et al., 2014)

La desventaja más significativa del uso de larvicidas químicos es su efecto residual. Algunos larvicidas pueden persistir en el medio ambiente durante un período prolongado, lo que lleva a la acumulación de estos agentes en la cadena alimentaria y puede causar daño a otras especies no objetivo. (Devine et al., 2008)

El uso de larvicidas biológicos se considera una opción más segura para las especies y los ecosistemas que no son el objetivo pues generalmente se dirigen solo a las larvas de mosquito, dejando ilesas a otras especies no objetivo. (Kroeger et al., 1995)

Bacillus thuringiensis var. *israelensis* y de *Bacillus sphaericus* son microorganismos larvicidas que se comercializan bajo los nombres VectoBac y VectoLex respectivamente. Un estudio con esta estrategia de control biológico se llevó a cabo en Kenia y se obtuvo como resultado reducciones significativas en el número de mosquitos. Además, la metodología fue apreciada y contó con el apoyo de las comunidades locales del área Sub-Sahariana de África donde se llevó a cabo el estudio. (Fillinger & Lindsay, 2006)

La mayor limitación encontrada en el desarrollo y uso de larvicidas biológicos es que su eficacia puede verse influenciada por factores ambientales, lo cual es difícil de simular en el laboratorio. (Kroeger et al., 1995) Por ejemplo se reporta que la estructura proteica de

la toxina producida por *B. thuringiensis* var. *israelensis* es destruida por otros microorganismos ambientales, además mientras que las larvas se alimentan en la superficie de los criaderos, *B. thuringiensis* se hunde rápidamente lo que reduce su eficacia. (Kroeger et al., 1995)

Otra de las limitaciones encontradas en el uso de larvicidas biológicos en comparación con los larvicidas químicos es el periodo activo antes de requerir una nueva aplicación pues es relativamente corto, al requerir aplicaciones frecuentes para mantener su eficacia genera mayores costos y desafíos logísticos. (Kroeger et al., 1995)

El control de malaria a través de control biológico utilizando peces larvívoros tuvo mayor relevancia en el siglo XX que en la actualidad. Particularmente en áreas urbanas y periurbana, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo esta práctica se realizaba como un control del vector a corto plazo. (Chandra et al., 2008)

Existen especies de peces larvívoros que se ha reportado reducen efectivamente la población de larvas de anofelinos. Se reporta que el pez *Aphanius dispar* reduce las larvas de *A. arabiensis* and *A. gambiae* en un 97%. (Louis & Albert, 1988) Sin embargo, el desequilibrio ambiental causado por la introducción de especies exóticas trae consecuencias ecológicas negativas difíciles de prever y mitigar, lo que ocasiona que el uso de peces larvívoros como control biológico tenga muchas desventajas. (Chandra et al., 2008)

El pez *Gambusia affinis* endémico del sur de Estados Unidos es reconocido por su alto potencial larvívoro. Las poblaciones de *Gambusia sp.* son depredadores oportunistas, su dieta puede incluir algas, zooplancton, insectos acuáticos, así como huevos y crías de otros peces o de anfibios. (Chandra et al., 2008)

Los peces del género *Gambusia sp.* compiten con mucho éxito por alimento y espacio. Dentro de los efectos adversos que generan en el ecosistema se encuentra un agotamiento del zooplancton grande y aumento en la densidad de rotíferos y fitoplancton. (Hurlbert & Mulla, 1981) Además, como *Gambusia sp.* se alimenta de los depredadores del fitoplancton indirectamente ocasiona mayor abundancia de fitoplancton, aumento en la temperatura y aumento en la turbidez del agua, así como un aumento en el fósforo orgánico disuelto. (Chandra et al., 2008)

Otra estrategia involucra el uso de hongos entomopatógenos. Existe al menos dos especies de hongos que se producen comercialmente para combatir plagas de insectos en el

sector agrícola, *Metarhizium anisopliae* y *Beauveria bassiana*. (Scholte et al., 2005)

Un estudio con *M. anisopliae* en una villa rural de Tanzania logro demostrar potencial para matar los vectores *A. gambiae* y *Culex quinquefasciatus*. (Scholte et al., 2005) Además se mostró una menor propensión de las hembras infectadas con el hongo a alimentarse de sangre y que el hongo tendría posibles efectos negativos en el desarrollo del ciclo de vida del parásito en el vector. Por lo anterior se muestra que el uso del hongo tiene gran potencial para el control de malaria. (Scholte et al., 2005)

La paratransgénesis como estrategia de control vectorial se basa en la manipulación genética de microorganismos simbióticos con la finalidad de expresar proteínas o genes de interés en el vector. (Ren et al., 2008)

Este método presenta una gran ventaja respecto al uso de mosquitos modificados genéticamente y es que normalmente el microorganismo que se modifica genéticamente puede colonizar una gama relativamente amplia de especies de insectos vectores y además se disemina más rápido entre la población. (Ratcliffe et al., 2022)

En contraste en el método con mosquitos transgénicos cada cepa o especie debe ser modificada por lo que finalmente es mucho más práctico producir un gran número de microbios transformados que generar un número suficiente de mosquitos transgénicos. (Ratcliffe et al., 2022)

Actualmente los estudios que se realizan con este método utilizan uno de dos caminos: expresar en el intestino del vector péptidos que interrumpen la transmisión del parásito o expresar moléculas de ARN que silencian la expresión de moléculas clave para el ciclo de vida del parásito. (Ratcliffe et al., 2022)

Existen algunos estudios prometedores en este campo sin embargo ninguno ha sido llevado a gran escala, un ejemplo de un éxito potencial es el uso de *Metarhizium anisopliae* que al expresar una combinación de escorpina con “midgut peptide 1” se obtuvo resultados de una inhibición mayor al 98 % en el conteo de esporozoitos en las glándulas salivales. (Fang et al., 2011)

Métodos de detección

Con la finalidad de obtener una identificación certera, el personal encargado del diagnóstico en los puestos de microscopía tiene la responsabilidad de evaluar no solo los hallazgos de laboratorio sino también los criterios clínicos de cada uno de los pacientes, en asociación con los criterios epidemiológicos. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Debido a todas las diferencias ya expuestas en la biología de las especies de malaria es de suma importancia que la detección de malaria no se dé únicamente a nivel de género, sino que se haga a nivel de especie. La capacitación del personal responsable es fundamental tanto para dirigir el tratamiento como para comprender el cuadro clínico que se puede presentar y dar seguimiento a la epidemiología de la enfermedad. Por ejemplo, una detección incorrecta de *P. vivax* haría que no se tome en cuenta los parásitos que podrían persistir en estado latente generando así una recaída del paciente en meses o incluso años. (Organización Panamericana de la Salud, 2017)

El diagnóstico del parásito actualmente se realiza por uno de tres metodologías: microscopía, pruebas rápidas de antígenos y diagnóstico molecular. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Microscopía

Gota gruesa y extendido son los métodos de diagnóstico microscópicos. El objetivo es observar las formas parasitarias con las características propias de cada especie.

Ante casos de pacientes con una parasitemia baja podría darse resultados de gota gruesa positiva y un extendido negativo. Debido a que la muestra en la gota gruesa es concentrada y deshemoglobinizada la metodología permite revisar mayor cantidad de sangre en una pequeña área, esto la hace más sensible que el extendido. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

El extendido se utiliza principalmente para aclarar dudas de especie o realizar recuentos ante altas parasitemias. Una vez hechas las láminas se procede a realizar la tinción para visualizar las estructuras del parásito, para este objetivo se utilizan tinciones derivadas de Romanowsky. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Pruebas rápidas de antígenos

Las pruebas rápidas de antígenos se desarrollan con el fin de mejorar la cobertura del diagnóstico de malaria especialmente en regiones donde el diagnóstico microscópico no es factible, por ejemplo, en comunidades rurales con población dispersa, difícil acceso geográfico o que no cuenten con microscopia. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

En ese contexto actualmente estas pruebas se utilizan cada vez más de manera complementaria al diagnóstico por gota gruesa y como estrategia para aumentar la cobertura del diagnóstico y consecuentemente lograr disminuir la transmisión de malaria en un lugar. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Las pruebas rápidas de antígenos están constituidas por un papel de nitrocelulosa con anticuerpos fijados en él, que en caso de estar presentes se unirán a los antígenos del parásito dando lugar a una línea de color. La unión antígeno-anticuerpo se observa gracias a una reacción coloreada por un segundo anticuerpo marcado. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Estas pruebas son de fácil ejecución, interpretación y entrenamiento, con resultados más rápidos que la microscopía tradicional y con menor requerimiento de muestra.

La interpretación de una prueba rápida de antígenos requiere de una línea de control de reacción. En casos que la línea de control no muestre color se considera una prueba inválida y se debe repetir. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Algunos de los antígenos utilizados en estas pruebas son: Proteína II Rica en Histidina específica de *P. falciparum*, aldolasa común todas las especies de plasmodios, lactato deshidrogenasa parasitaria específica de *P. vivax*, específica de *P. falciparum* o la variante común de *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2015)

Diagnóstico molecular

Las metodologías de diagnóstico molecular presentan la mayor sensibilidad y especificidad, principalmente las metodologías basadas en diagnóstico por PCR. (Campuzano & Blair, 2010)

El gen 18S rARN es el principal objetivo de amplificación en protocolos de detección molecular en PCR convencional, PCR tiempo-real y PCR anidada. (Roth et al., 2015)

Otros genes seleccionados como objetivo de amplificación son: 28s rARN, dihidrofolato reductasa, los genes de la superficie del merozoito: msp-1 o msp-2, citocromo-b, acuagliceroporina (AQP), proteína reductasa transportadora de enoil-acilo (ECPR), proteína de superficie de ooquineto p25 (Po25) y circunsporozoito (CS). (Roth et al., 2015)

Además de la especie, con la selección adecuada de imprimadores se logra identificar cepas de plasmodios con polimorfismos conocidos de resistencia a antimaláricos. (Campuzano & Blair, 2010) Un gen utilizado con este propósito es la Proteína-1 de resistencia a múltiples fármacos de *Plasmodium falciparum* (pfmdr-1). (Roth et al., 2015)

Gracias a que el método de PCR permite la realización de la prueba en muestras almacenadas por varias semanas se puede enviar las muestras a laboratorios especializados. (Campuzano & Blair, 2010)

Por su actual coste y complejidad el uso de PCR en el ámbito clínico se limita a casos particulares donde se requiere una metodología que aclare casos complejos. Por ejemplo, pacientes con sospecha de malaria y múltiples gotas gruesas negativas, en la confirmación de especie de *Plasmodium*, en la sospecha de malaria mixta por falla terapéutica y en monitoreo de la respuesta al tratamiento principalmente en aéreas con resistencia conocida a múltiples antimaláricos. (Campuzano & Blair, 2010)

Retos en el diagnóstico

La implementación de nuevos métodos de detección es vital para subsanar las debilidades de las metodologías tradicionales. La microscopía de luz a pesar de ser la más utilizada, en casos con infecciones subpatentes o parasitemias bajas, no logra la detección del parásito. Por ejemplo, es común que *P. malariae* no se detecte a menos que se haga uso de técnicas de biología molecular. (Collins & Jeffery, 2007)

Las pruebas rápidas de detección de antígenos a pesar de haberse convertido en una importante estrategia de bajo costo para diagnosticar malaria, especialmente en algunas regiones de África por su escaso acceso a microscopía, proveen información muy pobre en cuanto a severidad y pronóstico. Algunas pruebas no diferencian la especie de *Plasmodium* infectante, tampoco logran discriminar parásitos viables de aquellos no viables y cuando si logran identificar especie, el resultado es meramente cualitativo. Todo lo anterior limita su uso para el seguimiento clínico de los pacientes. (Campuzano & Blair, 2010)

Existen cepas de *P. falciparum* que expresan variantes de la proteína II rica en histidina o incluso que no la producen en concentraciones detectables, por lo que una prueba de detección de estos antígenos resultaría en un falso negativo. (Campuzano & Blair, 2010)

En infecciones con bajas parasitemias por *Plasmodium falciparum* hay que considerar que los pacientes pueden mostrar frotis de sangre periférica negativos debido al secuestro que se da de los eritrocitos en el epitelio producto de la Proteína PfEMP1. Esta consideración es relevante especialmente en viajeros o residentes de regiones de baja endemicidad. (Milner, 2018)

A pesar de las virtudes de las metodologías basadas en PCR y aunque es utilizado ampliamente en investigación, su uso en un escenario clínico se dificulta por costo, requerimientos de estandarización, personal entrenado y tiempo de ejecución. (Campuzano & Blair, 2010)

Infecciones mixtas como un reto de diagnóstico

El subdiagnóstico de malaria mixta es aún un reto enorme. Sólo de 0% a 3,4% de infecciones mixtas se identifican por microscopia, comparado con 5% a 65% detectadas por PCR. (Mayxay et al., 2004)

La identificación correcta de las especies de plasmodios infectantes es fundamental para guiar el tratamiento y el seguimiento clínico, así por ejemplo la no identificación de *Plasmodium vivax* en una infección de malaria mixta conllevaría a una recaída meses después producto de los estadios latentes en el hígado. (Campuzano & Blair, 2010)

La dificultad del diagnóstico clínico de la malaria mixta se debe en gran medida a los efectos supresores mutuos que presentan las especies implicadas, esto genera que alguna de las especies infectantes pueda tener densidades debajo del nivel de detección de la microscopía. Además, sumado a que los anillos jóvenes de las especies de malaria humana son muy difícilmente distinguibles entre sí, el microscopista podría desistir de buscar una especie en baja concentración al haber identificado la especie que se encuentra en mayor cantidad. (Campuzano & Blair, 2010)

Actualmente solo la PCR es capaz de detectar con exactitud la presencia de una infección mixta de malaria. Sin embargo, al ser difícil su implementación clínica rutinaria se ha buscado estrategias que guíen a un correcto diagnóstico por microscopía.

Por microscopía la detección clásica en casos de malaria mixta es el hallazgo de

gametocitos de *P. falciparum* concomitante con formas de otras especies como *P. vivax*.

En casos en que no se logre la identificación microscópica de la infección mixta se puede recurrir a la utilización de la combinación de una prueba de antígenos HRP-2 específica para *P. falciparum* con un diagnóstico microscópico en busca de especies distintas a *P. falciparum*. (Campuzano & Blair, 2010)

Siempre que haya una sospecha de infección concomitante con *P. falciparum* se debe dar tratamiento efectivo contra este por el riesgo que implica no dar tratamiento efectivo contra él. La posibilidad de una infección latente por *P. vivax* o *P. ovale* debe ser considerada especialmente en casos tratados por *P. falciparum* que recaen en síntomas semanas después.

Tratamiento

En la elección de tratamiento contra malaria se debe tomar en cuenta varios factores, entre ellos: la severidad del cuadro clínico del paciente, la resistencia reportada en la zona, la agudeza del cuadro clínico o de si el objetivo del tratamiento es profiláctico o curativo. (Vinetz, 2017)

Los diferentes estadios del parásito presentan características biológicas que les confieren sensibilidad diferenciada ante distintos tratamientos.

Quinolinas y sus derivados

Cloroquina e hidroxicloroquina

La cloroquina e hidroxicloroquina son medicamentos que afectan las formas intraeritocitarias de *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi* y *P. falciparum* cloroquina-sensible, además se reporta propiedades esquizonticidas, antiamebiásicas y antiinflamatorias. (Flórez et al., 2014)

Su mecanismo de acción se da a tres niveles: alcaliniza la vacuola digestiva incapacitando al parásito para digerir la Hemoglobina, altera la estructura terciaria del ADN del parásito lo que disminuye la síntesis de ADN y forma un complejo con la ferriprotoporfirina IX por lo que al parásito se le vuelve imposible detoxificar el grupo hemo cuando está en el complejo cloroquina-hemo causando daño oxidativo a las membranas.

Estos compuestos son el tratamiento de elección, así como también el quimioprofiláctico de elección en infecciones por *P. malariae* y *P. ovale*. (Vinetz, 2017).

Quinina y Quinidina

La quinina es el alcaloide principal del árbol de cinchona, proveniente de América de Sur. Los derivados de esta planta se han usado por siglos en el tratamiento de la malaria. (Vinetz, 2017)

El mecanismo de acción de esos compuestos se basa en su función como quelantes del ADN, evitan el desenrollamiento de la estructura terciaria de la doble cadena lo que inhibe tanto la replicación como la transcripción del ADN. (Katzung et al., 2021)

Ambos medicamentos se utilizan principalmente en el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. falciparum* y afectan casi exclusivamente a las formas intraeritrocíticas, aunque pueden funcionar como gametocidas en infecciones por *P. vivax* y *P. malariae* (Flórez et al., 2014). A pesar de que sus efectos adversos son mayores que los que presentan la cloroquina y la hidroxiclороquina, su uso con otros esquizonticidas de acción prolongada es recomendado contra formas multirresistentes de *P. falciparum*. (Vinetz, 2017)

Mefloquina

Su mecanismo de acción es similar al de la cloroquina. Posee efecto esquizonticida selectivo, dada su alta especificidad por las membranas eritrocitarias, y se utiliza como quimioprolifáctico contra todas las especies patógenas y como tratamiento de las infecciones no complicadas por *P. falciparum* multirresistente; para el tratamiento de *P. ovale* y *P. malariae* se utiliza concomitantemente con primaquina. (Rosenthal, 2021)

Primaquina

Su uso se limita de forma casi exclusiva al tratamiento de hipnozoítos, la forma latente de *P. vivax* y *P. ovale*, aunque también afectan fases hepáticas tempranas en *P. falciparum* y tienen efecto gametocida. Su mecanismo no se ha dilucidado completamente, pero se cree que puede convertirse a un compuesto electrofílico que origina radicales libres que interfieren con el transporte de electrones en el parásito en la ubiquinona. (Flórez et al., 2014) Generalmente se utiliza en conjunto con esquizonticidas como cloroquina o mefloquina (Rosenthal, 2021)

Halofantrina

Es un esquizonticida efectivo en el tratamiento de la malaria resistente a cloroquina. Durante su degradación metabólica se produce la N-desbutilhalofantrina que también posee

potencial antimalárico. El mecanismo de acción no se conoce por completo, al igual que la cloroquina inhibe el paso del grupo hemo a hemozoína, afecta las mitocondrias y las vesículas de hemozoína y además inhibe la bomba de protones entre el trofozoíto y el eritrocito. (Nothdurft et al., 1993)

Artemisinina

La artemisinina es un metabolito obtenido de la planta *Artemisia annua*, conocida en la tradición china para tratar estados febriles. Los derivados de la artemisinina son la dihidroartemisinina, el arteméter, el artesunato y el arteéter. (Flórez et al., 2014) Al igual que la cloroquina los derivados de la artemisinina actúan sobre el grupo hemo, evitando que este sea procesado por el parásito ocasionando que se acumulen radicales y por lo tanto causa la muerte del parásito. (Vinetz, 2017)

Además de su actividad esquizotocida la artemisinina y sus derivados también demuestran un efecto gametocida y son usados principalmente en el tratamiento de la malaria severa ocasionada por *P. falciparum* y para eliminar los estadios intraeritrocitarios de *P. vivax*. (Vinetz, 2017).

Atovacuona

Es un esquizotocida tisular y eritrocítico. A pesar de su potencial es propenso a generar resistencia, actualmente se utiliza en combinación fija con proguanil. A esta combinación se conoce como Malarone y está indicada en el tratamiento y quimioprofilaxis de las infecciones por *P. falciparum*. (Rosenthal, 2021)

Su mecanismo de acción se basa en que este medicamento es un análogo a la coenzima Q, esta enzima también llamada ubiquinona es el aceptor de electrones del complejo Cytbc1. El complejo Cytbc1 está en la membrana mitocondrial interna y entre sus funciones están la biosíntesis de pirimidina a partir de la ubiquinona oxidada, la participación en cadena respiratoria y el transporte de protones al espacio intramembranoso mitocondrial. (Vinetz, 2017)

La atovacuona se une al sitio activo del complejo Cytbc1 inhibiendo el transporte de electrones lo que afecta el potencial de membrana mitocondrial y evita que se regenere la ubiquinona. (Vinetz, 2017).

Inhibidores de la síntesis de folatos

La Pirimetamina y Trimetoprima son esquizonticidas sanguíneos que no poseen efectos antimaláricos sobre los gametocitos o hipnozoítos, por el contrario, existe evidencia que puede generar un aumento en el conteo de gametocitos. (Vinetz, 2017).

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa. El medicamento presenta gran afinidad por la enzima de plasmodios y no así por la variante humana. Esta enzima está encargada de la síntesis del ácido tetrahidrofólico. (Flórez et al., 2014).

Se administran en combinación con sulfonamidas o quinina tanto para el tratamiento de enfermedad como en profilaxis de malaria cloroquina-resistente. Esta combinación de drogas genera un efecto sinérgico en la reducción de la síntesis de folatos, sin embargo, debido a la resistencia por su uso prolongado, se utiliza cada vez menos. (Flórez et al., 2014)

El Proguanil al igual que la pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y además puede inhibir a la timidilato sintetasa. En combinación con atovacuona posee un efecto sinérgico en la inhibición sobre la cadena oxidativa mitocondrial (Flórez et al., 2014).

Al ser un esquizonticida hepático y sanguíneo se utiliza en el tratamiento y quimioprofilaxis de la malaria producto de *P. falciparum*. En infecciones por *P. vivax* puede dar recaídas pues no tiene efecto sobre hipnozoítos. (Vinetz, 2017)

Presenta resistencia cuando se usa como monoterapia, sin embargo, esta resistencia disminuye considerablemente cuando se usa en combinación con atovacuona.

Sulfonamidas

Son antibióticos de acción lenta con capacidad de eliminar esquizontes sanguíneos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidropteroato sintetasa, enzima esencial en la síntesis de purinas. Las sulfonamidas se utilizan junto con otros antipalúdicos como pirimetamina y quinina en el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina. (Flórez et al., 2014)

Tetraciclinas y clindamicina

El mecanismo de acción de las tetraciclinas se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas una vez en la célula se unen a la subunidad 30S del ribosoma, de esta forma bloquean la unión de aminoacil-tRNA inhibiendo así la síntesis de proteínas. La

célula censa esto y activa mecanismos de apoptosis.

El mecanismo de acción de la clindamicina es similar, se une a la subunidad 50S del ribosoma cerca de la peptidiltransferasa e inhibiendo la elongación de la cadena peptídica, esto lleva a generar proteínas defectuosas que al igual que las tetraciclinas termina en que la célula activa mecanismos de apoptosis al ser incapaz de sintetizar proteínas.

El mecanismo de acción de estos antibióticos en el metabolismo de la malaria es el mismo que se lleva a cabo de bacterias. (Beauduy & Winston, 2021)

Tanto la tetraciclina como la doxiciclina y la clindamicina son esquizontocidas que se utilizan en la quimiopprofilaxis de infecciones por *Plasmodium sp.* La doxiciclina es de elección en zonas con resistencia a la cloroquina y mefloquina, también está indicada en el tratamiento de las infecciones por *P. falciparum* en conjunto con quinina. (Rosenthal, 2021)

Capítulo 3: Precedentes y desarrollo de la vacunación contra malaria

Origen de la vacunación

El origen de la vacunación probablemente se remonta a creencias homeopáticas sobre pequeñas dosis de enfermedad que protegen contra enfermedades graves. Estas creencias se basaban en evidencia empírica. Por ejemplo, los gobernantes ingerían de pequeñas dosis de veneno para prevenir el envenenamiento intencional fatal por parte de los rivales y en la literatura china del siglo XI se hablaba del uso de costras de viruela insufladas en la nariz para inmunizar contra la viruela. (S. A. Plotkin, 2005)

El descubrimiento de la variolación usualmente se les atribuye a los chinos, aunque también se podría atribuir a los indios quienes desarrollaron un procedimiento de escarificación, aunque no es claro si lo importaron de China. Lo que sí se sabe es que este conocimiento fue llevado a Oriente Medio y de ahí a Europa. (S. A. Plotkin, 2005)

El filósofo francés Voltaire en su texto “Sobre la variolación” de sus cartas filosóficas en 1734 escribió: “Los circasianos percibieron que de mil personas apenas una fue atacada dos veces por la viruela en toda regla; que en verdad uno ve tres o cuatro casos leves, pero nunca dos que son graves y peligrosos; que en una palabra uno nunca tiene esa enfermedad dos veces en la vida.”. (S. A. Plotkin, 2005)

Aunque los procedimientos de variolación eran un éxito en cuanto a generar inmunidad había casos de pacientes con reacciones significativas e incluso fatales.

Posteriormente Jenner realizaría un descubrimiento histórico al comprobar que la viruela bovina podría prevenir la viruela humana. Gracias a esto se inició la investigación en vacunación y en el siglo XX se erradicó la viruela humana. (S. A. Plotkin, 2005)

Los inicios de la investigación en vacunación se dieron en el laboratorio de Louis Pasteur. En 1881 al volver de vacaciones Pasteur encontró en su mesa un cultivo de *Pasteurella multocida* que inoculó en pollos sin causar enfermedad, posteriormente a los mismos pollos los inoculó con cultivo fresco de la misma bacteria sin embargo los pollos no enfermaron, así Pasteur descubrió que el cultivo envejecido de *Pasteurella multocida* había generado inmunidad en las aves. (Pasteur, 1880)

A partir del trabajo de Pasteur con *Pasteurella multocida* se construye la hipótesis de que los patógenos pueden atenuarse mediante condiciones ambientales adversas y aún conservar su capacidad inmunogénica. Esta hipótesis se confirma después gracias al trabajo

que realiza Pasteur atenuando ántrax y rabia. En el siglo siguiente Calmette y Guérin lograron atenuar *Mycobacterium bovis* a través de pasajes in vitro y Theiler logró atenuar el virus de la fiebre amarilla utilizando pasajes en ratones y embriones de pollo. (S. A. Plotkin, 2005)

Años más tarde, gracias al trabajo de Paul Ehrlich se desarrolla el concepto de anticuerpo y gracias al trabajo de Ilya Metchnikoff se descubre la respuesta inmune celular y con esto se establece la naturaleza dual del sistema inmune adaptativo.

Logros de la vacunación

La prevención es el medio más eficiente y humano para mejorar la salud mundial. A principios del siglo XXI aún existían al menos 26 enfermedades que se pueden prevenir o disminuir su incidencia mediante la vacunación, lo que indica que las vacunas no se están utilizando en todo su potencial. (Ehreth, 2003)

Con la vacuna de la viruela que data del siglo XVIII se inaugura la vacunación en el mundo. Desde el siglo XIX se logra desarrollar más vacunas en el laboratorio haciendo uso de microorganismos muertos o vivos atenuados. En el siglo XX se avanza mucho gracias al desarrollo de vacunas basadas en marcadores inmunológicos y al descubrimiento del cultivo celular como un medio para crecer virus y la atenuación que estos sufren al verse expuestos a pasaje múltiples veces. Finalmente, en el actual siglo XXI con herramientas de biología molecular se ha logrado desarrollar vacunas que antes no hubiera sido posible y se trabaja en muchas vacunas que ya vendrán en los próximos años. (S. Plotkin, 2014)

A principios del siglo XXI se estimaba que, gracias a la vacunación, cada año se evitaban hasta tres millones de muertes y se evitaba que 750.000 niños obtuvieran alguna discapacidad secuela de enfermedades infecciosas. (Ehreth, 2003)

En todo el mundo los programas de inmunización han tenido un impacto positivo en la reducción de la prevalencia de muchas enfermedades potencialmente mortales. En la Tabla 1 se puede observar la gran cantidad de vacunas que se han logrado desarrollar con éxito a través de los años.

Tabla 1 Vacunas desarrolladas a través de los años. Fuente elaboración propia a partir de: (S. Plotkin, 2014)

Siglo	Tipo de Vacuna			
	Vivas atenuadas	Organismos enteros muertos	Proteínas o polisacáridos purificados	Modificado genéticamente
XVIII	Viruela (1798)			
XIX	Rabia (1885)	Tifoidea (1896)		
		Cólera (1896)		
		Plaga (1897)		
XX, primera mitad	Tuberculosis (bacilo Calmette-Guérin) (1927)	Tos ferina (1926)	Toxoide diftérico (1923)	
	Fiebre amarilla (1935)	Gripe (1936)	Toxoide tetánico (1926)	
		<i>Rickettsia</i> (1938)		
XX, segunda mitad	Poliomielitis (oral) (1963)	Polio (inyectado) (1955)	Proteínas secretadas por ántrax (1970)	Antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante (1986)
	Sarampión (1963)	Rabia (cultivo celular) (1980)	Polisacárido de meningococo (1974)	Lyme Ospa (1998)
	Paperas (1967)	Encefalitis japonesa (cerebro de ratón) (1992)	Polisacárido de neumococo (1977)	Cólera (toxina B recombinante) (1993)
	Rubéola (1969)	Encefalitis transmitida por garrapatas (1981)	<i>Polisacárido de H. influenzae</i> tipo B (1985)	
	Adenovirus (1980)	Hepatitis A (1996)	<i>H. influenzae</i> tipo b conjugado (1987)	
	Tifoidea (Salmonella TY21a) (1989)	Cólera (WC-rBS) (1991)	Polisacárido de la fiebre tifoidea (Vi) (1994)	
	Varicela (1995)	Conjugado meningocócico (grupo C) (1999)	Tos ferina acelular (1996)	
	Reordenamientos de rotavirus (1999)		Hepatitis B (derivada de plasma) (1981)	
	Cólera (atenuado) (1994)			
	Gripe adaptada al frío (1999)			
XXI	Rotavirus (reordenados atenuados y nuevos) (2006)	Encefalitis japonesa (2009) (célula Vero)	Conjugados neumocócicos (heptavalente) (2000)	Virus del papiloma humano recombinante (cuadrivalente) (2006)
	Zóster (2006)	Cólera (solo WC) (2009)	Conjugados meningocócicos (cuadrivalente) (2005)	Virus del papiloma humano recombinante (bivalente) (2009)
			Conjugados neumocócicos (13-valente) (2010)	Proteínas meningocócicas del grupo B (2013)

Dentro de los principales logros de la vacunación destaca la erradicación mundial de la viruela. El 8 de mayo de 1980 en Ginebra se declaró:

“...el mundo y todos sus pueblos se han liberado de la viruela. . .una enfermedad más devastadora. . .desde tiempos remotos, dejando muerte, ceguera y desfiguración a su paso y que hace sólo una década era rampante en África, Asia y América del Sur”. Resolución: 33.^a Asamblea Mundial de la Salud. (Henderson, 2011)

Se estima que desde la erradicación de la viruela ha habido un ahorro global de más de US\$ 2 mil millones cada año en atención médica y otras secuelas asociadas a la enfermedad. (Ehreth, 2003)

Otros logros importantes de la vacunación son la eliminación del polio virus salvaje del hemisferio occidental y la mayor parte del hemisferio oriental, la eliminación en muchos países de *Haemophilus influenzae tipo b* y el control del sarampión en Norteamérica. (Ehreth, 2003)

Con la vacunación no solo se ha evitado muertes y sufrimiento en todo el mundo, sino que es una inversión en salud más rentable que la mayoría de los tratamientos pagados. (Ehreth, 2003)

Fases de desarrollo de una vacuna

El sistema actual para desarrollar, probar y regular vacunas se implementó durante el siglo XX. Este proceso es extenso y complejo, donde usualmente implica una combinación de participación pública y privada y suele tardar entre 10 y 15 años desde el momento que comienzan las pruebas hasta que tiene aprobación de salir al mercado.

La necesidad de implementación del sistema actual de desarrollo de vacunas surge por dos brotes de tétanos asociados a vacunas que ocurrieron en el año 1901 en Estados Unidos. El primer brote ocurre por antitoxina diftérica contaminada en St. Louis, Missouri; posteriormente se descubre que procesos de fabricación erróneos fueron la fuente del brote. El segundo brote fue causado por vacunas contra la viruela contaminadas en Camden, Nueva Jersey. Estos incidentes generaron una fuerte preocupación pública sobre la seguridad farmacéutica de las vacunas y sienta las bases para la Ley de Control de Productos Biológicos de 1902 y la Ley de Alimentos y Medicamentos de 1906. (Lilienfeld, 2008)

Fase preclínica

La investigación y el desarrollo preclínico implican la síntesis de vacunas o el desarrollo de objetivos farmacológicos, las pruebas farmacológicas y las pruebas toxicológicas. (Waye et al., 2014)

En esta fase los estudios preclínicos se desarrollan haciendo uso de sistemas de cultivos de tejidos o cultivos de células y pruebas en animales, usualmente en ratones o monos. En esta fase se evalúa la seguridad de la vacuna y su capacidad inmunógena. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

Si los resultados experimentales muestran eficacia en generar respuesta inmunógena y además se observa tolerancia en modelo animal la vacuna avanza a su posterior investigación en humanos. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

Fase I

En la primera fase las nuevas vacunas usualmente se prueban en menos de 100 humanos adultos. El objetivo en esta fase es evaluar la bioseguridad y los efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. En esta fase también se puede incluir estudios de dosis y vías de administración. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

Fase II

Las vacunas que se hallan consideradas seguras en fase I avanzan a fase II donde se realizan pruebas en un grupo más grande de humanos, usualmente entre 200 y 500. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

El objetivo de estas pruebas es monitorear seguridad y determinar la eficacia de la vacuna, esto implica verificar la capacidad inmunógena, dosis propuestas, y método de administración. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

Fase III

El objetivo de los estudios de fase III es evaluar de forma más completa la seguridad y la eficacia de la vacuna. Para esta evaluación se involucran una mayor cantidad de voluntarios que en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado donde participan cientos a miles de humanos en uno o varios países. Las pruebas deben ser aleatorias y de doble ciego, involucrando la vacuna experimental y un placebo. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

Una vez finalizados los estudios de fase III se da la aprobación de la vacuna.

La Unión Europea antes de la introducción de una nueva vacuna a las campañas de salud pública requiere de la aprobación de un comité asesor quien evalúa la evidencia sobre la rentabilidad de la introducción de la vacuna. Ejemplos de estos comités son el Comité Conjunto sobre Vacunación e Inmunización en el Reino Unido o el Comité Asesor Nacional sobre Inmunización en Irlanda. (Waye et al., 2014)

Fase IV

Una vez aprobada la vacuna los estudios no finalizan, El monitoreo de efectividad y bioseguridad de las vacunas continua de por vida con el objetivo de verificar que la vacuna funciona y es segura. (Organización Panamericana de la Salud, 2020)

Desarrollo de la vacunación contra malaria

Los primeros acercamientos en desarrollo de vacunas modernas contra la malaria provienen de estudios de inmunización de ratones con esporozoitos irradiados por rayos X.

Metodologías de inactivación de parásitos de malaria por rayos X se conocen desde la primera mitad del siglo XX.(Bennison & Coatney, 1945) y desde la década 1960 ya se había conseguido demostrar inmunidad protectora en ratones, (Nussenzweig et al., 1967)

En la década siguiente ya iniciaron estudios de inmunidad con esporozoitos atenuados de *P. vivax* y *P. falciparum* en voluntarios humanos. Sin embargo, al utilizar los esporozoitos infecciosos de *P. falciparum* y *P. vivax*, los resultados mostraron protección durante no más de 3 meses y 6 meses respectivamente. (Clyde et al., 1975)

Posteriormente se identifica la proteína del circunsporozoito como el componente principal de la cubierta del esporozoito lo que condujo a la clonación y secuenciación de este gen a principios de la década de 1980 y con esto se mejoran las expectativas de lograr una vacuna eficaz contra el esporozoito.

En la década de 1990 ya se había logrado una formulación de vacuna llamada RTS,S haciendo uso de la proteína del circunsporozoito (Osé et al., 1997), mostrando una eficacia considerable por lo que se inicia pruebas de campo en África occidental en voluntarios adultos (Bojang et al., 2001).

La inversión en investigación y desarrollo en malaria pasó de \$121 millones en 1993 a \$612 millones en 2009, con un aumento notablemente rápido desde 2004. De los fondos para

investigación y desarrollo entre 2004 y 2009 se destinó el 38 % en investigación de medicamentos, el 28 % en investigación de vacunas, el 23 % en investigación básica, el 4 % en investigación de productos para el control de vectores y el 1% en investigación de métodos de diagnóstico. (PATH, 2011)

Clasificación de las vacunas contra la malaria

Las vacunas contra la malaria se clasifican según la etapa del ciclo de vida a la que se dirigen. Se pueden denominar vacunas preeritrocíticas cuando tienen como objetivo frenar la infección por el esporozoíto antes de llegar al hígado. Las vacunas de etapa sanguínea se dirigen a la etapa asexual del parásito en el momento de la reproducción en los glóbulos rojos y las vacunas que bloquean la transmisión al evitar que las formas sexuales se desarrollen dentro del mosquito. (Reyes-Sandoval, 2021)

Tanto las vacunas preeritrocíticas como las vacunas de etapa sanguínea actúan a través de respuestas inmunitarias humorales y celulares que consisten en anticuerpos y células T citotóxicas. Los anticuerpos pueden bloquear el parásito cuando está en un ambiente extracelular y las células T citotóxicas pueden eliminar las células infectadas cuando está en un compartimiento intracelular. (Reyes-Sandoval, 2021)

Desarrollo de la vacunación contra *P. vivax*

A pesar de la importante carga de morbilidad causada por *P. vivax* solo se han probado muy pocas vacunas contra este parásito. (Reyes-Sandoval, 2021)

La inversión de fondos globales en la primera década del 2000 fue escasa para *P. vivax*, tan solo el 3,1% de los fondos globales se dedicaron a dedicados a investigación y desarrollo contra blancos específicos de esta especie. Esto contrasta con el 44,6 % de los fondos que se destinaron a investigación contra blancos específicos de *P. falciparum*. Lo cual se evidencia en un número muy bajo de ensayos clínicos específicos para *P. vivax* en comparación con los de *P. falciparum*. (PATH, 2011)

La mayor dificultad que experimenta el desarrollo de una vacuna contra *P. vivax* radica en la capacidad de permanecer latente al esconderse dentro de los hepatocitos por un tiempo variable, semanas o años antes de la reactivación. (Reyes-Sandoval, 2021)

Una vacuna capaz de generar una respuesta de anticuerpos contra el esporozoíto podría teóricamente prevenir la formación de hipnozoítos y por tanto una recaída, además la

estimulación de células T dirigidas hacia los hepatocitos infectados podrían potencialmente prevenir la recaída al eliminar estas células. (Reyes-Sandoval, 2021)

Por lo anterior las vacunas preeritrocíticas son el enfoque más prometedor y con más desarrollo en los planes de eliminación y erradicación de la malaria causada por *P. vivax*.

PvCSP

Esta vacuna se considera preeritrocítica y utiliza como inmunógeno a una proteína recombinante que tiene 234 de los 373 aminoácidos de la proteína circunsporozoito. La proteína se produjo en levadura, usando *Saccharomyces cerevisiae* y luego se adsorbió en Alhydrogel. (Reyes-Sandoval, 2021)

En los estudios preclínicos en ratones los títulos de anticuerpos obtenidos muestran inhibición del esporozoito en la fase sanguínea como también en la invasión de los hepatocitos. (Barr et al., 1987)

De forma similar estudios preclínicos en monos *Saimiri sciureus boliviensis* mostraron inducción de altos títulos de anticuerpos protectores, y como resultado 67 % de los animales presentaron inmunidad frente al parásito. (Collins et al., 1989)

Ensayos clínicos de fase I se han llevado a cabo desde principios de la década de 1990 aunque los resultados no han sido prometedores en cuanto a eficacia, por ejemplo, una preparación con Alhydrogel como adyuvante que se administró a voluntarios en dosis de 50 µg, 100 µg, 200 µg y 400 µg no consiguió un aumento en los niveles de anticuerpos a pesar de 3 inmunizaciones consecutivas. (Herrington et al., 1991)

Cabe destacar que en el último informe mundial de malaria de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2022a) se hace referencia a estudios clínicos de fase II en Colombia, siendo estos los únicos estudios clínicos de vacunación contra malaria que se han llevado a cabo en Latinoamérica (World Health Organization, 2022b)

PvDBP

Esta vacuna se considera de fase sanguínea y utiliza como inmunógeno la proteína de unión a Duffy (PvDBP). Esta es una proteína transmembrana de 140 kDa y es responsable de la invasión de *P. vivax* al reticulocito al reconocer el receptor del antígeno Duffy para quimiocinas (DARC). El mecanismo de invasión por PvDBP depende del reconocimiento del receptor en el reticulocito del huésped. (Horuk et al., 1993)

Estudios con ELISA y citometría de flujo confirmaron que utilizando PvDBPII-DARC recombinante se podían producir anticuerpos tanto en conejo como en humanos capaces de reducir la eficiencia de invasión de *P. vivax* salvaje hasta en un 64 % (Grimberg et al., 2007)

Existen dos vacunas candidatas de PvDBP que están en ensayos clínicos PvDBPII/GLA-SE y ChAd63-MVA PvDBP RII, en fase I y II respectivamente. Ambas vacunas han mostrado producción de anticuerpos que trascienden cepas y se ha logrado identificar anticuerpos monoclonales con capacidades ampliamente neutralizantes (Rawlinson et al., 2019; Urusova et al., 2019)

Los polimorfismos en PvDBPII y la presencia de múltiples cepas en regiones endémicas presentan desafíos únicos en el camino del diseño de esta vacuna (Ntumngia & Adams, 2012)

Desarrollo de la vacunación contra *P. falciparum*

PfSPZ

La vacuna PfSPZ se considera preeritrocítica y está compuesta por esporozoitos de *Plasmodium falciparum* crioconservados, purificados, asépticos y atenuados por radiación. Al ser organismos completos expresa miles de proteínas e induce inmunidad protectora contra las etapas tempranas y clínicamente silenciosas de la malaria a través de anticuerpos y células T. (Mordmüller et al., 2022)

La eficacia mostrada por la vacuna es superior en comparación con las vacunas de subunidades. El organismo completo induce eficacias de más del 90 % contra la infección controlada por malaria humana en los EE. UU. y África, además de una eficacia significativa contra la malaria de transmisión natural en adultos africanos. (Mordmüller et al., 2022)

Anteriormente la eficacia mostrada contra infecciones homólogas de malaria humana a las 3 semanas era de 92% y cae al 70% a las 24 semanas. En contraste la eficacia contra infecciones heterólogas era de 80% a las 3 semanas y tan solo 10% a las 24 semanas. Se observa que la eficacia mostrada por la vacuna ha sido mejor contra el mismo parásito de la vacuna que con parásitos genéticamente distantes. Por este motivo se llevó a cabo un ensayo registrado en ClinicalTrials.gov, con el identificador NCT02704533 que tenía por objetivo estandarizar un régimen de inmunización que proporcione eficacias similares en adultos contra Plasmodios homólogos y heterólogos durante al menos 9 semanas. (Mordmüller et al.,

2022)

En el ensayo NCT02704533 se aplican dos dosis con una semana de diferencia como inoculación inicial debido a que los organismos atenuados de la vacuna PfSPZ se desarrollan solo parcialmente en el hígado y no se replican por lo que hay menos amplificación in vivo del inmunógeno que con otras vacunas vivas. Además, con el fin de esquivar la respuesta máxima de anticuerpos se seleccionó una brecha de tres semanas antes del refuerzo. Esto pues se temía que dado que la vacuna induce respuestas de anticuerpos dirigidas al esporozoíto se pudiera disminuir la eficacia de un refuerzo retardado. (Mordmüller et al., 2022)

Este régimen de inmunización de 3 dosis y 4 semanas logró obtener niveles de eficacia durante al menos 9 semanas superiores al 75% contra Pf7G8, una cepa que en relación con la NF54 utilizada para inmunizar, está más distante a nivel de genoma, proteoma e inmunoma de células T que cualquier otro aislamiento de *P. falciparum* en África Oriental, Occidental o Central. (Mordmüller et al., 2022)

El nivel de eficacia expuesto se obtuvo con 3 dosis de $9,0 \times 10^5$ PfSPZ en los días 1, 8 y 29. Se verificó la eficacia a las 3 semanas después de la última dosis de inmunización, donde la mitad de los sujetos se sometieron a una infección controlada de malaria humana (ICMH) con *P. falciparum* NF54 y la mitad con *P. falciparum* 7G8. Posteriormente a las 9-10 semanas, los sujetos que habían sido infectados con NF54 se sometieron a una infección con 7G8 y viceversa. De los voluntarios que se sometieron a infección con Pf7G8, 6/6 controles desarrollaron parasitemia, y 5/6 (83%) vacunados fueron protegidos en la primer ICMH y 5/6 (83%) vacunados fueron protegidos en la segunda ICMH. Esto supera el estudio anterior donde hubo un 20 % de eficacia contra la cepa 7G8 a las 12 semanas. (Mordmüller et al., 2022)

Además de la eficacia observada otra ventaja del régimen de 3 dosis 4 semanas en comparación con los regímenes de 8 a 24 semanas utilizados a menudo es que al ser este un régimen compacto facilita el cumplimiento y respalda la necesidad de una inmunización rápida antes de viajar y durante los programas de vacunación. (Mordmüller et al., 2022)

En términos de seguridad se ha observado una excelente tolerancia, se ha administrado más de 6000 dosis de PfSPZ que contienen 5200 millones de PfSPZ a más de 2000 sujetos de 5 meses a 61 años en 20 ensayos clínicos en África, Europa y EE. UU y no ha habido

diferencias significativas en los eventos adversos o anomalías de laboratorio entre los vacunados y los controles de solución salina. (Mordmüller et al., 2022)

Esta misma vacuna en Malí se está evaluando en ensayos de fase 2 en mujeres en edad fértil bajo el identificador NCT03989102, en adultos no inmunes bajo el identificador NCT04966871 y en niños de 6 a 10 años bajo el identificador NCT04940130.

RH5.1/AS01

El inmunógeno de esta vacuna es un homólogo de proteína de unión a reticulocitos 5.1 (RH5.1) con el adyuvante AS01.

La vacuna RH5.1/AS01 actúa en la fase eritrocítica, a diferencia de la RTS, S/AS01 y la R-21/MM que actúan en la fase preeritrocítica. Las vacunas dirigidas a la fase preeritrocítica, ya sea al esporozoito invasivo o al estadio hepático han mostrado niveles moderados de eficacia, lo cual es muy positivo. Sin embargo, persisten debilidades y desafíos sin resolver en cuanto a inmunopotencia y durabilidad de la protección. Por lo anterior el enfoque alternativo y además complementario de una vacuna enfocada en el merozoito es muy valioso. (Minassian et al., 2021)

Desarrollar una vacuna con la capacidad de proteger de la manifestación clínica de la malaria al prevenir el crecimiento de los parásitos en sangre ha sido un gran reto a través de los años. El alto polimorfismo de antígenos diana, redundancia de las vías de invasión de eritrocitos y una comprensión deficiente de los mecanismos inmunológicos que pueden proporcionar protección in vivo en humanos han sido los mayores desafíos. (Minassian et al., 2021)

Al inhibir la invasión de eritrocitos se reduce la parasitemia en estadio sanguíneo y al ser esta la fase causal del cuadro clínico se protege al paciente de la morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad. Además, al haber menos densidad de parásitos en sangre la disponibilidad de infectar mosquitos también se reduce lo que conlleva al mismo tiempo en una disminución de la transmisión. (Minassian et al., 2021)

El elemento RH5 es un ligando de la familia de proteínas homólogas de unión a reticulocitos. Esta familia se identificó mediante enfoques bioinformáticos como en el proyecto del genoma de *P. falciparum* y cuenta con las proteínas PfRH1, PfRH2a, PfRH2b, PfRH3, PfRH4 y PfRH5. (Baum et al., 2009) La proteína PfRH3 se considera un pseudogen debido a que se transcribe, pero no llega a traducirse en ninguna etapa del ciclo de vida del

parásito debido a las mutaciones sin sentido que presenta. (Royero-Bermeo et al., 2020)

La proteína RH5 se une a la basigina en la superficie de los eritrocitos y es parte de un complejo heterotrimérico altamente conservado y muy sensible a anticuerpos que es esencial en la invasión de los eritrocitos por parte de los merozoitos de *P. falciparum*. La interacción RH5-basigina es indispensable en el tropismo de *P. falciparum* por los eritrocitos del huésped así que el parásito parece haber evolucionado para proteger esta proteína del sistema inmunológico pues en el transcurso de una infección natural la proteína resulta poco inmunogénica. (Minassian et al., 2021)

La vacunación en ratones, ratas y conejos con RH5 de longitud completa (RH5_FL) ha demostrado inducir altos niveles de anticuerpos funcionales que inhiben el crecimiento in vitro de todas las líneas y aislamientos de *P. falciparum* analizados en el laboratorio. La inhibición mostrada por los anticuerpos anti-RH5_FL presenta mayor eficacia que la mostrada por otros antígenos diana históricos, como la proteína de superficie de merozoito 1 (MSP1) y el antígeno de membrana apical 1 (AMA1). (Minassian et al., 2021)

La primera vacuna basada en la proteína RH5_FL se llevó a cabo bajo el ensayo VAC057; ClinicalTrials.gov: NCT02181088. Esta vacuna alcanzó la fase I con un esquema de expresión de la proteína RH5_FL a través de un vector de virus recombinante prime-boost que permitió la expresión in situ de RH5_FL por células infectadas con virus. La inducción de niveles de inmunoglobulina G con actividad de inhibición del crecimiento logró alcanzar niveles superiores a los mostrados por adultos africanos con infecciones naturales, sin embargo, alcanzó un máximo en concentraciones moderadas de 9 mg/mL, niveles que según el modelo en monos *Aotus sp.* caen por debajo de un umbral inmunológico protector. Por lo anterior este esquema no logro avanzar a fase II. (Minassian et al., 2021)

Posteriormente la expresión con éxito de RH5_FL recombinante al utilizar una línea celular estable S2 de *Drosophila* permitió biofabricar una vacuna de proteína soluble, llamada RH5.1. El ensayo clínico de este nuevo modelo con el sistema adyuvante AS01 se llevó a cabo bajo el código VAC063 (ClinicalTrials.gov: NCT02927145) y se considera un ensayo clínico de fase I/II.

En la fase I del ensayo VAC063 no se observó diferencia entre las dosis de 2mg, 10mg y 50 mg. Por lo que para la fase II se decide continuar con la dosis de 10mg formulado en 0,5 ml de AS01B a intervalos de 1 meses durante 3 meses.(Minassian et al., 2021) Los

resultados del ensayo VAC063 muestran consistentemente una reducción en la parasitemia total, así como en la tasa de multiplicación del parásito. Estos resultados se observan a continuación en la figura 15.

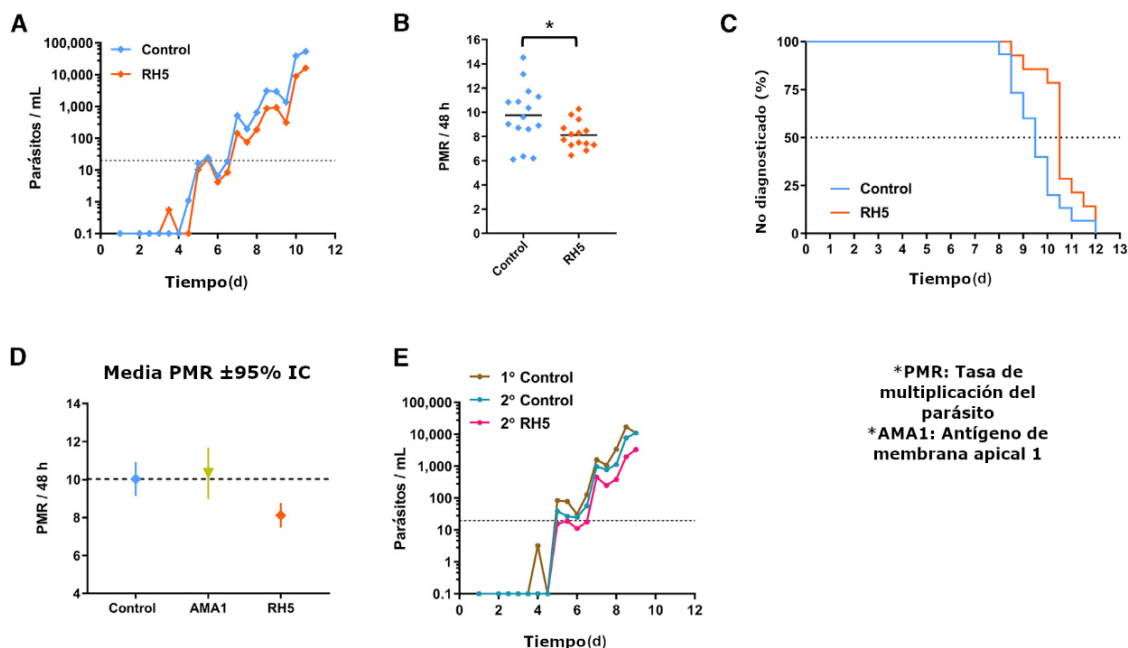


Figura 15. Resultados del ensayo VAC063. Fuente: Elaboración propia a partir de: Minassian et al., 2021

Los resultados observados con la formula RH5.1/ AS01B muestran la primera evidencia de un efecto significativo sobre la tasa de multiplicación del parásito posterior a una vacunación de etapa sanguínea en una infección controlada de malaria humana. Anteriormente los niveles de eficacia obtenidos en vacunas de etapa sanguínea eran nulos, de baja eficacia o con eficacia específica contra alguna cepa. (Minassian et al., 2021)

Pfs25

Las fases sexuales del parásito presentan una alta variabilidad en las proteínas que podrían ser un objetivo de vacunación, lo que genera que en los últimos años el desarrollo de una vacuna contra las fases sexuales de los plasmodios no haya avanzado al ritmo que si lo han hecho las investigaciones en vacunas contra las etapas preeritrocítica y asexuales. (Mulamba et al., 2022)

A las vacunas que atacan las fases sexuales de la malaria se les conoce como vacunas

bloqueadoras de la transmisión. El desarrollo de estas vacunas tiene como objetivo neutralizar al parásito en el intestino medio del mosquito posterior a la ingesta de sangre infecciosa con lo que se bloquearía el ciclo de vida y se daría una reducción en la transmisión. (Mulamba et al., 2022)

Las vacunas bloqueadoras de la transmisión no protegen directamente contra la malaria clínica a las personas inmunizadas, sino que el objetivo es alcanzar un nivel comunitario de inmunidad que permita reducir la cantidad de mosquitos infecciosos circulantes por debajo del umbral que interrumpa la transmisión sostenida. (Mulamba et al., 2022)

Los antígenos objetivo de las vacunas bloqueadoras de la transmisión se pueden categorizar en dos grupos dependiendo de si son expresados por los gametocitos antes o después de la formación del cigoto: antígenos previos a la fertilización y posteriores a la fertilización. Estos antígenos se nombran como PXX donde “P” significa Plasmodium y XX es el número del peso molecular respectivo en SDS-PAGE. (Mulamba et al., 2022)

Los antígenos postfertilización P25 y P28 son los más estudiados hasta el momento. Se expresan únicamente en el vector, aunque muestran un nivel de transcripción bajo en gametocitos circulantes.

El antígeno de superficie 25 de *Plasmodium falciparum* o Pfs25 es una proteína rica en cisteína con cuatro dominios similares al factor de crecimiento epidérmico. Participa en la formación de oocinetos, la supervivencia del parásito en el intestino medio del mosquito y se especula que tiene un posible papel en el paso del parásito por el epitelio del intestino medio.

La expresión del Pfs25 inicia en el intestino del mosquito lo que le permite a la proteína permanecer fuera de la presión inmunológica del huésped humano. Esta proteína es altamente conservada reportándose únicamente una mutación sinónima. (Manske et al., 2012)

La primera vacuna con el antígeno Pfs25 corresponde a una fórmula multiobjetivo que contenía además del Pfs25, múltiples antígenos de esporozoitos, estadios hepáticos y estadios sanguíneos. En este estudio se determinó que el antígeno Pfs25 es altamente inmunogénico, sin embargo, los anticuerpos anti-Pfs25 obtenidos no mostraron actividad de bloqueo de la transmisión. (Ockenhouse et al., 1998)

Posteriormente, como se resume en la Tabla 2, se han realizado múltiples estudios con distintos adyuvantes o secciones de la proteína. Y aunque los resultados de algunos ensayos resultan positivos de momento ningún prospecto ha alcanzado a desarrollarse más allá de la

fase I.

Tabla 2 Vacunas basadas en Pfs25 actualmente en desarrollo clínico. Fuente: (Mulamba et al., 2022)

Candidato a vacuna	Tipo	Etapas de desarrollo	Identificación / referencia
Pfs25M-EPA/AS01	Vacuna de subunidades	Fase 1	NCT02942277
Pfs25EPA/Alhidrogel	Vacuna de subunidades	Fase 1	NCT02334462
Pfs25EPA/Alhidrogel	Vacuna de subunidades	Fase 1	NCT01867463
Pfs25 VLP-FhCMB	Vacuna de partículas similares a virus	Fase 1	NCT02013687
ChAd63 Pfs25-IMX313 ± MVA Pfs25-IMX313	Vector viral y vacuna de nanopartículas	Fase 1	NCT02532049
Pfs25-Pfs25	Vacuna conjugada	Fase 1	NCT00977899

Pfs48/45

La proteína de la superficie de los gametos, Pfs48/45 se considera una de las vacunas candidatas más prometedoras para bloquear la transmisión.

Dentro de los antígenos objetivo de las vacunas bloqueadoras, los antígenos P48/45 y P230 son los antígenos de estadio previo a la fertilización más estudiados. (Mulamba et al., 2022) Por estudios previos se dedujo que el antígeno Pfs48/45 es esencial en la fusión de gametos. Esto se concluyó gracias a que se sabe que los gametos masculinos de *Plasmodium berghei* que carecen de la proteína homóloga Pbs48/45 son incapaces de penetrar el gameto femenino para formar el cigoto. (Ko et al., 2022)

En ensayos con animales se observó que los anticuerpos inducidos por la inmunización con Pfs48/45 bloquean el desarrollo sexual del parásito dentro de los mosquitos infectados. (Ko et al., 2022)

Se sabe que los antígenos previos a la fertilización se expresan en humanos durante el desarrollo de los gametocitos y su papel es crucial en la fertilización, además contribuyen en la viabilidad de los parásitos dentro del hospedador mosquito. (Mulamba et al., 2022) Al haber expresión en sangre humana se generan anticuerpos dirigidos contra Pfs48/45. Otra ventaja de la expresión en sangre humana es que a diferencia de los antígenos de fases postfertilización las infecciones posteriores constituyen un refuerzo. (Ko et al., 2022)

A pesar de que el Pfs48/45 es un antígeno candidato clínico líder en vacunas bloqueadoras de transmisión y es reconocido por el anticuerpo monoclonal bloqueador de la transmisión más potente descrito hasta ahora, sus características bioquímicas deficientes han obstaculizado el desarrollo clínico de antígenos inmunógenos eficientes. (McLeod et al.,

2022) Esto conlleva a que aún a principios de 2023 no haya reportes relevantes de ensayos en fases clínicas.

RTS, S/AS01

El día 6 de octubre del año 2021 la Organización Mundial de la Salud ha aprobado y recomendado el uso en población pediátrica de la primera vacuna contra la malaria. El objetivo de esta vacuna es prevenir el cuadro grave de la enfermedad ocasionado por *P. falciparum* en niños que viven en áreas con una transmisión de moderada a alta (World Health Organization, 2021b). Esta aprobación se logra como resultado de más de tres décadas de esfuerzos en investigación y desarrollo liderados por GlaxoSmithKline, Path (una organización de salud sin fines de lucro) y otros colaboradores, incluyendo la Fundación Bill y Melinda Gates.

La vacuna aprobada tiene el nombre de RTS, S, también conocida por el nombre comercial de Mosquirix ®.

El desarrollo de la vacuna inició el año 1987 en el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed (WRAIR) y GlaxoSmithKline (GSK).

El descubrimiento clave se da al observar que los esporozoitos que habían estado expuestos a radiación provocaban una respuesta inmunitaria. El objetivo de la respuesta era el antígeno CSP (circunsporozoito), por lo que se secuenció y se produjo un clon genético. Como matriz transportadora de CSP se utilizó el antígeno de superficie de la hepatitis B y se insertaron dominios C-terminal de CSP. Este dominio cuenta con epítomos para células B y T. (Nadeem et al., 2022)

La “R” en el nombre de la vacuna representa la región de repetición central del CSP, región compuesta por una secuencia de tetrapéptidos repetidos en tándem (Asn-Ala-Asn-Pro [NANP]). La “T” representa los epítomos inmunodominantes segregados de linfocitos T y la “S” representa el antígeno de superficie de la hepatitis B. (Nadeem et al., 2022)

La expresión de proteínas recombinantes en *Saccharomyces cerevisiae*, del péptido RT fusionado con el antígeno de superficie del extremo N de la hepatitis B da como resultado entidades análogas al virus: RTS que poseen la secuencia RT de CSP y S de superficie. (Nadeem et al., 2022)

El componente “S” adicional es antígeno de superficie de la hepatitis B, que se combina con el componente RTS. La estructura altamente repetitiva del antígeno RTS, S genera

inmunización al estimular la producción de células T y anticuerpos anti-CSP. (Nadeem et al., 2022)

Por la fase de desarrollo del parásito que ataca la vacuna se considera preeritrocítica. Al detener directamente las proteínas CSP presentes en la superficie de los esporozoitos les impide a los parásitos ingresar al hígado y los destruye. (Nadeem et al., 2022)

Casi todos los adyuvantes a los que se expuso la vacuna RTS, S resultaron efectivos. Finalmente se selecciona AS01 el cual es una combinación de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) y la saponina QS-21. La validación de la producción de anticuerpos anti-CSP y células T CD4+ permitió vacuna RTS, S/AS01 en ensayos clínicos de fase 2 y posteriormente en ensayos clínicos de fase III. (Nadeem et al., 2022)

Mundialmente la primera vacuna contra malaria en alcanzar los ensayos clínicos de fase III fue la RTS, S/AS01. Los ensayos clínicos se llevaron a cabo entre 2009 y 2014 bajo el registro NCT00866619. Se involucró a 15459 personas en siete regiones africanas, de los cuales 8922 eran niños de 5 a 17 meses y 6537 recién nacidos de 6 a 12 semanas. El esquema de vacunación consistió en tres inyecciones de la vacuna a los meses 0, 1 y 2. Al mes 20 aleatoriamente cada niño recibió una dosis de refuerzo o un placebo. La vía de administración fue intramuscular para todas las dosis en todos los pacientes. (Nadeem et al., 2022)

El objetivo del estudio era evaluar la eficacia de la vacuna RTS, S/AS01 en dos grupos de edad y la eficacia de una dosis de refuerzo. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados de los ensayos clínicos de fase III de la vacuna RTS, S/AS01. Fuente: (Nadeem et al., 2022)

Edad de los pacientes	Número de pacientes	Tipo de malaria	Numero de dosis	Eficiencia
Niños de 6 a 12 Semanas	6537	Malaria Clínica	3 dosis	18.3%
			4 dosis	25.9%
		Malaria Severa	3 dosis	10.3%
			4 dosis	17.3%
Niños de 5 a 7 meses	8922	Malaria Clínica	3 dosis	28.3%
			4 dosis	36.3%
		Malaria Severa	3 dosis	1.1%
			4 dosis	32.2%

Los pacientes inmunizados con la vacuna RTS, S/AS01 permanecen vulnerables a repetidos ataques de infección palúdica. La diversidad génica es la razón principal de la evasión, efectividad reducida y resistencia de las vacunas contra diversas cepas con secuencias heterólogas en comparación con el patrón de la vacuna RTS, S. (Nadeem et al.,

2022)

La eficacia observada en el estudio es modesta y en general la opinión científica de la Agencia Europea de Medicamentos es positiva.

Dentro de lo negativo se observaron posibles señales de seguridad de una mayor incidencia de meningitis, casos de malaria cerebral y una mayor mortalidad femenina en los grupos vacunados contra la malaria. (Dattoo et al., 2021)

El mecanismo de acción de la vacuna RTS,S se basa en la estimulación por la proteína CSP recombinante de la respuesta inmunitaria con producción de altas concentraciones de anticuerpos específicos de la proteína circunsporozoito y respuestas inmunitarias celulares robustas. (Regules et al., 2014)

Los anticuerpos producidos por la vacuna RTS,S reconocen y se unen a la proteína CSP presente en la superficie de los esporozoitos de *Plasmodium falciparum*, este reconocimiento limita la capacidad de los esporozoitos para infectar células hepáticas lo que previene el establecimiento de una nueva infección de malaria dentro del huésped. (A. P. Singh et al., 2007)

La vacuna también activa células inmunitarias específicas, como las células T, que desempeñan un papel en el reconocimiento y eliminación de las células infectadas por parásitos. (European public assessment report, 2015)

Con la introducción de la vacuna a población pediátrica de forma generalizada y con carácter de urgencia se espera se pueda salvar la vida de miles de niños que mueren en el continente africano antes de cumplir siquiera 5 años. (World Health Organization, 2021b)

En poco más de 2 años se ha logrado aplicar más de 2.3 millones de dosis a más de 800mil niños. Los Ministerios de Salud de Ghana, Kenia y Malawi lideran la aplicación de la vacuna contra la malaria RTS,S. Este proceso se lleva a cabo mediante programas piloto coordinados por la OMS a través de los sistemas de inmunización de rutina de cada país. (World Health Organization, 2023a)

R-21/MM

El nombre de la vacuna se da porque la vacuna R-21 viene adyuvada con 50 µg de Matrix-M (R21/MM). Esta vacuna ha obtenido buenos resultados en los ensayos de fase 2 en niños que viven un área endémica de malaria con alta transmisión en Burkina Faso. (Dattoo et al., 2021) y en el último reporte de malaria de la Organización Mundial de la Salud indica

que se encontraba en estudios de fase III. (World Health Organization, 2022a)

Los estudios concluyeron con resultados exitosos y la Organización Mundial de la Salud recomendó su uso masivo el 2 octubre de 2023 luego de un asesoramiento del Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización, el Grupo Asesor de Políticas sobre Malaria y respaldada por el director general de la OMS. (World Health Organization, 2023c)

La Matrix-M es un adyuvante a base de saponina que estimula las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. La selección de este adyuvante se da luego de estudios preclínicos basado en su alta inmunogenicidad.

La vacuna R-21/MM se considera preeritrocítica e incluye HBsAg fusionado con el extremo C-terminal y repeticiones centrales de la proteína CSP, estas proteínas recombinantes se auto ensamblan en partículas similares a virus. La diferencia es que la R-21/MM carece de exceso de HBsAg pues comprende solo restos de proteína fusión, en contraste con RTS, S/AS1 donde únicamente el 20% es proteína fusión y el 80% son restos monoméricos de HBsAg. Por este motivo R-21/MM proporciona una mayor densidad de epítomos de proteína de CSP en la superficie de la partícula. (Dattoo et al., 2021)

La administración de la vacuna antes de la temporada de malaria ha demostrado una gran eficacia, alcanzando la meta de especificada por la OMS de al menos el 75% en la población objetivo de niños africanos mayores de 1 año. El alto nivel de anticuerpos es resultado de la alta densidad de epítomos en la superficie de las partículas de la vacuna que resulta en anticuerpos anti-Asn-Ala-Asn-Pro (NANP), específicos de malaria. (Dattoo et al., 2021)

En los ensayos realizados la R21/MM demuestra un perfil de seguridad favorable, siendo bien tolerada donde los eventos adversos locales y sistémicos se clasificaron como leves y no existió ningún evento adverso clasificado como grave. (Dattoo et al., 2021)

Los resultados obtenidos respaldan realizar una evaluación en un ensayo de fase 3 donde se abarque diferentes entornos de transmisión, coadministración de quimio prevención y un rango de edad más amplio.

Finalmente hay que destacar que la vacuna R21/MM tiene potencial para la fabricación a gran escala y a bajo costo. Un dato nada despreciable que apoya el esfuerzo mundial para controlar y finalmente erradicar la malaria, especialmente en países con escasos recursos económicos.

En un contexto donde la que la demanda de vacunas contra la malaria es muy alta pero la cantidad de dosis disponibles de la vacuna RTS,S sigue siendo escasa, se anticipa que la inclusión de la vacuna R21 en la lista de recomendaciones de la OMS para la prevención de la malaria permitirá contar con suficientes suministros de vacunas para atender a todos los niños que residen en regiones donde la malaria representa aún una amenaza para la salud pública.(World Health Organization, 2023c)

Discusión

La erradicación de la malaria es aún un reto difícil de alcanzar

La erradicación de la malaria es difícil debido al complejo ciclo de vida de los parásitos, los desafíos en el control de vectores, la alta prevalencia en áreas de recursos limitados, la diversidad antigénica, la falta de una vacuna eficaz y la influencia de factores socioeconómicos y ambientales. Estos desafíos son compartidos por varias enfermedades zoonóticas, lo que enfatiza la complejidad y la naturaleza multifacética del control y la erradicación de dichas enfermedades. Abordar estos desafíos requiere estrategias integrales que involucren intervenciones médicas, de salud pública, socioeconómicas y ambientales. .

A nivel mundial, hubo un estimado de 241 millones de casos de malaria en 2020 en 85 países endémicos de malaria (incluido el territorio de la Guayana Francesa), un aumento en comparación con los 227 millones de casos en 2019 y los 224 millones de casos en 2015. La mayor parte de este aumento provino de países de la Región de África de la OMS. Una región que al 2020 con 228 millones de casos de malaria acumula el 95% de los casos mundiales. (World Health Organization, 2021b)

La fumigación de interiores con efecto residual y los mosquiteros con insecticidas de larga duración se encuentran entre las herramientas más eficaces para el control y la eliminación de la malaria. Sin embargo, más de 30 países han notificado resistencia a los piretroides, con el potencial de extenderse a nuevas áreas lo que significa un reto más en la lucha por erradicar la malaria. (Frimpong et al., 2018)

La reducción del porcentaje de casos por *Plasmodium vivax* (una especie más benigna) de alrededor del 8 % (18,5 millones) en 2000 al 2 % (4,5 millones) en 2020, el aumento de un 12 % en 2020 de las muertes por malaria en comparación con 2019, así como la evidencia reciente de la aparición independiente de resistencia parcial a la artemisinina en la Región de África de la OMS es motivo de gran preocupación mundial y una señal de que la lucha contra la malaria está lejos de acabar. (World Health Organization, 2021b)

En esta línea la resistencia del parásito a la artemisinina podría ser inminente y es necesario explorar rápidamente otras vías de intervención, como el desarrollo de vacunas altamente efectivas. (Frimpong et al., 2018)

La mayor dificultad para atacar de manera efectiva los parásitos del género *Plasmodium*, radica en que al ser un patógeno zoonótico presenta un ciclo de vida complejo

que involucra múltiples etapas tanto en el mosquito vector como en los huéspedes humanos. Por lo que persiste la necesidad de continuar la investigación en nuevos antígenos, descripción de proteínas, así como identificar y desarrollar vacunas candidatas mejoradas. Esto pues aún hoy en día la única vacuna aprobada y desplegada a gran escala no logra alcanzar el objetivo de la OMS de una eficacia del 75 % contra la malaria clínica, esta meta se planteó con el objetivo de lograrse para 2030. (Dattoo et al., 2021) Aunque esto puede

Lo que sí es claro es que la aprobación por parte de la OMS respecto a la recomendación para el uso generalizado de la vacuna RTS, S/AS1 (Nombre comercial: Mosquirix) con el fin de prevenir infecciones por *P. falciparum* en población infantil que habitan zonas con transmisión de moderada a alta, el día 6 de octubre del año 2021 (World Health Organization, 2021a) marca un antes y un después en la lucha contra la malaria.

La erradicación de la malaria en Costa Rica

En la historia reciente del país, el pico máximo de casos de malaria ocurrió en 1992, con 6,951 casos, causado por el colapso de la infraestructura asociado al terremoto de Limón de 1991. (Marín Rodríguez & Chaves, 2019)

En 2005, los casos de malaria alcanzaron nuevamente un máximo con 3,541 casos, con más del 90% de los casos registrados en la provincia de Limón. En ese momento se estableció que el brote estaba relacionado con el desarrollo bananero en la región Huetar Caribe y una inmigración masiva de trabajadores. (Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, 2023)

Durante este mismo período, se observó un aumento en las recaídas de malaria por *P. vivax*, resultado del cambio en el esquema de tratamiento realizado en 1997. La decisión de cambiar el tratamiento de 14 días a una cura radical de 5 días redujo la dosis total de primaquina, lo que provocó un aumento en el número y la frecuencia de las recaídas de malaria por *P. vivax*. (Marín Rodríguez & Chaves, 2019)

Desde 2014 hasta la actualidad, se ha experimentado un resurgimiento de la malaria, principalmente en la Región Huetar Norte. En 2017, se produjo un "boom del oro" en San Carlos, impulsado por la venta de la Finca Ganadera Vivoyet, propiedad de la empresa canadiense Infinito Gold. (Pérez Nicole, 2022) Este evento atrajo a miles de buscadores de oro (coligalleros), la mayoría de los cuales provenían de Nicaragua. Como resultado, se produjo un aumento significativo en los casos de malaria en la zona debido a la migración

laboral desde regiones endémicas de malaria en Nicaragua. (Chacón Madrigal et al., 2022)

A lo largo de los años, se han observado cambios en la transmisión de la malaria, con variaciones en la incidencia en diferentes regiones del país. Factores como la producción de banano y arroz, la migración en la frontera norte, la migración laboral relacionada con la extracción ilegal de oro, la transformación de hábitats naturales y las medidas de salud pública, incluyendo las relacionadas con la pandemia de COVID-19, han influido en la dinámica de la malaria en Costa Rica. (Chacón Madrigal et al., 2022)

La erradicación de la malaria en el país ha sido un proceso principalmente influenciado por factores socioeconómicos y continúa siendo un objetivo de gran importancia que presenta constantes desafíos que requieren una vigilancia y control efectivos.

Complejidad del desarrollo de una vacuna contra malaria.

El desarrollo de vacunas efectivas sería una herramienta poderosa en la lucha por erradicar la malaria. Sin embargo, a diferencia de los virus y bacterias contra los que ya se tiene vacunas, los parásitos que causan la malaria presentan ciclos de vida y estadios mucho más complejos. (Mordmüller et al., 2022)

Dentro del ciclo de vida de la malaria los posibles objetivos de una vacuna son muy variados y cada objetivo responde a objetivos distintos. Se tiene las vacunas que actúan bloqueando la transmisión de la enfermedad al impedir la formación del cigoto, como las que actúan como contra los antígenos Pfs48/45 y Pfs25, vacunas que actúa en la fase preeritrocítica cuyo objetivo es impedir la manifestación clínica de la malaria como las que actúan contra el antígeno RH5.1 y vacunas cuyo objetivo es impedir la colonización del hígado como la R-21, PfSPZ y RTS, S.

Para cada una de las fases del ciclo donde actúan las vacunas potenciales se ha observado dificultades muy diversas, como la evasión inmune de los antígenos postfertilización en los gametocitos, la diversidad génica de las diversas cepas con secuencias heterólogas y la expresión variable y el secuestro producto de la proteína PfEMP1 de *Plasmodium falciparum*.

Producto de todas las estrategias de evasión inmune y variación antigénica, nombradas en esta revisión, antígenos con un gran potencial inmunogénico podrían variar en el parásito generando así una evasión a la inmunidad que produjo la vacuna. Por lo que el desarrollo y uso de estrategias de inmunización complementarias es fundamental a mediano plazo.

Con el objetivo de entender los desafíos presentes en el desarrollo de una vacuna eficaz contra la malaria se puede observar que la estrategia de desarrollo de vacunas es muy similar a la que se da en vacunas contra otros protozoarios de importancia médica dentro del phylum Apicomplexa como es el caso de *Cryptosporidium parvum* y *Babesia* sp.

Babesia sp. es un parásito que comparte una alta complejidad en su ciclo de vida por lo que al igual que con *Plasmodium* sp. se ha optado por desarrollar vacunas que actúen en diferentes etapas del ciclo de vida. Actualmente existen dos enfoques: vacunas de etapa sanguínea y vacunas que actúan sobre los estadios del parásito en la garrapata. En las vacunas que actúan sobre los estadios del parásito en el vector tanto en las vacunas contra *Babesia* sp. como en las vacunas contra Malaria objetivo son las proteínas involucradas en el desarrollo del parásito en la etapa sexual. Por otro lado, en las vacunas de etapa sanguínea contra *Babesia* sp. existe un paralelismo con las vacunas contra malaria preeritrocíticas y de etapa sanguínea tanto en el sitio objetivo de la vacuna como en su objetivo. En estas vacunas el objetivo es prevenir la transmisión de parásitos y la enfermedad clínica al reconocer como objetivo las proteínas de los parásitos expresadas en la superficie de los esporozoitos, los merozoitos o la superficie de los glóbulos rojos infectados por parásitos. (Rathinasamy et al., 2019)

En el caso de *Cryptosporidium parvum* la falta de disponibilidad de terapias y vacunas potentes se debe al complejo ciclo de vida y la ausencia de un sistema de cultivo in vitro de las diferentes etapas del parásito. (Rahman et al., 2022) Actualmente la mayoría de las vacunas contra *C. parvum* en desarrollo están basadas en el uso de proteínas recombinantes de antígenos de superficie, esto también ocurre en el caso de malaria donde tenemos vacunas con proteínas recombinantes como RH5, HBsAg fusionado con secciones de la proteína CSP o el antígeno de superficie 25. El mecanismo de acción de las vacunas contra *C. parvum* se basa principalmente en inhibir la entrada del parásito a las células, interrumpir el ciclo biológico del parásito, activación de la inmunidad protectora en el huésped y el desempeño del inmunógeno en el proceso relacionado con la adhesión e invasión parasitaria a las células del huésped. (Silva et al., 2021) Estos mecanismos de acción también se observan en las vacunas desarrolladas contra malaria.

Perspectivas a futuro con la vacuna RTS, S

La implementación de la vacuna RTS,S contra la malaria a través de introducciones piloto en Ghana, Kenia y Malawi ha dado como resultado una reducción sustancial de la malaria grave y mortal y una disminución de las muertes infantiles. (World Health Organization, 2023b)

Las introducciones piloto han llegado a casi 1,7 millones de niños con al menos una dosis de vacuna desde 2019 y se han administrado más de 4,5 millones de dosis de la vacuna a través de los programas de inmunización de rutina de los países. La demanda comunitaria de la vacuna es alta y la vacuna es bien aceptada en las comunidades africanas, incluso cuando se requieren visitas adicionales a las clínicas de vacunación para recibir el esquema de 4 dosis.(World Health Organization, 2023b)

A pesar de los puntos positivos, la disponibilidad de vacunas RTS, S a largo plazo aún no está clara. Las demoras en los tiempos de fabricación, así como en los tiempos de entrega de vacunas son muy posibles ya que los productores de vacunas deben prepararse con anticipación para satisfacer la demanda. Y dado que la OMS aprobó el uso de la vacuna RTS, S, se debe estimar y planificar las cantidades que se requerirán. Así como planificar el envío y almacenamiento de vacunas a nivel mundial, provincial y estatal es un punto de especial interés que también requiere consideración. (Nadeem et al., 2022)

Se espera que la adición de la R21 a la lista de vacunas contra la malaria recomendadas por la OMS dé como resultado un suministro suficiente de vacunas para beneficiar a todos los niños que viven en áreas donde la malaria es un riesgo para la salud pública.(World Health Organization, 2023c)

De igual forma la investigación sobre la vacuna actual RTS, S/AS1 debe continuar, especialmente con los monitoreos de fase IV, con el objetivo de garantizar la seguridad de la vacuna. Se debe tener especial cuidado en el abordamiento de la seguridad pues en caso de presentarse efectos adversos esta información puede utilizarse para menoscabar los pocos avances que se han tenido en el tema.

El monitoreo de la seguridad es crítico en un momento de la historia donde los movimientos antivacunas han tomado fuerza posterior a la pandemia de COVID-19. Estos movimientos tienden a presentar la vacuna como más dañina que la enfermedad misma al vincular las vacunas con otras enfermedades, teorías de conspiración, creencias falsas, falta

de confianza entre las partes interesadas y una presunta falta de transparencia en el proceso de aprobación de las vacunas. (Ransing et al., 2021)

En el desarrollo de nuevas vacunas la fabricación de vacunas COVID basada en la tecnología de ARNm abrió caminos hacia el desarrollo de vacunas de ARN mensajero contra la malaria que hasta el momento no se había explorado. La expresión de proteínas involucradas en la patogenicidad de la malaria podría mejorar la respuesta inmune y ser una solución a algunas de las limitaciones que se han presentado en el desarrollo de las vacunas. (Nadeem et al., 2022)

Las vacunas de ARNm podrían permitir que las células produzcan proteínas de circunsporozoito, que posteriormente activarían una inmunidad protectora contra la malaria de un modo similar al que se inmuniza actualmente con la RTS, S con la ventaja de que se obtendría una proteína purificada de forma que se evita utilizar Antígeno de Hepatitis, y otros adyuvantes que podrían ser causal de efectos adversos. Es ya conocido que el uso de ARNm en conjunto con nanopartículas lipídicas ha derivado en resultados clínicos favorables en términos de seguridad y eficacia por lo que es una gran opción para futuras investigaciones en el desarrollo de nuevas vacunas o la optimización de la eficiencia de RTS, S (Nadeem et al., 2022).

Se requiere mayor inversión en concientizar sobre la vacunación

Si bien la mayoría está de acuerdo en que la vacunación es una de las prácticas de salud pública más aceptadas y rentables en todo el mundo, las vacunas continúan siendo infrautilizadas y subvaluadas y las enfermedades prevenibles por vacunación continúan como una amenaza para la salud mundial. (Ehreth, 2003)

Suponiendo que los gobiernos y las aseguradoras tengan la intención de asignar recursos de manera eficiente y utilizar estos recursos para mejorar las vidas de las personas, la vacunación debería haberse diseminado hasta el punto de que los recursos adicionales se gastarían de manera más efectiva en otros lugares. (Ehreth, 2003)

El mayor problema que bloquea la inversión de investigación en vacunación es que los inversores ven todos los costos y sin embargo solo observan una parte de los beneficios de la vacunación. Esto ocurre pues los aspectos positivos de la vacunación no son siempre visibles, mientras que los efectos adversos, costos y demás esfuerzo que requieren los programas de vacunación sí son fácilmente visualizados. (Ehreth, 2003)

Se presta poca atención a la importancia y el valor de la vacunación como estrategia de atención de la salud. La vacunación es más que desarrollar y aplicar vacunas, se implica un proceso de entrega y seguimiento que rara vez considera que esta actividad debe incluir todas las series de vacunas y durante la vida de los individuos. (Ehreth, 2003)

En esta línea se tiene médicos que no ven los casos prevenidos de enfermedades prevenibles por vacunas, pero experimentan el tiempo y el esfuerzo para proporcionar y monitorear los programas de vacunación. Los padres no ven niños con polio y difteria; pero si leen artículos sobre los peligros de la vacunación; y que además tienen que tomar la iniciativa de llevar a sus hijos sanos a una clínica para que los vacunen, donde es probable que si cumplen no entienden completamente el valor que brinda la vacunación. (Ehreth, 2003)

Es muy difícil calcular el daño a la salud pública que ha generado en este escenario la desinformación y la falta de conciencia al desencadenarse los grandes movimientos antivacunas.

Conclusiones

En el ámbito mundial en 2020 con 241 millones de casos de malaria en 85 países endémicos y 627,000 muertes, la lucha por la erradicación de la malaria permanece aún vigente. En un contexto donde la malaria grave se concentra en los niños menores de 5 años y condición de vulnerabilidad.

A pesar de que desde el año 2000 12 países han logrado alcanzar la certificación de país libre de malaria, los vectores competentes permanecen. La distribución geográfica del género *Anopheles* abarca todo el mundo con excepción de la Antártida, por lo que se debe mantener vigilancia para evitar una reintroducción.

Debido a todas las diferencias en la biología de las especies de malaria es de suma importancia que la detección de malaria se haga a nivel de especie. La capacitación del personal responsable es fundamental tanto para dirigir el tratamiento como para comprender el cuadro clínico que se puede presentar y dar seguimiento a la epidemiología de la enfermedad.

La reducción en los casos de malaria se ha dado como resultado primordialmente de dos tipos de estrategias de control: el control vectorial y la administración de medicamentos. Para aplicar un control vectorial exitoso es fundamental conocer las características de los vectores predominantes en la zona geográfica de interés. Sin embargo, la resistencia a medicamentos por parte del parásito y la resistencia a insecticidas por parte de los vectores es un hecho inevitable e inminente, por esta razón es necesario explorar rápidamente otras vías de intervención, como el desarrollo de vacunas altamente efectivas.

El ciclo de vida del parásito es muy complejo y en muchas fases existen estrategias de variación antigénica y evasión inmune. Esto dificulta enormemente el desarrollo de vacunas efectivas, por lo que el uso de estrategias complementarias y un manejo integral debe ser tomado en cuenta si se desea alcanzar la meta de la erradicación de la malaria.

Al examinar la logística, vulnerabilidad, gasto y demás problemas operativos mientras se abordan el desarrollo e implementación de las vacunas, también se debe abordar los posibles problemas de las personas que residen en zonas endémicas de malaria contextos como problemas de salud, bajos ingresos y barreras económicas no son ajenos a estas poblaciones ya de por sí muy vulnerables.

Finalmente, la aprobación por la OMS de la vacuna RTS, S/AS01 como primera vacuna contra la malaria después de la evaluación de las pruebas clínicas de fase III representa un hito importante, después de décadas de pruebas, evaluación, investigación y ensayos clínicos.

Bibliografía

- Anstey, N. M., Douglas, N. M., Poespoprodjo, J. R., & Price, R. N. (2012). Plasmodium vivax: clinical spectrum, risk factors and pathogenesis. *Advances in Parasitology*, *80*, 151–201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397900-1.00003-7>
- Astatkie, A. (2011). Knowledge and practice of malaria prevention methods among residents of Arba Minch Town and Arba Minch Zuria District, Southern Ethiopia. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, *20*(3). <https://doi.org/10.4314/ejhs.v20i3.69448>
- Barr, P. J., Gibson, H. L., Enea, V., Arnot, D. E., Hollingdale, M. R., & Nussenzweig, V. (1987). Expression in yeast of a Plasmodium vivax antigen of potential use in a human malaria vaccine. *The Journal of Experimental Medicine*, *165*(4), 1160–1171. <https://doi.org/10.1084/JEM.165.4.1160>
- Baum, J., Chen, L., Healer, J., Lopaticki, S., Boyle, M., Triglia, T., Ehlgen, F., Ralph, S. A., Beeson, J. G., & Cowman, A. F. (2009). Reticulocyte-binding protein homologue 5 – An essential adhesin involved in invasion of human erythrocytes by Plasmodium falciparum. *International Journal for Parasitology*, *39*(3), 371–380. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2008.10.006>
- Beauduy, C. E., & Winston, L. G. (2021). Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Chloramphenicol, Streptogramins, Oxazolidinones, & Pleuromutilins. In B. G. Katzung & T. W. Vanderah (Eds.), *Basic & Clinical Pharmacology*, *15e*. McGraw-Hill. accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1176468982
- Beebe, N. W., Cooper, R. D., Morrison, D. A., & Ellis, J. T. (2000). A phylogenetic study of the Anopheles punctulatus group of malaria vectors comparing rDNA sequence alignments derived from the mitochondrial and nuclear small ribosomal subunits. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, *17*(3), 430–436. <https://doi.org/10.1006/MPEV.2000.0853>
- Bennison, B. E., & Coatney, G. R. (1945). Inactivation of Malarial Parasites by X-Rays. *Public Health Reports (1896-1970)*, *60*(5), 127. <https://doi.org/10.2307/4585170>
- Bhatt, S., Weiss, D. J., Cameron, E., Bisanzio, D., Mappin, B., Dalrymple, U., Battle, K. E., Moyes, C. L., Henry, A., Eckhoff, P. A., Wenger, E. A., Briët, O., Penny, M. A., Smith, T. A., Bennett, A., Yukich, J., Eisele, T. P., Griffin, J. T., Fergus, C. A., ... Gething, P. W. (2015). The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between

- 2000 and 2015. *Nature*, 526(7572), 207. <https://doi.org/10.1038/NATURE15535>
- Bojang, K. A., Milligan, P. J. M., Pinder, M., Vigneron, L., Allouche, A., Kester, K. E., Ballou, W. R., Conway, D. J., Reece, W. H. H., Gothard, P., Yamuah, L., Delchambre, M., Voss, G., Greenwood, B. M., Hill, A., McAdam, K. P. W. J., Tornieporth, N., Cohen, J. D., & Doherty, T. (2001). Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: A randomized trial. *Lancet*, 358(9297), 1927–1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06957-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06957-4)
- Bowen, D. G., & Walker, C. M. (2005). Mutational escape from CD8+ T cell immunity: HCV evolution, from chimpanzees to man. *The Journal of Experimental Medicine*, 201(11), 1709. <https://doi.org/10.1084/JEM.20050808>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2020). *PROTOCOLO PARA LA ATENCIÓN DE LA PERSONA CON MALARIA SEGÚN NIVEL DE ATENCIÓN*.
- Caja Costarricense De Seguro Social. (2022). *LISTA OFICIAL DE MEDICAMENTOS Y NORMATIVA*. www.ccss.sa.cr
- Campuzano, Z. G., & Blair, T. S. (2010). Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. *Medicina & Laboratorio*, 16, 311–354. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=32250>
- CDC - DPDx - Malaria. (2020). <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *CDC - Malaria*. <https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html>
- Chacón Madrigal, J., Marín Rodríguez, R., Vargas Roldán, I., Delgado Jiménez, S., Varela Rodríguez, A., Solano Chinchilla, T., Gamboa Calderón, M., Centeno Ureña, Y., & Aguilar Avendaño, C. (2022). *Protocolo de vigilancia y estrategia nacional para la eliminación y prevención del restablecimiento de la transmisión de la malaria en Costa Rica*. 2.
- Chaires, J. B., & Travers, A. (2021). Pyronaridine: An update of its pharmacological activities and mechanisms of action. *Biopolymers*, 112(4), e23398. <https://doi.org/10.1002/BIP.23398>
- Chandra, G., Bhattacharjee, I., Chatterjee, S. N., Ghosh, A., & others. (2008). Mosquito control by larvivorous fish. *Indian Journal of Medical Research*, 127(1), 13.

- Chaves, L. F., Huber, J. H., Salas, O. R., Rojas, M. R., Romero, L. M., Gutiérrez Alvarado, J. M., Alex Perkins, T., Prado, M., & Rodríguez, R. M. (2020). Malaria Elimination in Costa Rica: Changes in Treatment and Mass Drug Administration. *Microorganisms* 2020, Vol. 8, Page 984, 8(7), 984. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8070984>
- Chaves, L. F., Ramírez Rojas, M., Prado, M., Garcés, J. L., Salas Peraza, D., & Marín Rodríguez, R. (2020). Health policy impacts on malaria transmission in Costa Rica. *Parasitology*, 147(9), 999–1007. <https://doi.org/10.1017/S0031182020000621>
- Chin, W., Contacos, P. G., Collins, W. E., Jeter, M. H., & Alpert, E. (1968). Experimental mosquito-transmission of Plasmodium knowlesi to man and monkey. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 17(3), 355–358. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.1968.17.355>
- Christian Lengeler, Mark Grabowsky, David McGuire, & Don deSavigny. (2007). Quick wins versus sustainability: options for the upscaling of insecticide-treated nets. *Am J Trop Med Hyg*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165496/>
- Clyde, D. F., McCarthy, V. C., Miller, R. M., & Woodward, W. E. (1975). Immunization of Man against Falciparum and Vivax Malaria by Use of Attenuated Sporozoites. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 24(3), 397–401. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.1975.24.397>
- Collins, W. E., & Jeffery, G. M. (2007). Plasmodium malariae: Parasite and disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 579–592. <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-07/ASSET/8644514D-1327-4FB7-B5B8-C48FE1E217FA/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0040722220007.JPEG>
- Collins, W. E., Nussenzweig, R. S., Ripley Ballou, W., Ruebusch, T. K., Nardin, E. H., Chulay, J. D., Majarian, W. R., Young, J. F., Wasserman, G. F., Bathurst, I., Gibson, H. L., Barr, P. J., Hoffman, S. L., Wasserman, S. S., Broderson, J. G., Skinner, J. C., Procell, P. M., Filipowski, V. K., & Wilson, C. L. (1989). Immunization of Saimiri sciureus boliviensis with recombinant vaccines based on the circumsporozoite protein of Plasmodium vivax. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 40(5), 455–464. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.1989.40.455>
- Cox, F. E. (2010). History of the discovery of the malaria parasites and their vectors.

- Parasites and Vectors*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-5/COMMENTS>
- Dattoo, M. S., Natama, M. H., Somé, A., Traoré, O., Rouamba, T., Bellamy, D., Yameogo, P., Valia, D., Tegneri, M., Ouedraogo, F., Soma, R., Sawadogo, S., Sorgho, F., Derra, K., Rouamba, E., Orindi, B., Ramos Lopez, F., Flaxman, A., Cappuccini, F., ... Tinto, H. (2021). Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10287), 1809–1818. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00943-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00943-0)
- Devine, G. J., Eza, D., Ogunyemi, E., & Furlong, M. J. (2008). Uso de insecticidas: contexto y consecuencias ecológicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 25(1), 74–100. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342008000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Dijkman, P. M., Marzluf, T., Zhang, Y., Chang, S. Y. S., Helm, D., Lanzer, M., Bujard, H., & Kudryashev, M. (2021). Structure of the merozoite surface protein 1 from *Plasmodium falciparum*. *Science Advances*, 7(23). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.ABG0465>
- Ehreth, J. (2003). The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*, 21, 4105–4117. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00377-3](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00377-3)
- European public assessment report. (2015). *Mosquirix; common name: Plasmodium falciparum and hepatitis B vaccine (recombinant, adjuvanted)*. www.ema.europa.eu/contact
- Fang, W., Vega-Rodríguez, J., Ghosh, A. K., Jacobs-Lorena, M., Kang, A., & Leger, R. J. (2011). Development of transgenic fungi that kill human malaria parasites in mosquitoes. *Science (New York, N.Y.)*, 331(6020), 1074–1077. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1199115>
- Fillinger, U., & Lindsay, S. W. (2006). Suppression of exposure to malaria vectors by an order of magnitude using microbial larvicides in rural Kenya. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 11(11), 1629–1642. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3156.2006.01733.X>
- Flórez, J., Armijo, J. A., & Mediavilla, A. (2014). Farmacología humana. In *Farmacología*

humana (6th ed.).

- Fowkes, F. J. I., Richards, J. S., Simpson, J. A., & Beeson, J. G. (2010). The Relationship between Anti-merozoite Antibodies and Incidence of Plasmodium falciparum Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Medicine*, 7(1), e1000218. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000218>
- Frimpong, A., Kusi, K. A., Ofori, M. F., & Ndifon, W. (2018). Novel strategies for malaria vaccine design. *Frontiers in Immunology*, 9(NOV), 2769. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02769/BIBTEX>
- Ghosh, A., Edwards, M. J., & Jacobs-Lorena, M. (2000). The Journey of the Malaria Parasite in the Mosquito: Hopes for the New Century. *Parasitology Today*, 16(5), 196–201. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(99\)01626-9](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(99)01626-9)
- Gomes, P. S., Bhardwaj, J., Rivera-Correa, J., Freire-De-Lima, C. G., & Morrot, A. (2016). Immune Escape Strategies of Malaria Parasites. *Frontiers in Microbiology*, 7(OCT), 1617. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2016.01617>
- Grimberg, B. T., Udomsangpetch, R., Xainli, J., McHenry, A., Panichakul, T., Sattabongkot, J., Cui, L., Bockarie, M., Chitnis, C., Adams, J., Zimmerman, P. A., & King, C. L. (2007). Plasmodium vivax Invasion of Human Erythrocytes Inhibited by Antibodies Directed against the Duffy Binding Protein. *PLOS Medicine*, 4(12), e337. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0040337>
- Harbach, R. E. (2004). The classification of genus Anopheles (Diptera: Culicidae): a working hypothesis of phylogenetic relationships. *Bulletin of Entomological Research*, 94(6), 537–553. <https://doi.org/10.1079/BER2004321>
- Henderson, D. A. (2011). The eradication of smallpox—an overview of the past, present, and future. *Vaccine*, 29, D7–D9.
- Herrington, D. A., Nardin, E. H., Losonsky, G., Bathurst, I. C., Barr, P. J., Hollingdale, M. R., Edelman, R., & Levine, M. M. (1991). Safety and immunogenicity of a recombinant sporozoite malaria vaccine against Plasmodium vivax. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45(6), 695–701. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.1991.45.695>
- Horuk, R., Chitnis, C. E., Darbonne, W. C., Colby, T. J., Rybicki, A., Hadley, T. J., & Miller, L. H. (1993). Receptor for the Malarial Parasite Plasmodium vivax: the Erythrocyte

- Chemokine Receptor. *Science*, 261(5125), 1182–1184.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7689250>
- Hurlbert, S. H., & Mulla, M. S. (1981). Impacts of mosquitofish (*Gambusia affinis*) predation on plankton communities. *Hydrobiologia* 1981 83:1, 83(1), 125–151.
<https://doi.org/10.1007/BF02187157>
- Juan Carlos Gabaldón. (2020). *La epidemia de malaria en Venezuela requiere mayor atención internacional*. <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/la-epidemia-de-malaria-en-venezuela-requiere-mayor-atencion-internacional/5083982/13001>
- Katzung, B. G., Kruidering-Hall, M., Tuan, R. L., Vanderah, T. W., & Trevor, A. J. (2021). Antiprotozoal Drugs. In *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 13e. McGraw-Hill Education.
accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1180558587
- Killeen, G. F., Fillinger, U., & Knols, B. G. (2002). Advantages of larval control for African malaria vectors: Low mobility and behavioural responsiveness of immature mosquito stages allow high effective coverage. *Malaria Journal* 2002 1:1, 1(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1186/1475-2875-1-8>
- Kiszewski, A., Mellinger, A., Spielman, A., Malaney, P., Sachs, S. E., & Sachs, J. (2004). A global index representing the stability of malaria transmission. *Undefined*, 70(5), 486–498. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.2004.70.486>
- Ko, K. T., Lennartz, F., Mekhaïel, D., Guloglu, B., Marini, A., Deuker, D. J., Long, C. A., Jore, M. M., Miura, K., Biswas, S., & Higgins, M. K. (2022). Structure of the malaria vaccine candidate Pfs48/45 and its recognition by transmission blocking antibodies. *Nature Communications* 2022 13:1, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33379-6>
- Kroeger, A., Horstick, O., Riedl, C., Kaiser, A., & Becker, N. (1995). The potential for malaria control with the biological larvicide *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) in Peru and Ecuador. *Acta Tropica*, 60(1), 47–57. [https://doi.org/10.1016/0001-706X\(95\)00101-J](https://doi.org/10.1016/0001-706X(95)00101-J)
- Lengeler, C. (2004). Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.

<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000363.pub2>

- Liehl, P., Meireles, P., Albuquerque, I. S., Pinkevych, M., Baptista, F., Mota, M. M., Davenport, M. P., & Prudêncio, M. (2015). Innate immunity induced by Plasmodium liver infection inhibits malaria reinfections. *Infection and Immunity*, 83(3), 1172–1180. https://doi.org/10.1128/IAI.02796-14/SUPPL_FILE/ZII999091126SO3.PDF
- Lilienfeld, D. (2008). The first pharmacoepidemiologic investigations: national drug safety policy in the United States, 1901-1902. *Perspectives in Biology and Medicine*, 51(2), 188–198. <https://doi.org/10.1353/PBM.0.0010>
- Lindsay, S. W., Armstrong Schellenberg, R. M., Zeiler, H. A., Daly, R. J., Salum, F. M., & Wilkins, H. A. (1995). Exposure of Gambian children to Anopheles gambiae malaria vectors in an irrigated rice production area. *Medical and Veterinary Entomology*, 9(1), 50–58. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2915.1995.TB00116.X>
- Lobo, C., & Kumar, K. (1998). Sexual Differentiation and Development in the Malaria Parasite. *Parasitology*, 14, 146–150.
- Louis, J. P., & Albert, J. P. (1988). [Malaria in the Republic of Djibouti. Strategy for control using a biological antilarval campaign: indigenous larvivorous fishes (Aphanius dispar) and bacterial toxins]. *Medecine Tropicale : Revue Du Corps de Sante Colonial*, 48(2), 127–131. <https://europepmc.org/article/med/3043137>
- Manske, M., Miotto, O., Campino, S., Auburn, S., Almagro-Garcia, J., Maslen, G., O'Brien, J., Djimde, A., Doumbo, O., Zongo, I., Ouedraogo, J. B., Michon, P., Mueller, I., Siba, P., Nzila, A., Borrmann, S., Kiara, S. M., Marsh, K., Jiang, H., ... Kwiatkowski, D. P. (2012). Analysis of Plasmodium falciparum diversity in natural infections by deep sequencing. *Nature* 2012 487:7407, 487(7407), 375–379. <https://doi.org/10.1038/nature11174>
- Marín Rodríguez, R., & Chaves, L. F. (2019). Parasite Removal for Malaria Elimination in Costa Rica. *Trends in Parasitology*, 35(8), 585–588. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.04.007>
- Marina, C. F., Bond, J. G., Muñoz, J., Valle, J., Novelo-Gutiérrez, R., & Williams, T. (2014). Efficacy and non-target impact of spinosad, Bti and temephos larvicides for control of Anopheles spp. in an endemic malaria region of southern Mexico. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-55/TABLES/5>

- Mario Vargas. (2001). *Diagnóstico situacional de la Malaria y el uso del DDT en Costa Rica*.
- Marsh, K., Forster, D., Waruiru, C., Mwangi, I., Winstanley, M., Marsh, V., Newton, C., Winstanley, P., Warn, P., Peshu, N., Pasvol, G., & Snow, R. (1995). Indicators of life-threatening malaria in African children. *The New England Journal of Medicine*, 332(21), 1399–1404. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505253322102>
- Mayxay, M., Pukrittayakamee, S., Newton, P. N., & White, N. J. (2004). Mixed-species malaria infections in humans. *Trends in Parasitology*, 20(5), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.03.006>
- Mbama Ntabi, J. D., Lissom, A., Djontu, J. C., Diafouka-Kietela, S., Vouvougui, C., Boumpoutou, R. K., Mayela, J., Nguiffo-Nguete, D., Nkemngo, F. N., Ndo, C., Akoton, R., Agonhossou, R., Lenga, A., Boussougou-Sambe, S. T., Djogbénu, L., Wondji, C., Adegnika, A. A., Borrmann, S., & Ntoumi, F. (2022). Prevalence of non-Plasmodium falciparum species in southern districts of Brazzaville in The Republic of the Congo. *Parasites and Vectors*, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13071-022-05312-9/TABLES/8>
- McLeod, B., Mabrouk, M. T., Miura, K., Ravichandran, R., Kephart, S., Hailemariam, S., Pham, T. P., Semesi, A., Kucharska, I., Kundu, P., Huang, W. C., Johnson, M., Blackstone, A., Pettie, D., Murphy, M., Kraft, J. C., Leaf, E. M., Jiao, Y., van de Vegte-Bolmer, M., ... Julien, J. P. (2022). Vaccination with a structure-based stabilized version of malarial antigen Pfs48/45 elicits ultra-potent transmission-blocking antibody responses. *Immunity*, 55(9), 1680-1692.e8. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2022.07.015>
- Mendoza Meza, D. L. (2004). *Malaria y la resistencia a antimaláricos*. 1(2), 114–123. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4788108>
- Miller, L. H., Baruch, D. I., Marsh, K., & Doumbo, O. K. (2002). The pathogenic basis of malaria. *Nature*, 415(6872), 673–679. <https://doi.org/10.1038/415673A>
- Milner, D. A. (2018). Malaria pathogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>
- Minassian, A. M., Silk, S. E., Barrett, J. R., Nielsen, C. M., Miura, K., Diouf, A., Loos, C., Fallon, J. K., Michell, A. R., White, M. T., Edwards, N. J., Poulton, I. D., Mitton, C. H.,

- Payne, R. O., Marks, M., Maxwell-Scott, H., Querol-Rubiera, A., Bisnauthsing, K., Batra, R., ... Draper, S. J. (2021). Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. *Med*, 2(6), 701-719.e19. <https://doi.org/10.1016/J.MEDJ.2021.03.014>
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2015). *Manual para el diagnóstico de malaria no complicada en puestos de diagnóstico y Tratamiento* (Milenio Editores, Ed.; 1st ed., Vol. 1).
- Molina-Cruz, A., Canepa, G. E., Alves E Silva, T. L., Williams, A. E., Nagyal, S., Yenkoidiok-Douti, L., Nagata, B. M., Calvo, E., Andersen, J., Boulanger, M. J., & Barillas-Mury, C. (2020). Plasmodium falciparum evades immunity of anopheline mosquitoes by interacting with a Pfs47 midgut receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(5), 2597–2605. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1917042117/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Molina-Cruz, A., Lehmann, T., & Knöckel, J. (2013). Could culicine mosquitoes transmit human malaria? *Trends in Parasitology*, 29(11), 530–537. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2013.09.003>
- Mordmüller, B., Sulyok, Z., Sulyok, M., Molnar, Z., Lalremruata, A., Calle, C. L., Bayon, P. G., Esen, M., Gmeiner, M., Held, J., Heimann, H. L., Woldearegai, T. G., Ibáñez, J., Flügge, J., Fendel, R., Kreidenweiss, A., Kc, N., Murshedkar, T., Chakravarty, S., ... Kreamsner, P. G. (2022). A PfSPZ vaccine immunization regimen equally protective against homologous and heterologous controlled human malaria infection. *Npj Vaccines* 2022 7:1, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00510-z>
- Moreno-Pérez, D. A., Ruíz, J. A., & Patarroyo, M. A. (2013). Reticulocytes: Plasmodium vivax target cells. *Biology of the Cell*, 105(6), 251–260. <https://doi.org/10.1111/boc.201200093>
- Moxon, C. A., Gibbins, M. P., McGuinness, D., Milner, D. A., & Marti, M. (2020). New Insights into Malaria Pathogenesis. *Annual Review of Pathology*, 15, 315–343. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PATHMECHDIS-012419-032640>
- Mulamba, C., Williams, C., Kreppel, K., Ouedraogo, J. B., & Olotu, A. I. (2022). Evaluation of the Pfs25-IMX313/Matrix-M malaria transmission-blocking candidate vaccine in endemic settings. *Malaria Journal* 2022 21:1, 21(1), 1–15.

<https://doi.org/10.1186/S12936-022-04173-Y>

- Nadeem, A. Y., Shehzad, A., Islam, S. U., Al-Suhaimi, E. A., & Lee, Y. S. (2022). Mosquirix® RTS, S/AS01 Vaccine Development, Immunogenicity, and Efficacy. *Vaccines* 2022, Vol. 10, Page 713, 10(5), 713. <https://doi.org/10.3390/VACCINES10050713>
- Nothdurft, H. D., Clemens, R., Bock, H. L., & Löscher, T. (1993). Clinical Investigator Halofantrine: a new substance for treatment of multidrug-resistant malaria. *Clin Investig*, 71, 69–73.
- Ntumngia, F. B., & Adams, J. H. (2012). Design and immunogenicity of a novel synthetic antigen based on the ligand domain of the Plasmodium vivax Duffy binding protein. *Clinical and Vaccine Immunology*, 19(1), 30–36. <https://doi.org/10.1128/CVI.05466-11/ASSET/D3087CBC-55B1-49DD-8FC8-B0464E0C8E3A/ASSETS/GRAPHIC/ZCD9990943320006.JPEG>
- Nussenzweig, R. S., Vanderberg, J., Most, H., & Orton, C. (1967). Protective Immunity produced by the Injection of X-irradiated Sporozoites of Plasmodium berghei. *Nature* 1967 216:5111, 216(5111), 160–162. <https://doi.org/10.1038/216160a0>
- Oakley, M. S., Gerald, N., McCutchan, T. F., Aravind, L., & Kumar, S. (2011). Clinical and molecular aspects of malaria fever. *Trends in Parasitology*, 27(10), 442–449. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2011.06.004>
- Ockenhouse, C. F., Sun, P. F., Lanar, D. E., Welde, B. T., Ted Hall, B., Kester, K., Stoute, J. A., Magill, A., Krzych, U., Farley, L., Wirtz, R. A., Sadoff, J. C., Kaslow, D. C., Kumar, S., Preston Church, L. W., Crutcher, J. M., Wizel, B., Hoffman, S., Lalvani, A., ... Ballou, W. R. (1998). Phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy trial of NYVAC-Pf7, a pox-vectored, multiantigen, multistage vaccine candidate for Plasmodium falciparum malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 177(6), 1664–1673. <https://doi.org/10.1086/515331>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Informe mundial sobre la malaria 2021, Datos regionales y tendencias*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2021-regional-briefing-kit-spa.pdf?sfvrsn=338167b6_25&download=true
- Organización Panamericana de la Salud. (2017). *Situación de la Malaria en la Región de las*

- Américas, 2000-2016. <https://www.paho.org/sites/default/files/2016-cha-situacion-malaria-americas.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (2020, May 7). *COVID-19 Fases de desarrollo de una vacuna*. <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-fases-desarrollo-vacuna>
- Organización Panamericana de la Salud, & Organización Mundial de la Salud. (2023). *Indicadores Malaria*. <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-malaria.html>
- Osé, J., Toute, A. S., Oncef, M., Laoui, S., Ray, D. G., Eppner, H., Atricia, P., Omin, M., Ester, E. E. K., Ruce, B., Ellde, T. W., Arçon, A. G., Rzych, R. K., Artine, M., Archand, M., Ipley, W. R., Allou, B., Oe, J., & Ohen, D. C. (1997). A Preliminary Evaluation of a Recombinant Circumsporozoite Protein Vaccine against Plasmodium falciparum Malaria. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701093360202>, 336(2), 86–91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701093360202>
- Pasteur, L. (1880). De l'attenuation du virus du cholera des poules. *CR Acad. Sci. Paris*, 91, 673–680.
- PATH. (2011). *Staying the course? Malaria research and development in a time of economic uncertainty*. PATH Seattle, WA.
- Peng, Y. C., Qi, Y., Zhang, C., Yao, X., Wu, J., Pattaradilokrat, S., Xia, L., Tumas, K. C., He, X., Ishizaki, T., Qi, C. F., Holder, A. A., Myers, T. G., Long, C. A., Kaneko, O., Li, J., & Su, X. Z. (2020). Plasmodium yoelii erythrocyte-binding-like protein modulates host cell membrane structure, immunity, and disease severity. *MBio*, 11(1). https://doi.org/10.1128/MBIO.02995-19/SUPPL_FILE/MBIO.02995-19-ST004.XLSX
- Pérez Nicole. (2022, July 18). ¿Qué es el caso Crucitas? Estos son los hechos recientes. *El Financiero*. <https://www.elfinancierocr.com/economia-y-politica/que-es-el-caso-crucitas-estos-son-los-hechos/XXSSYWVUS5AL5L57Y5ZSGJ3624/story/>
- Picot, S., & Bienvenu, A.-L. (2022). Plasmodium. *Encyclopedia of Infection and Immunity*, 655–665. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00041-0>
- Plotkin, S. (2014). History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(34), 12283. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1400472111>

- Plotkin, S. A. (2005). Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine* 2005 11:4, 11(4), S5–S11. <https://doi.org/10.1038/nm1209>
- Rahman, S. U., Mi, R., Zhou, S., Gong, H., Ullah, M., Huang, Y., Han, X., & Chen, Z. (2022). Advances in therapeutic and vaccine targets for *Cryptosporidium*: Challenges and possible mitigation strategies. *Acta Tropica*, 226, 106273. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2021.106273>
- Ransing, R., Dashi, E., Rehman, S., Chepure, A., Mehta, V., & Kundadak, G. K. (2021). COVID-19 anti-vaccine movement and mental health: Challenges and the way forward. *Asian Journal of Psychiatry*, 58, 102614. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2021.102614>
- Ratcliffe, N. A., Furtado Pacheco, J. P., Dyson, P., Castro, H. C., Gonzalez, M. S., Azambuja, P., & Mello, C. B. (2022). Overview of paratransgenesis as a strategy to control pathogen transmission by insect vectors. *Parasites and Vectors*, 15(1), 1–31. <https://doi.org/10.1186/S13071-021-05132-3/FIGURES/3>
- Rathinasamy, V., Poole, W. A., Bastos, R. G., & Cooke, B. M. (2019). *Babesiosis vaccines: lessons learned, challenges ahead and future glimpses 1 2*.
- Rawlinson, T. A., Barber, N. M., Mohring, F., Cho, J. S., Kosaisavee, V., Gérard, S. F., Alanine, D. G. W., Labbé, G. M., Elias, S. C., Silk, S. E., Quinkert, D., Jin, J., Marshall, J. M., Payne, R. O., Minassian, A. M., Russell, B., Rénia, L., Nosten, F. H., Moon, R. W., ... Draper, S. J. (2019). Structural basis for inhibition of *Plasmodium vivax* invasion by a broadly neutralizing vaccine-induced human antibody. *Nature Microbiology* 2019 4:9, 4(9), 1497–1507. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0462-1>
- Regules, J. A., Cummings, J. F., & Ockenhouse, C. F. (2014). The RTS,S vaccine candidate for malaria. *Http://Dx.Doi.Org/10.1586/ErV.11.57*, 10(5), 589–599. <https://doi.org/10.1586/ERV.11.57>
- Ren, X., Hoiczky, E., & Rasgon, J. L. (2008). Viral Paratransgenesis in the Malaria Vector *Anopheles gambiae*. *PLOS Pathogens*, 4(8), e1000135. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1000135>
- Reyes-Sandoval, A. (2021). *Plasmodium vivax* pre-erythrocytic vaccines. *Parasitology International*, 84, 102411. <https://doi.org/10.1016/J.PARINT.2021.102411>
- Roberts, D. R. (2007). Preventing malaria in endemic areas. *BMJ: British Medical Journal*, 335(7628), 1001. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39370.673785.BE>

- Rosenberg, R., Andre, R. G., & Somchit, L. (1990). Highly efficient dry season transmission of malaria in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(1), 22–28. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(90\)90367-N](https://doi.org/10.1016/0035-9203(90)90367-N)
- Rosenthal, P. J. (2021). Antiprotozoal Drugs. In B. G. Katzung & T. W. Vanderah (Eds.), *Basic & Clinical Pharmacology*, 15e. McGraw-Hill. accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1176470295
- Roser, M., & Ritchie, H. (2019). Malaria. *Our World in Data*.
- Roth, J. M., Korevaar, D. A., Leeflang, M. M. G., & Mens, P. F. (2015). Molecular malaria diagnostics: A systematic review and meta-analysis. *Http://Dx.Doi.Org/10.3109/10408363.2015.1084991*, 53(2), 87–105. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084991>
- Royero-Bermeo, W., Santofimio, C. M. R., Rojas, M. P. F., Jaimes, Y. A. P., & Franky, J. S. M. (2020). Proteínas homólogas de unión a reticulocitos de Plasmodium falciparum involucradas en el proceso de invasión al eritrocito: Revisión de la literatura. *Revista Investigación En Salud Universidad de Boyacá*, 7(2), 100–118. <https://doi.org/10.24267/23897325.464>
- Rozalén, J., Fernández Gómez, F. J., Ceña, V., & Jordán, J. (2003). Aplicaciones de la terapia génica. *OFFARM*, 22(10), 142–150. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=13054407&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=4&ty=96&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=4v22n10a13054407pdf001.pdf
- Russell, B., Chalfein, F., Prasetyorini, B., Kenangalem, E., Piera, K., Suwanarusk, R., Brockman, A., Prayoga, P., Sugiarto, P., Cheng, Q., Tjitra, E., Anstey, N. M., & Price, R. N. (2008). Determinants of in vitro drug susceptibility testing of Plasmodium vivax. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(3), 1040–1045. <https://doi.org/10.1128/AAC.01334-07/ASSET/82DE436F-BE96-444D-9693-157BA8C307E2/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0030871460002.JPEG>
- Scholte, E. J., Ng'Habi, K., Kihonda, J., Takken, W., Paaijmans, K., Abdulla, S., Killeen, G. F., & Knols, B. G. J. (2005). An entomopathogenic fungus for control of adult African malaria mosquitoes. *Science*, 308(5728), 1641–1642. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1108639/SUPPL_FILE/SCHOLTE.SOM.PDF

- Silva, D. R. R. da, Oliveira, T. C. B. de, Marta, B. B. F., Baptista, C. B., Bottaro, M. C. Z., & Bresciani, K. D. S. (2021). Vaccine development for cryptosporidiosis: Systematic review. *Research, Society and Development*, *10*(6), e18910615540–e18910615540. <https://doi.org/10.33448/RSD-V10I6.15540>
- Singh, A. P., Buscaglia, C. A., Wang, Q., Levay, A., Nussenzweig, D. R., Walker, J. R., Winzeler, E. A., Fujii, H., Fontoura, B. M. A., & Nussenzweig, V. (2007). Plasmodium Circumsporozoite Protein Promotes the Development of the Liver Stages of the Parasite. *Cell*, *131*(3), 492–504. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.09.013>
- Singh, S., Alam, M. M., Pal-Bhowmick, I., Brzostowski, J. A., & Chitnis, C. E. (2010). Distinct External Signals Trigger Sequential Release of Apical Organelles during Erythrocyte Invasion by Malaria Parasites. *PLOS Pathogens*, *6*(2), e1000746. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1000746>
- Sinka, M. E., Bangs, M. J., Manguin, S., Rubio-Palis, Y., Chareonviriyaphap, T., Coetzee, M., Mbogo, C. M., Hemingway, J., Patil, A. P., Temperley, W. H., Gething, P. W., Kabaria, C. W., Burkot, T. R., Harbach, R. E., & Hay, S. I. (2012). A global map of dominant malaria vectors. *Parasites and Vectors*, *5*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-69/FIGURES/7>
- Sinka, M. E., Rubio-Palis, Y., Manguin, S., Patil, A. P., Temperley, W. H., Gething, P. W., van Boeckel, T., Kabaria, C. W., Harbach, R. E., & Hay, S. I. (2010). The dominant Anopheles vectors of human malaria in the Americas: occurrence data, distribution maps and bionomic précis. *Parasites & Vectors* *2010 3:1*, *3*(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-72>
- Sinka, M. E., & Sinka, M. E. (2013). Global Distribution of the Dominant Vector Species of Malaria. *Anopheles Mosquitoes - New Insights into Malaria Vectors*. <https://doi.org/10.5772/54163>
- Stephens, J. W. W. (1922). A New Malaria Parasite of Man. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, *16*(4), 383–388. <https://doi.org/10.1080/00034983.1922.11684331>
- Su, X. Z., Lane, K. D., Xia, L., Sá, J. M., & Wellems, T. E. (2019). Plasmodium genomics and genetics: new insights into malaria pathogenesis, drug resistance, epidemiology, and evolution. *Clinical Microbiology Reviews*, *32*(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-19/ASSET/2DF948B8-65A9-43ED-A513->

BF0950E55D6B/ASSETS/GRAPHIC/CMR.00019-19-F0005.JPEG

- Subbarao, S. K., Nanda, N., Vasantha, K., Dua, V. K., Malhotra, M. S., Yadav, R. S., & Sharma, V. P. (1994). Cytogenetic evidence for three sibling species in *Anopheles fluviatilis* (Diptera: Culicidae). *Annals of the Entomological Society of America*, 87(1), 116–121. <https://doi.org/10.1093/AESA/87.1.116>
- Takken, W., & Knols, B. G. J. (2009). Malaria vector control: current and future strategies. *Trends in Parasitology*, 25(3), 101–104. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2008.12.002>
- Urusova, D., Carias, L., Huang, Y., Nicolete, V. C., Popovici, J., Roesch, C., Salinas, N. D., Witkowski, B., Ferreira, M. U., Adams, J. H., Gross, M. L., King, C. L., & Tolia, N. H. (2019). Structural basis for neutralization of *Plasmodium vivax* by naturally acquired human antibodies that target DBP. *Nature Microbiology* 2019 4:9, 4(9), 1486–1496. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0461-2>
- Vinetz, J. M. (2017). Chemotherapy of Malaria. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. McGraw-Hill Education. accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162543852
- Waye, A., Jacobs, P., & Schryvers, A. B. (2014). Vaccine development costs: a review. [Http://Dx.Doi.Org/10.1586/14760584.2013.850035](http://Dx.Doi.Org/10.1586/14760584.2013.850035), 12(12), 1495–1501. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.850035>
- White, N. J. (2008). *Plasmodium knowlesi*: The Fifth Human Malaria Parasite. *Clinical Infectious Diseases*, 46(2), 172–173. <https://doi.org/10.1086/524889>
- World Health Organization. (1982). *Manual on environmental management for mosquito control, with special emphasis on malaria vectors*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37329>
- World Health Organization. (2015). *World malaria report 2015*. <http://www.who.int/malaria/visual-refresh/en/>
- World Health Organization. (2021a). *WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk*. <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
- World Health Organization. (2021b, December 6). *World malaria report 2021*. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report->

2021

- World Health Organization. (2022a). *World malaria report 2022*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>
- World Health Organization. (2022b, November). *WHO review of malaria vaccine clinical development*.
<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-review-of-malaria-vaccine-clinical-development>
- World Health Organization. (2023a). *The RTS,S Malaria Vaccine*.
https://www.who.int/multi-media/details/who_mvip_infographic
- World Health Organization. (2023b). *Malaria vaccines (RTS,S and R21)*.
<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rts-s-malaria-vaccine>
- World Health Organization. (2023c). *WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization*. <https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
- Yapabandara, A. M. G. M., Curtis, C. F., Wickramasinghe, M. B., & Fernando, W. P. (2001). Control of malaria vectors with the insect growth regulator pyriproxyfen in a gemining area in Sri Lanka. *Acta Tropica*, 80(3), 265–276. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(01\)00178-4](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(01)00178-4)
- Yapabandara¹, A. M. G. M., & Curtis², C. E. (2004). Control of vectors and incidence of malaria in an irrigated settlement scheme in Sri Lanka by using the insect growth regulator pyriproxyfen. *J Am Mosq Control Assoc*, 20(4), 395–400.

Anexos

Tabla 4. Resumen de Terapia antipalúdica en Costa Rica. Fuente elaboración propia a partir de (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020)

Cuadro clínico	Especie	Paciente	Tratamiento
Malaria no complicada	<i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>	Niños y adultos	Primaquina: 0,25 mg/kg/día por 14 días o 0,5 mg/kg/día 7 días Cloroquina: 10 mg/kg el primer y segundo día, al tercer día se reduce la dosis a 5 mg/kg
		Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia	Cloroquina: 10 mg/kg el primer y segundo día, al tercer día se reduce la dosis a 5 mg/kg, 300mg cada semana durante todo el embarazo o si está en lactancia hasta el mes 6 inclusive. Si la madre no está en lactancia se da el esquema de adulto.
		Pacientes con recaída	Primera recaída: Cloroquina: 10 mg/kg el primer día y 7.5 mg/kg el segundo y tercer día. Primaquina: 0.25 mg/kg por día por 14 días. Dosis máxima 15 mg por día. Segunda recaída: Cloroquina: 10 mg/kg el primer día y 7.5 mg /kg el segundo y tercer día
	<i>P. malariae</i> y <i>P. knowlesi</i>	Niños y adultos	Cloroquina: 10 mg/kg el primer y segundo día, al tercer día se reduce la dosis a 5 mg/kg

	<i>P. falciparum</i>	Niños y adultos	<p>Arteméter 5-20 mg/kg/día durante 3 días</p> <p>Lumefantrina: 239-114 mg/kg/día durante 3 días</p> <p>Primaquina: 0,75 mg/kg/día dosis única en el primer día</p>
		Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia	<p>Arteméter 5-20 mg/kg/día durante 3 días</p> <p>Lumefantrina: 239-114 mg/kg/día durante 3 días</p>
	Infección mixta <i>P. falciparum</i> y <i>P. vivax</i>	Niños y adultos	<p>Arteméter 5-20 mg/kg/día durante 3 días</p> <p>Lumefantrina: 239-114 mg/kg/día durante 3 días</p> <p>Primaquina: 0,25 mg/kg/día por 14 días o 0,5 mg/kg/día 7 días</p>
Malaria grave	Todas las especies	Niños y adultos	<p>Artesunato: 3 mg/kg/dosis menores a 20kgs y mayores de 20 kg corresponde 2,4 mg/kg/dosis</p> <p>Día 1: Dosis 1 hora 0</p> <p>Dosis 2 hora 12 post primera dosis</p> <p>Día 2: Dosis 3: 24 horas después de la primera dosis</p> <p>Continuar con la vía parenteral cada 24 horas hasta que tenga tolerancia vía oral por un máximo de 7 días. Cuando el paciente tolera vía oral se puede administrar la terapia correspondiente a la especie en un cuadro no complicado combinada con el artesunato</p>

