



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

Nuevas estrategias para la eliminación de la malaria (*Plasmodium falciparum*)

Grado en Farmacia

Autora: Miren Itziar Lete Para

Curso académico 2021/2022

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos.....	2
3. Metodología	2
4. Desarrollo	2
4.1 Biología y enfermedad	2
4.1.1 El parásito <i>Plasmodium</i>	2
4.1.2 El mosquito <i>Anopheles</i>	3
4.1.3 Ciclo biológico del parásito.....	3
4.1.4 Manifestaciones clínicas	4
4.1.5 Diagnóstico	4
4.1.6 Tratamiento	5
4.2 Medidas para prevenir y eliminar la enfermedad	7
4.2.1 Métodos de control del vector	7
4.2.2 Estrategias para el control del parásito	9
4.2.3 Métodos de control ambientales	10
4.2.4 Métodos sociales, culturales y conductuales.....	10
4.3 Nuevas estrategias para la eliminación de la malaria: vacunas	11
4.3.1 Vacunas eritrocíticas	11
4.3.2 Vacunas que bloquean la transmisión de <i>P. falciparum</i>	12
4.3.3 Vacunas pre-eritrocíticas	13
4.4 Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030.....	15
5. Conclusiones.....	17
6. Bibliografía	18

RESUMEN

La malaria es una parasitosis causada por *Plasmodium spp.* y transmitida por los mosquitos hembra del género *Anopheles*, siendo la especie más importante *P. falciparum* por su letalidad en África, en el Mediterráneo Oriental y en el oeste del Pacífico. La principal estrategia para el control de la malaria es un diagnóstico rápido y adecuado seguido de un tratamiento efectivo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda las terapias combinadas basadas en la artemisinina como primera línea de tratamiento, sin embargo, la aparición de cepas resistentes a antimaláricos supone una gran amenaza para el control y la eliminación de la malaria, siendo imprescindible el desarrollo de nuevos fármacos. Por otro lado, las estrategias de prevención y/o eliminación disponibles hasta el momento, aunque son eficaces, no han sido suficientes, ya que la mayoría de los programas nacionales de control de la malaria se centran en el control del vector y del parásito, sin tener en cuenta el componente humano y el entorno. Además, se están desarrollando nuevas estrategias, como los mosquitos genéticamente modificados, la alteración de la microbiota del vector y las vacunas contra la malaria, que se distinguen en las vacunas eritrocíticas, las vacunas que bloquean la transmisión y las vacunas pre-eritrocíticas en función de la fase del ciclo biológico a la que se dirigen. Desde el año 2021, la OMS recomienda la administración generalizada de la vacuna pre-eritrocítica RTS,S/AS01 a la población infantil de lugares con transmisión moderada o alta de *P. falciparum*, lo que implicará una disminución de los casos graves y mortales, pero debido a su moderada eficacia a la hora de prevenir la malaria clínica, la búsqueda de nuevas vacunas es imprescindible. Por último, en la estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030 elaborada por la OMS se establecen hitos y objetivos a cumplir para el año 2030, centrándose en el fortalecimiento local de la atención primaria de salud y la prevención, el diagnóstico temprano y el correcto tratamiento de la enfermedad. Surgió para alcanzar la meta 3.3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030, cuyo objetivo es acabar con las epidemias de enfermedades transmisibles como la malaria, la tuberculosis o el SIDA, para garantizar una vida sana y promover el bienestar de todas las personas.

ABREVIATURAS

- ACT: Artemisinin combined treatment (terapia combinada basada en la artemisinina)
- BCC: Behaviour change communication campaigns (campañas de cambio de comportamiento y comunicación)
- BSV: Blood-stage vaccine (vacuna contra el estadio sanguíneo)
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- CRISPR: Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
- CSA: Condroitín sulfato A
- CSP: Circumsporozoite protein (proteína del circumsporozoíto)
- CSU: Cobertura sanitaria universal
- DTP: Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine (vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina)
- GPI: Glicosilfosfatidilinositol
- HRP: Histidine rich protein
- IRS: Indoor residual spraying (rociado residual intradomiciliario)
- ITN: Insecticide-treated nets (mosquiteras tratadas con insecticidas)
- IPTi: Intermittent preventive treatment of infants (tratamiento preventivo intermitente en lactantes)
- IPTp: Intermittent preventive treatment of pregnant women (tratamiento preventivo intermitente en mujeres embarazadas)
- IPTp-SP: Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (tratamiento preventivo intermitente en mujeres embarazadas usando sulfadoxina-pirimetamina)
- LAMP: Loop-mediated isothermal amplification (amplificación isotérmica mediada por bucle)
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LLIN: Long-lasting insecticide-treated nets (mosquiteras tratadas con insecticidas de larga duración)
- LSM: Larval source management (gestión de las fuentes de larvas)
- MDA: Mass drug administration (administración masiva de medicamentos)
- MLEM: Model list of essential medicines (lista modelo de medicamentos esenciales)
- MPL: Monosfosforil lípido A
- NANP: Asparragina-alanina-asparragina-prolina
- NASBA: Nucleic acid sequence based amplification (amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos)
- NVDP: Asparragina-valina-ácido aspártico-prolina
- ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Polimerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
- PEV: Pre-erythrocytic vaccines (vacunas pre-eritrocíticas)
- PfGARP: *P. falciparum* glutamic acid-rich protein (proteína rica en ácido glutámico de *P. falciparum*)
- PMV: Placental malaria vaccine (vacunas contra la malaria placentaria)
- PfRH5: *P. falciparum* reticulocyte-binding protein homolog 5 (proteína homóloga de unión a reticulocitos 5 de *P. falciparum*)
- PfSEA-1: *P. falciparum* Schizont Egress Antigen 1 (antígeno de salida del esquizonte 1 de *P. falciparum*)
- PfSPZ: *P. falciparum* sporozoites (esporozoítos de *P. falciparum*)

- SMC: Seasonal malaria chemoprevention (quimiopreención estacional de la malaria)
- SP: sulfadoxine–pyrimethamine (sulfadoxina-pirimetamina)
- TBV: Transmission-blocking vaccines (vacunas que bloquean la transmisión)
- TDR: Test de diagnóstico rápido
- UMT: Urine malaria test (test de detección de la malaria en orina)
- WSV: Whole sporozoite vaccines (vacunas de esporozoítos enteros)

1.INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, la malaria ha sido una de las principales causas de enfermedad y muerte en países tropicales y subtropicales, pero los reiterados esfuerzos realizados para su control han reducido su prevalencia a más de la mitad⁽¹⁾.

El último informe emitido por la OMS, estima que el número de casos globales notificados en el año 2020 fue similar al del 2000 y que la incidencia de casos mantuvo una tendencia descendente por el aumento de la población en el África subsahariana. En la figura 1 se aprecia que la incidencia se reduce de 81,1 casos por 1000 habitantes en riesgo en el año 2000, a 56,3 en 2019, aumentando a 59 en 2020 debido a la interrupción de los servicios durante la pandemia de COVID-19. Además, la tasa de mortalidad disminuye considerablemente, de 30,1 en el año 2000 a 15,3 en 2020. A pesar de ser una enfermedad prevenible y tratable, se estima que la malaria provocó en el año 2020, 627000 muertes, siendo el grupo más vulnerable los niños menores de 5 años. La mitad de las muertes ocurrieron en cuatro países africanos, concretamente el 31,9% en Nigeria, 13,2% en la República Democrática del Congo, 4,1% en la República Unida de Tanzania y 3,8% en Mozambique⁽²⁾.

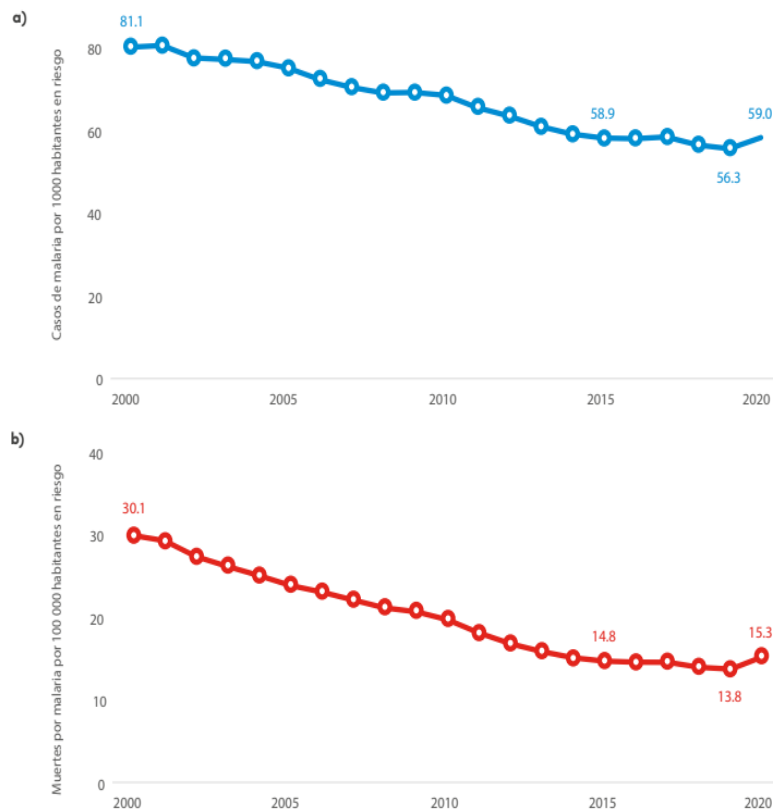


Figura 1: a) incidencia de casos de malaria (casos por 1000 habitantes en riesgo) y b) tasa de mortalidad (muertes por 100000 habitantes en riesgo), años 2000-2020⁽²⁾.

En este escenario, la OMS ha aprobado la Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030 con el objetivo de reducir la tasa de incidencia y mortalidad como mínimo un 90% con respecto a los valores de 2015, frenar la transmisión en al menos 35 países y evitar su restablecimiento en los países en los que ha sido eliminada⁽³⁾⁽⁴⁾. Asimismo, recomienda la administración masiva de la vacuna antipalúdica RTS,S/AS01 a la población infantil en zonas donde la transmisión de *P. falciparum* es moderada o alta, lo que supondrá una importante disminución de los casos graves y mortales⁽⁵⁾.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es analizar por qué las estrategias de prevención y/o control utilizadas hasta el momento no han sido suficientes para la eliminación global de la malaria y estudiar el papel que desempeñarán las nuevas estrategias.

Se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Describir tanto el parásito como el vector, además de las características de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento.
- Estudiar los métodos de control dirigidos a los cuatro elementos implicados en la transmisión de la malaria: el componente humano, el vector, el parásito y el entorno.
- Abordar las diferentes vacunas según la fase del ciclo biológico a la que se dirigen y analizar la implicación de la vacuna RTS,S/AS01 en la eliminación de la malaria.
- Presentar la Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030 y cada uno de los retos y desafíos a los que se enfrenta.

3. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando diversas fuentes de información. Por un lado, se han utilizado artículos procedentes de bases de datos en internet como Pubmed, Cochrane y Dialnet, acotando la búsqueda entre los años 2015-2022 y mediante los operadores booleanos básicos AND y OR. Se han utilizado los siguientes términos: “malaria”, “*Plasmodium falciparum* and biology”, “malaria and diagnosis”, “malaria and RDT”, “antimalarial drugs”, “antimalarial medicines and ACT”, “malaria and CRISPR/Cas”, “genetically-engineered mosquitoes and malaria”, “malaria transmission and environment”, “human behavior and insecticide treated nets”, “malaria vaccines”, “RTS,S vaccine”, “RTS,S/AS01”, “RTS, S or RTS,S/AS01”, “RTS,S/AS01 efficacy”, “R21 vaccine malaria”.

Además, se han utilizado guías y documentos de la OMS y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

4. DESARROLLO

4.1 Biología y enfermedad

4.1.1 El parásito *Plasmodium*

La malaria es una parasitosis causada por protozoos del género *Plasmodium*, transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*⁽³⁾.

Existen más de 100 especies dentro del género *Plasmodium* que afectan a una gran cantidad de vertebrados como reptiles, roedores y aves, sin embargo, solo 5 especies infectan al hombre: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*. Estas especies difieren en su distribución geográfica, en las manifestaciones clínicas que producen, en los patrones de resistencia a los medicamentos y en su epidemiología. *P. falciparum* es la especie más prevalente y la causante de la mayor parte de los casos graves que ocurren en África, en el Mediterráneo Oriental y en el oeste del Pacífico⁽³⁾⁽⁶⁾; por otro lado, en áreas del Sudeste Asiático, Cuerno de África y Sudamérica predomina *P. vivax*⁽⁷⁾.

4.1.2 El mosquito *Anopheles*

El género *Anopheles* está formado por 430 especies, pero aproximadamente 30-40 son las responsables de la transmisión del parásito. El éxito del desarrollo de *Plasmodium spp.* en el mosquito depende de factores como la temperatura y la humedad ambiental.

Las especies más importantes pertenecen al complejo *Anopheles gambiae*, formado por algunos de los vectores más importantes en la transmisión de la malaria, como *A. gambiae* y *A. coluzzii*. Ambos son antropofílicos, nocturnos y con comportamiento endofágico, pero sus hábitats ecológicos son distintos. *A. gambiae* se inclina por lugares de cría temporales, como charcos de lluvia y *A. coluzzii* prefiere los lugares de cría permanentes, como campos de arroz. Otra especie relevante es *A. arabiensis*, que se alimenta tanto de sangre animal, como humana y pica indistintamente en exteriores e interiores, dificultando su control con la aplicación de las estrategias actuales. En el diseño de métodos de control adecuados, es imprescindible entender la biología y el comportamiento del vector⁽³⁾.

4.1.3 Ciclo biológico del parásito

Las diferentes especies de *Plasmodium* tienen ciclos de vida similares, con un artrópodo como vector y especificidad por un hospedador vertebrado. Se trata de un ciclo complejo (Figura 2); la reproducción sexual tiene lugar en los anofelinos, donde el parásito se encuentra en forma diploide (fase esporogónica), mientras que la reproducción asexual ocurre en el hospedador vertebrado. En el humano, el parásito tiene dos estadios multiplicativos, uno en los hepatocitos (fase exoeritrocítica) y otro en los eritrocitos (fase intraeritrocítica).

- **Fase exoeritrocítica:** con la picadura se inoculan los esporozoítos que son trasladados por la circulación periférica hasta el hígado. Estos invaden las células hepáticas y forman esquizontes que liberan merozoítos (esquizogonia), proceso que dura de dos a catorce días dependiendo de la especie de *Plasmodium*. En este estado de infección, el huésped no presenta síntomas y, por lo tanto, la infección no puede diagnosticarse mediante pruebas rutinarias. Cabe destacar que en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, una proporción de los esporozoítos se convierte en hipnozoítos, formas latentes del parásito, pudiendo ocasionar recidivas meses o años después de la infección inicial⁽⁶⁾⁽⁷⁾.
- **Fase eritrocítica:** los merozoítos se liberan al torrente sanguíneo, donde invaden los eritrocitos, comenzando nuevos ciclos de esquizogonia. Primero se convierten en trofozoítos y después en esquizontes. Los esquizontes maduros producen merozoítos que invaden más glóbulos rojos. Este ciclo se denomina eritrocítico y se repite de forma indefinida. Las manifestaciones clínicas corresponden a los efectos directos de la parasitación, la destrucción de glóbulos rojos y la respuesta del huésped, por ello, en esta fase se realiza el diagnóstico parasitológico. Algunos merozoítos no se convierten en trofozoítos, sino que se diferencian en gametocitos, concretamente en microgametocitos (forma sexual masculina) y macrogametocitos (forma sexual femenina)⁽³⁾⁽⁷⁾.
- **Fase esporogónica:** cuando un mosquito hembra se alimenta de la sangre de un individuo infectado adquiere los gametocitos, llegando al intestino medio, donde se diferencian en gametos masculinos y femeninos, fusionándose para generar los cigotos. Tras su maduración, se transforman en oocinetos, los cuales atraviesan la pared intestinal y se diferencian en ooquistes que se fijan en el intestino medio. Los ooquistes se rompen liberando los esporozoítos a la hemolinfa, invadiendo las glándulas salivares, que alcanzan un nuevo hospedador cuando se alimentan de su sangre⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

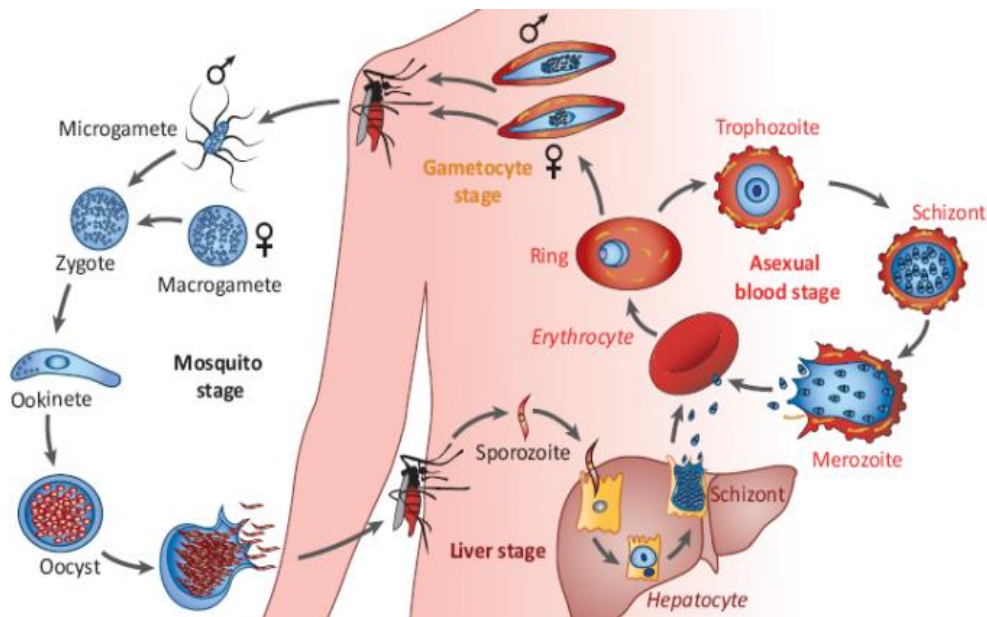


Figura 2: Ciclo biológico de *Plasmodium* spp.⁽⁸⁾

4.1.4 Manifestaciones clínicas

La malaria se clasifica como no complicada, cuando no hay síntomas o son muy leves y grave, si surgen complicaciones que pueden causar hasta la muerte. Los pacientes con infecciones no complicadas manifiestan síntomas inespecíficos recurrentes como fiebre, escalofríos, sudores, náuseas y vómitos, mialgias, dolor de cabeza y malestar general. En el caso de *P. falciparum*, los picos febriles se conocen como fiebre terciana maligna y ocurren cada 48 horas, duración del ciclo eritrocitario. Las manifestaciones de la malaria severa son anemia grave, hemoglobinuria, anomalías en la coagulación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipotensión arterial causada por el colapso cardiovascular, insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica que pueden provocar complicaciones como la malaria cerebral o la muerte.

En las zonas de transmisión estable o alta de malaria, se adquiere una inmunidad parcial, por ello, aunque presenten parasitemia, es rara la enfermedad clínica en adolescentes y adultos, siendo los lactantes, niños y embarazadas quienes están más expuestos a padecer malaria grave y/o morir. En las áreas de transmisión inestable o baja, la adquisición de la inmunidad es tardía, por lo que la enfermedad clínica se observa en personas de todas las edades⁽³⁾⁽⁷⁾.

4.1.5 Diagnóstico

La principal estrategia para el control de la malaria es un diagnóstico rápido y adecuado seguido de un tratamiento efectivo. Su objetivo es identificar los parásitos y/o antígenos en las muestras de sangre de los pacientes sospechosos, para así orientar el uso racional de fármacos antimaláricos. La eficacia puede verse alterada por factores como la especie de *Plasmodium* que causa la infección, el endemismo de las especies y la relación entre los niveles de transmisión, la inmunidad y la migración⁽⁹⁾.

El diagnóstico clínico es únicamente un diagnóstico presuntivo que debe ser confirmado mediante pruebas de laboratorio.

- El diagnóstico clínico se basa principalmente en el paroxismo febril. No hay ninguna combinación de signos o síntomas que distingan la malaria de otras causas que

provoquen fiebre, por lo que éste tiene una muy baja especificidad⁽¹⁰⁾. En lugares endémicos, se sospecha que el paciente padece malaria si presenta una temperatura $\geq 37,5$ °C sin ninguna otra causa aparente. En zonas donde la transmisión es estable o durante el periodo de malaria estacional, también se debe sospechar en niños con palidez palmar o una concentración de hemoglobina < 8 g/dL. En entornos donde la incidencia de malaria es muy baja, el personal sanitario debe estar capacitado para identificar a los pacientes que han podido estar expuestos a la enfermedad (por ejemplo, viajeros a lugares endémicos sin medidas de protección) y tienen fiebre o antecedentes de fiebre, antes de realizar un test parasitológico⁽¹¹⁾.

- En el laboratorio, se utilizan diferentes métodos de diagnóstico como la microscopía, los test de diagnóstico rápido (TDR), las técnicas moleculares y las serológicas, siendo la microscopía y los TDRs los métodos de confirmación recomendados por la OMS desde 2010⁽¹¹⁾. La microscopía sigue considerándose el método de referencia en países endémicos. Proporciona un diagnóstico sensible y específico, permite la cuantificación de la parasitemia y la identificación de la especie y morfología del parásito. Los métodos más utilizados son la gota gruesa de sangre o *Thick film*, “gold standar” en pacientes sintomáticos por su alta sensibilidad, y la extensión fina de sangre o *Thin film*⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾. La necesidad de nuevos métodos más sencillos y rápidos ha desencadenado el desarrollo de los TDRs, técnicas inmunocromatográficas diseñadas para detectar en sangre antígenos parasitarios. Los más utilizados son OptiMAL^R y Determine^R, que detectan la proteína II rica en histidina (HRP-II) específica de *P. falciparum* y la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), respectivamente. Son sencillos de realizar e interpretar y no requieren electricidad ni equipos especiales, pero su sensibilidad en la detección de especies diferentes a *P.falciparum* es bastante limitada⁽⁷⁾⁽¹²⁾. Además, la detección de ácidos nucleicos a través de técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y la amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos (NASBA), es muy sensible y específica, aunque no son apropiadas para el diagnóstico rutinario en lugares endémicos por la escasez de recursos y la complejidad de las técnicas⁽¹²⁾. Otro método disponible es la detección de anticuerpos específicos en sangre a través de métodos serológicos, pero no es lo suficientemente sensible ni específica para ser válida como método diagnóstico, por lo que se utiliza en estudios epidemiológicos y como técnica de cribado⁽¹¹⁾.

Debido a las limitaciones de estas técnicas, se están desarrollando nuevos métodos para mejorar el diagnóstico, pruebas no invasivas que no requieren una muestra de sangre, sino que detectan proteínas específicas de *P. falciparum* en saliva u orina. Los test de saliva permiten el diagnóstico de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, sin embargo, deben confirmarse a través de microscopía debido a su variable sensibilidad. Por otro lado, los test de orina (UMT) son asequibles y no requieren equipamiento o personal cualificado, aunque los test comercializados únicamente detectan la proteína HRP-II de *P. falciparum*⁽¹²⁾.

4.1.6 Tratamiento

La quinina fue el primer tratamiento eficaz contra la malaria, aislado de la corteza del árbol de la quina en el año 1820. Posteriormente se han utilizado otros compuestos de origen natural y sintético, como la quinacrina, cloroquina, mefloquina o halofantrina, pero su eficacia ha disminuido con el paso del tiempo debido a la aparición de cepas de *Plasmodium* resistentes, por lo que su uso ha cesado o se ha restringido. En el caso de la quinina, desde el año 2006

no se utiliza como primera línea de tratamiento, aunque se sigue empleando para el tratamiento de la malaria grave en casos en los que no se disponga de otros fármacos⁽¹³⁾.

Actualmente, en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (MLEM), figuran catorce fármacos para el tratamiento curativo de la malaria y cuatro para el tratamiento profiláctico (Tabla 1)⁽¹⁴⁾.

Tabla 1: Fármacos antimaláricos que forman parte de la MLEM⁽¹⁴⁾.

Fármacos
Amodiaquina
Artemeter
Artesunato
Dihidroartemisinina
Doxiciclina
Lumefantrina
Mefloquina
Piperaquina
Pirimetamina
Pironaridina
Proguanil
Quinina
Sulfadoxina
Sulfadoxina-pirimetamina (SP)

Las terapias combinadas basadas en la artemisinina (ACT) son las más efectivas, utilizan un derivado de la artemisinina en combinación con uno o varios compuestos con mecanismos de acción distintos. La artemisinina se aisló por primera vez en 1971, de la planta *Artemisia annua* y demostró ser eficaz contra todas las formas multirresistentes de *P. falciparum*. Los derivados de la artemisinina más comunes son el artemeter y el artesunato, profármacos que mediante hidrólisis forman el metabolito activo, la dihidroartemisinina. El mecanismo de acción de la artemisinina y sus derivados ha sido ampliamente debatido, siendo la teoría más aceptada la generación de radicales libres que dañan las proteínas necesarias para la supervivencia del parásito. Son fármacos dirigidos a la fase asexual del parásito y se conocen como esquizonticidas, ya que inhiben el desarrollo del esquizonte⁽¹³⁾. Los fármacos con los que combinar los derivados de la artemisinina en las ACT son:

- Derivados de la quinolina, como la amodiaquina, mefloquina y piperaquina. Son fármacos esquizonticidas que interrumpen la fase eritrocítica del plasmodio.
- La lumefantrina y pironaridina, también inhiben el estado esquizonte del parásito.
- La diana de la SP es la ruta biosintética del folato del parásito, dificultando la reproducción del parásito en el ciclo eritrocítico. Además, la pirimetamina tiene cierta actividad esporozonticida, inhibiendo al plasmodio en la fase hepática, por ello, SP se puede utilizar como tratamiento profiláctico y curativo⁽¹³⁾.

El tratamiento a utilizar dependerá de la edad del paciente y la gravedad de la parasitosis. Debe durar como mínimo tres días para que el derivado de la artemisinina cubra dos ciclos asexuales, eliminando así la mayor parte de los parásitos y reduciendo la posibilidad de desarrollar resistencias al fármaco asociado. El objetivo del tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* es evitar la progresión a la enfermedad grave. Los lactantes,

niños y adultos, excepto mujeres embarazadas en el 1^{er} trimestre, se tratarán con uno de los siguientes ACT:

- Artemeter + lumefantrina (Coartem^R)
- Artesunato + amodiaquina (Camoquine^R o Coarsucam^R)
- Artesunato + mefloquina (ArtequinTM)
- Dihidroartemisinina + piperquina (Eurartesim^R)
- Artesunato + SP
- Artesunato + pironaridina (Pyramax^R)

Las mujeres en el primer trimestre del embarazo se tratarán con quinina y clindamicina durante siete días, aunque en el segundo y tercer trimestre del embarazo, se utilizarán las ACT por su relación beneficio-riesgo favorable⁽¹¹⁾.

La tasa de mortalidad por malaria grave no tratada, en concreto la malaria cerebral, se acerca al 100%, por ello el objetivo principal del tratamiento de la malaria complicada por *P. falciparum* es evitar la muerte del paciente. El tratamiento recomendado para adultos y niños (incluidos lactantes, mujeres embarazadas en todos los trimestres y mujeres lactantes) es la administración de artesunato vía intravenosa o intramuscular, como mínimo durante 24 horas y una vez se tolera la medicación oral se completa con ACT durante tres días⁽¹¹⁾. Sin embargo, en algunas ocasiones el tratamiento no es efectivo y puede provocar la reaparición de los síntomas, debido a la resistencia de los antimaláricos u otras causas, como pueden ser una dosificación incorrecta, la no adherencia al tratamiento, la calidad deficiente de los medicamentos o el diagnóstico erróneo del paciente.

Hoy por hoy, se han documentado resistencias a todas las clases de fármacos antimaláricos, incluyendo los derivados de la artemisinina, lo que supone una gran amenaza para el control y la eliminación de la malaria. El inicio de resistencias puede retrasarse o incluso prevenirse, mediante la combinación de antimaláricos con diferentes mecanismos de acción y asegurando altas tasas de curación a través de la adherencia al tratamiento, no obstante, se necesitan nuevos agentes para la prevención y el tratamiento de todos los tipos de malaria⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾.

4.2 Medidas para prevenir y eliminar la enfermedad

Desde el año 2000, el acceso a las herramientas y estrategias de prevención recomendadas por la OMS se ha extendido, teniendo un gran impacto en la reducción global de la enfermedad⁽¹⁶⁾. En la transmisión de la malaria son importantes el componente humano, el parásito, el vector y el entorno, los cuales la convierten en una enfermedad dinámica y compleja que necesita un enfoque multidisciplinar para prevenir y alcanzar su eliminación⁽¹⁷⁾.

4.2.1 Métodos de control del vector

El control de los mosquitos es un componente fundamental dentro de las estrategias de prevención y ha sido decisivo para lograr su eliminación en gran parte del mundo. Las intervenciones utilizadas para el control del vector consisten en:

- La utilización de mosquiteras tratadas con insecticidas (ITNs) o con insecticidas de larga duración (LLINs) que repelen, inhabilitan o matan a los mosquitos que entran en contacto con el insecticida impregnado en la red. Proporcionan una barrera física, protegiendo al individuo que duerme bajo ellas. Además, cuando se utilizan suficientes mosquiteras, la supervivencia de las poblaciones de mosquitos se ve afectada,

extendiéndose por lo tanto la protección a todos los miembros de la comunidad. Solo los piretroides, como la permetrina, están aprobados para su uso por su baja toxicidad, por lo que la OMS recomienda LLINs tratadas con piretroides para la prevención y el control de la malaria en áreas con transmisión continua, pero su amplia utilización está provocando la aparición de resistencias. En consecuencia, en lugares donde los principales vectores muestran resistencias a los piretroides, la OMS sugiere la utilización de LLINs tratadas con una combinación de piretroides y piperonil butóxido⁽¹¹⁾⁽¹⁸⁾.

- El rociado residual intradomiciliario (IRS) consistente en la aplicación de un insecticida de acción residual, seleccionado en función de la susceptibilidad de los vectores locales, en superficies de descanso de los vectores (las paredes internas y los techos de las casas). Desde 2019, la OMS recomienda el uso de IRS con un insecticida precalificado, como los piretroides o carbamatos, en lugares con una transmisión continua de la parasitosis⁽¹¹⁾.

Ambas estrategias se dirigen a las poblaciones de mosquitos que se alimentan y descansan en interiores, sin afectar a las que lo hacen en exteriores, por lo que son necesarias otras intervenciones complementarias a las LLINs e IRS como⁽¹¹⁾⁽¹⁸⁾:

- La gestión de las fuentes de larvas (LSM) que actúa en las masas de agua que son potenciales hábitats para las larvas⁽¹¹⁾.
- Los repelentes de uso tópico, ropa tratada con insecticida y repelentes nebulizables que se han propuesto para proteger a grupos específicos dentro de una población, como personas que trabajan al aire libre o refugiados, y grupos de alto riesgo, como las embarazadas. Aunque estas medidas pueden ser beneficiosas a nivel personal, no son avaladas por la OMS como intervención a nivel comunitario en zonas con transmisión continua de malaria⁽¹¹⁾.

La OMS recomienda priorizar la distribución y cobertura óptima de ITNs o IRS en lugar de combinarlas. Además, propone la aplicación regular de larvicidas como intervención complementaria, donde la cobertura con ITNs o IRS es óptima y los hábitats acuáticos escasos, fijos y localizables⁽¹¹⁾. A pesar de ello, las emergentes resistencias de los mosquitos a los insecticidas en respuesta a las LLINs e IRS han llevado al planteamiento de tres estrategias alternativas⁽¹⁹⁾:

- La nebulización consistente en liberar repelentes de acción rápida como estrategia para disminuir la cantidad de mosquitos adultos en viviendas y al aire libre. Sin embargo, la OMS sugiere no utilizarla como método preventivo o de control en lugares con transmisión continua debido a la corta duración de su acción y la falta de evidencias sobre su impacto contra la enfermedad⁽¹¹⁾.
- La utilización de mosquitos genéticamente modificados con el objetivo de reemplazar y/o suprimir las poblaciones⁽²⁰⁾. Las estrategias de reemplazo de las poblaciones de mosquitos implican la introducción de ADN modificado y/o la manipulación de genes para inhibir la replicación del parásito y así reducir la competencia del vector. Se realiza mediante impulsores genéticos, el más prometedor es el CRISPR/Cas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), un sistema de origen bacteriano que obtiene poblaciones incapaces de transmitir los plasmodios⁽²⁰⁾⁽²¹⁾. Por otro lado, la supresión de las poblaciones de mosquitos reduce la población de anofelinos hasta el punto de no ser capaces de mantener la transmisión del plasmodio, en este caso, la modificación genética se realiza para reducir el número o la fertilidad de los mosquitos hembra⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾. En ambas estrategias, los impulsores genéticos utilizados representan una poderosa herramienta para interrumpir la transmisión de la enfermedad por su especificidad de especie y el requerimiento de infraestructuras mínimas⁽²²⁾.

- La interacción de ciertos microorganismos del microbioma del vector con *Plasmodium* ha demostrado que puede afectar al desarrollo del parásito y al establecimiento de la infección, por ello, la modificación de la microbiota del anofelino brinda una novedosa herramienta para el control de los vectores⁽²³⁾.

4.2.2 Estrategias para el control del parásito

Las principales estrategias utilizadas para el control de las diferentes especies de *Plasmodium* son la quimioprevención y la administración masiva de medicamentos (MDA), aunque en los últimos años, la búsqueda de nuevas intervenciones se ha centrado sobre todo en el desarrollo de vacunas, las cuales se desarrollan en el apartado 4.3⁽¹¹⁾.

La quimioprevención consiste en el uso de fármacos antimaláricos, solos o en combinación, como método profiláctico y tratamiento preventivo⁽¹¹⁾. Los métodos profilácticos consisten en la utilización de fármacos que inhiban el desarrollo de la fase hepática (profilaxis causal) o maten los estadios asexuales del plasmodio (profilaxis supresiva). Los profilácticos causales pueden suspenderse poco después de abandonar una zona endémica, mientras que los supresores deben tomarse durante al menos cuatro semanas para poder eliminar los estadios asexuales que emergen del hígado después de la exposición. Por otro lado, los tratamientos preventivos evitan la enfermedad al conseguir niveles terapéuticos del antipalúdico en sangre. Requieren la administración de un tratamiento completo durante el periodo de mayor riesgo de contraer la enfermedad. Dado que la malaria durante el embarazo ocasiona importantes riesgos para la madre, el feto y el recién nacido, la OMS recomienda incluir en zonas endémicas el tratamiento preventivo intermitente en mujeres embarazadas (IPTp), en lactantes (IPTi) y la quimioprevención estacional de la malaria (SMC):

- El IPTp implica la administración de SP a todas las mujeres en su primer o segundo embarazo como parte de la atención prenatal en zonas de moderada-alta transmisión de África. El tratamiento debe comenzar en el segundo trimestre y las dosis deben administrarse con un intervalo de al menos un mes, con el objetivo de garantizar que se reciban al menos tres dosis.
- El IPTi se administra en las zonas donde la transmisión de malaria es moderada o alta y la resistencia a SP es $\leq 50\%$. Consiste en la administración de SP a lactantes (< 12 meses de edad) como parte del Programa Ampliado de Inmunización, junto con la segunda y tercera ronda de vacunación contra la difteria, tétanos y la tosferina (DTP) y la vacunación contra el sarampión. Se administra, por lo general, a las diez semanas, a las catorce semanas y a los nueve meses de edad.
- La SMC consiste en la administración intermitente de tratamientos completos de un antimalárico con el objetivo de mantener concentraciones terapéuticas en la sangre para prevenir la enfermedad. En toda la subregión del Sahel, la mayor parte de la morbi-mortalidad infantil se produce durante la temporada de lluvias, que dura aproximadamente tres-cuatro meses, por lo que se recomienda la administración mensual de amodiaquina junto con SP a niños menores de seis años. En estos casos, está desaconsejada la administración concomitante de IPTi y SMC⁽¹¹⁾⁽²⁶⁾.

La MDA consiste en administrar un ciclo terapéutico completo de fármacos antimaláricos, independientemente de la presencia de síntomas o infección, a una población definida. Su objetivo es administrar concentraciones terapéuticas a la mayor parte de la población para curar las infecciones asintomáticas, prevenir la reinfección post-tratamiento y reducir la transmisión. En los últimos años, también se ha utilizado como estrategia para reducir la

morbi-mortalidad en epidemias y emergencias sanitarias. Para que la MDA tenga éxito, hay que garantizar una alta cobertura y adherencia de la población objetivo ($\geq 80\%$), lo que requiere un alto nivel de compromiso y participación de la comunidad. La distribución puerta a puerta suele ser preferible a la distribución centralizada en un lugar fijo, y el tratamiento directamente observado, siempre que sea posible, es la mejor manera de garantizar la adherencia al tratamiento. Esta estrategia debe considerarse una intervención limitada en el tiempo por su posible contribución al desarrollo de resistencias y por la necesidad de estudios que evalúen su impacto a largo plazo. La OMS únicamente recomienda su uso en áreas que se acercan a la eliminación, en epidemias y en situaciones de emergencia sanitaria⁽¹¹⁾⁽²⁴⁾.

4.2.3 Métodos de control ambientales

La malaria se rige por diversos factores ambientales que intervienen en la distribución, intensidad de la transmisión y estacionalidad de la parasitosis. Los determinantes medioambientales se clasifican en dos grandes grupos:

- Factores ambientales y del entorno natural, como el clima (temperatura, humedad y pluviometría), la calidad del suelo, los tipos de vegetación, los ríos, la elevación y pendiente de una zona concreta, la presencia de depredadores del mosquito y las larvas e incluso los desastres naturales.
- Transformación del medioambiente por el ser humano a través de la deforestación, los patrones de crecimiento urbano o los grandes proyectos de desarrollo, como la construcción de una presa o una carretera. Algunos de estos cambios realizados por los humanos contribuyen a reducir el número de hábitats de cría, por lo que pueden ser positivas, pero muchas tienen el efecto contrario.

Las políticas que abordan el medioambiente están destinadas a reducir el número de hábitats de reproducción de los vectores o a reducir el contacto humano-vector y se pueden agrupar en tres tipos de actividades:

- Las alteraciones permanentes del medioambiente que suelen requerir mucho trabajo e inversión, pero son definitivas, por ejemplo, la construcción de un desagüe o la cobertura del almacenamiento del agua reducen los lugares de cría de los mosquitos.
- La manipulación del medioambiente mediante actividades recurrentes, como la regulación del nivel de agua en los embalses, eliminación de la vegetación de las masas de agua, el riego intermitente y la forestación/deforestación. Un aspecto clave es involucrar a la comunidad, ya que promueve la continuidad de las intervenciones.
- Modificación de las viviendas para que sean más resistentes a los mosquitos o traslado y asentamiento de comunidades enteras alejándolas de los vectores.

Estas intervenciones son eficaces, rentables y tienen efectos a largo plazo, sin embargo, se necesita una gran cantidad de capital y la cantidad de recursos necesarios están por encima de los recursos financieros disponibles⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾.

4.2.4 Métodos de control sociales, culturales y conductuales

Los determinantes sociales como la demografía, la cultura, la educación, el comportamiento, los patrones migratorios, los conocimientos acerca de la enfermedad, las características socioeconómicas y la política, afectan a la aceptación y la eficacia de las intervenciones de

control y eliminación. Además, muchos de estos factores no son estáticos, sino que se adaptan a la presión o a las nuevas condiciones locales, lo que supone retos adicionales para el control de la enfermedad⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾. Por ejemplo, el comportamiento, repercute en la eficacia de las estrategias de control del vector, como el uso de ITNs y LLINs, por ello, la principal intervención son las campañas que promueven el cambio de comportamiento y la comunicación (BCC). Su adaptación a nivel local es especialmente importante para promover cambios efectivos y sostenibles, pero siguen siendo un reto para muchos programas nacionales de control de la malaria⁽¹⁵⁾.

4.3 Nuevas estrategias para la eliminación de la malaria: vacunas

Las estrategias de tratamiento y prevención disponibles hasta el momento han reducido la carga mundial de la parasitosis, pero la creciente aparición de resistencias, ha acelerado el desarrollo de una vacuna eficaz⁽²⁵⁾.

La inmunidad natural contra la malaria se desarrolla en habitantes de zonas endémicas, sin embargo, suele ser incompleta y sólo se adquiere después de una exposición prolongada. Se necesitan vacunas que además de inducir niveles de anticuerpos superiores a los producidos de forma natural, sean seguras y eficaces, pero su desarrollo se ha visto limitado por numerosos desafíos como:

- La complejidad genética (genoma extenso y complejo) y fisiológica (ciclo biológico) del parásito.
- El desarrollo de mecanismos de evasión del sistema inmune del huésped.
- Los pocos incentivos por parte de los fabricantes debido a la renta baja o media de los países afectados.
- La estricta regulación impuesta por las autoridades nacionales de autorización de vacunas.

La expresión del antígeno del parásito es muy específica para cada etapa, por ello, la mayoría de las vacunas se dirigen a una única fase del ciclo biológico, distinguiéndose en las vacunas eritrocíticas, las vacunas que bloquean la transmisión y las vacunas pre-eritrocíticas (Figura 3)⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

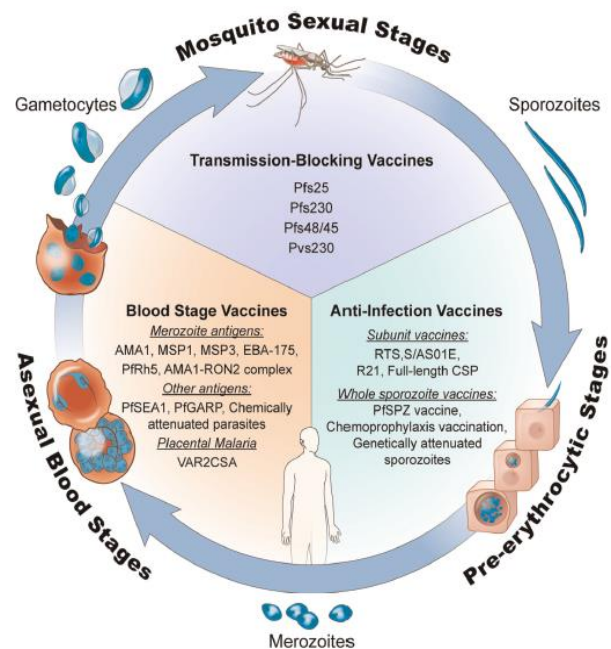


Figura 3: Etapas del ciclo biológico de Plasmodium y candidatos a vacunas que se dirigen a cada etapa. Esta figura ha sido adaptada de una ilustración publicada anteriormente⁽²⁷⁾ que ha sido actualizada para incluir nuevos candidatos a vacunas contra la malaria.

4.3.1 Vacunas eritrocíticas o vacunas contra el estadio sanguíneo (BSV)

Actúan cuando los merozoítos se liberan desde los hepatocitos a la sangre, deteniendo así la invasión de los glóbulos rojos e impidiendo la reproducción asexual del plasmodio⁽²⁵⁾. El

desarrollo de este tipo de vacunas se ha centrado en un reducido número de antígenos, concretamente proceden de la superficie de los merozoítos, de la membrana eritrocitaria y placentarios, estando limitado por la pequeña fracción de tiempo en el que los merozoítos son accesibles a los anticuerpos, el elevado polimorfismo antigénico, las distintas vías de invasión y el gran número de parásitos a los que se dirigen. Entre 2000-2015, se completaron treinta ensayos con estas, la mayor parte dirigidos a los antígenos de superficie de los merozoítos, como MSP1, AMA1, EBA-175, GMZ2 y MSP3. Los resultados mostraron escasa evidencia de protección contra la infección humana controlada o contra la infección natural, por lo que estudios posteriores se han centrado en la identificación de nuevos antígenos y en la perfección de las dianas existentes, como la proteína homóloga de unión a reticulocitos 5 de *P.falciparum* (PfRH5) y el complejo AMA1-RON2⁽²⁸⁾. Un antígeno de superficie de la membrana eritrocitaria, es la proteína rica en ácido glutámico de *P. falciparum* (PfGARP). En estudios preclínicos, los anticuerpos contra este antígeno inducen la muerte celular de los trofozoítos *in vitro* y los anticuerpos adquiridos tras la vacunación se relacionan con el control de la parasitemia y la protección contra la malaria grave, confirmando una protección parcial. Además, la salida del parásito de los eritrocitos también se ha identificado como un objetivo de los anticuerpos protectores. En ensayos preclínicos se ha demostrado que los anticuerpos se unen al antígeno de salida del esquizonte de *P. falciparum* 1 (PfSEA-1), deteniendo la ruptura del esquizonte de *P. falciparum*⁽²⁸⁾. Por último, las vacunas contra la malaria placentaria (PMV) se dirigen al antígeno VAR2CSA que se une al condroitín sulfato A (CSA), quedando secuestrados exclusivamente en la placenta e induciendo anticuerpos que bloquean la unión del parásito a CSA. En los últimos siete años, se han realizado los primeros ensayos en humanos que demuestran que dos candidatos, PAMVAC y PRIMVAC, son seguros, bien tolerados e inducen anticuerpos protectores, aunque los investigadores plantean nuevas hipótesis que mejoren la reactividad cruzada provocada por PRIMVAC⁽²⁸⁾.

4.3.2 Vacunas que bloquean la transmisión (TBV) del *P. falciparum*

Incorporan antígenos de superficie de las formas sexuales del parásito, de los gametos y de los cigotos, induciendo anticuerpos que impiden la reproducción sexual del parásito, evitando así la transmisión humano-mosquito⁽²⁵⁾. Los antígenos mejor estudiados son las proteínas de superficie de gametocitos humanos (Pfs230 y Pfs48/45) y las proteínas de superficie del cigoto expresadas tras la fecundación en el mosquito (Pfs25 y Pfs28)⁽²⁸⁾. En estudios preclínicos comparativos, anticuerpos contra Pfs25 y Pfs230 han mostrado actividad lítica contra gametocitos de *P. falciparum*, sin embargo, ambas proteínas muestran baja inmunogenicidad como monómeros, por lo que se han desarrollado vacunas conjugadas, como la Pfs25H-EPA/Alhydrogel[®], que ha demostrado ser bien tolerada e inducir actividad sérica significativa, bloqueando la transmisión del plasmodio a los mosquitos en ensayos de alimentación por membrana⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. Respecto al antígeno Pfs48/45, está unido al glicosilfosfatidilinositol (GPI) en los gametos masculinos y femeninos, formando un complejo con Pfs230. Las proteínas generan anticuerpos que bloquean la transmisión en roedores, pero para comprobar si la combinación de ambas puede ser más potente que si se utilizan individualmente, se han diseñado proteínas quiméricas compuestas por fragmentos de Pfs48/45 y Pfs230. En ensayos preclínicos se ha observado que tanto los fragmentos individuales de los antígenos, como las proteínas quiméricas expresadas en *Lactococcus lactis*, producen altos niveles de anticuerpos, pero resaltar que la respuesta con una de las proteínas quiméricas, denominada Pro+I-6C, es tres veces superior⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾.

Los retos actuales en el desarrollo de estas vacunas es alcanzar una respuesta adaptativa suficiente como para mantener niveles elevados de anticuerpos a lo largo del tiempo, así como una amplia cobertura para alcanzar la inmunidad de rebaño⁽²⁸⁾.

4.3.3 Vacunas pre-eritrocíticas (PEV)

Inducen anticuerpos contra los antígenos de superficie de los esporozoítos inoculados por los vectores, impidiendo la invasión de los hepatocitos, por lo tanto, detienen la progresión de la fase pre-eritrocítica. Además, se dirigen y atacan los hepatocitos infectados, evitando la liberación de merozoítos al torrente sanguíneo. Los hepatocitos infectados, a diferencia de los eritrocitos infectados, expresan antígenos capaces de inducir células T, por ello las PEV se consideran las vacunas más eficaces contra la malaria. Existen dos tipos de vacunas pre-eritrocíticas, las vacunas de esporozoítos enteros y las vacunas de subunidades antigénicas⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾.

Las vacunas de esporozoítos enteros (WSV) consisten en esporozoítos vivos que una vez entran en el hígado, se desarrollan parcialmente induciendo una amplia respuesta inmunitaria que incluye células T CD4⁺, células T CD8⁺ y anticuerpos⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾. En 1970, se demostró la eficacia protectora de las vacunas de esporozoítos enteros atenuados por radiación en humanos, aunque a pesar de conferir inmunidad en humanos, la atenuación por radiación se consideró poco práctica para el desarrollo de una vacuna, retrasando la realización de ensayos hasta el año 2010. Un gran avance en el desarrollo de las WSV es la vacuna PfSPZ, que trata de esporozoítos irradiados de *P. falciparum* (PfSPZ) purificados, asépticos y criopreservados, cuya administración intravenosa ha logrado altos niveles de inmunidad en ensayos clínicos de fase II. Otras estrategias utilizadas para el desarrollo de WSV son la administración concomitante de la vacuna sin atenuar con un antimalárico o la atenuación genética⁽⁹⁾⁽²⁸⁾.

Las vacunas de subunidades antigénicas se diseñan a partir de componentes de esporozoítos. Una diana importante en el desarrollo de estas vacunas es la proteína del circumsporozoíto (CSP), que se expresa en la superficie de los esporozoítos de diferentes especies de *Plasmodium*⁽³¹⁾. Está formada por una región N-terminal que contiene un péptido señal y la región I, un segmento central, compuesto en su mayoría por asparragina-alanina-asparragina-prolina (NANP) y asparragina-valina-ácido aspártico-prolina (NVDP) y dos secuencias conservadas (Regiones I y II), como se indica en la figura 4. La región central constante contiene los epítomos responsables para inducir las células B y las regiones variables son los responsables de la inducción de células T CD4⁺ y CD8⁺ (Figura 4)⁽²⁶⁾⁽³²⁾.

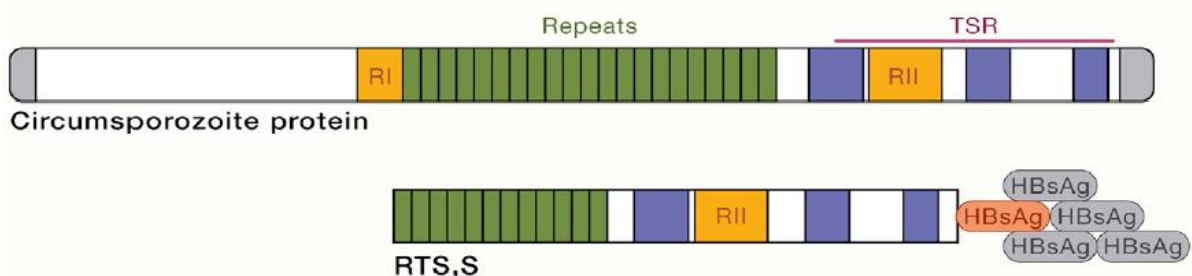


Figura 4: Estructura primaria de CSP y RTS,S. CSP: RI, Región I; RII, Región II; TSR, dominio de repetición de trombospondina; los recuadros grises indican las secuencias de señal y anclaje de GPI; los recuadros azules indican los epítomos de las células T. RTS,S: Porción de CSP fusionada a un antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)(rojo), combinada con HBsAgs adicionales (gris) para formar el inmunógeno final⁽²⁶⁾.

La primera vacuna se generó con subunidades antigénicas basada en la región de repetición inmunodominante de CSP. Para aumentar el título de anticuerpos, se utilizaron adyuvantes como el monofosforilol (MPL) y el extracto de pared celular de *Mycobacterium*, además de nuevos sistemas de transporte como los liposomas y las emulsiones *oil/water*, pero debido a su limitada eficacia se fusionó una porción de las repeticiones CSP, concretamente (NANP)₁₆, a HBsAg. Las partículas (NANP)₁₆-HBsAg demostraron ser potentes inmunógenos en animales y cuando se adyuvaron con alumbre en ensayos clínicos de fase I, dieron lugar a una fuerte respuesta mediada por anticuerpos en algunos de los voluntarios⁽²⁶⁾⁽³²⁾.

Se rediseñó el constructo (NANP)₁₆-HBsAg para incluir la mayor parte de la región C-terminal de CSP y así incluir la mayoría de los epítomos de células T. Como se muestra en la figura 4, la nueva proteína de fusión CSP-HBsAg se denominó RTS para indicar la inclusión de la región central de repeticiones CSP (R), los epítomos de células T (T), y una porción del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (S), que se ensambla con HBsAg libre (S) formando las partículas RTS,S⁽²⁶⁾⁽³³⁾. Dado que la inmunización con RTS,S adsorbida en alumbre y formulada con MPL, sólo protegió a 2 de los 8 voluntarios en los ensayos de fase I, se formuló como emulsión *oil/water* con MPL y QS21 (potente saponina), denominándose esta vacuna RTS,S/AS02. Se realizó un ensayo clínico de fase IIa comparando la vacuna RTS,S/AS02 con RTS,S formulado con alumbre y MPL o RTS,S como emulsión o/w sin inmunoestimulantes, correspondiendo los mejores resultados a la vacuna RTS,S/AS02, aunque, no se alcanzó una inmunidad duradera⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Se realizaron estudios de seguimiento en adultos y niños en lugares endémicos para evaluar la seguridad y la eficacia contra la infección natural. Con las vacunas RTS,S/AS02 y la vacuna RTS,S formulada con AS01, adyuvante liposomal que contiene MPL y QS21. Ambas formulaciones fueron seguras en todos los grupos de edad, pero RTS,S/AS01 generó respuestas mediadas por anticuerpos superiores⁽²⁶⁾, por lo que se realizaron ensayos clínicos de fase II y III además de estudios piloto de vacunación. Concretamente, en el periodo de 2003 a 2004, se realizó un ensayo clínico en fase IIb aleatorizado, controlado, doble ciego en más de dos mil niños de 1-4 años en el sur de Mozambique con la vacuna RTS,S/AS02. Durante los seis meses posteriores a la vacunación, la incidencia disminuyó un 37% y la eficacia de la vacuna fue del 27% para los episodios clínicos y del 58% para los casos graves. Doce meses después, la eficacia fue del 29% y del 39%, respectivamente. Otros ensayos posteriores en fase IIb, doble ciego en África, mostraron protección significativa en lactantes, con una eficacia del 65% durante los primeros seis meses tras la vacunación⁽²⁵⁾.

La eficacia de RTS,S/AS01 se evaluó desde 2009 hasta 2014 en un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego en 8922 niños y niñas (5-17 meses) y 6537 lactantes (6-12 semanas) en siete países africanos. El programa de vacunación consistía en administrar tres dosis iniciales a los 0, 1 y 2 meses, seguidas de una cuarta dosis de refuerzo a los 20 meses. La administración de las tres primeras dosis proporcionó una eficacia contra la malaria clínica del 28% en la población infantil y del 18% en lactantes después de un seguimiento de 48 y 38 meses, respectivamente. Con la dosis de refuerzo, la eficacia aumentó un 36% en niños y un 26% en lactantes, pero disminuyó con el tiempo. Sin dosis de refuerzo, el riesgo de malaria grave aumentó al final del ensayo, sobre todo en zonas de alta endemicidad. La menor eficacia en lactantes podría deberse a la interacción con otras vacunas coadministradas, la presencia de anticuerpos anti-CSP maternos y la inmadurez del sistema inmunitario⁽³⁴⁾. Un estudio de extensión en fase III demostró que la protección a lo largo de siete años, disminuía un 4% con el régimen de tres dosis, por lo que el efecto protector de esta vacuna es de corta duración y depende de la intensidad de la transmisión⁽³⁵⁾.

La información existente con respecto a la vacunación en adultos es limitada. En Gambia, la inmunización con RTS,S en ensayos controlados aleatorizados, indujo protección de corta duración en el 34% de los vacunados, mientras que en Kenia no se observó protección significativa⁽³¹⁾.

En 2015, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), considera que la vacuna RTS,S/AS01 tiene un perfil de seguridad aceptable⁽³⁶⁾. En consecuencia, la OMS ha comenzado un programa de implementación de vacunas contra la malaria (MVIP) mediante la realización de un estudio piloto de vacunación en niños de 5-17 meses de Kenia, Ghana y Malawi. El programa de vacunación consta de cuatro dosis. A los lactantes se les administra a las 6, 10 y 14 semanas de edad y en el caso de los niños, la dosificación comienza entre los 5 y los 17 meses, realizándose en intervalos mensuales. La cuarta dosis, dosis de refuerzo, se administra 18 meses después de la tercera dosis en ambos grupos de edad⁽³⁷⁾. Se trata de un programa exitoso a nivel operativo por la integración de RTS,S/AS01 en el sistema de inmunización rutinario. A pesar de las dificultades derivadas de la pandemia de COVID-19, se observó gran aceptación de la vacuna en los tres países. En consonancia con estudios anteriores, RTS,S/AS01 redujo el 30% la incidencia de la malaria severa, además de disminuir significativamente los ingresos hospitalarios⁽²⁶⁾, por ello, la OMS aprobó formalmente la vacuna RTS,S/AS01 el 6 de octubre de 2021. Estos estudios piloto continuarán hasta 2023 para evaluar la protección contra la muerte y calcular el valor añadido de la cuarta dosis de la vacuna⁽⁵⁾.

Por otro lado, se están desarrollando vacunas RTS,S de nueva generación que mejoren la eficacia protectora contra las cepas de *P. falciparum* genéticamente distintas. Recientemente, se ha llevado a cabo un ensayo de fase IIb usando la nanopartícula R21 en niños de Burkina Faso, en el que los resultados iniciales indican que un año después de tres inmunizaciones, la vacuna confiere un 77% de protección contra la forma grave de la enfermedad. Los nuevos ensayos de la vacuna R21 en lugares con diferentes intensidades de transmisión, deben proporcionar información completa sobre su eficacia en comparación con la RTS,S⁽³⁸⁾.

Por último, una estrategia nueva en el desarrollo de las vacunas contra la malaria consistirá en la obtención de una vacuna multiestado, a través de la combinación de vacunas que actúan sobre diferentes partes del ciclo biológico de *Plasmodium*, permitiendo obtener una protección aditiva o sinérgica⁽⁹⁾.

4.4 Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030

La OMS y los expertos en la enfermedad pretenden conseguir un mundo sin malaria, por lo que la Asamblea Mundial de la Salud elaboró en el año 2015 la Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030, donde se establecen objetivos globales a conseguir para el año 2030, así como los hitos que permiten medir el progreso alcanzado en los años 2020 y 2025 (Tabla 2).

Tabla 2: Objetivos, hitos y metas de la Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030(4).

OBJETIVOS	HITOS		METAS
	2020	2025	2030
1. Reducir las tasas de mortalidad por malaria en todo el mundo en comparación con las de 2015	Al menos un 40%	Al menos un 75%	Al menos un 90%
2. Reducir la incidencia de casos de malaria en todo el mundo en comparación con la de 2015	Al menos un 40%	Al menos un 75%	Al menos un 90%
3. Eliminar la malaria en los países en los que seguía habiendo transmisión de la enfermedad en 2015	Por lo menos 10 países	Por lo menos 20 países	Por lo menos 35 países
4. Prevenir el restablecimiento de la enfermedad en todos los países sin malaria	Restablecimiento evitado	Restablecimiento evitado	Restablecimiento evitado

Para acelerar el progreso hacia la eliminación, la OMS incentiva a los países afectados a maximizar la implementación de las estrategias recomendadas para mejorar su eficacia y prevenir las muertes por malaria. Este marco estratégico en el que se define un camino claro y ambicioso para los próximos diez años, debe ser la base de las estrategias que forman parte de los programas nacionales contra la malaria, con la finalidad de controlar y eliminar la enfermedad

Para lograr estas metas, se fijan tres pilares, junto con dos elementos de apoyo que guían las labores mundiales para alcanzar la eliminación de la malaria:

- Pilar 1. Asegurar el acceso a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento como parte de la cobertura sanitaria universal (CSU). Los programas nacionales en las zonas de moderada a alta endemividad deben garantizar un acceso equitativo y sin dificultades económicas al paquete de intervenciones recomendado por la OMS para así poder reducir drásticamente la morbi-mortalidad.
- Pilar 2. Agilizar los esfuerzos para alcanzar la eliminación y lograr el estado exento de malaria. En lugares donde la transmisión es baja, es importante intensificar los esfuerzos para detener infecciones en áreas geográficamente definidas, por lo que será indispensable centrarse en la lucha contra los parásitos y los vectores, guiándose por la detección activa y el estudio de casos como parte del programa de vigilancia y respuesta a la malaria.
- Pilar 3. Convertir la vigilancia de la malaria en una intervención clave. Es fundamental para la planificación y ejecución de los programas, además de ser un factor fundamental para acelerar el progreso. Tanto los países donde la malaria es endémica, como los que son susceptibles al restablecimiento, deberían contar con un sistema de gestión de la información eficaz para la atención de salud que ayude a destinar los recursos a las poblaciones más vulnerables, a identificar lagunas en la cobertura, a localizar brotes epidémicos y a valorar la repercusión de las intervenciones.
- Elemento de apoyo 1. Hacer uso de las innovaciones y expandir las investigaciones. La investigación básica es fundamental para fomentar la innovación y el desarrollo de nuevas y mejoradas intervenciones. Además, llevar a cabo estudios para maximizar la repercusión y la rentabilidad de las intervenciones existentes facilitará la implantación y la alta cobertura de las nuevas intervenciones en las poblaciones en peligro.
- Elemento de apoyo 2. Reforzar el entorno favorable para obtener resultados más sostenibles y equitativos. Se necesitarán sistemas de salud funcionales, fortalecidos por compromisos políticos y financieros para obtener resultados en la lucha contra la

malaria, para así alcanzar la meta 3.3 de los ODS de la Agenda 2030. Su propósito es poner fin a las epidemias de enfermedades transmisibles como la malaria, la tuberculosis o el SIDA, para así poder garantizar una vida sana y promover el bienestar de todas las personas a cualquier edad.

Tras cinco años de aplicación de la Estrategia, se han alcanzado los hitos en torno a la eliminación y prevención de la reaparición de la malaria. Diez países han logrado la interrupción de la transmisión y ninguno de los países libres de malaria en 2015 ha notificado nuevos casos, sin embargo, los avances en la reducción de la morbi-mortalidad se han ralentizado, estancado o incluso han revertido en muchos países donde la transmisión es moderada o alta⁽⁴⁾.

5. CONCLUSIONES

En primer lugar, *Plasmodium* es un protozoo complejo en cuanto a su genoma y ciclo biológico, lo que le proporciona la capacidad para evadir la respuesta inmune del huésped y producir variantes resistentes a fármacos, insecticidas y vacunas. En consecuencia, tanto la precisión como la eficacia del diagnóstico y del tratamiento, son fundamentales para una rápida curación, para minimizar la transmisión y retrasar la aparición de resistencias.

Por otro lado, para alcanzar la eliminación de la malaria, se debe interrumpir la transmisión del agente patógeno y disminuir la incidencia a cero en una zona geográfica definida. Al ser la malaria una enfermedad dinámica y compleja, es necesario un enfoque multidisciplinar para poder prevenir y alcanzar su eliminación. Las estrategias de prevención y/o eliminación disponibles hasta el momento, aunque son eficaces, no han sido suficientes, ya que la mayoría de los programas nacionales de control de la malaria se han centrado en el control del vector y del parásito, sin tener en cuenta los métodos de control ambientales, sociales, culturales y conductuales. Además, para lograr y mantener la eliminación de la malaria en un país, se debe identificar un conjunto de intervenciones y adaptarlo a la intensidad de transmisión de la enfermedad, ya que una misma intervención o paquete de intervenciones no logrará la eliminación en dos países diferentes.

Para el control de la malaria, la prevención mediante el uso de vacunas sigue siendo una prioridad. Se están desarrollando numerosas vacunas que proporcionan resultados muy prometedores y aportan nuevos conocimientos sobre los mecanismos de protección frente a esta enfermedad. Actualmente, la vacuna RTS,S/AS01 debe considerarse una estrategia más y no un sustituto de las medidas actuales de prevención. No es la vacuna perfecta, ya que su eficacia a la hora de prevenir la malaria clínica por *P. falciparum* es de baja a moderada, sin embargo, la aplicación generalizada de la vacuna en los niños, junto con otros métodos de control y tratamiento, podría ser fundamental para avanzar en el camino a la eliminación.

En consecuencia, se necesitan nuevas estrategias de prevención y control de la parasitosis, algunas destinadas al diagnóstico, al tratamiento, al control del vector y a las vacunas:

- Se necesitan nuevos métodos diagnósticos con mayor sensibilidad para detectar *P. falciparum*, más rentables, sencillos de realizar e interpretar y que no necesiten costosas infraestructuras.
- Son imprescindibles nuevos fármacos antimaláricos que contrarresten la resistencia de los parásitos, eliminen los gametocitos y prevengan la reinfección, además de nuevas formulaciones que mejoren la adherencia al tratamiento.

- La búsqueda de nuevos principios activos para LLINs e IRS que permitan superar y prevenir la resistencia a los insecticidas es urgente. Por otro lado, se está investigando sobre la modificación genética de las poblaciones de mosquitos anofelinos, intervención con un gran potencial en el programa de erradicación de la malaria.
- Se está investigando para mejorar la eficacia y duración de la vacuna RTS, S/ AS01, así como para desarrollar nuevas PEV, TBV, BSV y vacunas multiestado, que podrán ser útiles en un futuro.

Por último, la Estrategia Técnica Mundial contra la malaria 2016-2030 surgió para ayudar a alcanzar la eliminación y en un futuro, la erradicación. Ésta define objetivos a lograr para el año 2030 e hitos que miden el progreso. Los avances realizados en los países que han erradicado la malaria y disminuido la transmisión a niveles bajos brindan lecciones útiles y mejores prácticas para dirigir los progresos en otros lugares.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. Cell [internet]. 2016 [consulta, 28/03/2022];167(3):610-24. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(16\)31008-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286741631008X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(16)31008-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286741631008X%3Fshowall%3Dtrue)
2. World malaria report 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350147>
3. CDC - Parasites - Malaria [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html>
4. Global technical strategy for malaria 2016-2030, 2021 update [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031357>
5. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
6. Ramírez AM. Evaluación de métodos de diagnóstico de malaria para su utilización en programas de control y eliminación en las zonas endémicas [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2020.
7. Romero Cabello R. Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 4.ª ed. Ciudad de México: Editorial medica panamericana; 2018.
8. Barillas-Mury C, Kumar S. Plasmodium–mosquito interactions: a tale of dangerous liaisons. Cell. Microbiol [internet]. 2005 [consulta 29/03/2022];7(11):1539-45. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1462-5822.2005.00615.x>
9. Taranu AM. Desarrollo de vacunas frente a la malaria [tesis]. Almería: Universidad de Almería; 2010.
10. Berzosa P, de Lucio A, Romay-Barja M, Herrador Z, González V, García L, et al. Comparison of three diagnostic methods (microscopy, RDT, and PCR) for the detection of malaria parasites in

- representative samples from Equatorial Guinea. *Malar J* [internet]. 2018 [consulta 03/04/2022];17:333. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2481-4>
11. WHO Guidelines for malaria, 31 March 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
 12. Mbanefo A, Kumar N. Evaluation of Malaria Diagnostic Methods as a Key for Successful Control and Elimination Programs. *Trop Med Infect Dis* [internet]. 2020 [consulta 04/04/2022];5(2):102. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2414-6366/5/2/102>
 13. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malar J*[internet].2019[consulta 04/04/2022];18:93. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-019-2724-z>
 14. Model List of Essential Medicines [Internet]. [citado 24 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
 15. Tediosi F, Lengeler C, Castro M, Shretta R, Levin C, Wells T, et al. Malaria Control. En: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editores. *Major Infectious Diseases* [Internet]. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 [consulta 16/04/2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525176/>
 16. Fact sheet about malaria [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
 17. Castro MC. Malaria Transmission and Prospects for Malaria Eradication: The Role of the Environment. *Cold Spring Harb Perspect Med*[internet].2017[consulta 06/04/2022];7(10):a025601. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/7/10/a025601.long>
 18. A framework for malaria elimination. Geneva: World Health Organization; 2017.
 19. Sougoufara S, Ottih EC, Tripet F. The need for new vector control approaches targeting outdoor biting Anopheline malaria vector communities. *Parasit Vectors*[internet].2020[consulta 12/04/2022];13:295. Disponible en: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-020-04170-7>
 20. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, second edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341370>
 21. Hammond A, Pollegioni P, Persampieri T, North A, Minuz R, Trusso A, et al. Gene-drive suppression of mosquito populations in large cages as a bridge between lab and field. *Nat Commun*[internet]. 2021[consulta 20/04/2022];12(1):4589. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-24790-6>
 22. Nolan T. Control of malaria-transmitting mosquitoes using gene drives. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*[internet].2021[consulta 15/04/2022];376(1818):20190803. Disponible en: https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2019.0803?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

23. Shaw WR, Catteruccia F. Vector biology meets disease control: using basic research to fight vector-borne diseases. *Nat Microbiol*[internet].2019[consulta 25/04/2022];4(1):20-34. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-018-0214-7>
24. Mass drug administration for falciparum malaria: a practical field manual. Geneva: World Health Organization; 2017.
25. Arora N, C Anbalagan L, Pannu AK. Towards Eradication of Malaria: Is the WHO's RTS,S/AS01 Vaccination Effective Enough? *Risk Manag Healthc Policy*[internet].2021[consulta 01/05/2022];14:1033-9. Disponible en: <https://www.dovepress.com/towards-eradication-of-malaria-is-the-whos-rtssas01-vaccination-e-peer-reviewed-fulltext-article-RMHP>
26. Sinnis P, Fidock DA. The RTS,S vaccine—a chance to regain the upper hand against malaria? *Cell*[internet].2022[consulta 02/05/2022];185(5):750-4. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00139-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422001398%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00139-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422001398%3Fshowall%3Dtrue)
27. Doumbo, O. K., Niare, K., Healy, S. A., Sagara, I. & Duffy, P. E. Towards Malaria Elimination - A Leap Forward. eds, Manguin, S. & Dev, V. 2018.
28. Duffy PE, Patrick Gorres J. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *NPJ Vaccines*[internet].2020[consulta 02/05/2022];5:48. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41541-020-0196-3>
29. Sagara I, Healy SA, Assadou MH, Gabriel EE, Kone M, Sissoko K, et al. Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel®, a transmission blocking vaccine against Plasmodium falciparum: a randomized, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in healthy malaria exposed Malian adults. *Lancet Infect Dis*[internet].2018[consulta 04/05/2022];18(9):969-82. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30344-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30344-X/fulltext)
30. Singh SK, Thrane S, Chourasia BK, Teelen K, Graumans W, Stoter R, et al. Pfs230 and Pfs48/45 Fusion Proteins Elicit Strong Transmission-Blocking Antibody Responses Against Plasmodium falciparum. *Front Immunol*[internet].2019[consulta 04/05/2022];10:1256. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01256/full>
31. Zavala F. RTS,S: the first malaria vaccine [Internet]. American Society for Clinical Investigation[internet].2022[consulta 05/05/2022]. Disponible en: <https://www-jci-org.ehu.idm.oclc.org/articles/view/156588/pdf>
32. de Almeida MEM, de Vasconcelos MGS, Tarragô AM, Mariúba LAM. Circumsporozoite Surface Protein-based malaria vaccines: a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo*[internet].2021[consulta 05/05/2022];63:e11. Disponible en: <https://www.scielo.br/jj/rimts/a/gCrJ4R8ZnsHtJMSWdGn3dCC/?lang=en>
33. Bell GJ, Agnandji ST, Asante KP, Ghansah A, Kamthunzi P, Emch M, et al. Impacts of Ecology, Parasite Antigenic Variation, and Human Genetics on RTS,S/AS01e Malaria Vaccine Efficacy. *Curr Epidemiol Rep*[internet].2021 [consulta 09/05/2022];8(3):79-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324449/>

34. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*[internet].2015[consulta 10/05/2022];386(9988):31-45. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60721-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60721-8/fulltext)

35. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med*[internet].2016[consulta 12/05/2022];374(26):2519-29. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1515257>

36. First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA. *Pharm J* [Internet]. 2015 [citado 24 de abril de 2022]; Disponible en: <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/first-malaria-vaccine-receives-positive-scientific-opinion-from-ema/20069061.article>

37. Malaria vaccine pilot launched in Malawi [Internet]. [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/23-04-2019-malaria-vaccine-pilot-launched-in-malawi>

38. Datoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. 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*[internet].2021[consulta 20/05/2022];397(10287):1809-18. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00943-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00943-0/fulltext)