

**COMPARACIÓN INMUNOLÓGICA DEL *Homo sapiens sapiens* Y *Aotus spp* PARA
EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA LA MALARIA**

Autora

Rudy Kelly Valencia Arboleda

Asesoras

Claudia Andrea Cruz Baquero

Msc-PhD

Facultad Ciencias de la Salud

Asesora interna

Diana Díaz Arévalo

Msc- PhD

Grupo funcional de inmunología FIDIC



Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad Ciencias de la Salud

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá, 2023

**COMPARACIÓN INMUNOLÓGICA DE *Homo sapiens sapiens* Y *Aotus spp* EL PARA
EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA LA MALARIA**

Autora

Rudy Kelly Valencia Arboleda

Asesora Interna

Claudia Andrea Cruz Baquero. Msc- PhD

Docente Facultad Ciencias de la Salud

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Asesora Externa

Diana Díaz Arévalo. Msc- PhD

Investigadora Grupo funcional de inmunología FIDIC



Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad Ciencias de la Salud

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá, 2023



**COMPARACIÓN INMUNOLÓGICA DE *Homo sapiens sapiens* Y *Aotus spp* PARA EL
DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA LA MALARIA**

APROBADA: _____

JURADOS: _____

Asesora Interna

Claudia Andrea Cruz Baquero. Msc- PhD

Docente Facultad Ciencias de la Salud

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Asesora Externa

Diana Díaz Arévalo. Msc- PhD

Investigadora Grupo funcional de inmunología FIDIC

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad Ciencias de la Salud

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá, 2023

DEDICATORIA

Dedico el resultado de esta monografía a mi familia, especialmente a mi madre, mi hijo, y mi esposo por su amor incondicional, paciencia, consejos; también a mis asesoras Claudia Andrea Cruz Baquero y Diana Díaz Arévalo, y a los demás docentes, quienes nunca desistieron al enseñarme.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia que siempre me ha dado ese apoyo incondicional que me ha impulsado a seguir mis sueños y nunca desistir; a mis asesoras: Claudia Andrea Cruz Baquero y Diana Díaz Arévalo y a la Fundación Instituto de Inmunología Colombiano FIDIC por el apoyo, tiempo, conocimientos y dedicación, que hizo posible la realización de este trabajo de grado. A mis docentes, en quienes encontré gran sabiduría y a mi alma mater, que me acogió y permitió crecer hasta llegar hasta esta instancia de mi vida. Sin el acompañamiento y apoyo de todas estas personas e instituciones, este logro no hubiera sido posible.

Tabla de contenido

Resumen.....	9
1. Introducción.....	10
2. Objetivos.....	12
2.1 Objetivo general.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 MARCO TEÓRICO.....	13
3.1 Antecedentes.....	13
3.2 Modelos animales en investigaciones científicas y en malaria.....	16
3.3. Generalidades de los Homo sapiens sapiens.....	18
3.4 Generalidades de los monos Aotus spp.....	19
3.5 Sistema inmunológico.....	20
3.6 Generalidades de la malaria.....	22
3.6.1 Malaria por Plasmodium falciparum.....	24
3.7 Epidemiología de la malaria.....	26
3.8 Vacunas.....	27
3.8.1 Tipos de vacunas contra la malaria.....	30
4. DISEÑO METODOLÓGICO.....	31
4.1 Tipo de investigación.....	31
4.2 Universo y población.....	32
4.3 Muestra.....	32
4.4 Criterios de exclusión e inclusión.....	32
5. RESULTADOS.....	34
6. DISCUSIÓN.....	41
7. Conclusiones.....	44
8 Bibliografía.....	45

Lista de figuras

Fig 1. Tipos de inmunidad por confianza en las vacunas. Latinoamérica.....	21
Fig 2. Ciclo de vida de <i>Plasmodium spp.</i>	24
Fig 3. Casos por el INS, Sivigila 2020	27
Fig 4. Diagrama de flujo descriptivo de las etapas de revisión empleadas en la búsqueda de la bibliografía utilizada en la monografía.....	33
Fig 5. Bases de datos utilizadas para la búsqueda: Imagen propia.....	34
Fig 6. Tipo de documentos utilizados en la revisión: Imagen propia.....	35
Fig 7. Tipo de artículos encontrados en la revisión: Imagen propia.....	35
Fig 8. Palabras clave utilizadas en la búsqueda de información: Imagen propia.....	36
Fig 9. Año de publicación: Imagen propia.....	37
Fig 10. Documentos encontrados por país: Imagen propia	37

Lista de tablas

Tabla 1. Comparación del sistema inmunológico del <i>Homo sapiens</i> y <i>Aotus spp</i>	38
Tabla 2. Vacunas contra malaria	41

Resumen

El desarrollo histórico de la vacuna antimalárica ha sido un reto tecnocientífico y económico para la humanidad. En la búsqueda del avance de esta vacuna, se han realizado investigaciones con el fin de establecer que el modelo animal utilizado sea lo más cercano inmunológicamente al humano; estos estudios se llevaron a cabo teniendo en cuenta la farmacodinamia, farmacocinética y fisiología de especies como ratas, ratones, cerdos, conejos y monos, analizando su fisiopatología frente la enfermedad. Consecuentemente, se delimitó que el modelo animal de los primates no humanos (PNH) es el prototipo animal ideal para determinar la reacción inmunológica similar a la del *Homo sapiens sapiens*, puesto que se logró demostrar que filogenéticamente tienen similitud en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, que a su vez permite tener un porcentaje de homogeneidad en células de inmunidad adaptativa de linfocitos B y T. En este contexto, esta revisión documental buscó comparar el sistema inmunológico del humano y el mono *Aotus spp* con el fin de establecer si es el modelo animal idóneo para investigaciones *in vivo* en la creación de la vacuna antimalárica contra *Plasmodium falciparum*. Las conclusiones evidencian la importancia, viabilidad y utilidad del Mono *Aotus spp* como modelo animal en investigaciones que permitan generar una vacuna antimalárica que sea eficiente y eficaz.

Palabras claves: Malaria, *Plasmodium*, mono *Aotus spp*, *Homo sapiens sapiens*, vacunas.

1. Introducción

La malaria es una enfermedad grave que se propaga por los mosquitos del género *Anopheles*, los cuales pueden estar infectados por cinco especies de parásitos del género *Plasmodium spp*; esta enfermedad tiene amplia distribución a nivel mundial, otorgándole importancia clínica y epidemiológica. En respuesta, ha sido necesario realizar una planeación sanitaria institucional, para formular e implementar intervenciones sanitarias, lo cual se tuvo en cuenta para formular la política de salud 2016-2030, que está enfocada en expandir investigaciones sobre la malaria fomentando el desarrollo de herramientas tecnológicas y estrategias colectivas de intervención. Además la OMS ha venido desarrollado características preferidas del producto (PPC) para el control de vectores de malaria en poblaciones donde los mosquitos son resistentes a los insecticidas, realizando intervenciones para controlar la enfermedad efectuando tratamiento de superficies.

Debido a que el control del vector no es suficiente, se plantea la necesidad de una vacuna que sea sintetizada químicamente para contribuir con la disminución de casos y mortalidad causada por *Plasmodium spp*. En el desarrollo de la vacuna antimalárica se han estudiado varios modelos animales entre ratones, ratas, cerdos, conejos y monos, encontrando que los PNH son el modelo idóneo para su desarrollo, por lo cual estas investigaciones están centradas en este modelo.

Los avances científicos y tecnológicos se han centrado en el estudio y caracterización de moléculas del sistema inmunitario de los monos *Aotus spp*. Las investigaciones han

demostrado que tienen un sistema inmune con importantes características estructurales y funcionales en común con el sistema inmune humano. Una característica similar es que después de la estimulación por un antígeno, las células B vírgenes dan lugar a células B de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Por consiguiente, resulta esencial realizar las evaluaciones preclínicas en modelos experimentales de monos *Aotus spp*, los cuales proporcionan información sobre inmunogenicidad, eficiencia, eficacia y seguridad, buscando como resultado una vacuna que pueda ser utilizada en todo tipo de población y que su efecto inmunológico sea duradero y seguro en el tiempo.

2. Objetivos.

2.1 Objetivo general

Comparar el sistema inmunológico del *homo Sapiens sapiens* y los monos *Aotus* con el fin de establecer si es el modelo animal idóneo para investigaciones *in vivo* en la creación de la vacuna antimalárica contra *Plasmodium falciparum*.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar las similitudes del sistema inmunológico del *Homo sapiens sapiens* y los monos *Aotus*.
- Evidenciar por qué los monos *Aotus* son el modelo ideal para investigaciones con malaria producida por *Plasmodium falciparum*
- Recopilar información de vacunas contra la malaria por *Plasmodium falciparum* realizadas en Colombia y en el mundo con el fin de que pueda ser utilizada como base para nuevos trabajos.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

La malaria es una enfermedad parasitaria descubierta en 1880 por el cirujano Francés Charles Alphonse Laveran, esta patología ha sido de relevancia clínica y epidemiológica principalmente en países en vía de desarrollo y con climas tropicales, en respuesta a estas condiciones, las investigaciones permitieron el desarrollo tecnológico de medicamentos y detección temprana; Según datos de la OMS estos avances han permitido disminuir los índices de mortalidad pasando de 625.000 a 619.000 muertes entre el 2021 y 2022 (1,2).

Pero a pesar de las herramientas diagnósticas y tratamientos para la malaria, desde el enfoque epidemiológico es necesaria la creación de una vacuna efectiva para disminuir los contagios y complicaciones por esta enfermedad a nivel mundial. Las investigaciones en producción de fármacos, medicamentos y vacunas se han desarrollado empleando modelos animales en donde se han verificado las mismas características fisiopatológicas que se producen en los humanos (1,3).

Varios estudios han demostrado que el modelo animal ideal para estudios en malaria son los PNH, en especial, monos *Aotus spp*, puesto que son inmunológicamente similares y poseen características hematológicas estructuradas de forma similar a los humanos, lo que permite evaluar la efectividad de las vacunas y evidenciar si otorgan una inmunidad artificial activa que logre generar protección y además poder determinar qué tipo de vacuna es la ideal para la malaria. (3).

Con ese propósito, en 1983, Manuel Elkin Patarroyo inició la renombrada investigación que permitió establecer los principios básicos y generales para la creación de una vacuna antimalárica peptídica sintética llamada SPF 66, la cual contiene antígenos de la etapa sanguínea unidos a algunos antígenos de la etapa de esporozoitos (3) su investigación inició en un grupo de micos amazónicos denominados *Aotus Spp* y posteriormente en humanos (4).

Estos primeros ensayos demostraron resultados positivos con esta vacuna, por lo que se iniciaron campañas de vacunación voluntaria en todo el mundo, específicamente en lugares endémicos de la enfermedad como África y Latinoamérica.(1,4) debido a estos ensayos la vacuna es donada a la OMS, donde se inicia su aplicación masiva, pero tiempo después es suspendida debido a que farmacéuticas internacionales reportan que su efectividad es menor a la requerida, afirmando que otorga una protección en adultos entre el 40 y 60% y en infantes 77% (4).

Inicialmente se planteó poder desarrollar vacunas para las diferentes fases del parásito: fase preeritrocitaria, eritrocitaria y hepática. Por ejemplo, en 1994 se inició el desarrollo de la MSP3 que empleó una proteína de merozoito la cual era rica en glutamato GLURP antígeno el cual sería el encargado de producir los anticuerpos para evitar el desarrollo eritrocitario del parásito, para demostrar su efectividad, fue aplicada en niños entre los 12 a 48 meses de edad con ensayos preclínicos de 3 dosis de la vacuna, dichos estudios permitieron que esta llegara a fase II (5).

En el año 2000 Sócrates Herrera y Miriam Arévalo, médicos e inmunólogos colombianos, trabajaron en la creación de vacunas contra la malaria en el centro internacional de vacunas. En el año 2005 lograron una vacuna llamada PvCS, la cual se basó

principalmente en la caracterización de proteínas de *Plasmodium* mediante péptidos de diferentes tamaños obtenidos sintéticamente, donde se utilizaron péptidos cortos para caracterizar la proteína. En la fase preclínica de la PvCS se emplearon modelos animales de ratones y primates, dichos ensayos permitieron dar inicio a los ensayos clínicos en seres humanos que permitió evaluar la seguridad, los efectos secundarios, cantidad de dosis y el momento adecuado para su administración (6,7).

Escrutinios indican que del 2005 al 2006 también se estuvieron elaborando vacunas como pfAMA1- dico y GMZ-2 estas solo llegaron a fase I y II las cuales tuvieron como mecanismo de acción inhibir la invasión de los eritrocitos (8). En el año 2007 se dan a conocer estudios relevantes de otras vacunas, como es el caso de la vacuna inhibidora de esporozoitos MVA/ME-TRAP elaborada en la Universidad de Oxford y sus pruebas clínicas y preclínicas se localizaron en Kenia y Reino unido, logrando que esta vacuna alcanzará la fase II en 2017-2018 (9)

En el presente año 2023 en la Universidad de Oxford se evidencio un gran adelanto investigativo para la realización de la vacuna pre eritrocítica R21/Matrix-M aprobada ya por la OMS, fue realizada en colaboración de Novavax y fabricada por Serum institute of India. (10)

La vacuna RTS,S/A201 (Mosquirix), inició sus investigaciones desde 1980 con la utilización de proteínas derivadas de *Plasmodium*, específicamente la proteína CSP, se resalta que esta proteína también presenta un antígeno S del virus de la envoltura de la hepatitis B, respecto a esta vacuna se realizaron estudios en modelos animales y en humanos durante muchos años lo que permitió su aprobación en 2015 por la agencia Europea de Medicamentos y que finalmente fuera autorizada para ser utilizada en niños por la OMS en el 2021 (11).

3.2 Modelos animales en investigaciones científicas y en malaria.

Las enfermedades parasitarias son de importancia epidemiológica y tienen un impacto mundial, pero el desarrollo de vacunas contra estas enfermedades se dificulta debido a que en comparación con otros microorganismos como bacterias que son patógenos unicelulares, los parásitos presentan una mayor complejidad molecular, celular y antigénica, por lo que las vacunas no podrían estar dirigidas contra un solo antígeno, esta característica de complejidad inciden en la elección de un modelo animal propicio para sus investigaciones (12,13).

Debido a lo anterior, la selección de un modelo animal dependerá de condiciones prácticas de cada grupo y laboratorio de investigación puesto que los animales que son más usados para ensayos son las ratas y los ratones debido a su fácil manejo, sostenimiento y reproducción dentro del laboratorio; otros modelos animales utilizados son los cerdos y monos, aunque poseen características inmunológicas y fisiológicas más parecidas a los humanos su mantenimiento es más complejo (13).

Para los grupos de investigación de los laboratorios es importante elegir un modelo animal que les permita realizar los estudios pertinentes y poder obtener resultados fiables para la comunidad científica y así permitir el inicio de nuevos estudios, los criterios tenidos en cuenta para la elección del modelo animal son los siguientes: (13).

- Fisiología y fisiopatología: Es el estudio de la fisiología de procesos patológicos en su parte física, química y bioquímica.
- La farmacodinamia: Es el estudio de efectos fisiológicos, bioquímicos y mecanismos de acción junto a la concentración de cada uno de los componentes de la vacuna como

adyuvantes, antígenos y demás. Además, debe permitir observar la eficiencia y eficacia de la misma vacuna, incluyendo producción de anticuerpos.

- Farmacocinética: Es el estudio de los procesos por los cuales pasa un fármaco en el cuerpo y se deberá tener en cuenta la cantidad idónea del vial para poder realizar un estudio completo de su toxicidad (15).

Por los criterios mencionados anteriormente los PHN son los animales predilectos para investigaciones en malaria debido a la afinidad genética que en general tiene esta especie con los humanos donde estudios realizados por el *Consortio internacional para el análisis y secuencia del ADN de los chimpancés*, evidencia la similitud a partir de su separación con un ancestro común entre especies, las cuales codifican proteínas iguales o parecidas, en este aspecto solo se evidencia diferencia de 1 o 2% para los genes que codifican proteínas, y en un 4% si se tienen en cuenta los genes no expresados por ambas especies o por deleciones genéticas (13).

Los PHN han sido utilizados durante varios años para enfrentar varias enfermedades como son el hepatitis C , SARS y VIH.(16) De acuerdo con las revisiones bibliográficas reportadas en artículos de la Unión Europea (UE), no hay una cifra total anual de su uso de pero se estima que son 64.7% monos del viejo mundo y un 15.5% monos del nuevo mundo, dichas investigaciones con este modelo animal han sido esenciales en estudios de medicina, biología y farmacología, así como en la creación de vacunas y anticuerpos, es de resaltar que las investigaciones inician en cultivos celulares en el laboratorio, luego en animales y finalmente en poblaciones voluntarias (14,17,18).

Aunque los PHN en general se utilizan en un sinnúmero de investigaciones, no todas las especies están indicadas para estudios en malaria, por ejemplo en el caso de los monos *Saimiri oerstedii*, no pueden ser infectados con estadios asexuales de *P. falciparum* por lo cual no permiten el desarrollo de gametocitos, (19) además en el caso de los PHN como los monos *Rhesus*, estudios evidencian que no pueden ser infectados por este tipo de malaria debido a que presentan un porcentaje alto de muerte súbita si no cuentan con tratamiento al mismo tiempo (20, 21).

3.3. Generalidades de los *Homo sapiens sapiens*.

Las características de los primates y su evolución se deben principalmente al desarrollo de su visión estereoscópica y su capacidad de socializar como especie, investigaciones antropológicas, señalan que esto les permitió el desarrollo de sociedades. Otras condiciones, relacionadas con su ecología, los obligó a sostener su cuerpo, mantener el equilibrio y caminar en dos extremidades y poder tener sus manos libres para manipular la tierra y objetos (22,23).

Otra particularidad del *Homo sapiens sapiens* es la comunicación, la cual le ha permitido expresarse y potenciar sus habilidades sociales; alcanzando un desarrollo tecnológico y científico de esta manera ha logrado manipular su entorno y mejorar evidentemente sus condiciones de vida. (24). Pero a pesar de esta revolución tecnológica y científica, los *Homo sapiens sapiens*, siguen siendo seres orgánicos que se enfrentan a un sin fin de afectaciones en ámbitos de la salud como es el caso de la malaria (25).

3.4 Generalidades de los monos *Aotus spp*

Los monos nocturnos hacen parte de la familia Aotidae, una de las cinco familias de monos que habitan en América y tiene como particularidad que son los únicos PNH del neotrópico con hábitos nocturnos, aunque poseen características similares con los monos diurnos. Estos monos se ubican geográficamente en amplias zonas de Latinoamérica desde el sur de Panamá, pacífico del Ecuador, Brasil y Colombia (24); en este último habitan gran cantidad de especies de *Aotus*. Este PNH ha sido utilizado para investigación ya que tiene una susceptibilidad a la infección por malaria y características patológicas similares a las de los humanos. Los estudios indican que oscilan alrededor de 8 de las 11 especies las cuales están ampliamente distribuidas en zonas tropicales (24).

Este modelo animal se destaca por tener un cuerpo relativamente pequeño y compacto, con una longitud corporal de alrededor de 25 a 35 cm y un peso de 0,5 a 2.0 kg. Tienen ojos grandes, cara plana y nariz pequeña, no presentan tapetum lucidum lo que les da una excelente visión nocturna. También son únicos entre los primates por tener un peine de dientes, que es un arreglo especializado de dientes en la mandíbula inferior que se usa para acicalarse.(24)

Su pelaje es marrón oscuro o negro en la espalda, los brazos y las patas, y blanco o gris pálido en el vientre, el pecho y la garganta, su cola prensil no tiene pelo en la parte inferior y la usan para agarrarse a las ramas y moverse entre los árboles, Esta especie también tiene pulgares oponibles y un alto grado de destreza manual, lo que permite una manipulación precisa de los objetos (26).

En términos de comportamiento, el *Aotus nancymaae* es principalmente nocturno y pasa sus días durmiendo en huecos de árboles u otros lugares protegidos. Por la noche, emerge para buscar frutas, insectos y otros animales pequeños. Esta especie es arbórea, en general, su morfología está bien adaptada a su estilo de vida, lo que le permite moverse a través del dosel del bosque con facilidad y encontrar comida en condiciones de poca luz (24,26).

Estos PNH han sido objeto de una extensa investigación, particularmente en el campo de la visión. A veces también se mantienen como mascotas, aunque esta práctica es controvertida en términos bioéticos, y generalmente se desaconseja debido al daño potencial para los animales y los riesgos de transmisión de enfermedades zoonóticas(26, 35,36).

3.5 Sistema inmunológico.

El sistema inmunológico es la primera línea de defensa contra cualquier patógeno que lo pueda afectar, ya sean virus, bacterias, parásitos y demás. Tiene la facilidad de reconocer las células del organismo y también las no propias, es el encargado de proteger el cuerpo de cualquier patógeno con la generación de células y secreción de moléculas las cuales son las encargadas de reconocer y eliminar de forma específica invasores extraños (25).

Los órganos que forman parte del sistema inmune tienen una localización estratégica en todo el cuerpo, al inicio de la vida el timo es uno de los principales en cuanto a reconocimiento de los propio, después de la niñez la médula ósea es la encargada de toda la producción y maduración de linajes celulares dependiendo de la necesidad específica de cada

cuerpo, además el sistema inmune se subdivide en sistema inmune innato y sistema inmune adaptativo (25,27).

Las células del sistema inmune innato tienen receptores celulares de reconocimiento no clonales, que incluyen los receptores tipo TLR (Los receptores tipo Toll), tipo NLR (receptores intracelulares que reconocen patrones citoplasmáticos moleculares asociados a patógenos y/o señales de peligro endógenas.), lectinas y helicasas (28).

Por otra parte, el sistema inmune adaptativo está comprendido básicamente por las células T las cuales tienen en su superficie una proteína transmembranal encargada del reconocimiento antigénico esta es la cadena z (39) y células B que son capaces de producir anticuerpos y que utiliza receptores clonales que reconocen antígenos o sus péptidos derivados (27,29).

TIPOS DE INMUNIDAD				
INMUNIDAD INNATA	INMUNIDAD ADQUIRIDA			
Órganos, tejidos y células del sistema inmunitario con que nacemos, Ejemplo: piel.	Inmunidad que surge durante el ciclo de vida			
	INMUNIDAD ACTIVA		INMUNIDAD PASIVA	
	Surge en respuesta a una infección o vacunación		Surge después de recibir anticuerpos de otra persona o de otra parte.	
	NATURAL	ARTIFICIAL	NATURAL	ARTIFICIAL
Anticuerpos desarrollados en respuesta a una infección	Anticuerpos desarrollados en respuesta a una vacunación	Anticuerpos recibidos de la madre. Ej: a través de la leche materna	Anticuerpos recibidos de un medicamento. Ej: de una inyección o infusión de gammaglobulina	
				

Fig 1. Tipos de inmunidad por confianza en las vacunas Latinoamérica

Fuente: <https://confianzaenlasvacunasla.org/seguridad-y-vacunas/como-funcionan/>

3.6 Generalidades de la malaria

La malaria en la mayoría de sus casos es transmitida de forma vectorial por la picadura del mosquito *Anopheles* que incluye 8 subgéneros y 472 especies, de las cuales 41 son vectores de malaria a nivel mundial. Según los estudios realizados, la especie *Anopheles gambiae* es el transmisor más mortífero en África, pero en Colombia *Anopheles kerteszia* es el vector primario más potencial para casos de malaria (31,32,33,34).

En la transmisión vectorial el mosquito *Anopheles* transporta en sus glándula salivales la forma infectante del parásito, que son introducidos al *Homo sapiens* tras su picadura, aproximadamente en 60 minutos los esporozoitos se transportan rápidamente por la vía hematogena del cuerpo con el fin de llegar a los hepatocitos (30).

Quien es picado por un mosquito infectado con malaria aproximadamente es asintomático durante los primeros 5 días, en estos días donde los signos y síntomas no son evidentes, el parásito se multiplica rápidamente en un ciclo llamado peri eritrocitario en el hígado y así mismo comenzaran a invadir los eritrocitos provocando así, después de los 5 días, toda la clínica característica de los pacientes con ciclos repetitivos y constantes de ruptura de los eritrocitos (40).

Aunque las especies que producen el paludismo son distintas, en general todas estas están relacionadas con la misma patogenicidad, pero con una virulencia diferente dado que esta última es dependiente de las características inmunológicas del huésped y del género de *Plasmodium* que provoque la enfermedad, observando un grado mayor o menor de gravedad en cuanto al tiempo de diagnóstico (41).

Adicional a la transmisión vectorial, se presentan contagios de dos formas diferentes, la primera es por transfusión sanguínea la cual es de causa accidental, pero ha venido aumentando en los últimos años, debido a que aún no se tienen pruebas de tamizaje para su detección en el servicio transfusional. Estudios demuestran que el parásito *Plasmodium* sobrevive en sangre total y en plasma cuando es almacenado a 4°C (37), este contagio también puede ser provocado por punciones con agujas infectadas, y como último mecanismo de contagio se encuentra la transmisión vertical donde el parásito pasa al feto de manera placentaria (42).

En cuanto al diagnóstico de la malaria, se procede de la misma manera sin importar las características del parásito y del huésped, como pruebas rápidas que principalmente se realizan en zonas de difícil acceso, pero siendo la técnica gold standard para su diagnóstico la gota gruesa, con la observación de cualquiera de sus formas parasitarias dependiendo al tipo de *Plasmodium*(43,44).

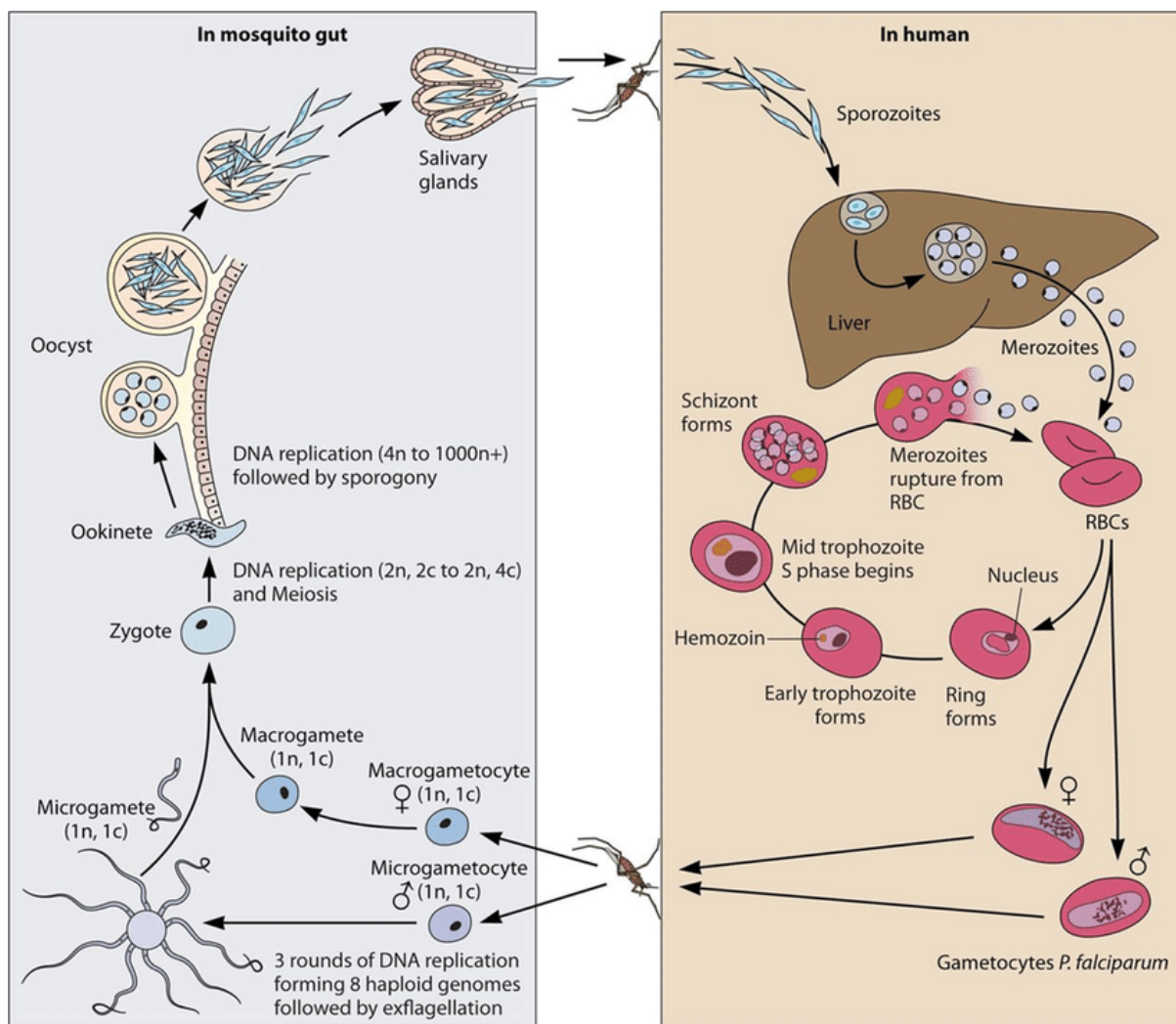


Fig 2. Ciclo de vida de *Plasmodium* spp. Fuente: (Lee et al., 2014)

3.6.1 Malaria por *Plasmodium falciparum*

Clínica y epidemiológicamente se observa que la infección por *Plasmodium falciparum* es más grave y si no se trata a tiempo podría tener complicaciones renales, cerebrales y hasta la muerte. A pesar de los avances científicos no se ha podido realizar un control para dicha enfermedad (45).

El ciclo de vida del parásito comienza cuando la forma de esporozoito (Spz) se transmite al *Homo sapiens*, durante la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra inyecta un

mínimo de Spz (~100) estos permanecen en la dermis en inoculación mientras encuentran un capilar que les permita llegar a los hepatocitos(11,46). Este proceso tiene una duración de aproximadamente 10 a 40 minutos lo que hace que los esporozoitos sean sensibles a la RI (respuesta inmune) del huésped, ya que cuando las células hepáticas han sido infectadas por cierta cantidad de Spz. Se pasa a una proliferación en la sangre, este proceso puede durar de 5 a 7 días y lo ideal es prolongar la infección, lo anterior dificulta el crecimiento parasitario en el hígado antes de que aparezcan los síntomas durante la etapa sanguínea (47,55).

Hablando de la fisiopatología de la malaria, está ocasiona la destrucción de los eritrocitos, lo cual produce la liberación de sustancias del parásito a circulación sanguínea. En los casos graves de malaria por *P. falciparum*, las alteraciones producidas se deben a la citoadherencia y secuestro de los hematíes parasitados. La membrana de estos, al estar parasitada por formas maduras, se vuelve rígida y se forman unas protuberancias (knobs) que facilitan su adhesión al endotelio vascular, fundamentalmente a nivel de capilares de órganos vitales, sobre todo cerebrales, y desaparecen de la sangre periférica. La adherencia produce disminución del flujo sanguíneo en los capilares, lo que ocasiona hipoxia, aumento local de citoquinas, glucólisis anaerobia y acidosis láctica (45,47).

En búsqueda de un mejor manejo y prevención de esta enfermedad a nivel mundial se viene estudiando en modelos animales la posibilidad crear una vacuna, por lo cual se están utilizando PHN, específicamente *Aotus Spp* (48,49), los cuales tienen características importantes para ser un modelo de investigación útil y eficaz para dar un gran avance en temas de malaria ya que de forma natural nunca han sido expuestos a enfermedades infecciosas por *P. falciparum*, y al ser expuestos a la enfermedad, han generado respuestas favorables en condiciones experimentales (46).

En los PNH y humanos se ha demostrado que tienen un alto polimorfismo del alelo MHC-DRB, lo que conlleva a una similitud con varios linajes de alelos humanos en la región de unión de péptidos y presenta una gran convergencia con los linajes DRB (54) por ende permiten investigaciones detalladas de tejidos específicos como la médula ósea, el bazo y por último podrían permitir la definición de puntos finales de protección in vitro (42).

3.7 Epidemiología de la malaria

La malaria es causada por cinco especies de parásitos del género *Plasmodium*, esta es una enfermedad parasitaria de gran distribución a nivel mundial, principalmente en regiones con climas tropicales como África y Latinoamérica en los países pertenecientes a estas regiones habitan alrededor de 2.400 millones de personas(1,43,). Según la OMS la tasa de morbilidad por malaria en niños menores de 5 años es de un 7,8% que soporta un 93% de todas las muertes en todo el mundo, además los casos de mujeres embarazadas van en aumento en consecuencia a que estas están en lugares endémicos y o algunas viajan hacia zonas tropicales, debido a este comportamiento la malaria gestacional en los últimos años ha venido representando un reto en salud pública a nivel mundial (51).

En cuanto a Colombia existen varios departamentos donde se han diagnosticado, informado y notificado casos de malaria, como Chocó, Córdoba, Nariño, valle del Cauca, Bolívar, Risaralda, Amazonas, Vichada, Guainía y Guaviare (43), evidenciando casos de *Plasmodium vivax* en un (49.7%) y sus complicaciones notificadas han sido del 1 al 2% (44).

Los casos de malaria por *Plasmodium falciparum* en Colombia involucran principalmente gran parte del pacífico debido a las condiciones climáticas y sanitarias de la zona, datos del Sivigila en el informe del 2020 demuestran una prevalencia del 49,5 % de notificaciones de malaria producida por *Plasmodium falciparum* y casos esporádicos de infección mixta producida por *P. vivax* y *P. falciparum* en un 0,9% como se observa en la Fig 3 (52,53).

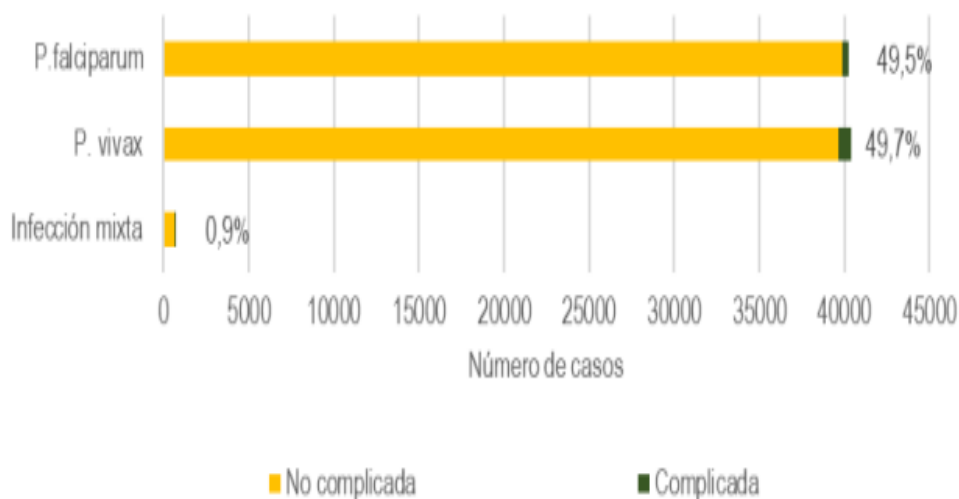


Fig 3: Casos por el Instituto Nacional de Salud , Fuente: Sivigila 2020

3.8 Vacunas

La principal característica de una vacuna es lograr una inmunización activa a lo largo del tiempo con la generación de anticuerpos específicos después de la administración del toxoide con las características particulares del patógeno para el cual fue generada, esta inmunización se conoce como activa debido a que cada individuo es quien produce sus

propios anticuerpos a diferencia de la inmunidad pasiva que es la otorgada por parte de la madre hacia el feto y el recién nacido mediante la lactancia (38,56).

Las vacunas en la actualidad son importantes en el ámbito de salud, económico y social, debido a que con su inoculación se logra la disminución de un sin número de enfermedades causadas por virus, bacterias y otros microorganismos; Su importancia radica en que al ser administrada ocasionan en el cuerpo una inmunidad de tipo artificial la cual es activada al tener contacto con el patógeno específico y que reconoce antígenos propios de estos, así logrado cumplir su objetivo que se centra en prevenir y disminuir los signos y síntomas propios de la enfermedad evitando complicaciones, brotes y hasta la muerte (1,44).

En cuanto a su composición, se elaboran a partir de compuestos químicos o biológicos que contienen pequeñas cantidades de antígenos, conservantes, estabilizantes, sustancias tensioactivas, sustancias residuales, diluyente y adyuvante; Todos estos componentes tienen una función y finalidad específica, para lograr todos los requerimientos básicos para su aprobación y posterior aplicación (49,57,58).

Antígenos: Son los componentes activos que generarán una respuesta inmune, estos pueden ser azúcares, proteínas, péptidos o el microorganismo completo, vivo atenuado o inactivado.

Conservantes: Están realizados para evitar la contaminación cuando el vial es multifuncional es decir es utilizado para la inmunización de varias personas.

Estabilizantes: Estos son los que impiden que se realice una reacción química y que los componentes se unan al vial como azúcares, aminoácidos, proteínas y derivados de levaduras.

Sustancias tensioactivas: son las encargadas de mantener las sustancias mezcladas en las vacunas y ayudan a mantenerlas en forma líquida evitando que se aglutinan (44).

Sustancias residuales: Es una sustancia ínfima, que no es activa en la vacuna final y que varía según el tipo de vacuna, estas sustancias pueden provenir de levaduras, huevos, antibióticos entre otras (59).

Diluyentes: son líquidos utilizados para diluir en cantidades exactas inmediatamente antes del uso de las vacunas el diluyente más utilizado es el agua estéril.

Adyuvante: Estos son utilizados para mejorar la respuesta inmune de la vacuna, puede ser manteniendo la vacuna en el lugar de inyección por más tiempo o como estimulante de células inmunes locales, estos pueden ser sales de aluminio (60,52); Usualmente las vacunas se pueden refrigerar pero dependiendo el tipo de adyuvante utilizado se pueden congelar o no debido a que se cristalizan las sales de aluminio utilizadas como adyuvante (49,58).

Según investigaciones y por su estructura es necesario que pasen por diferentes fases y cumplir cada una de ellas a cabalidad para asegurar que al momento de su aprobación, producción y aplicación sean compuestos biológicos eficientes, eficaces y seguros, las fases por las que debe pasar una vacuna son las siguientes (57,61).

Fase preclínica: Esta fase evalúa su tolerancia y eficacia con cultivos de tejidos o cultivos de células en un modelo animal esto para poder hacer ajustes en las cantidades y que de esta forma sean más efectivas para el uso en humanos esta etapa puede durar de 1 a 2 años (50,62,63).

Fase I: Se prueba la vacuna en una cantidad mínima de humanos voluntarios de 20 a 100 personas en esta se evalúa la seguridad, efectos biológicos, inmunogenicidad y efectos secundarios de la vacuna (50).

Fase II: Se amplía a un grupo de voluntarios entre 200 y 500 personas donde se tienen en cuenta características como la edad, estado físico, verificación de dosis, intervalo entre ellas y vía de administración (50).

Fase III: Tiene como fin involucrar a miles de personas a nivel mundial con el objetivo de evaluar la forma completa de seguridad y afinidad de la vacuna experimental que se prueba contra un placebo el cual puede ser solución salina, esta fase es fundamental para la aprobación de la vacuna (50,63).

Fase IV: Esta última fase es la encargada de realizar los estudios después de la aprobación de la vacuna a nivel mundial y su objetivo es verificar la funcionalidad y eventos adversos de la misma (50,63).

3.8.1 Tipos de vacunas contra la malaria

Colombia lleva a cabo varios estudios con la finalidad de erradicar la malaria, ya que esta enfermedad posee un comportamiento persistente, variable y de alta transmisión, esto se puede evidenciar en zonas tropicales y en sectores vulnerables donde la insalubridad, falta de agua potable y los índices de pobreza son altos, estudios han catalogado a Colombia como pionero en investigaciones sobre esta vacuna (64).

Las investigaciones realizadas por Manuel Elkin Patarroyo y el inmunólogo Sócrates Herrera demuestran que la respuesta inmune es distinta dependiendo del estadio del parásito por esta razón los estudios para la elaboración de la vacuna se basan en el uso del antígeno característico de cada etapa del parásito y de este modo encontrar una vacuna eficaz y segura y dar una solución a la enfermedad (58,65).

Los grupos de investigación adelantan sus estudios y la elaboración de vacunas contra la malaria teniendo en cuenta el ciclo o estadio en el que se encuentre el parásito, por ende, las vacunas que se están desarrollando actualmente se basan en la utilización de un antígeno característico para cada etapa del parásito debido a que acuerdo con cada etapa la respuesta inmune es distinta. (66,67).

Las vacunas se dividen en los siguientes grupos:

- Etapa preeritrocitaria: Atacan los esporozoitos y formas infecciosas intrahepáticas, previniendo las fases hepática y sanguínea (68).
- Etapa eritrocitaria: Están enfocadas en las formas asexuales y formas intraeritrocitarias. Este tipo de vacunas como las mencionadas anteriormente previenen el desarrollo de los síntomas de la malaria porque detienen el ciclo del parásito antes de las lisis del glóbulo rojo (69).

Junto a lo anterior también se viene desarrollando vacunas para evitar la transmisión de la malaria a los humanos por los mosquitos, en donde se busca generar anticuerpos en estos insectos que no permitan el desarrollo del parásito en su interior (69).

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de investigación

Es una investigación descriptiva no experimental de corte transversal, en donde se hará una revisión documental de toda la información disponible en bases de datos, se tendrán en cuenta artículos de revisión y experimentales, libros manuales y demás estudios que permitan establecer la comparación del sistema inmunológico entre el *Homo sapien sapiens* y

Aotus spp como modelo *in vivo* en investigaciones sobre la malaria para la creación de una vacuna sintetizada químicamente.

4.2 Universo y población

Artículos científicos, revistas, manuales y demás investigaciones donde se evidencie semejanzas entre el sistema inmunológico del *Homo sapien sapien* y *Aotus spp* para establecer su utilidad como modelo animal idóneo para investigaciones *in vivo* en el desarrollo de una vacuna antimalárica.

4.3 Muestra

Artículos científicos, revistas, manuales y demás investigaciones que relacionen el sistema inmunológico del *Homo sapien sapien* y *Aotus spp* para establecer su utilidad como modelo animal idóneo para investigaciones *in vivo* de malaria.

4.4 Criterios de exclusión e inclusión

El criterio de selección se llevó a cabo siguiendo rigurosamente los pasos descritos acorde a la declaración PRISMA 2020 de Page (et al) 2020. Se tomará en cuenta toda literatura científica que dé cumplimiento a los objetivos planteados en la presente monografía

para lo cual se manejó bibliografía que hable sobre el sistema inmunológico de *Homo Sapiens sapiens* y el *Aotus spp*, malaria, tipos de malarías, patogenia de esta y antecedentes históricos de la creación de la vacuna antimalárica. Toda aquella información bibliográfica disponible que no diera cumplimiento a algunos de los objetivos ya planteados en la revisión fueron descartados y no se tuvieron en cuenta como se muestra en la Fig 4.

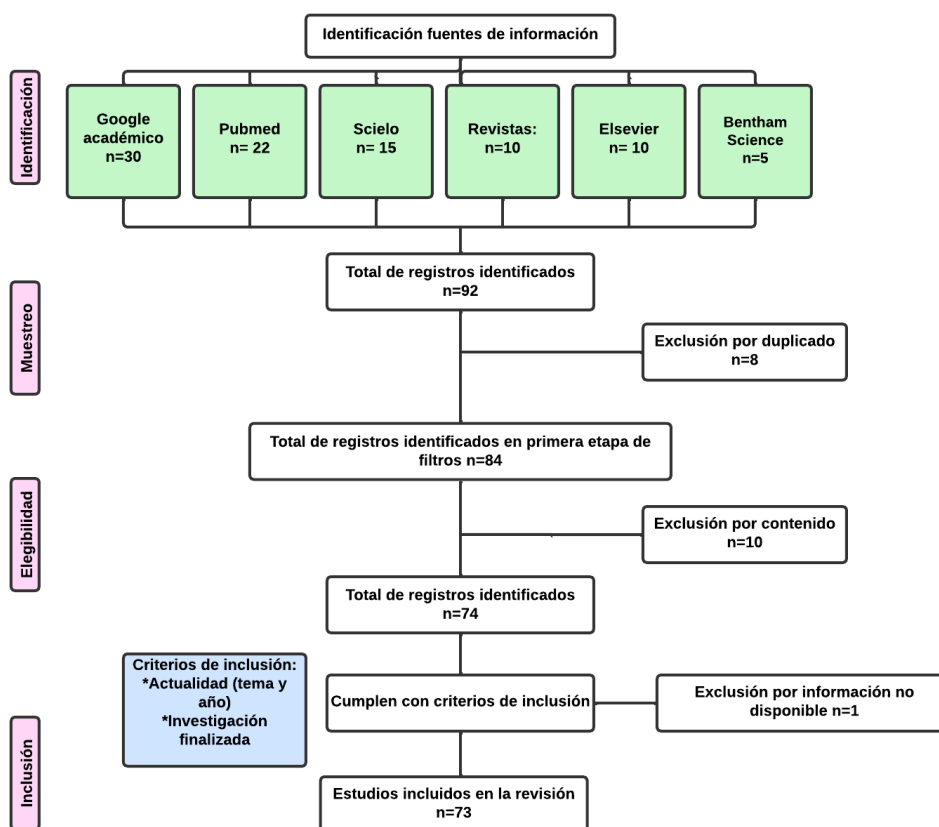


Fig 4: Diagrama de flujo descriptivo de las etapas de revisión empleadas en la búsqueda de la bibliografía utilizada en la monografía. Autoría propia.

5. RESULTADOS

En esta revisión documental se utilizaron 73 documentos en buscadores académicos como Google académico (26%) siendo el más usado para la consulta, seguido por Pubmed (24.7 %), Scielo (17.8 %), Revistas (11%), Elsevier (15.1 %) y Bentham Science (6.5 %). (Fig 5.)

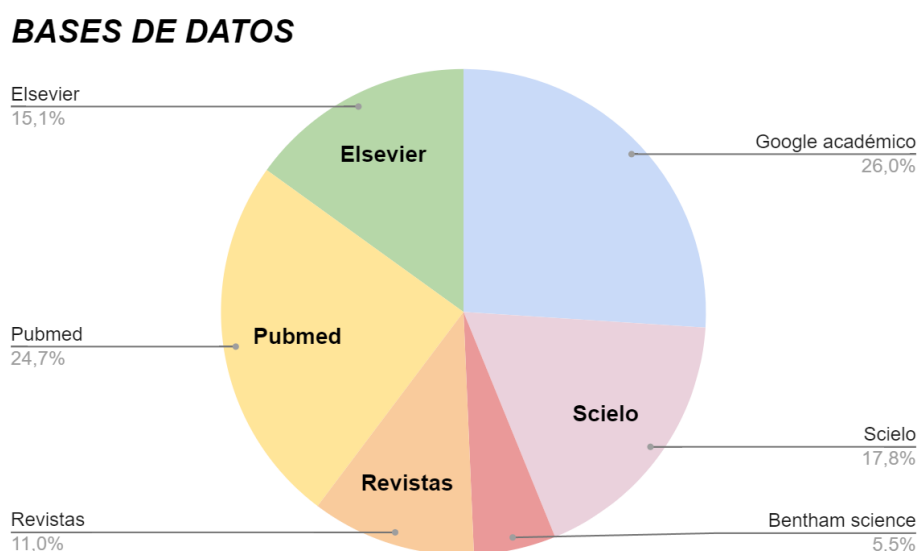


Fig 5: Bases de datos utilizadas para la búsqueda: Imagen propia

De igual forma la información encontrada y revisada se clasificó en tres grupos: artículos, documentos oficiales, páginas web y libros, de los cuales 50 (68,5 %) corresponden a artículos, páginas web son 13 (17.8%), libros fueron 5 (6.8 %) y 5 documentos oficiales (6.8 %) (Fig.5.) Respecto a los artículos estos se clasificaron en dos grupos: artículos experimentales y artículos de revisión encontrando 13 artículos experimentales y 37 de revisión. (Fig 6.)

TIPO DE DOCUMENTOS

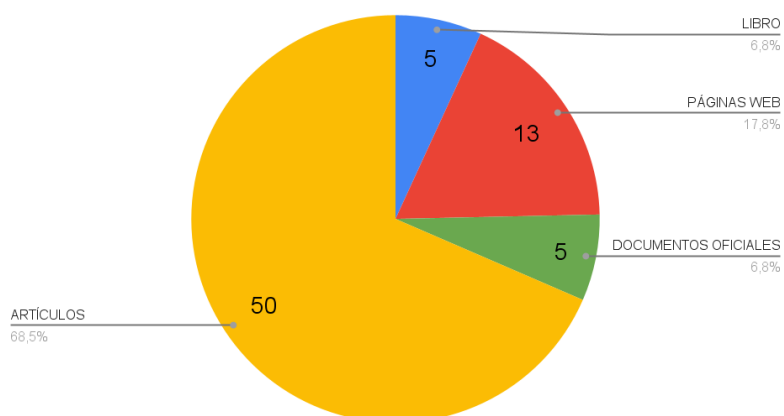


Fig 6 Tipo de documentos utilizados en la revisión: Imagen propia

TIPO DE ARTÍCULO

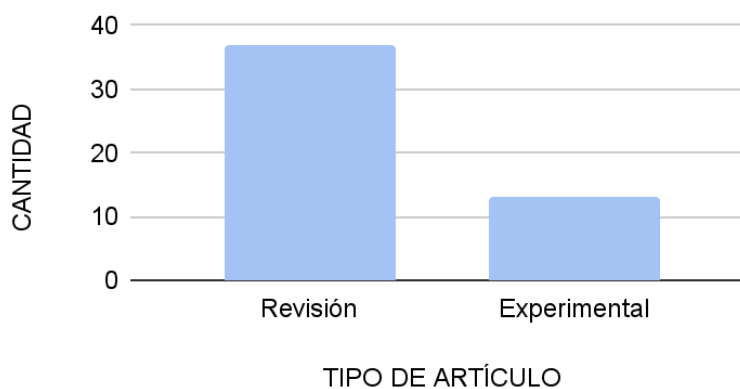


Fig. 7 Tipo de artículos encontrados en la revisión: Imagen propia

Se usaron 10 palabras claves que permitieron la recuperación de los 73 documentos, las palabras claves más utilizadas fueron: vacuna antimalárica (30.1%), malaria (19.2%), vacunas (15.1%), primates no humanos (8.2%), *Aotus spp* (6.8%), *Anopheles spp* (6,8%), modelos animales (4.1%), *Plasmodium spp* en *Aotus* (5.5%) y por último inmunidad adaptativa (4.1 %) (Fig 8).

PALABRAS CLAVES

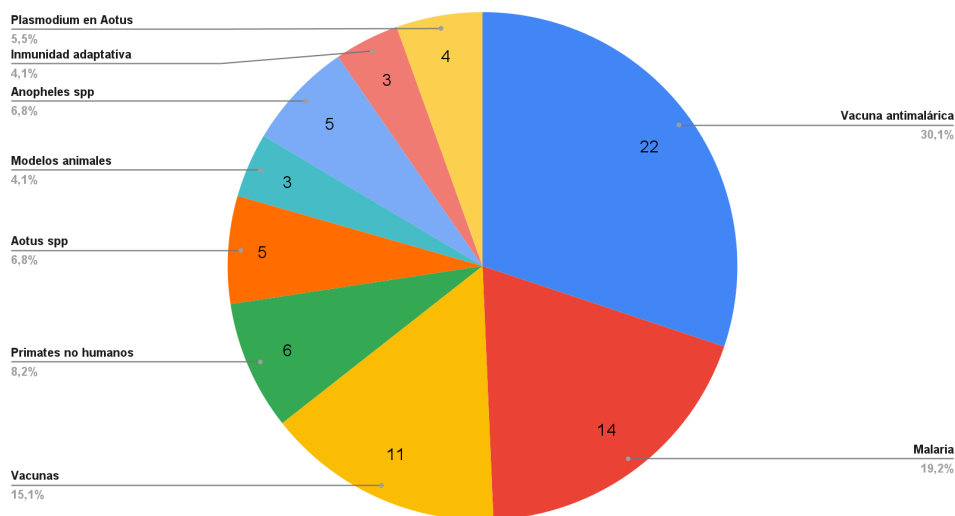


Fig 8 . Palabras clave utilizadas en la búsqueda de información: Imagen propia

Respecto al año de publicación, los artículos encontrados fueron publicados en un rango entre 1994 y 2023. Se determinó que a medida que transcurren los años, las investigaciones frente al mono *Aotus spp* y su papel en la creación de la vacuna antimalárica, ha cobrado mayor importancia, especialmente en el año 2022, en el que se publicaron 10 artículos referentes a este tema (Fig 9.)

AÑO DE PUBLICACIÓN

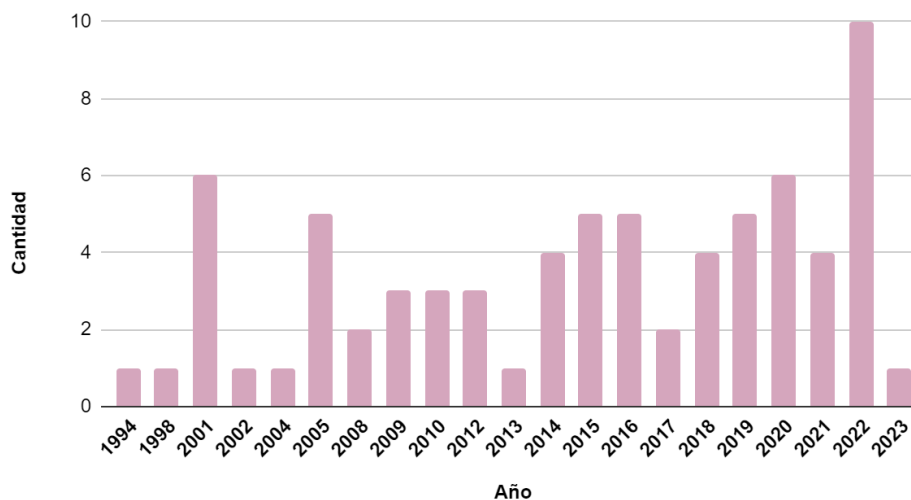


Fig 9. Año de publicación: Imagen propia

Así mismo las publicaciones encontradas fueron publicadas en su gran mayoría en Colombia con 24 documentos, seguido por: Estados Unidos con 23 documentos y España con 5. (Fig 10.)

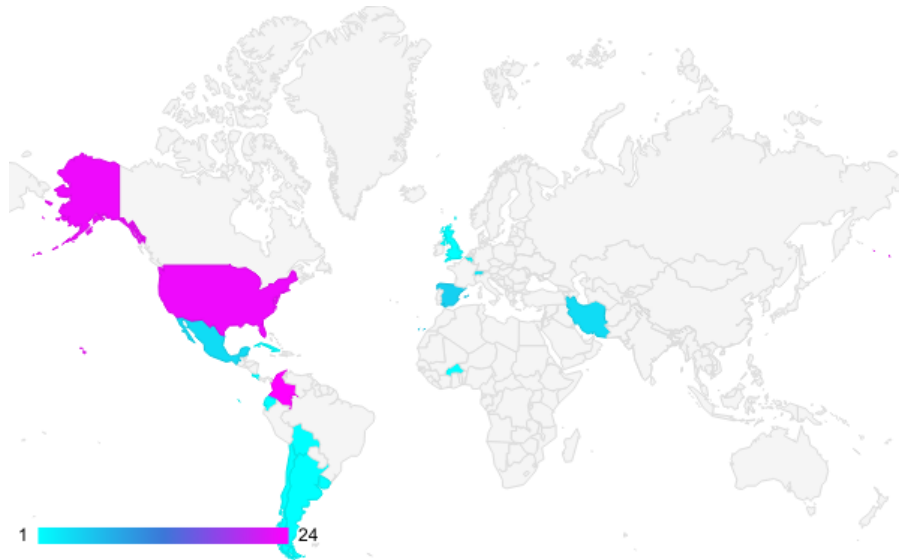


Fig 10. Documentos encontrados por país: Imagen propia

Además se identificaron características de semejanza importantes entre el *Aotus spp* y el *Homo sapiens sapiens*; en los parámetros hematológicos se evidencia que ambas especies poseen tres líneas celulares (hematíes, glóbulos blancos y plaquetas) en los glóbulos rojos su principal semejanza se encuentra en la cadena Z, en cuanto a los glóbulos blancos se observa que en el CMH de tipo I y II están expresados en todas las células nucleadas y presentadoras de antígenos, específicamente en los linfocitos TCD4 Y TCD8 los que se caracterizan por la presentación de péptidos de origen intracelular, pero en los monos *Aotus* se observan frecuencias más altas de de TCD4+ y TCD8 + de cadenas dobles positivas que indica mayor respuesta inmune ante enfermedades más agresivas, todas las características compartidas entre las dos especies permiten que ambas posean las mismas citoquinas para iniciar procesos de defensa inmunológica contra patógenos como la malaria.

Parámetro	Similitud entre <i>Homo sapiens sapiens</i> y <i>Mono Aotus spp</i>	Diferencias
Hematológicos (46)	Eritrocitos, leucocitos y plaquetas, ambos poseen 3 líneas celulares, además su principal semejanza está en los eritrocitos.	La mayor de los primates no humanos tiene aproximadamente más células B que los <i>Homo sapien sapiens</i> , estos poseen una mayor proporción de monocitos clásicos.
Complejo mayor de histocompatibilidad (65)	Para ambas especies es sintetizado en el cromosoma 6, en el locus 6 con una formación de 140 genes aproximadamente	
CMH clase I(36,65)	Región de unión al péptido constituida por los dominios ($\alpha 1-\alpha 2$), expresados en todas las células nucleadas	
CMH II (36)	Región de unión al péptido constituida por los dominios ($\alpha 1-\beta 1$), expresados en células presentadoras de antígeno	En el <i>Aotus</i> el CMH-DRB es el locus más polimórfico del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y en el <i>Homo sapien sapien</i> es el locus con menor polimorfismo
CMH III (36)	Ambos codifican para el sistema de complemento y citoquinas.	
Linfocitos T CD4, CD8 (29)	Presentación de péptidos de origen intracelular de los TCD8+	Frecuencias más altas de TCD4+ y TCD8 + dobles positivas en los monos <i>Aotus</i> que indican una respuesta inmune a enfermedades más agresivas.
Cadena Z	Encargada del reconocimiento antigénico y de la transmisión de señales durante la activación. identidad del 95.5% y del 95.7% en las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, respectivamente, análoga a la del ser humano (39)	
Citoquinas	IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL- 12 alfa, IL-12 beta, IL-15, IFN-alfa, IFN-gamma y TNF-alfa.(70)	

Tabla 1: Comparación del sistema inmunológico del *Homo sapiens* y *Aotus spp*. Autoría propia

Las vacunas diseñadas a nivel mundial y en Colombia se desarrollan en aras a la inhibición del parásito en fase pre eritrocitaria, eritrocitaria y hepática, específicamente hablando de Colombia la vacuna elaborada por Manuel Elkin Patarroyo donde sus avances permitieron tener las bases principales para el desarrollo de una vacuna antimalárica, con la

creación de la SPf66 la cual fue diseñada con antígenos de merozoitos, para inhibir el contagio en fase eritrocitaria, los estudios de fase preclínica de esta vacuna fueron desarrollados en parte de Latinoamérica y África en adultos y niños de 1 a 14 años con la administración de 3 dosis por vía subcutánea.

Estos estudios permitieron y siguen permitiendo el desarrollo de otros estudios, se destaca que desde el año 2015 la agencia Europea de medicamentos y desde octubre de 2021 por la OMS se permite la utilización de la vacuna RTS,S que está compuesta por CSP, HBsAg, epítomos de células T y B, cepa NF54 de *Plasmodium falciparum*, que está indicada para niños de 5 a 17 meses con la administración de 4 dosis por vía subcutánea que busca Inhibir la motilidad de los esporozoitos y prevenir la invasión de los hepatocitos, además de las dos vacunas ya mencionadas se han desarrollado y se siguen desarrollando más estudios que están relacionados en la tabla No 2 donde se discrimina por nombre de la vacuna, año de creación, patrocinador, año de ensayo, población de estudio, componentes antigénicos, adyuvante, dosis y vía, mecanismo de acción, tipo de vacuna, y su fase clínica por la OMS.

Vacuna	Año de creación	Patrocinador	País de ensayos	Población de estudio	Componentes antigénicos	Adyuvante	Dosis y vía	Mecanismo de acción	Tipo de vacuna	Fases clínicas Según la OMS	Modelo animal
PfSPZ-CV a (71)	1967	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)	Alemania, Estados Unidos, Guinea Ecuatorial, Mali, Gabón y Ghana	Adultos de 18 a 50 años	PfCSP		3 dosis con intervalos de 28 días vía intravenosa	Inhibe la motilidad de los esporozoitos, previene la invasión de hepatocitos	pre eritrocítica	Fase I	Murinos
SPf66 (3)	1987	Colombia	Latino America y parte de África	Adultos y niños de 1 a 14 años	Antígenos de merozoitos	Hidróxido de aluminio (Al(OH) ₃) QS-2	3 dosis vía subcutánea	Reducir los Monto de parásito en sangre	Eritrocitaria	Clínico inactivo (Fase III)	<i>Aotus</i>

Vacuna	Año de creación	Patrocinador	País de ensayos	Población de estudio	Componentes antigénicos	Adyuvante	Dosis y vía	Mecanismo de acción	Tipo de vacuna	Fases clínicas Según la OMS	Modelo animal
RTS,S/AS01 (10,11)	1987		África (Ghana, Kenia y Malawi)	Niño de 5 a 17 meses	CSP, HBsAg, epítopos de células T y B, cepa NF54 de <i>Plasmodium falciparum</i>	AS01	4 dosis vía subcutánea	Inhibe la motilidad de los esporozoitos y previene la invasión de los hepatocitos	pre eritrocítica	Fase III y fase IV vigilancia farmacológica	rhesus
pfAMA1-día (8)	2005	Iniciativa europea de vacuna contra la malaria			Antígeno de membrana apical 1 (AMA1)	AS01B AS01A Hidróxido de aluminio (Al(OH) ₃) GLA-SE		Inhibir la invasión de eritrocitos	Eritrocitaria	Fase 2b	monos <i>Aotus nancymae</i>
GMZ-2 (8)	2006	Iniciativa europea de vacuna contra la malaria	África	Niños de 12 a 60 meses	Proteína rica en glutamato (GLURP) y MSP3	Hidróxido de aluminio (Al(OH) ₃)	3 dosis con intervalos de 28 días vía Intramuscular	Inhibir la invasión de eritrocitos	Eritrocitaria	Fase 2	<i>Saimiri sciureus</i>
Chad63 MVA/ME-TRAP (72,73)	2007	Universidad de Oxford	Reino Unido Kenia	Niños de 5 a 17 meses Adultos de 18 a 50 años	ME-TRAP	ChAd63 y MVA	2 dosis con intervalos de 8 semanas Vía Intramuscular	Inhibe esporozoitos	pre eritrocítica	Fase I: 2011-2013 Fase II: 2017-2018	Chimpancé
R21/Matrix-M (73)	2023	Universidad de Oxford y el Serum Institute of India	África Reino Unido	Niños de 5 a 36 meses			3 dosis con cuatro semanas de diferencia	Inhibe los esporozoitos	Pre Eritrocítica	Fase III	

Tabla 2 : Vacunas contra malaria

6. DISCUSIÓN

En la actualidad los estudios e investigaciones para el abordaje de la vacuna antimalaria se centran en la generación de varios tipos de vacunas contra *Plasmodium falciparum*, ya que es capaz de infectar los eritrocitos de cualquier edad, además de tener la capacidad de adherirse en el sistema capilar del organismo lo que ocasiona un mayor grado de hipoxia en los pacientes (26,27,28,31,33,34). Es por esto que actualmente se continúan desarrollando investigaciones para lograr que la vacuna sea sintetizada químicamente y que alcance el 95% de efectividad y que ante todo sea confiable para el uso en niños, adultos y de esta forma generar protección a largo plazo (12,13,14,15).

Aunque no se ha logrado una vacuna que alcance más del 75 % de eficacia la OMS a dado su aprobación a 2 vacunas en los 2 últimos años para lograr así la erradicación de esta enfermedad en Octubre del 2021 se aprobó la vacuna RTS,S/AS01 y en el presente año 2023 la R21 ambas fueron creadas como vacunas recombinantes, que se caracterizan por la utilización de proteínas de otros virus, bacterias y demás microorganismos para generar una rápida activación del sistema inmunológico y que posterior a su inoculación se generen anticuerpos específicos contra la proteína deseada, cabe resaltar que esta vacuna al ser recombinante su distribución y manejo en cuanto a temperatura no es tan exigente como el de otro tipo de vacunas estas son seguras, eficaces y fáciles de distribuir

En su gran mayoría el modelo animal usado para la realización de estas vacunas ha sido el mono *Aotus Spp*, gracias a que estudios demuestran gran afinidad inmunológica e inmunogénica entre esta especie y el *Homo sapien sapiens* (13,16). En los parámetros hematológicos se evidencia que ambas especies poseen tres líneas celulares (hematíes, glóbulos blancos y plaquetas) en los glóbulos rojos su principal semejanza se encuentra en la cadena Z, en cuanto a los glóbulos blancos se observa que en el CMH de tipo I y II están

expresados en todas las células nucleadas y presentadoras de antígenos, específicamente en los linfocitos TCD4 Y TCD8 (11,45,46) los que se caracterizan por la presentación de péptidos de origen intracelular además este modelo animal puede ser infectado por formas sexuales y asexuales de *P. falciparum* (28,30,31,34,40).

Por estas características específicas en el *Aotus* se puede evaluar la patofisiología del parásito y la vacuna lo que permite a los grupos de investigación poder determinar en ellos los efectos fisiológicos, bioquímicos, mecanismo de acción, toxicidad y eliminación del fármaco además de la vía de administración ,cantidad y concentración de dosis del fármaco, (15) todo esto para pasar a la siguiente fase y poder empezar a realizar estudios clínicos en población humana voluntaria y de este modo lograr la aprobación por parte de un organismo internacional como la OMS e iniciar su posterior aplicación a nivel mundial en población en riesgo de contagio por *Plasmodium Falciparum* (37,39,57).

En comparación con otros animales de su mismo género como los monos *Saimiri oerstedii*, en los cuales no es conveniente realizar estos estudios de la vacuna antimalárica en consecuencia a que esta especie solo puede ser infectada por formas asexuadas de *Plasmodium falciparum* por lo cual no permiten el desarrollo de gametocitos dentro de ellos, lo que no posibilita una evaluación completa del parásito en sus estadios sexuales y asexuales (19).

Por otro lado los monos *Rhesus* inicialmente fueron utilizados para estos estudios, pero dejaron de serlo debido a que no pueden ser infectados con *P. falciparum*, esta especie de monos es infectada con *Plasmodium knowlesi*, que también presenta un ciclo parasitario parecido al realizado por *P falciparum*, a pesar de ser infectados con esta especie diferente estudios evidencian que presentan muerte súbita después de su inoculación, dado que su mecanismo de infección y de patogenia son más rápido en comparación con lo que sucede en

humanos y en monos *Aotus*, además investigaciones demuestran que la infección por malaria en macacos *Rhesus* les provoca una afección de tipo benigno lo que indica que esta no invade otras partes del cuerpo ni invade tejido adyacente (20, 21).

Aun así los monos *Rhesus* son utilizados para evaluar antibióticos antimaláricos del grupo de los macrólidos principalmente la Azitromicina, donde se estudia la inhibición de la síntesis de proteínas en las subunidad 50s del ribosoma en monos *Rhesus*, adicional a ser probados en esta especie también fueron probados en ratones Suizos (20,21).

Los monos *Rhesus* que son infectados con *P. coatneyi* están siendo utilizados principalmente en investigaciones para evaluar la fisiopatología de malaria cerebral humana, a pesar de este uso está claro que no pueden ser utilizados por períodos largos y sin algún tipo de tratamiento dado que tienen un porcentaje de mortalidad del 30 al 35%, lo que en términos bioéticos no permitiría su utilización y además económicamente no es fiable para los laboratorios (21).

En cuanto a los ratones se evidencia que estos no son modelos animales apropiados debido a que no pueden ser infectados con *P. falciparum* y *vivax*, y que estudios con malarias que si provocan enfermedad en estos carecen de la mayoría de antígenos importantes expresados por el *Plasmodium* que produce la afección en humanos (14,15,17).

7. Conclusiones

La presente revisión documental permitió comparar el sistema inmunológico entre el mono *Aotus* y el *Homo sapien sapiens*, donde se logró establecer que básicamente este es el modelo animal idóneo para el estudio de una vacuna antimalárica que sea eficaz, eficiente y segura en quienes sea aplicada y que genere una inmunidad a largo plazo.

Con la información recopilada en esta revisión bibliográfica se logró identificar que Colombia es un país pionero en investigaciones contra una vacuna antimalárica para *Plasmodium falciparum*, gracias al trabajo realizado por Manuel Elkin Patarroyo el cual estableció las bases teóricas y prácticas para el desarrollo de otros estudios.

Las vacunas antimaláricas deben ser sintetizadas químicamente y es necesario que sean recombinantes ya que van dirigidas a una proteína en específico del parásito y además su distribución es más factible en países con climas tropicales y en vía de desarrollo porque no son exigentes en su temperatura.

Además se evidencio que existe el uso de otros modelos animales diferentes a los monos *Aotus spp*, pero que su utilidad no está enfocada en la realización de una vacuna sino a estudios de otro tipo de fármacos y tratamientos en infecciones activas por *P. falciparum* y malaria cerebral como es el caso de los monos *Rhesus*.

8 Bibliografía

1. Informe mundial de malaria 2022 Mensajes principales [Internet]. 2022. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/wmr2022-global-briefing-kit-spa.pdf?sfvrsn=5ec7ec5c_6&download=true

2. Arenas D, Sandra, et al. “Caracterización Cariologica de tres monos Aotus Griseimembra (PRIMATES: Aotidae) mantenidos en cautiverio.” Boletín Científico. Centro de Museos. Museo de Historia Natural, vol. 16, no. 2, 2023, pp. 120–132, www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-30682012000200011. Accessed 28 Apr. 2023.

3. Bravo-Yanez, V. G., Vidal-Garces, S. J., Poveda-Paredes, F. X., & Latorre-Barragán, M. F. (2022). Potencial de acción de las últimas vacunas desarrolladas contra la malaria humana. Estrategia de intervención. *Conrado*, 18(87), 352–362. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1990-86442022000400352

- 4 Spain SMC. Reaction: Malaria vaccine shows protection in clinical trial [Internet]. SMC España. [citado el 5 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://sciencemediacentre.es/en/reaction-malaria-vaccine-shows-protection-clinical-trial>

- 5 Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host & Microbe* [Internet]. 2018 Jul;24(1):43–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6054918/>

- 6 Agencia Aupec. Ciencia al Día [Internet]. aupec.univalle.edu.co. 1998 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <http://aupec.univalle.edu.co/informes/junio98/vacuna.html>

7. Herrera S, Victoria L, Fernández O, Bonelo A, Perlaza BL, Zapata C, et al. Proceso para el desarrollo de una vacuna contra la fase hepática de Plasmodium vivax. *Colombia Médica* [Internet]. 1 de marzo de 2005 [citado el 05 de mayo de 2023];36(1):5–15. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342005000100002

8. Bravo-Yanez, Vanessa Guadalupe, et al. “Potencial de Acción de Las Últimas Vacunas Desarrolladas Contra La Malaria Humana. Estrategia de Intervención.” *Conrado*, vol. 18, no. 87, 1 Aug. 2022, pp. 352–362, scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1990-86442022000400352#B4. Accessed 7 May 2023.

9. Gómez Rodríguez AM, Molina-Franky J, Salamanca-Jiménez D, Reyes Santofimio C. Avances en el desarrollo de una vacuna contra la malaria por Plasmodium falciparum: una revisión de literatura. Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá. 2020 Mar 25;7(1). <https://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/article/view/428>
10. Hill SA, Dattoo M, Stockdale L. Oxford R21/Matrix-MTM malaria vaccine receives WHO recommendation for use paving the way for global roll-out [Internet]. Ox.ac.uk. [citado el 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ox.ac.uk/news/2023-10-02-oxford-r21-matrix-m-malaria-vaccine-receives-who-recommendation-use-paving-way-global>
11. Kaslow, D. C., & Biernaux, S. (2015). RTS,S: Toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap. *Vaccine*, 33(52), 7425–7432. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.061>
12. Rodríguez Diego JG, Olivares Orozco JL, Rodríguez Diego JG, Olivares Orozco JL. Vacunas parasitarias: un recuento bibliográfico. Revista de Salud Animal [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Mayo 12];41(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2019000300009
13. CORDIS | European Commission [Internet]. Europa.eu. 2021 [cited 2023 Mayo 13]. Available from: <https://cordis.europa.eu/article/id/24369-genetic-sequencing-reveals-chimps-and-humans-so-near-and-yet-so-far/es>
14. Richards JS, Beeson JG. The future for blood-stage vaccines against malaria. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2009 [citado el 6 de noviembre de 2023];87(5):377–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19417768/>
15. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and cell biology : an introduction to pathology. 5th Edition. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2012.
16. Messaoudi I, Estep R, Robinson B, Wong SW. Nonhuman primate models of human immunology. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2011 [citado el 6 de noviembre de 2023];14(2):261–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3241>
17. Shears MJ, Seilie AM, Lee K, Hoffman SL, Murphy SC. Quantification of Plasmodium knowlesi versus Plasmodium falciparum in the rhesus liver: implications for malaria vaccine studies in rhesus models. *Malaria Journal* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2023 Jun 5];19(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457220/#CR9>
18. Michel De Jesús QFB, Sánchez A, Mario A, Flores Valdez. Modelos animales para la evaluación de vacunas contra tuberculosis [Internet]. Available from: <https://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1023/590/1/Modelos%20animal.es.pdf>

19. Cogswell FB, Collins WE, Krotoski WA, Lowrie RC. Hypnozoites of Plasmodium simiovale. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene [Internet]. 1991 Aug 1 [cited 2023 Jun 19];45(2):211–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1877716/>
20. Redalyc.org. [citado el 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1805/180550477006/html/>
21. Li MI, Mailepessov D, Vythilingam I, Lee V, Lam P, Ng LC, et al. Prevalence of simian malaria parasites in macaques of Singapore. Escalante AA, editor. PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2022 Jan 22];15(1):e0009110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7861519/>
22. Stringer C. The origin and evolution of Homo sapiens. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2016 Jun 13;371(1698):20150237. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2015.0237>
23. Researchgate.net. [citado el 12 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Thomas-Defler-2/publication/232631865_Historia_Natural_de_los_Primates_Colombianos/links/0912f508871d6485d7000000/Historia-Natural-de-los-Primates-Colombianos.pdf
24. Valdebenito C. Defining homo sapiens-sapiens: anthropological approach. Acta Bioeth [Internet]. 2007 [citado el 5 de noviembre de 2023];13(1). Disponible en: <https://actabioethica.uchile.cl/index.php/AB/article/view/16573>
25. Aotus: The Owl Monkey [Internet]. Elsevier.com. [citado el 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/aotus-the-owl-monkey/baer/978-0-12-072405-5>
26. Madrigal L, Rolando González. Introducción a la Antropología Biológica [Internet]. <https://digitalcommons.usf.edu>. 2016 [citado el 10 de abril de 2023]. Disponible en:

https://digitalcommons.usf.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1000&context=islac_alab_antropologia

27. María E, Ospina. Visión holística del sistema inmune humano Tomo I [Internet]. 2016 [citado el 12 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/57189/Anexo1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

28. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulación de la inmunidad adaptativa por el sistema inmunitario innato. *Ciencia* [Internet]. 14 de enero de 2010; 327 (5963): 291–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645875/>

29. Bjornson-Hooper ZB, Fragiadakis GK, Spitzer MH, Chen H, Madhireddy D, Hu K, et al. A comprehensive atlas of immunological differences between humans, mice, and non-human primates. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [citado el 7 de noviembre de 2023];13:867015. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.867015/full>

30. García LS. Malaria. *Clínicas en Medicina de Laboratorio* [Internet]. marzo de 2010 [citado el 14 de abril de 2013];30(1):93–129. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513543/>

31. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y, Chareonviriyaphap T, Coetzee M, et al. Un mapa global de los vectores dominantes de la malaria. *Vectores parásitos* [Internet]. 2012 [citado el 11 de septiembre de 2023];5(1):1–11. Disponible en: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-69/tables/1>

32. Zuleta-Ruiz BR, Gómez-Vargas W, Ortiz-Reyes A, Ruiz-López F. Identificación de *Anopheles* spp. (Diptera:Culicidae) presentes en áreas endémicas de transmisión de malaria en Turbo, Antioquia y su infección con *Plasmodium* spp.. *Actualidades Biológicas* [Internet]. 2021 Dec 9 [cited 2023 Sep 28];44(116):1–14. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0304-35842022000100005#B63

33. González López L, Hernández Hernández F de la C. Malaria: vectores. Revista de la Academia Mexicana de Ciencias [Internet]. 2017 Mar [cited 2023 Jun 22]; Available from: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_1/PDF/Malaria_vectores.pdf
34. Gobernador.co. [citado el 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/orientaciones-para-la-vigilancia-de-vectores-de-la-malaria-en-colombia-2021.pdf>. [orientaciones-para-la-vigilancia-de-vectores-de-la-malaria-en-colombia-2021.pdf \(ins.gov.co\)](https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/orientaciones-para-la-vigilancia-de-vectores-de-la-malaria-en-colombia-2021.pdf)
35. Arévalo-Herrera M, Miller LH, Zamora F, Herrera S, Rocha L, Mendez F, et al. Plasmodium vivax: Transmission-blocking immunity in a malaria-endemic area of Colombia. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2005 [citado el 7 de noviembre de 2023];73(5_suppl):38–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291765/>
36. Martínez CFS. Caracterización del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en primates del género Aotus [Internet]. Educa.co. [citado el 9 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/442e10d3-2276-47b4-8a0a-4398f43be538/content>
37. Ahmadpour E, Foroutan-Rad M, Majidiani H, Moghaddam SM, Hatam-Nahavandi K, Hosseini SA, et al. Malaria transmitida por transfusiones: una revisión sistemática y un metanálisis. Foro abierto Infect Dis [Internet]. 2019 [citado el 11 de septiembre de 2023];6(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz283>
38. Infecciones de transmisión vertical de la madre al niño: tamizaje e intervenciones sistemáticas: pancarta. 2012 [citado el 7 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49338>
39. del Castillo H, Vernot JP. Estructura primaria de la cadena z en el mono del nuevo

mundo *Aotus Nancymaae*. *Caldasia* [Internet]. 2008 [citado el 7 de noviembre de 2023];30(2):325–36. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0366-52322008000200006

40. Durlach R, Rodríguez VE, Ezcurra C, Freuler C. Paludismo por *Plasmodium falciparum* adquirido en África subsahariana. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 1 de febrero de 2009 [citado el 19 de abril de 2023];69(1):163–6. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000100006

41. Prieto L, Cortés M, Cabrillo E, González-González A. Malaria y embarazo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2005 enero; 48 (1):

23–34.<https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-malaria-embarazo-13070908>

42. Castañeda Guillot CD, Martínez Martínez R, Castro Sánchez F de J. La vacunación y sus retos. *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*. 1 de octubre de 2021; 9 (.)

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-78902021000800119&script=sci_abstract

43. Saravanan C, Flandre T, Hodo CL, Lewis AD, Mecklenburg L, Romeike A, et al. Condiciones y patologías relevantes para la investigación en primates no humanos. *Revista ILAR*. 31 de diciembre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2023];61(2-3):139–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129672/>

44. Carolina Ferro Méndez, Jessica María Pedraza Calderón, Equipo Funcional ETV, Grupo de Enfermedades Transmisibles Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Informe de evento malaria, Colombia , 2020 [Internet]. Mayo de 2019 [citado el 17 de mayo de 2023]. Disponible en:

https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MALARIA_2020.pdf

45. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. Paludismo - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. www.paho.org. 2021 [citado el 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/malaria>
46. Patarroyo ME, Bermudez A, Alba MP, Patarroyo MA, Suarez C, Aza-Conde J, et al. Stereo electronic principles for selecting fully-protective, chemically-synthesised malaria vaccines. Front Immunol [Internet]. 2022;13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.926680>
47. Molina-Franky J, Cuy-Chaparro L, Camargo A, Reyes C, Gómez M, Salamanca DR, et al. Desarrollo de vacunas en estadio preeritrocitario de Plasmodium falciparum. Revista de malaria. 3 de febrero de 2020; 19 (1)
48. Pereira Á, Pérez M. Epidemiología y tratamiento del paludismo. Offfarm [Internet]. 1 de junio de 2002 [citado el 20 de abril de 2023];21(6):110–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offfarm-4-articulo-epidemiologia-tratamiento-del-paludismo-13033516>
49. Ene 21. ¿Cómo se desarrollan las vacunas? [Internet]. Paho.org. [citado el 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/como-se-desarrollan-vacunas>
50. Las fases de los ensayos clínicos de vacunas y medicamentos [Internet]. Uchile.cl. [citado el 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://uchile.cl/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/documentos/las-fases-de-los-ensayos-clinicos-de-vacunas-y-medicamentos>
51. Enfermedades tropicales de Brown M. Manson. Las enfermedades infecciosas de Lancet. 2009 julio; 9 (7): 407–8.
52. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. Adyuvantes inmunológicos. Determinantes en el equilibrio eficacia-toxicidad de las vacunas contemporáneas. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2014 [citado el 28 de septiembre de 2023];32(2):106–14. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-adyuvantes-inmunologicos-determinantes-el-balance-S0213005X1200434X>

53. Vigilancia P, Análisis Y, Riesgo En D, Pública S, Ferro Méndez C. Malaria Colombia 2019 [Internet]. Gov.co. [citado el 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MALARIA_2019.pdf

54. Stowers AW, Miller LH. ¿Están los ensayos en monos del Nuevo Mundo en el camino crítico para el desarrollo de vacunas contra la malaria en etapa sanguínea? Tendencias en Parasitología. 2001 septiembre; 17 (9): 415–9.

55. Sharma A, Jenkins B, Akue A, Lambert LE, Orr-González S, Thomas ML III, et al. *Plasmodium falciparum* en *Aotus nancymaae* : un nuevo modelo para la malaria placentaria. J Infect Dis [Internet]. 2022 [consultado el 28 de septiembre del 2023];226(3):521–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35290467/>

56. Oscar P, Lazo-Páez G, Abdelnour A. Vacunación: esquemas y recomendaciones generales (Immunization: schedule and general recommendations) [Internet]. www.scielo.sa.cr. 2006 [cited 2023 Jul 28]. Available from: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/apc/v20n2/a02v20n2.pdf>

57. Organización Panamericana de la Salud. Fases de desarrollo de una vacuna [Internet]. [citado el 2 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/64674/download?token=0httZ2Ax>

58. Kocourkova A, Honegr J, Kuca K, Danova J. Vaccine Ingredients: Components that Influence Vaccine Efficacy. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2017 Feb 2;17(5):451–66.

59. Centers for Disease Control and Prevention. Ingredientes en las vacunas para niños | CDC [Internet]. www.cdc.gov. 2022 [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/additives-sp.htm>

60. CDC. Vaccine Testing and Approval Process [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>
61. Bibliográfica R, Leopoldo V. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos [Internet]. Org.mx. [citado el 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>.
62. Ministerio de Salud y Protección Social Min. ¿Cómo se desarrolla una vacuna? [Internet]. www.minsalud.gov.co. 2020 [citado el 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Como-se-desarrolla-una-vacuna.aspx>
63. Proceso para el desarrollo contra la fase hepática de Plasmodium vivax- Bonero-Perlaza [citado el 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-953420050001000
64. La malaria y la controversia sobre su vacuna [Internet]. Elsevier.es. [citado el 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-12004184>
65. Gómez-Marín JE. Contenido. Infección [Internet]. 2021 [consultado el 28 de septiembre del 2023];26(1):1–2. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922022000100001
66. Mahmoudi S, Keshavarz H. Desarrollo de una vacuna contra la malaria: la necesidad de enfoques novedosos: un artículo de revisión. Revista iraní de parasitología. 2018;13(1):1.
67. Adams EJ, Parham P. Evolución específica de la especie de los genes *del MHC* de clase I en los primates superiores: evolución del *MHC* de clase I específica de la especie. Immunol Rev [Internet]. 2001 [consultado el 28 de septiembre del 2023]; 183(1):41–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11782246/>

68. Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, Duffy PE. La marcha hacia las vacunas contra la malaria. *Vacuna* [Internet]. 2015;33:D13–23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15010701>
69. Corradin G, Engers H, editores. Desarrollo de una vacuna contra la malaria: más de 40 años de pruebas y tribulaciones. Unitec House, 2 Albert Place, Londres N3 1QB, Reino Unido: Future Medicine Ltd; 2014.
70. Pico De Coaña Y. Quantifying Aotus monkey cytokines by real-time quantitative RT-PCR. *Cytokine* [Internet]. 2004 [citado el 7 de noviembre de 2023];27(4–5):129–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271379/>
71. Murphy SC, Deye GA, Sim BKL, Galbiati S, Kennedy JK, Cohen KW, et al. PfSPZ-CVac efficacy against malaria increases from 0% to 75% when administered in the absence of erythrocyte stage parasitemia: A randomized, placebo-controlled trial with controlled human malaria infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2021;17(5):e1009594. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009594>
72. Tiono AB, Nébié I, Anagnostou N, Coulibaly AS, Bowyer G, Lam E, et al. First field efficacy trial of the ChAd63 MVA ME-TRAP vectored malaria vaccine candidate in 5-17 months old infants and children. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado el 7 de noviembre de 2023];13(12):e0208328. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208328>
73. Dattoo MM, Dicko A, Tinto H, Ouédraogo J-B, Hamaluba M, Olotu A, et al. A phase III randomised controlled trial evaluating the malaria vaccine candidate R21/matrix-MTM in African children [Internet]. 2023 [citado el 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=4584076>

