



Artículo Valorado Críticamente

Prometedores resultados en la investigación sobre una vacuna contra la malaria: eficaz y segura no sólo en niños, sino también en lactantes

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: jgonzalez@torreviejasalud.com
Leo Perdikidis Olivieri. EAP Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Área III. Madrid (España). Correo electrónico: lperdikidis@gmail.com

Términos clave en inglés: malaria: therapy; malaria: prevention and control

Términos clave en español: malaria: tratamiento; malaria: prevención y control

Fecha de recepción: 31 de enero de 2008
Fecha de aceptación: 20 de febrero de 2008

Fecha de publicación: 1 de marzo de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 7 doi: [vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.7.htm](https://doi.org/10.1016/S1136-2075(08)70001-7)

Cómo citar este artículo

González de Dios J, Perdikidis L. Prometedores resultados en la investigación sobre vacuna de la malaria: eficaz y segura no sólo en niños, sino también en lactantes. Evid Pediatr. 2008;4: 7

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.7.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Prometedores resultados en la investigación sobre una vacuna contra la malaria: eficaz y segura no sólo en niños, sino también en lactantes

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: jgonzalez@torreviejasalud.com

Leo Perdikidis Olivieri. EAP Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Área III. Madrid (España).

Correo electrónico: lperdikidis@gmail.com

Referencia bibliográfica: Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J, et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet*. 2007;370:1543-51

Resumen estructurado:

Objetivo: estudiar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia inicial de una vacuna frente a la malaria en lactantes africanos.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado y doble ciego en fase I/IIb.

Emplazamiento: área rural de Mozambique.

Población de estudio: doscientos catorce lactantes, entre seis y 12 semanas de vida, reclutados durante un año, con la condición de presentar una gestación normal, ausencia de enfermedades y después de obtener el consentimiento materno. Criterios de exclusión: hijos de madres con infección por el virus de la hepatitis B o VIH, que no recibieron vacuna de la polio o de BCG al menos una semana antes de la vacuna de estudio o los que recibían otras vacunas en fase de estudio. El tamaño muestral se calculó en base a la seguridad de la vacuna. El estudio se realizó entre agosto de 2005 a septiembre de 2006.

Intervención: los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos: un grupo para recibir la vacuna de la malaria (GM: 0,5 ml IM de vacuna RTS,S/AS02D; n = 107 pacientes) y otro la vacuna de hepatitis B (GH: 0,5 ml IM de vacuna Engerix-B; n = 107 pacientes). Se aplicaron tres dosis de estas vacunas a la edad de 10, 14 y 18 semanas (dos semanas después de la vacunación rutinaria de DTP/Hib/polio a las 8, 12 y 16 semanas, respectivamente) por un equipo no ciego, pero que no intervenía en ninguna otra fase del estudio.

Medición del resultado: la variable principal fue la seguridad de la vacuna RTS,S/AS02D en los primeros seis meses del estudio, según un exhaustivo seguimiento clínico-analítico llevado a cabo por un equipo entrenado (y que incluía la visita domiciliaria diaria en los seis días posteriores a la vacunación). Las variables secundarias incluyeron la inmunogenicidad (basal y 1 y 3,5 meses después de la tercera dosis vacunal) y la estimación de la eficacia (detección activa y pasiva de la infección por malaria). Análisis de los resultados por intención de tratar: de los 107 pacientes en cada grupo recibieron las tres dosis vacunales 94 niños en cada grupo, de los que finalizaron el seguimiento 87 en el GM y 89 en el GH.

Resultados principales: no se detectaron diferencias significativas entre los grupos respecto a los efectos adversos (por orden de frecuencia: dolor, irritabilidad,

somnolencia, pérdida de apetito, fiebre, hinchazón). Éstos fueron similares a los que se detectan tras la administración de la vacuna DTPw/Hib. Se detectaron efectos adversos graves en el 15,9% de los casos (IC 95% 9,5-24,2) en cada grupo y dos muertes en cada grupo, ninguno relacionado con la vacunación. Tampoco se constataron diferencias en los controles analíticos.

Un 99% de los niños en el GM presentaban anticuerpos anti-circumsporozoitos detectables un mes después de la tercera dosis de la vacuna RTS,S/AS02D. Durante el período de seguimiento se detectaron 66 nuevos casos de malaria: veintidós en el GM y 46 en el GH. La estimación de la eficacia cruda fue del 62,2% (IC 95% 37,1%-77,3%, p= 0,0002) durante los tres meses de seguimiento posteriores al finalizar la vacunación. Ajustada por la distancia al centro de salud y la comunidad de residencia, la eficacia de la vacuna fue de 65,9 % (42,6%-78,8%, p< 0,0001).

Conclusión: la vacuna de la malaria RTS,S/AS02D es segura, bien tolerada e inmunogénica en lactantes.

Conflicto de intereses: varios miembros (siete de 22) trabajan para GSK, cinco de ellos tienen acciones de la compañía, Dos de ellos son los inventores de las vacunas de malaria patentadas, aunque ninguno es el dueño de la patente. Los demás no declaran ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiación: Malaria Vaccine Initiative, subvencionado por Bill&Melinda Gates Foundation.

Comentario crítico:

Justificación: la malaria causa en el mundo entre 1-3 millones de muertes anualmente (constituyendo con el SIDA y la tuberculosis un triángulo de co-infección de enorme impacto sanitario), la mayoría en niños menores de cinco años¹. A pesar de los esfuerzos para reducir la transmisión y mejorar el tratamiento, se han constatado pocos cambios en la tasa de mortalidad. De ahí la importancia en la investigación sobre la vacuna: en el año 2004, los ECA establecen que la vacuna RTS,S/ AS02A disminuye la infección por *P. falciparum* y la enfermedad por malaria en niños africanos de 1 a 4 años² y que esta protección se prolonga al menos 18 meses³. Pero la estrategia de control que se reconoce más eficaz en la malaria consistirá en disponer de vacunas aplicables a los lactantes e incorporarlas al programa de vacunación, objetivo del presente ECA en fase I/IIb.

Validez o rigor científico: el ECA es de alta calidad en relación a los criterios de Jadad (5 puntos). La pregunta del ECA está bien definida en términos de población, intervención y variables de resultado. Existe una adecuada aleatorización (con secuencia de aleatorización oculta), cegamiento (doble ciego para pacientes e investigadores; sólo el equipo que aplicaba la vacuna no era ciego al procedimiento, si bien no intervino en ninguna otra fase del estudio) y flujo de los pacientes (con análisis por intención de tratar).

Interés o pertinencia clínica: aunque este ECA se diseñó para estudiar la seguridad, también ha sido posible estimar la eficacia (dada la elevada tasa de transmisión de la malaria en el área de estudio), aunque con la prudencia oportuna: el número necesario de pacientes a tratar para evitar una infección por *P. falciparum* es de 4,5 (IC 95% 2,9-9,7) en el análisis por intención de tratar y de 3,8 (IC 95% 2,5-8,0) en el análisis por protocolo*. Aunque la eficacia de esta vacuna RTS,S/AS02D en lactantes a los tres meses de finalizar la vacunación (65,9%; IC 95%: 42,6-79,8%) parece superior a la obtenida por la vacuna RTS,S/AS02A en niños de 1 a 4 años (45%; IC 95%: 31,4-55,9) en el ECA inicial², este dato debe interpretarse con precaución, pues el tiempo de seguimiento ha sido diferente y los intervalos de confianza se solapan.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la fase I (o fase de tolerabilidad) y fase II (o fase de inmunogenicidad y eficacia inicial) de este ECA ha permitido obtener datos sobre dosis, seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna RTS,S/AS02D en un grupo limitado de lactantes. Debe tenerse en cuenta de que son estudios terapéuticos exploratorios en espera de la fase III (o fase de eficacia) y IV (o fase de farmacovigilancia postcomercialización). Si se confirman estos resultados se iniciará el camino para obtener una vacuna de la malaria aplicable precozmente dentro de los calendarios vacunales en las zonas afectadas por esta enfermedad. La vacunación frente la malaria debe integrarse, como los autores también comentan, en una estrategia compleja que incluya la reducción del número de vectores o la posibilidad de infección por los mismos.

* Calculado a partir de los datos del estudio

Bibliografía:

- 1.- Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, Targett GA. Malaria. *Lancet*. 2005;365: 1487-98.
- 2.- Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J, et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1411-20.
- 3.- Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Aide P, et al. Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:2012-8.