



Artículo Valorado Críticamente

Una vacuna eficaz frente a la malaria podría ser incluida en los calendarios vacunales infantiles, sin interferir con la respuesta inmunológica frente al resto de antígenos

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Julio Ramos Lizana. Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. (España).

Correo electrónico: Jramoslizana@telefonica.net

Términos clave en inglés: malaria; vaccines; infant; immunization programs

Términos clave en español: malaria; vacunas; lactante; programas de inmunización

Fecha de recepción: 28 de enero de 2009

Fecha de aceptación: 30 de enero de 2009

Fecha de publicación en Internet: 31 de enero de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 7 doi: vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.7.htm

Cómo citar este artículo

Orejón de Luna G, Ramos Lizana J. Una vacuna eficaz frente a la malaria podría ser incluida en los calendarios vacunales infantiles, sin interferir con la respuesta inmunológica al resto de antígenos. Evid Pediatr 2009; 5: 7.

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

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_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

Una vacuna eficaz frente a la malaria podría ser incluida en los calendarios vacunales infantiles, sin interferir con la respuesta inmunológica frente al resto de antígenos

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Julio Ramos Lizana. Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. (España).

Correo electrónico: Jramoslizana@telefonica.net

Referencia bibliográfica: Abdulla S, Oberholzer R, Juma O, Kubhoja S, Machera F, Membi C et al. Safety and immunogenicity of RTS, S/AS02D malaria vaccine in infants. *N Engl J Med.* 2008; 359:2533-44.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna RTS,S/AS02D frente a la malaria en niños, parece segura, no interfiere con la respuesta inmunológica frente a otras vacunas coadministradas y reduce la incidencia de infección por malaria.

Comentario de los revisores: implicaciones para la práctica: la vacuna RTS,S/AS02D parece una buena candidata a ser la primera vacuna eficaz frente a la malaria en niños; implicaciones para la investigación: son necesarios estudios en fase 3, para confirmar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de dicha vacuna y así poder incluirla en los Programas de Inmunización infantil, fundamentalmente de zonas endémicas y en población de riesgo.

Palabras clave: malaria; vacunas; lactante; programas de inmunización

An effective vaccine against malaria could be included in the childhood immunization schedule, without interfering with the immune response to other antigens

ABSTRACT

Authors' conclusions: the RTS,S/AS02D malaria vaccine seems to be safe in infants, it doesn't interfere with immunological response to other co administered vaccines and diminishes the incidence of malaria infection.

Reviewers' commentary: implications for the practice: the RTS,S/AS02D vaccine seems to be the first effective vaccine against malaria infection in children. Implication for the investigation: phase 3 studies are needed to confirm the effectiveness, safety profile and immunogenicity of the vaccine in order to include it in immunization schedules, especially in endemic areas and in populations at risk.

Keywords: malaria; vaccines; infant; immunization programs

Resumen estructurado:

Objetivo: valorar la posibilidad de coadministrar la vacuna RTS,S/AS02D frente a la malaria, junto a otras vacunas, como parte de un programa de inmunización en niños.

Diseño: ensayo clínico, controlado, doble ciego (fase 2B), desarrollado entre julio de 2006 y febrero de 2008.

Emplazamiento: comunitario. Realizado en un Centro de investigación, del Instituto de Salud de Bagamoyo en Tanzania.

Población de estudio: se seleccionaron 378 niños, de los que 340 se incluyeron en el estudio: 170 en el grupo de intervención y 170 en el grupo control. La media de edad fue de 7,8 semanas de vida. Completaron el seguimiento de 9 meses 153 niños en ambos grupos (10% de pérdidas).

Intervención: los participantes en el estudio recibieron de forma aleatoria tres dosis de la vacuna RTS,S/AS02D o de una vacuna frente a hepatitis B, por vía intramuscular en el muslo izquierdo, a las ocho, 12 y 16 semanas de vida. Con los mismos intervalos, a todos los participantes se les administró la vacuna frente a la difteria, tétanos, tos ferina acelular y *Haemophilus influenzae* serotipo b (DTPa/Hib) por vía intramuscular en el muslo derecho

y la vacuna de la poliomielitis oral al nacimiento y de forma secuencial con las dosis de DTPa/Hib. Se realizó un seguimiento clínico, con observación durante la primera hora tras la administración de cada dosis, visitas diarias durante los seis días siguientes y después cada 30 días. La intensidad de los síntomas se valoró de menor a mayor, mediante una escala de 0 a 3 puntos. Los síntomas grado 3 se definieron como llanto al mover el miembro o dolor espontáneo, enrojecimiento en la zona de inyección o induración mayor de 20 mm de diámetro, temperatura axilar $\geq 39^{\circ}\text{C}$ u otros síntomas que impedían la actividad normal del niño. Además, al seleccionar los pacientes, a la semana de la primera dosis y al mes de la tercera, se obtuvieron muestras sanguíneas para valorar hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitos, así como creatinina y enzimas hepáticas.

Medición del resultado: la medida principal para valorar la seguridad de la vacuna fue la aparición de eventos adversos graves (EAG) durante los primeros 9 meses del estudio, en todos los niños de los que se disponía información (análisis por intención de tratar). La medida principal para valorar la inmunogenicidad fue una buena respuesta de anticuerpos frente a todos los antígenos vacunales del programa de inmunización, comparando la coadministración de la vacuna de la malaria con la

coadministración de la vacuna de la hepatitis B realizada en la población que pudo ser analizada (análisis por protocolo). Un descenso superior al 10% del nivel de anticuerpos protectores frente a difteria, tetanos, Hib y hepatitis B o un descenso mayor de 1,5 veces en los títulos de anticuerpos frente a tos ferina fue considerado una mala respuesta. Las medidas secundarias fueron análisis adicionales de seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad, con detección de anticuerpos frente a *Plasmodium falciparum* circunsporozoite y la eficacia vacunal frente a la infección por malaria.

Resultados principales: al menos un EAG se notificó en 31 niños del grupo de intervención (18,2%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 12,7 a 24,9) y en 42 del grupo control (24,7%; IC 95%: 18,4 a 31,9). Los principales fueron neumonía, anemia y gastroenteritis. Ninguno de los EAG se consideró relacionado con la vacuna. La fiebre fue más frecuente después de la administración de la vacuna frente a la malaria con DTPa/Hib y la incidencia de exantema también fue superior en los que recibieron la vacuna en estudio. La respuesta humoral a todos los antígenos incluidos en el programa de inmunización fue adecuada en el grupo de intervención, siendo las tasas de seroprotección y de seropositividad superiores al 94% para todos ellos. La eficacia vacunal contra la infección por malaria, a los 6 meses de la tercera dosis fue de 60,6% (IC 95%: 10,4 a 82,6; $p = 0,03$) que, tras ajustar por la zona de residencia y por la distancia al centro sanitario más próximo aumentó al 65,2% (IC 95%: 20,7 a 84,7; $p = 0,01$)

Conclusión: la vacuna RTS,S/AS02D, parece segura, no interfiere con la respuesta inmunológica al administrarse con otros antígenos vacunales y reduce la incidencia de infección por malaria.

Conflicto de intereses: algunos de los autores estaban empleados por el Malaria Vaccine Initiative. Otros estaban empleados o tenían intereses en Glaxo-SmithKline Biologicals.

Fuente de financiación: Apropiate Technology in Healths Malaria Vaccine Initiative y Glaxo-SmithKline Biologicals

Comentario crítico:

Justificación: la malaria continúa siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial, que afecta tanto a la población de las zonas endémicas como a aquellos visitantes que, por diferentes motivos, viajan a las mismas. El desarrollo de medidas de control y principalmente de vacunas eficaces, ha sido un objetivo fundamental en los últimos años. La investigación de la vacuna frente a la malaria que contiene el antígeno RTS,S junto con los coadyuvantes AS1 o AS2 y que ataca el estadio preeritrocítico del *Plasmodium falciparum*, es la más avanzada en el momento actual, tanto en adultos¹ como en niños²⁻⁵. Determinar como se comporta dicha vacuna, al coadministrarla con el resto de antígenos vacunales de los programas de inmunización, es de vital

importancia para valorar su inclusión en los mismos.

Validez o rigor científico: parece un estudio correctamente aleatorizado, aunque no se comenta nada sobre el método utilizado. El ensayo se define como doble ciego, pero no se menciona el método de enmascaramiento llevado a cabo. Tampoco se especifican los criterios de inclusión ni exclusión que se tuvieron en cuenta para seleccionar la población de estudio, aunque por las características definidas de los pacientes, los grupos de estudio fueron similares desde el principio. Por lo demás, se trata de un ensayo clínico de buena calidad, con un tamaño muestral suficiente para dar respuesta a la hipótesis planteada. El número de pérdidas, que no fue muy elevado, fue igual en ambos grupos. El hecho de realizar análisis por intención de tratar para valorar la seguridad y análisis por protocolo para valorar la inmunogenicidad, da más valor a los resultados.

Interés o pertinencia clínica: otros estudios²⁻⁵ han mostrado resultados similares en cuanto a la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna. De especial interés es el estudio de Aponte⁴ realizado en Mozambique, con una metodología similar al valorado, aunque con un seguimiento más corto y con unas conclusiones similares. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vacuna confiere protección sólo frente a *Plasmodium falciparum* y que a la hora de reproducir los resultados, aunque en el ensayo se ajustan los resultados de eficacia vacunal por la zona de residencia y distancia al centro sanitario más próximo, no se menciona nada sobre las otras medidas de control de la malaria aplicadas en la población estudiada y que podrían ayudar a disminuir tanto los episodios nuevos de enfermedad como la tasa de detección de infección. Finalmente, sorprende el elevado porcentaje de EAG encontrado, especialmente neumonías, lo que indica la alta morbilidad de la muestra de estudio.

Aplicabilidad en la práctica clínica: a la vista de los resultados de seguridad e inmunogenicidad, la vacuna RTS,S/AS02D, parece una buena candidata a ser la primera vacuna eficaz frente a la malaria en niños. Sin embargo, puesto que los ensayos clínicos realizados hasta el momento son en fase 2, la principal recomendación que se puede hacer es que son necesarios estudios en fase 3, para poder confirmar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en estudio y así poder incluirla en los programas de inmunización infantil, fundamentalmente de zonas endémicas y/o de población de riesgo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Bibliografía:

1.- Kester KE, Cummings JF, Ockenhouse CF, Nielsen R, Hall BT, Gordon DM, et al. Phase 2a trial of 0, 1, and 3 month and 0, 7, and 28 day immunization schedules of malaria vaccine RTS,S/AS02 in malaria-naïve adults at the Walter Reed Army Institute of Research. *Vaccine*. 2008;26:2191-202.

- 2.- Bejon P, Lusingu J, Olotu A, Leach A, Lievens M, Vekemans J et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Méd.* 2008; 359:2521-32.
- 3.- Sacarlal J, Aponte JJ, Aide P, Mandomando I, Bassat Q, Guinovart C et al. Safety of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambique children during a Phase IIB trial. *Vaccine.* 2008; 26:174-84.
- 4.- 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.
- 5.- 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.