

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Nueva estrategia contra el paludismo. Quimioprofilaxis estacional junto con la vacunación antimalárica

Aizpurua Galdeano P<sup>1</sup>, Flores Villar S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. CS Ondarreta. San Sebastián (Guipúzcoa). España.

<sup>2</sup>Pediatra. Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Mutua Terrassa. Barcelona. España.

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, [19353pag@gmail.com](mailto:19353pag@gmail.com)

---

**Palabras clave en español:** lactante, malaria, preescolar, prevención, quimioprofilaxis, vacuna RTS contra la malaria.

**Palabras clave en inglés:** chemoprophylaxis, child preschool, infant, malaria, prevention, RTS malaria vaccine.

**Fecha de recepción:** 14 de marzo de 2022 • **Fecha de aceptación:** 22 de marzo de 2022  
**Fecha de publicación del artículo:** 31 de marzo de 2022

---

Evid Pediatr. 2022;18:9.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aizpurua Galdeano P. Flores Villar S. Nueva estrategia contra el paludismo. Quimioprofilaxis estacional junto con la vacunación antimalárica. Evid Pediatr. 2022;18:9.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:9>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

# Nueva estrategia contra el paludismo. Quimioprofilaxis estacional junto con la vacunación antimalárica

Aizpurua Galdeano P<sup>1</sup>, Flores Villar S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. CS Ondarreta. San Sebastián (Guipúzcoa). España.

<sup>2</sup>Pediatra. Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Mutua Terrassa. Barcelona. España.

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

**Artículo original:** Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga RS, Diarra M, et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2021;385:1005-17.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el uso de quimioprofilaxis antimalárica junto con la vacuna antimalárica reduce claramente la incidencia del paludismo no complicado, el paludismo grave y la muerte por paludismo, y superan en eficacia a cualquier otra opción de intervención preventiva contra la malaria.

**Comentario de los revisores:** en este estudio, la vacuna RTS, S/AS01 ha protegido de la infección no complicada de malaria de forma no inferior a la quimioprofilaxis y la administración conjunta de ambos tratamientos ha producido una disminución mayor de la incidencia de la enfermedad que cada uno por separado. Actualmente, y a la espera de la aparición de nuevas vacunas y tratamientos más efectivos, parece adecuada la estrategia de asociar los diferentes tratamientos de los que se disponen para disminuir la carga de la malaria en los países de transmisión moderada o alta.

**Palabras clave en español:** lactante, malaria, preescolar, prevención, quimioprofilaxis, vacuna RTS contra la malaria.

## A new strategy against Malaria. Seasonal chemoprophylaxis combined with malaria vaccination

### Abstract

**Authors' conclusions:** The use of malaria chemoprophylaxis in conjunction with the malaria vaccine clearly reduces the incidence of uncomplicated malaria, severe malaria, and death from malaria, and outperforms any other preventive intervention option against malaria.

**Reviewers' commentary:** In this study, the RTS, S / AS01 vaccine has protected against uncomplicated malaria infection in a way that is not inferior to chemoprophylaxis, and the joint administration of both treatments has produced a greater decrease in the incidence of the disease than each one separately. Currently, and pending the appearance of new vaccines and more effective treatments, the strategy of associating the different treatments available to reduce the burden of malaria in countries with moderate or high transmission seems appropriate.

**Palabras clave en inglés:** chemoprophylaxis, child preschool, infant, malaria, prevention, RTS malaria vaccine.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** comparar la eficacia de tres estrategias de prevención contra la malaria infantil.

**Diseño:** ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego (ECA). Se realizó un análisis de no inferioridad para la comparación entre vacuna y profilaxis antimaláricas. Para la comparación entre la combinación de ambos tratamientos frente a cada uno por separado se realizó un análisis de superioridad.

**Emplazamiento:** en los distritos de Bougouni (Mali) y en Houndé (Burkina Faso)<sup>1</sup>.

**Población de estudio:** 6861 niños de 5 a 17 meses de edad a fecha de 1 de abril de 2017 con seguimiento durante tres años, llegando al final del estudio 5190 niños en total (2510 en Burkina Faso y 2680 en Mali).

**Intervención:** los 6861 niños participantes se repartieron en tres grupos diferentes de manera aleatorizada, y a todos se les daba medicamento oral y se les inoculaba vacuna, y solo

el farmacéutico del ECA sabía qué se le administraba a cada grupo (doble ciego). A 2287 niños se les dio quimioprofilaxis real y se les inoculó una vacuna placebo, a 2288 niños se les administró la vacuna real contra la malaria y quimioprofilaxis placebo y a 2286 niños se les aplicó la vacuna y la quimioprofilaxis antimalárica reales. De cada uno de los grupos: 322, 300 y 319 niños respectivamente no recibieron ni vacuna real ni placebo, y no entraron en el análisis por intención de tratar, porque se negaron los padres a participar finalmente, con lo cual al final los grupos quedaron en: 1965, 1988 y 1967 niños, respectivamente. A todos ellos, de forma anual durante tres años seguidos se les repetía la intervención, llegando al final del ensayo los grupos con: 1716 niños (87,3% del número inicial), 1734 niños (87,2%) y 1740 niños (88,5%), habiendo pérdidas a lo largo de los tres años por diferentes razones: defunciones, migraciones o abandonos del estudio.

**Medición del resultado:** el objetivo principal del ensayo consistía en determinar, de forma anual y en cada grupo terapéutico, cuántos presentaron una malaria no complicada (que no requirieron hospitalización). Como objetivo secundario se midieron los ingresos y muertes por malaria y parasitemia o anemia hasta el final de cada estación, y los efectos secundarios que presentaron cada uno de los grupos terapéuticos del ensayo (fiebre, convulsiones u otros).

El cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]) se estimó mediante modelos de regresión de Cox ajustados a un error estándar teniendo en cuenta la agrupación potencial de episodios de recurrencia en la malaria. La eficacia protectora se calculó para cada uno de los grupos mediante el uso de la prueba de Wald realizando una comparación múltiple<sup>2</sup> con intervalos de confianza (IC) del 90, 95 y 99% respectivamente, entre los que recibieron solo vacuna con los que recibieron solo quimioprofilaxis. Se consideró 1,20 como el margen del HR para el análisis de no inferioridad. La eficacia protectora se estimó a partir de la fórmula  $(1 - HR) \times 100$ , que equivale al complementario de la razón de tasas de incidencia.

**Resultados principales:** hubo 305 casos de paludismo clínico no complicado por cada 1000 niños y año en el grupo de quimioprofilaxis sola, 278 casos por cada 1000 niños y año en el grupo de vacuna sola, y 113 casos por 1000 niños y año en el grupo de quimioprofilaxis y vacuna. El HR para la eficacia protectora de vacuna antimalárica comparado con quimioprofilaxis fue de 0,92 (IC 95: 0,84 a 1,01).

La combinación vacuna y quimioprofilaxis fue superior a la quimioprofilaxis sola, con una protección del 62,8% (IC 95: 58,4 a 66,8%) contra malaria leve, 70,5% (IC 95: 41,9 a 85%) contra la malaria grave con ingreso hospitalario (criterios según la definición de la Organización Mundial de la Salud), y 72,9% (IC 95: 2,9 a 92,4%) contra la muerte por malaria.

Por último, las eficacias protectoras de la combinación (vacuna y quimioprofilaxis) en comparación con la vacuna sola fueron del 59,6% (IC 95: 54,7 a 64%) para la malaria leve, del

70,6% (IC 95: 42,3 a 85%) para la malaria grave y del 75,3% (IC 95: 12,5 a 93%) para evitar muertes por malaria.

**Conclusión:** el ECA realizado en población con malaria endémica (Mali y Burkina Faso) demostró que la administración de la vacuna antimalárica no tenía una eficacia protectora inferior a la quimioprofilaxis para prevenir el paludismo no complicado. En cambio, la combinación de vacuna junto con quimioprofilaxis mostró una eficacia protectora superior a vacuna o quimioprofilaxis solas, reduciendo la incidencia de paludismo leve o no complicado, paludismo grave (hospitalizados por paludismo cerebral o con anemia) y evitando mayor número de muertes por paludismo.

**Potenciales conflictos de intereses:** los autores no presentan potenciales conflictos de interés a la hora de mostrar los resultados del presente ECA.

**Fuente de financiación:** (MR/P006876/1), (MR/R010161/1), EDCTP2 program (EU), GlaxoSmithKline Biologicals por donar las vacunas contra la malaria (RTS, S/AS01E) junto a Havrix vaccines. Guilin Pharmaceutical por suministrar los fármacos para la quimioprofilaxis contra la malaria.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la malaria es una enfermedad con una alta morbimortalidad, especialmente en niños y mujeres. El 70% de los casos se concentran en 11 países: la India y 10 del África subsahariana. Desde el inicio de este siglo, la lucha global auspiciada por la Organización Mundial de la Salud ha conseguido disminuir de forma estable la carga de la enfermedad mediante el uso de mosquiteras, quimioprofilaxis y tratamiento precoz. Con este abordaje se ha conseguido disminuir la mortalidad cerca de un 60%. Sin embargo, desde 2015, de nuevo aparece una tendencia al alza de la enfermedad por lo que se hacen necesarias nuevas herramientas<sup>3</sup>.

**Validez o rigor científico:** existe una definición clara de la población de estudio (niños entre 5-17 meses en la fecha prevista de la vacunación, sin enfermedades ni malnutrición graves, o que hubieran recibido anteriormente la vacuna frente a malaria), la intervención (quimioprofilaxis estacional, vacuna o tratamiento combinado) y el resultado de interés (episodio clínico de malaria junto con frotis de sangre con una densidad parasitaria de 5000 por microlitro o más). Se realizó una aleatorización por bloques en relación con edad, sexo, lugar de residencia y toma anterior de quimioprofilaxis, y un enmascaramiento adecuado de investigadores y personal clínico. Un 14% de los niños de los grupos de vacuna y tratamiento combinado no acudieron a la primera visita y se consideró que no habían participado en el estudio. Esta restricción no se realizó con el grupo de quimioprofilaxis, lo que podría suponer un sesgo a favor de la vacuna. El seguimiento duró tres años y se produjeron unas pérdidas algo superiores al 20% (25, 24 y 24% para los

grupos de vacuna, quimioprofilaxis y tratamiento combinado, respectivamente).

Se realizó un análisis por intención de tratar y por protocolo, mediante regresión de Cox. La comparación de quimioprofilaxis frente a vacuna fue de no inferioridad, mientras que la comparación del tratamiento combinado frente a quimioprofilaxis fue de superioridad.

**Importancia clínica:** más de 260 000 niños africanos menores de cinco años mueren de paludismo cada año. La vacuna que evalúa este estudio es la primera vacuna contra la malaria aprobada para niños de estas edades en entornos con carga de malaria moderada o alta. Respecto al riesgo de malaria clínica, en este estudio la vacunación fue no inferior a la profilaxis estacional y el tratamiento combinado fue superior a ambos tratamientos aislados, vacuna o quimioprofilaxis estacional.

El objetivo principal del estudio valora malaria clínica, una medida importante para la toma de decisiones con un tamaño del efecto pequeño para la vacuna aislada y mediano para el tratamiento combinado. El tratamiento combinado frente a solo quimioprofilaxis tuvo una eficacia ( $[1-HR]*100$ ), en promedio, un 62,8% mayor (IC 95: 54,7 a 64). Esto supone que en los tres años de duración del estudio deberíamos haber tratado a 6 niños con la terapia combinada para evitar un caso adicional anual de malaria clínica (NNT 6; IC 95: 6 a 7) respecto a los niños tratados con quimioprofilaxis estacional\*.

Desde 2019 la vacuna RTS, S/AS01 se ha administrado en un programa experimental a más de 800 000 niños en Ghana, Kenia y Malawi. Basándose en sus resultados (no publicados), en octubre de 2021, la OMS ha recomendado la administración generalizada de esta vacuna a la población infantil del África Subsahariana y de otras regiones donde la transmisión de *Plasmodium falciparum* sea moderada o alta<sup>4</sup>. En estas zonas, estudios de modelización consideran que la vacuna resultaría coste-efectiva<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** en este estudio, la vacuna RTS, S/AS01 ha protegido de la infección no complicada

de malaria de forma no inferior a la quimioprofilaxis y la administración conjunta de ambos tratamientos ha producido una disminución mayor de la incidencia de la enfermedad que cada uno por separado. Actualmente, y a la espera de la aparición de nuevas vacunas y tratamientos más efectivos, parece adecuada la estrategia de asociar los diferentes tratamientos de los que se disponen para disminuir la carga de la malaria en los países de transmisión moderada o alta<sup>6</sup>.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tinto H, Otieno W, Gesase S, Sorgho H, Otieno L, Liheluka E, et al. Long-term incidence of severe malaria following RTS, S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:821-32.
2. Xu Y, Cheung YB, Lam KF, Tan SH, Milligan P. A simple approach to the estimation of incidence rate difference. *Am J Epidemiol*. 2010;172:334-43.
3. WHO. High burden to high impact: a targeted malaria response. Ginebra: World Health Organization; 2019 [en línea] [consultado el 29/12/2021]. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275868/WHO-CDS-GMP-2018.25-eng.pdf>
4. WHO. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk. Ginebra: World Health Organization; 2021 [en línea] [consultado el 29/12/2021]. Disponible en <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
5. Ndeketa L, Mategula D, Terlouw DJ, Bar-Zeev N, Sauboin CJ, Biernaux S. Cost-effectiveness and public health impact of RTS,S/AS01<sub>E</sub> malaria vaccine in Malawi, using a Markov static model. *Wellcome Open Res*. 2021;5:260.
6. D'Souza J, Nderitu D. Ethical considerations for introducing RTS,S/AS01 in countries with moderate to high *Plasmodium falciparum* malaria transmission. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e1642-3.

\* Datos calculados por los autores con la calculadora Calcupedev v 10.