

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

La vacuna RTS,S/SA01_E, un paso más en la búsqueda de la vacunación sistemática frente a la malaria

Fernández Rodríguez M¹, Orejón de Luna G²

¹Centro de Salud de Potes. Madrid (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

Palabras clave en inglés: RTS,S-AS01E vaccine; immunization; malaria.

Palabras clave en español: vacuna RTS,S-AS01E; inmunización; malaria.

Fecha de recepción: 18 de octubre de 2010 • **Fecha de aceptación:** 17 de noviembre de 2010

Fecha de publicación en Internet: 25 de noviembre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:90.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fernández Rodríguez M, Orejón de Luna G. La vacuna RTS,S/SA01_E, un paso más en la búsqueda de la vacunación sistemática frente a la malaria. Evid Pediatr. 2010;6:90.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;6:90>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

La vacuna RTS,S/SA01_E, un paso más en la búsqueda de la vacunación sistemática frente a la malaria

Fernández Rodríguez M¹, Orejón de Luna G²

¹Centro de Salud de Potes. Madrid (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Agnandji ST, Asante KP, Lyimo J, Vekemans J, Soulanoudjingar SS, Owusu R, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of the RTS,S/AS01E malaria candidate vaccine when integrated in the expanded program of immunization. *J Infect Dis.* 2010;202:1076-87.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna frente a la malaria RTS,S/AS01_E, integrada en un programa de inmunización infantil (PII), es segura y muestra una buena inmunogenicidad.

Comentario de los revisores: la vacuna propuesta frente a la malaria RTS,S/AS01_E no compromete la inmunogenicidad de otras vacunas sistemáticas y no muestra efectos adversos importantes; es necesario conocer su efectividad, así como la protección a medio plazo.

Palabras clave: vacuna RTS,S-AS01E; inmunización; malaria.

Vaccine RTS,S/SA01_E, a step in the pursuit of routine vaccination against malaria

Abstract

Authors' conclusions: RTS,S/AS01_E, malaria candidate vaccine integrated in the expanded program of immunization (EPI), showed a favorable safety and immunogenicity evaluation.

Reviewers' commentary: RTS,S/AS01_E, malaria candidate vaccine does not compromise the immunogenicity of other systematic vaccines and it does not show significant adverse events. It is necessary to determine its effectiveness and its medium-term protection.

Keywords: RTS,S-AS01E vaccine; immunization; malaria.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la seguridad e inmunogenicidad de dos regímenes de administración de la vacuna RTS,S/AS01_E frente a la malaria, administrando la primera dosis a niños entre seis y diez semanas de vida, dentro de un programa de inmunización infantil (PII).

Diseño: ensayo clínico (EC) abierto, controlado y aleatorizado (fase 2).

Emplazamiento: en tres centros de investigación clínica de Kintampo (Ghana), Bagamoyo (Tanzania), Lambaréné (Gabón).

Población de estudio: se seleccionaron 511 niños sanos de entre seis y diez semanas de vida (media 7 ± 1 desviación estándar [DS]) en el momento de la primera dosis del PII, habiendo recibido previamente una dosis de polio oral (OPV) y una

dosis de vacuna frente a tuberculosis (BCG). El 51% fueron varones. Completaron el estudio 434 niños (15% de exclusiones y pérdidas).

Intervención: los niños seleccionados se distribuyeron de forma aleatoria en tres grupos: grupo 1 (n = 170), con lactantes que recibieron tres dosis de RTS,S/AS01_E, a los 0,1 y 2 meses de edad, coadministradas con DTPw/HepB/Hib+OPV; grupo 2 (n = 170), que recibieron también tres dosis a los 0,1 y 7 meses, las dos primeras coadministradas con DTPw/HepB/Hib+OPV y la tercera con la vacuna frente a sarampión y frente a fiebre amarilla (esta en el centro de Tanzania no se administró por no estar incluida en el PII); grupo 3 (n = 171), que fue el grupo control, y recibió solo las vacunas del PII.

Medición del resultado: la medida principal para valorar la seguridad vacunal fue la aparición de efectos adversos (EA), clínicos y analíticos, durante los ocho meses de estudio. Se pre-

guntó a los siete días de la administración de cada dosis, acerca de los datos de reactogenicidad y aparición de EA: dolor, inflamación local, somnolencia, fiebre ($\geq 37,5$ °C o > 39 °C), irritabilidad y pérdida de apetito. Se registraron todas las incidencias comunicadas hasta los 30 días después de cada dosis. Se analizaron las funciones hematológica, renal y hepática. La inmunogenicidad se midió con las tasas de seropositividad, seroprotección o seroconversión. Los títulos de anticuerpos se presentaron como media geométrica (MGT). La medición de los niveles de anticuerpos, para valorar la inmunogenicidad frente a *Plasmodium falciparum*, se realizó en el grupo 1 un mes antes de la primera dosis y a los dos, tres y siete meses del seguimiento, y en los grupos 2 y control un mes antes de la primera dosis y a los tres, siete y ocho meses. También se midieron los niveles de anticuerpos para los antígenos vacunales incluidos en el PII. Para valorar si la coadministración de la vacuna en estudio afectaba a la eficacia vacunal de los antígenos administrados en el PII, se consideró mala respuesta un descenso superior al 10% en los niveles de anticuerpos respecto al grupo control.

Resultados principales: la aparición de EA graves fue similar en los tres grupos: 22,9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 16,9 a 30) en el grupo 1, 18,2% (IC 95%: 12,7 a 24,9) en el grupo 2, y 21,1% (IC 95%: 15,2 a 27,9) en el grupo control. Ningún EA grave se relacionó con la vacunación. La fiebre ($\geq 37,5$ °C) fue más frecuente en los grupos en los que se administró la vacuna frente a la malaria en combinación con las vacunas del PII. No hubo diferencias en las incidencias clínicas notificadas hasta 30 días después de la administración de cada dosis, salvo en la aparición de dermatitis del pañal, que fue más frecuente en los grupos con coadministración de vacunas. En los grupos 1 y 2, el 26%-30% de los niños tenía anticuerpos antimalaria antes de la administración de la primera dosis, porcentaje que aumentó al 99% a los tres meses de la vacunación, frente al 11% de los del grupo control. Los títulos de anticuerpos antimalaria fueron superiores en el grupo 1. Los títulos frente al resto de antígenos del PII fueron más bajos en los grupos de vacunación, más en el grupo 1, pero este descenso no superó el límite establecido como mala respuesta vacunal, salvo para el antígeno 3 de la poliomielitis.

Conclusión: la vacuna frente a la malaria RTS,S/AS01_E, integrada en un PII, es segura y tiene una buena inmunogenicidad.

Conflicto de intereses: algunos de los autores trabajan para GlaxoSmithKline Biologicals, o tienen acciones en dicha empresa. Otros son trabajadores de Malaria Vaccine Initiative, que financia el desarrollo y evaluación de varias vacunas frente a malaria.

Fuente de financiación: GlaxoSmithKline Biologicals y Appropriate Technology in Health Malaria Vaccine.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la malaria es una infección que afecta al 40% de la población mundial y provoca un millón de muertes anuales,

la mayoría en niños africanos. En África, el paludismo constituye la cuarta causa de mortalidad específica en menores de cinco años, siendo responsable del 16% del total de los fallecimientos en este tramo de edad¹. Desde hace años, la lucha contra la malaria no solo se ha enfocado hacia la mejoría en las medidas de barrera frente al vector, el diagnóstico y el tratamiento precoces, sino que se ha impulsado el desarrollo de vacunas que ofrecieran una adecuada respuesta inmunógena. Los avances más prometedores se han dado con las vacunas RTS,S, que emplean secuencias de una proteína localizada en la superficie del esporozoito, la proteína del circumsporozoito (CS), del *Plasmodium falciparum* y el antígeno de superficie de la hepatitis B. Las vacunas RTS,S asociadas al coadyuvante AS02_b han logrado una mejor respuesta inmunógena en ensayos clínicos administrada sola o asociada, enPII, con otras vacunas^{2,3}. Recientemente, algunos ensayos de la vacuna RTS,S, en los que se ha empleado otro adyuvante (el AS01_E), han obtenido mejores resultados que con la vacuna S02_b^{4,5}. Por ello, sería necesario conocer si estos datos se mantienen cuando se implanta la vacuna RTS,S/AS01_E en un PII.

Validez o rigor científico: este EC se ha desarrollado en lactantes procedentes de tres países del África subsahariana, por lo que muchas características de la población en cuanto a condiciones sociosanitarias y morbilidad infecciosa pueden ser similares a otros países africanos con una elevada tasa de infección por malaria.

En relación con la calidad metodológica, este estudio presenta algunas limitaciones, como la no descripción del método de aleatorización o la falta de enmascaramiento en la investigación de resultados, por lo que se puede producir un sesgo tanto de selección como de averiguación. Se describen las pérdidas, que suponen un 15% del total de la muestra (13%, 18% y 14% en los grupos 1, 2 y control, respectivamente) aunque no se especifican todas las causas de exclusión del protocolo ATP (*According to protocol*). Se ha realizado un análisis de tratamiento por protocolo que valora la inmunogenicidad en las mejores condiciones, aunque resta la reproducibilidad que habría proporcionado añadir el análisis por intención de tratar, sin que se justifique la ausencia de este tipo de ajuste en los resultados.

Las características basales de los distintos grupos se describen como similares, aunque no se ofrece una tabla donde se puedan valorar. El seguimiento fue el mismo, con la lógica excepción de la fiebre amarilla en la población de Tanzania (no endémica).

Importancia clínica: en relación con los efectos adversos graves notificados, en otro EC con la misma vacuna⁵ se obtuvieron cifras inferiores: 11% en vacunados (IC 95%: 8 a 14) vs. 18% en el grupo control (IC 95%: 15 a 22), aunque la procedencia (Kenia y Tanzania) y las edades de los pacientes (de cinco a 17 meses) eran diferentes. No se consideró que los efectos adversos se relacionaran con la vacunación. La aplicación de la vacuna RTS,S/AS01_E se ha asociado en otros estudios con un incremento del dolor en la zona de inyección, tumefacción y fiebre en porcentajes variables, tanto comparando la vacuna de

la malaria frente a la de la rabia⁵ como incluyéndola en el programa de inmunización⁵. En este, la titulación frente a CS obtenida al mes de la tercera dosis de vacuna fue 539 (IC 95%: 500,7 a 581,6), superior al estudio aquí valorado. Otro ECA⁴ comparó los dos coadyuvantes y las pautas de dos a tres dosis: los niveles obtenidos con la pauta de tres dosis (0-1-7) y la vacuna RTS,S/AS01E ofreció unos títulos de anticuerpos en el octavo mes frente al CS (373; IC 95%: 311 a 447), también superiores, manteniendo niveles inmunógenos hasta los 19 meses del inicio de la vacunación.

En un EC valorado en esta misma revista³ se analizó la inmunogenicidad de la administración conjunta de la vacuna con el adyuvante AS02_D y las vacunas combinadas frente a *H. influenzae*, virus de hepatitis B, difteria, tétanos y tosferina: todas fueron inmunógenas como en el presente estudio, frente a los antígenos estudiados.

Aplicabilidad en la práctica clínica: a pesar de las limitaciones comentadas, este EC apoya los datos preliminares en relación a la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna de la malaria RTS,S/AS02_e al incluirla en un calendario de vacunación infantil. Se hace necesario conocer a través de los EC de fase III la efectividad de la vacuna en la población vacunada, así como la duración de la inmunidad desarrollada sin menoscabo de que la estrategia de inmunización se sume a las medidas de control que ya han demostrado su efectividad, como son el control del vector a través de mosquiteros e insecticidas.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. MS. Estadísticas sanitarias mundiales 2010 [en línea] [fecha de consulta: 8-X-2010]. Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS10_Full.pdf
2. González de Dios J, Perdikidis L. Prometedores resultados en la investigación sobre vacuna de la malaria: eficaz y segura no solo en niños, sino también en lactantes. *Evid Pediatr.* 2008;4:7.
3. 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.
4. Owusu-Agyei S, Ansong D, Asante K, Kwarteng Owusu S, Owusu R, Ayiwa Wireko Brobby N, et al. Randomized Controlled Trial of RTS,S/AS02D and RTS,S/AS01E Malaria candidate vaccines given according to different schedules in Ghanaian children. *Plos One.* 2009;4: e7302.
5. 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 Med.* 2008;359: 2521-32.