



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: *RTS,S/AS01,***

***¿El fin de la Malaria?***

**Autor: Amir Diab Cáceres**

**Tutor: Juan José Nogal**

**Convocatoria: Junio 2018**

# ÍNDICE

- 1. Resumen / Abstract ..... 3
- 2. Objetivos ..... 4
- 3. Introducción y antecedentes ..... 4
- 4. Material y métodos ..... 10
- 5. Resultados y discusión ..... 10
- 6. Conclusiones ..... 17
- 7. Bibliografía ..... 18

## 1. RESUMEN / ABSTRACT

La culminación de los ensayos clínicos en Fase III de la vacuna RTS,S/AS01 frente a *P.falciparum*, desarrollada por el equipo de GlaxoSmithKline (GSK) y colaboradores, nos ha motivado a comentar sus expectativas dentro de una pequeña revisión que pretende mostrar cómo los nuevos conocimientos en el uso de proteínas sintéticas autoplegables (Patarroyo), junto con adyuvantes inmunogénicos, han conseguido obtener la vacuna contra la malaria más avanzada en su desarrollo clínico que será implantada en los próximos años en tres países del Africa Subsahariana, al recibir la opinión positiva de las autoridades reguladoras europeas para la prevención de la malaria en niños pequeños en el África subsahariana. Los resultados obtenidos en los últimos ensayos abalan la eficacia y seguridad de la vacuna, dando protección a 39 de cada 100 niños vacunados, siempre y cuando se mantengan las medidas de profilaxis, como mosquiteras e insecticidas.

The development of clinical trials in Phase III of the RTS,S/AS01 vaccine against *P. falciparum*, realized by the team of GlaxoSmithKline (GSK) and collaborators, has motivated us to comment on their expectations in a small review that aims to show how the new knowledge in the use of self-folding synthetic proteins (Patarroyo), together with immunogenic adjuvants, have managed to obtain the most advanced malaria vaccine in their clinical development that will be implemented in the coming years in three countries of sub-Saharan Africa, upon receiving the positive opinion of the European regulatory authorities for the prevention of malaria in young children. The results obtained in the latest trials have boosted the efficacy and safety of the vaccine, giving protection to 39 of every 100 vaccinated children, as long as prophylaxis measures such as mosquito nets and insecticides are maintained.

## 2. OBJETIVOS

A lo largo de esta disertación se tratará la situación de una de las enfermedades infecciosas más importantes en la actualidad, la malaria, siendo el objetivo exponer la relevancia del desarrollo de una vacuna eficaz y segura, y por lo tanto la importancia de los últimos avances de la vacuna RTS,S/AS01 desarrollada por GlaxoSmithKline (GSK) junto con el investigador español Pedro Alonso y demás colaboradores, la cual ha recibido recientemente una valoración positiva de la Agencia Europea del Medicamento.

Trataremos en definitiva las características de esta vacuna, que le han hecho ser la vacuna candidata experimental contra la malaria más avanzada en su desarrollo clínico, y discutiremos si los resultados del ensayo clínico de fase III son tan esperanzadores como aparentan.

## 3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Hasta la implantación generalizada de la vacunación en la sociedad, las enfermedades infecciosas eran la mayor causa global de fallecimientos cobrándose la vida de millones de personas. La OMS define enfermedad infecciosa como “aquella enfermedad causada por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos. Estas enfermedades pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra, pudiendo implicar en el proceso a animales (zoonosis)”.

En la actualidad, gracias a las vacunas se ha conseguido no solo combatir este tipo de enfermedades, sino también se ha hecho posible el control, eliminación e incluso erradicación de algunas de las mismas. Pero aún nos queda mucho camino por recorrer y muchas metas que alcanzar.

Hoy en día, **la malaria** es una de las enfermedades infecciosas más mortales y una de las principales causas de muerte en menores de 5 años, al cobrarse la vida de uno de ellos cada 2 minutos, según la OMS. Por ello y por la importancia de la misma, la búsqueda de una vacuna eficaz frente a la malaria ha sido un área intensa de investigación desde 1960, culminando en la aparición de la RTS,S/AS01 la vacuna candidata experimental más avanzada en su desarrollo clínico, la primera en alcanzar los estudios de fase III y por ello la vacuna más esperanzadora hasta el momento. ¿Estamos entonces ante el principio del fin de la malaria?

Para entender mejor posteriormente el funcionamiento y la relevancia clínica de los avances en el desarrollo de la vacuna, es necesario explicar brevemente en que consiste la enfermedad.

### ➤ LA ENFERMEDAD

La malaria, o paludismo, es una enfermedad febril aguda causada por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles* (vectores del paludismo). Hay cinco especies de parásitos causantes del paludismo en el ser humano, si bien dos de ellas, *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, son las más peligrosas, siendo *P. falciparum* la responsable del 95% de las muertes, cobrándose la vida de unas 500.000 personas anualmente, siendo la mayoría de estos niños menores de cinco años del África subsahariana. [1]

Hoy en día, casi la mitad de la población mundial corre el riesgo de padecer el paludismo. Aunque la mayoría de los casos y de las muertes se registran en el África subsahariana, también se ven afectadas las regiones de Sudeste Asiático, el Mediterráneo Oriental, el Pacífico Occidental y las Américas [FIGURA 1]. Esta enfermedad prevalece en el área tropical y subtropical, donde las condiciones socioeconómicas son bajas y por lo tanto las condiciones higiénicas y las medidas profilácticas son desfavorables.

En 2015 más del 35% de las muertes por paludismo registradas en el mundo se concentraron en tan sólo dos países: Nigeria y República Democrática del Congo [2].

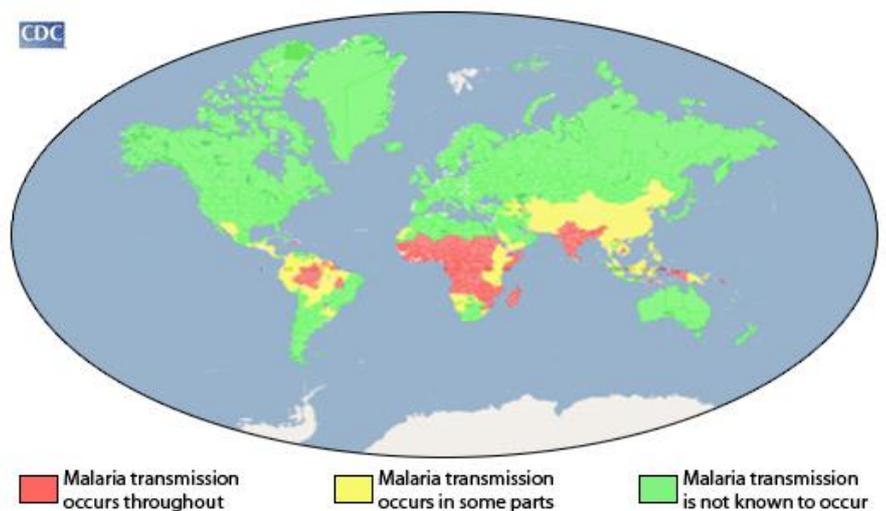


FIGURA 1. Prevalencia de la malaria según la localización

( <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/68-paludismo-epidemiologia-y-situacion-mundial>)

Para el diagnóstico clínico se busca identificar del parásito en una extensión de sangre periférica mediante la técnica de la gota gruesa. Sin embargo, en ocasiones es necesario la confirmación con otras técnicas más sensibles, pues la parasitemia en sangre periférica es variable. Dentro de estas técnicas más sofisticadas podemos destacar la inmunofluorescencia indirecta, enzoinmunoensayo o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero su uso es limitado por su limitada accesibilidad y su coste.

El ciclo del protozoo en el ser humano comienza con la picadura del mosquito *Anopheles* hembra infectado, los esporozoitos liberados de las glándulas salivales del mosquito ingresan al torrente sanguíneo durante la picadura, invadiendo rápidamente las células hepáticas (hepatocitos). Durante los siguientes 14 días en el caso de *P. falciparum*, los parásitos en la etapa hepática se diferencian, resultando en decenas de miles de merozoitos que estallan desde el hepatocito, invadiendo así los glóbulos rojos (eritrocitos), dirigiéndose a sangre periférica. Las manifestaciones clínicas se asocian a la ruptura sincrónica de los eritrocitos infectados [3]

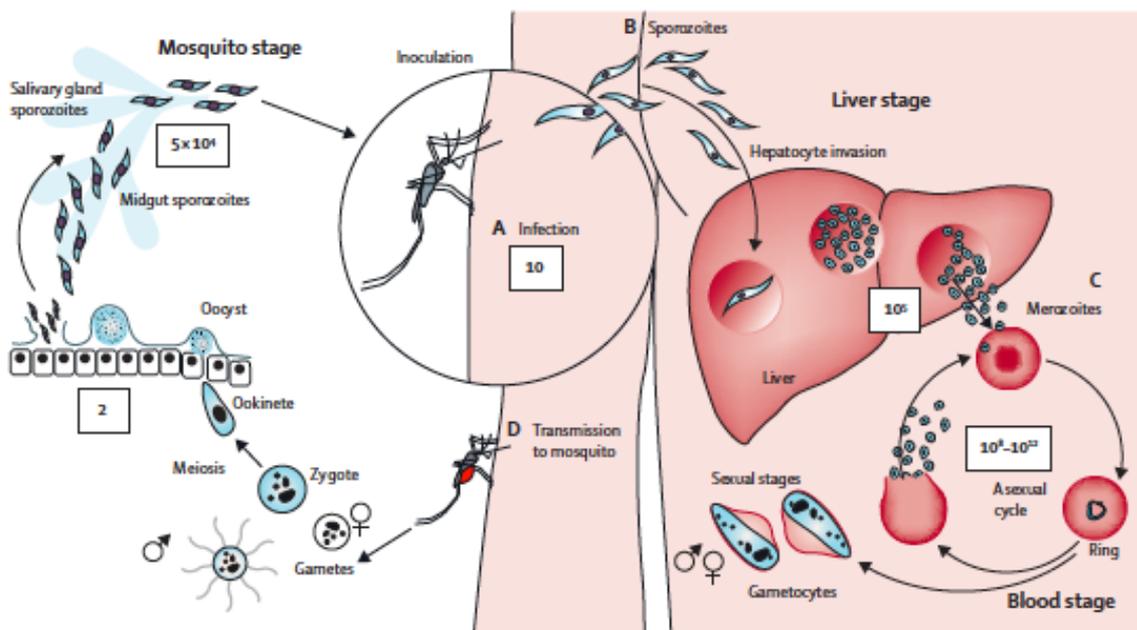


FIGURA 2. Ciclo biológico de *P. falciparum* [3]

Por último, algunos merozoitos se dividen en esquizontes; diferenciándose en formas sexuales (gametocitos) siendo estos absorbidos por un mosquito *Anopheles* hembra durante una picadura, continuando así el ciclo en el interior del mosquito. [FIGURA 2].

En cuanto a la sintomatología, aparece, en enfermos no inmunes, a los 10-15 días de la infección, caracterizándose por ser una enfermedad febril aguda cursando con fiebres elevadas, dolor de cabeza y escalofríos. En niños la clínica suele ser más grave pudiendo padecer anemia, acidosis metabólica, afectación respiratoria y paludismo cerebral (estadio más grave), siendo así una afectación multiorgánica. En las zonas donde el paludismo es endémico, las personas pueden adquirir una inmunidad parcial, lo que posibilita la aparición de infecciones asintomáticas.

Un factor muy importante de esta patología es la profilaxis, la cual consta de varias ramas. Por un lado, es de gran importancia un diagnóstico precoz ya que cuanto antes se comience con el tratamiento mayor probabilidad de éxito. Por otro lado, el uso de medidas de lucha contra el vector es indispensable. Entre ellas podemos encontrar la aplicación de insecticidas en las viviendas, mosquiteras impregnadas con insecticidas de acción prolongada, fumigación de interiores, repelentes, uso de ropa de colores claros, manga y pantalón largos, y evitar salir entre el anochecer y el amanecer pues los mosquitos pican habitualmente durante este período. Por último, nos encontramos con el tema que nos atañe, la quimioprofilaxis mediante el uso de vacunas. La obtención de una vacuna parcialmente eficaz podría significar la posibilidad de salvar cientos de miles de vidas. Una vacuna complementaría y mejoraría las medidas ya existentes de lucha contra la malaria. Por ello la importancia significativa de los avances conseguidos en la vacuna RTS,S/AS01

#### ➤ LA VACUNA

La **vacuna RTS,S/AS01**, conocida comercialmente como Mosquirix<sup>®</sup>, es una vacuna inyectable que proporciona una protección parcial contra el paludismo en niños pequeños y que ha sido evaluada positivamente en el África subsahariana como instrumento de control que podría añadirse, pero no remplazar, al paquete básico de medidas preventivas recomendadas por la OMS, la cual ha autorizado un ensayo (fase IV) para probar la vacuna entre 2018 y 2020 donde se vacunará a 360 mil niños de Ghana, Kenia y Malawi. Se tratará de la primera prueba a gran escala que se espera que salve decenas de miles de vidas.

Desarrollada por la multinacional farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK), con financiación de la Fundación Bill & Melinda Gates, ha contado con la colaboración de distintas instituciones públicas y privadas de distintos países, tales como la PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) o el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). [4]

Se trata de una vacuna recombinante, de administración intramuscular, compuesta por una proteína circumesporozoítica preeritrocítica (CSP 207-395) de *Plasmodium falciparum* fusionada con el antígeno de superficie de la hepatitis B, en forma de partículas virales no infecciosas (VLPs), a la que se añade un adyuvante químico para aumentar la respuesta del sistema inmune, todo ello producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnología de ADN recombinante. [5]

Las siglas RTS,S/AS01 corresponden a los diferentes componentes del antígeno. La “R” hace referencia a la región repetida central de la proteína circumesporozoítica (CSP) de *P. falciparum*, constituida con motivos estructurales en los extremos N y C terminal, que están implicados en el procesamiento de proteínas necesarias para el desarrollo del parásito; la “T” se refiere a los epítomos de CSP que son reconocidos por las células T. En cuanto a las “S” hacen referencia al antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) [FIGURA 3]. [6]

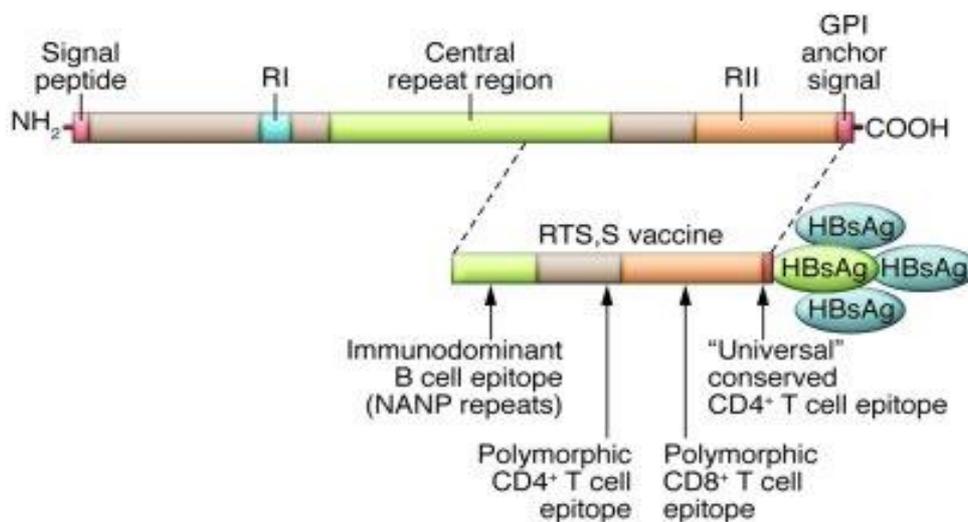


FIGURA 3. Estructura molecular de RTS,s/AS01

([http://prepareias.in/current\\_affair/25/4/2017/rts-sas01-worlds-first-licensed-malaria-vaccine](http://prepareias.in/current_affair/25/4/2017/rts-sas01-worlds-first-licensed-malaria-vaccine))

La utilización del antígeno de superficie de la hepatitis B se debe a su actuación como carrier. Por último, el adyuvante, AS01, es una formulación liposomal que contiene adyuvantes inmunológicos que actúan como formas de depósito de antígenos prolongando la vida media de la vacuna, actuando además como coestimuladores de las células presentadoras del antígeno (CPA) e inductor de moléculas antiinflamatorias endógenas como TNF $\alpha$ .

La infección se previene induciendo inmunidad humoral y celular, con altos títulos de anticuerpos, que impiden que el parásito infecte el hígado y por lo tanto la proliferación de los merozoítos y lo posterior invasión eritrocítica. La vacuna a su vez brinda protección contra la hepatitis B. Sin embargo, no debe usarse para proteger contra la hepatitis B en entornos que no requieren la prevención de la malaria. [7]

En cuanto a su historia y evolución, la aventura comenzó en 1987 con la creación de los primeros estadios de la vacuna por investigadores de GSK. La fase inicial de la vacuna la llevaron a cabo investigadores de GSK junto al Instituto de Investigación Walter Reed del Ejército de los Estados Unidos a finales de los años ochenta. Los ensayos clínicos de Fase I y II permitieron una evaluación inicial del perfil de seguridad y eficacia de la vacuna candidata, primero en adultos voluntarios en los Estados Unidos y Bélgica, seguidos por adultos, adolescentes, niños y luego niños que viven en regiones endémicas de malaria en África. [8]

La fase II del ensayo, iniciada en 2003 en el Centro de Investigación en Salud de Manhica (CISM) en colaboración con CRESIB, el centro de investigación de ISGlobal, fue la primera prueba concluyente de su eficacia, ya que los niños vacunados tuvieron un riesgo significativamente menor de infectarse y padecer episodios clínicos de malaria que el de los vacunados con la vacuna control. Un segundo estudio realizado en 2007 demostró que, tras un ciclo completo de vacunación en recién nacidos, era capaz de reducir hasta en un 65% la infección a lo largo de un periodo de seguimiento de tres meses. [9]

La prueba de eficacia y seguridad de fase 3 de RTS, S, la más grande realizada hasta la fecha, finalizó a principios de 2014 tras cinco años de estudio involucrando a recién nacidos y niños en 11 lugares diferentes de África, mostrando que la vacuna podría proporcionar un beneficio significativo para la salud pública al reducir la carga de la malaria cuando se usa junto con las actuales medidas de prevención, tales como mosquiteras e insecticidas. Los detalles y resultados de este ensayo se desarrollarán y analizarán detenidamente más adelante.

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar el siguiente trabajo de revisión bibliográfica, se han empleado diversas bases de datos internacionales de carácter científico, como PubMed, ScienceDirect o Google Académico, y artículos de prensa, tales como The Lancet, ó noticias en periódicos de nuestro país. Así mismo se ha recurrido a fuentes de información de entidades oficiales tales como la OMS, la propia industria promotora (GSK), ficha técnica del Mosquirix, y colaboradores como PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI).

Además, para la revisión de tesis doctorales y artículos publicados en la Universidad Complutense de Madrid, se ha utilizado el catálogo CISNE, perteneciente a la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Para discutir y comprender mejor la valoración positiva de la vacuna obtenida por la Agencia Europea del Medicamento, primero es necesario conocer bien como fue llevado a cabo el ensayo de fase III. Pero antes, ¿Qué es un ensayo de fase III? Este estudio es uno de los últimos pasos a efectuar antes de presentar definitivamente el expediente a las autoridades reguladoras y sirve para confirmar la seguridad y determinar con mayor precisión la eficacia de la vacuna experimental.

Este estudio, doble ciego con randomización individual controlado, tuvo lugar en 11 centros de 7 países subsaharianos (Kenia, Mozambique, Ghana, Gabon, Malawi, Burkina Faso y Tanzania) entre marzo del 2009 y enero del 2014, participando en el un total de 15.460 niños. En todos esos países, la malaria provocada por *P. falciparum* es de carácter endémico siendo

en unos países más intensa que en otros. En cuanto a los participantes del estudio se dividieron en dos grupos principalmente. Según su edad encontramos; los recién nacidos, los cuales tenían entre 6 y 12 semanas, y por otro lado, niños de entre 5 y 17 meses. [10]

Dentro de cada grupo de edad se establecieron 3 grupos randomizados según las dosis de RTS,S/AS01 que iban a recibir. Por un lado nos encontramos con el grupo a estudio R3R, los cuales recibieron 3 dosis a los 0, 1 y 2 meses, y una última dosis de refuerzo el vigésimo mes. Asimismo, están el grupo R3C que, a su vez, recibieron las tres primeras inyecciones de Mosquirix, sin embargo no se les administró la última dosis de refuerzo, sustituyendo esta por la vacuna de la meningitis C. Por último, nos encontramos con el grupo control C3C el cual no recibió ninguna inyección de RTS,S/AS01, siendo vacunado en las mismas fechas de otras vacunas como la rabia. [11]

Todos ellos, independientemente de la edad o del grupo de estudio al que pertenecían, contaban con óptimas condiciones de profilaxis no químicas, tales como mosquiteras, e insecticidas, las cuales eran revisadas periódicamente para valorar su buen estado.

En el estudio se monitizaba a todos los participantes y el objetivo consistía en medir el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer episodio clínico de malaria, definido como fiebre alta y con una densidad de Plasmodium de  $2500U/\mu L$ , o hasta malaria severa (afectación cerebral). En cuanto a la logística, GSK fue el responsable del estudio y administrador de la base de datos, la cual se abrió a los investigadores principales en el momento del desenmascaramiento. La vigilancia activa se realizó a través de visitas semanales de la mano de los trabajadores de campo al hogar para identificar a los niños febriles. La vigilancia pasiva fue realizada por los trabajadores de campo y por el personal de las instalaciones de salud locales. [12]

Con todo esto el estudio pretende obtener información, por un lado, de la eficacia y seguridad de la vacuna (R3R vs C3C), y por otro, estudiar la necesidad de una dosis de refuerzo después de un periodo de tiempo tras la última administración (R3R vs R3C). También se estudiaron diferentes factores tales como la edad idónea para realizar la vacunación, o por ejemplo los efectos secundarios que pueden ocurrir.

En cuanto a los resultados obtenidos, un total de 1162 niños fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 894 fueron asignados aleatoriamente a un grupo de estudio y recibidos al menos una vacuna, y los datos de 809 fueron incluido en el análisis de acuerdo al protocolo de eficacia. Las características demográficas de los participantes fueron equilibrados entre ambos grupos de vacunas.

Nos adentramos entonces en **los resultados de eficacia** obtenidos a lo largo del ensayo los cuales se pueden separan en; eficacia general de la vacuna al enfrentar los resultados de R3R con los que se obtuvieron del grupo control C3C; determinar la edad más adecuada para comenzar con la vacunación; contrastar la eficacia y, por lo tanto, la necesidad de un dosis de refuerzo.

➤ Eficacia de la vacuna (R3R vs C3C)

En primer lugar, durante una media de 8 meses de seguimiento, comenzando 2 semanas después de la vacunación final, la Incidencia Acumulativa (IA) del primer o único episodio de malaria, fue de un 8% (32 de 402 sujetos) en el grupo que recibió la vacuna RTS, S / AS01, en comparación con el 16% (66 de 407 sujetos) en el grupo que recibió el vacuna contra la rabia. Si extrapolamos los datos se obtiene una eficacia del 53% (IC 95%, 28 a 69; p <0,001) [TABLA1]

Al aumentar a los 10 meses de seguimiento, la IA del primer episodio fue de un 9% (42 de 447 sujetos) frente al 17% (78 de 447) en el grupo control. Ajustando obtenemos un 49% de eficacia (IC 95%, 26 a 65;P <0.001).

Episode	RTS,S/AS01E Vaccine				Rabies Vaccine				Adjusted Efficacy	
	No. of Subjects	No. of Episodes	Person-Yr at Risk	Event Rate	No. of Subjects	No. of Episodes	Person-Yr at Risk	Event Rate	% (95% CI)	P Value
<b>According-to-protocol analysis</b>										
<b>First or only episode</b>										
>2500 parasites/ $\mu$ l	402	32	245	0.13	407	66	239	0.28	53 (28–69)	<0.001
>0 parasites/ $\mu$ l	402	33	245	0.13	407	70	237	0.30	55 (31–70)	<0.001
<b>All multiple episodes</b>										
>2500 parasites/ $\mu$ l	402	38	254	0.15	407	86	255	0.34	56 (31–72)	<0.001
>0 parasites/ $\mu$ l	402	40	254	0.16	407	94	255	0.37	58 (35–73)	<0.001

TABLA 1. Comparación episodios clínicos entre R3R y C3C. Eficacia de RTS,S/AS01. [12]

Contando con todos los episodios clínicos acaecidos y registrados, obtenemos una tasa de eficacia total final de la RTS,S/AS01 de 56% (IC 95%, 31 a 72; P <0.001) al año de seguimiento.

➤ Niños vs recién nacidos.

Para establecer en que momento del desarrollo infantil era más propicio comenzar con la administración de la vacuna para obtener con ello una mejor inmunidad se realizó un estudio de los niveles de anticuerpos a diferentes fechas tras la última administración

	anti-CS antibody GMC		
	one month after the third dose (month 3) (95% CI)	before the fourth dose (month 20) (95% CI)	one month after the fourth dose (month 21) (95% CI)
<b>Infants (aged 6-12 weeks at first dose)</b>	N=1221	N=530	N=503
	211 EU/ml (198; 224)	6 EU/ml (5; 7)	170 EU/ml (154; 188)
<b>Children (aged 5-17 months at first dose)</b>	N=1034	N=442	N=426
	621 EU/ml (592; 652)	34 EU/ml (31; 39)	318 EU/ml (295; 343)

TABLA 2. Niveles de anticuerpos anti-Cs según el grupo de edad.[13]

En el estudio de eficacia de Fase III, la concentración media geométrica (GMC) de anticuerpos contra la proteína circunsporozoítica (CS) se midió después de la tercera dosis de Mosquirix (3 meses) y antes y después de la cuarta dosis (meses 20 y 21) en un subconjunto dentro de cada grupo de edad, obteniéndose un mayor número de anticuerpos en todas las medidas en el grupo de niños de 5-17 meses [TABLA 2]. [14]

➤ Dosis de refuerzo ( R3R vs R3C)

Para determinar la necesidad de una última cuarta dosis de refuerzo se comparó los grupos R3R y R3C, viendo los casos en los que aparecieron episodios maláricos tras meses de seguimiento, y con ello obteniendo la eficacia de la última administración.

Los resultados de eficacia de la vacuna durante diferentes períodos de seguimiento, en recién nacidos y niños que recibieron tres dosis solamente o tres dosis más una cuarta dosis de refuerzo se reflejan en las siguientes tablas.

Recién nacidos ( 6-12sem)	Eficacia de la vacuna (IC 95%)
<b>3º DOSIS DE RTS,S/AS01 (N=5997)</b>	
>30 meses de seguimiento desde la última dosis	20% (15 ;27)
>36 meses de seguimiento desde la última dosis	18% (11; 25)
<b>4º DOSIS DE RTS,S/AS01 (N=5997)</b>	
>30 meses de seguimiento desde la última dosis	28% (22; 34)
>46 meses de seguimiento desde la última dosis	27% (21; 32)

TABLA 3. Estudio eficacia dosis de refuerzo en recién nacidos

En recién nacidos se observó una eficacia significativa contra la parasitemia prevalente en el grupo R3R en comparación con el grupo C3C en las evaluaciones transversales en el mes 30 ( $p < 0,0001$ ), el mes 36 ( $p = 0,019$ ) y al final del estudio ( $p = 0,044$ ). Sin embargo, en el grupo R3C, se observó eficacia al mes 30 ( $p = 0,0001$ ), pero no al final del estudio [TABLA 3]. [15]

Por el contrario, en el grupo de niños, la eficacia fue significativa tanto en el grupo R3C como en el R3R, siendo más evidente en los niños que recibieron la dosis de refuerzo [TABLA 4]. [16]

Niños ( 5-17 meses)	Eficacia de la vacuna (IC 95%)
<b>3º DOSIS DE RTS,S/AS01 (N=6918)</b>	
>30 meses de seguimiento desde la última dosis	34% (29; 39)
>36 meses de seguimiento desde la última dosis	26% (21;31)
<b>4º DOSIS DE RTS,S/AS01 (N=6918)</b>	
>30 meses de seguimiento desde la última dosis	46% (42; 50)
>46 meses de seguimiento desde la última dosis	39% (34; 43)

TABLA 4. . Estudio eficacia dosis de refuerzo en niños.

➤ Reacciones adversas

Por último, en cuanto a la seguridad de la vacuna, un total de 47 de los 447 niños que recibieron RTS,S/AS01 tuvieron uno o más efectos adversos graves (11%, 95% CI, 8 a 14), por los 82 de los 447 niños que recibieron la vacuna contra la rabia (18%; 95% CI, 15 a 22). Las reacciones de grado 3 fueron infrecuentes, solo se produjeron fiebres altas (> 39 ° C), que ocurrieron en 34 de 641 niños (5,3%, IC 95%) y nueve de 608 recién nacidos ( 5%, IC 95%) después de una dosis de refuerzo de RTS, S / AS01. El resto de efectos adversos sufridos eran los típicos asociados a la vacunación, pudiendo darse; dolor en la zona de inyección, irritabilidad y pérdida del apetito.

Sin ser un efecto adverso directo, cabe destacar el paradójico aumento de meningitis en niños que fueron vacunados con RTS,/AS01 frente a los que no. A día de hoy se siguen sin conocer las causas, ni el establecimiento de una correlación directa entre los diferentes casos de meningitis y la vacunación. [17]

Tras los diferentes estudios realizados en los diferentes grupos, los resultados más beneficiosos se dieron al vacunar a niños entre 5 y 17 meses, los cuales recibieron 4 dosis de RTS,S/AS01, tres dosis en los primeros meses y una cuarta dosis de refuerzo al vigésimo mes, estando la eficacia media de la vacuna en torno a un 40%.

Pero antes de empezar a debatir sí los resultados obtenidos a lo largo del ensayo a gran escala son merecedores de la valoración positiva de los organismos sanitarios europeos, ó, si por el contrario no son tan esperanzadores como aparentan ser, cabe destacar la indudable y remarcable importancia de RTS,S/AS01, siendo una de las primeras vacunas eficaces y seguras frente a protozoos en humanos, suponiendo así un avance cuantioso en el desarrollo galénico y tecnológico de nuevas formas de diseñar vacunas.

Entrando en materia de cifras, un 40% puede parecer una eficacia un tanto limitada, ya que supondría menos de la mitad de pacientes inmunizados frente a *P. falciparum*, pero entendiendolo como personas y no como números, la eficacia cobra mayor relevancia, suponiendo que 4 de cada 10 niños presentarían lo necesario para defenderse de la enfermedad en sus primeros años de vida, interfiriendo además en la transmisión de la misma, ya que cuantos más sujetos sanos, menor será la probabilidad de que el mosquito pique a un sujeto portador enfermo, siendo entonces una herramienta de profiaxis útil.

Por otro lado, se observa que la vacuna no proporciona una inmunidad duradera en el tiempo, sino qué, a medida que transcurre el mismo, la inmunidad se va reduciendo, pudiendo plantearse que no sería una vacuna eficiente ya que requerriría dosis de recuerdo continuamente, pero lo que se pretende realmente con la vacuna es proveer de las defensas necesarias al niño en sus primeros años de vida, ya que a partir de los 5 años, junto con tratamiento, su sistema inmune empieza a ser capaz de hacer frente a la infección de *P. falciparum*, evitando así una muerte temprana.

En definitiva, aunque aun queda terreno por avanzar y hay que seguir trabajando en la mejora de la vacuna, la RTS,S/AS01 es una esperanzadora arma en la lucha contra la malaria en niños de África Subsahariana.

## 6. CONCLUSIONES

Para concluir esta disertación, queda reflejada la necesidad e importancia del desarrollo de una vacuna eficaz y segura frente a *P. falciparum*, agente causal de miles de muertes anuales principalmente en población infantil menor de 5 años. Por ello, el esfuerzo llevado a cabo tanto por la multinacional GSK, como por las diferentes instituciones y colaboradores, ha sido de gran valor, ya que la vacuna RTS,S/AS01 (Mosquirix), a pesar de no haber conseguido unos resultados de eficacia muy elevados en el ensayo de fase III, son suficientemente esperanzadores, ya que otorgan protección a uno de cada 3 niños del África Subsahariana, dándoles la posibilidad de llegar a una edad mínima en la que el organismo ya es capaz de combatir al parásito por sí mismo, siendo mayor la eficacia al administrarse a partir de los 5 meses, y con una posología de 3 inyecciones en 3 meses y una cuarta de recuerdo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. Granda and M. Jiménez, "Paludismo : El Desarrollo De Una Vacuna," *Control Calid. SEIMC*, pp. 1–10, 2005.
- [2] D. Oms, "Stadísticas sanitarias mundiales 2010," 2010.
- [3] Z. Rahmah, S. D. Sasmito, B. Siswanto, T. W. Sardjono, and L. E. Fitri, "Parasitemia induces high plasma levels of interleukin-17 (IL-17) and low levels of interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in pregnant mice infected with malaria," *Malaysian J. Med. Sci.*, vol. 22, no. 3, pp. 25–32, 2015.
- [4] GlaxoSmithKline, "Fact sheet : The RTS , S malaria vaccine candidate clinical trials," no. May 2009, pp. 1–4, 2015.
- [5] D. P. La Vega, S. J. Jr, and H. D. Jr, "Pf GAP p52-/p32-(Genetically Attenuated Sporozoites)," *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. Mar Proc Natl Acad Sci Aug*, vol. 16107106, no. 431, pp. 1–28, 2010.
- [6] C. Avendaño, "A brief updated report on the battle against malaria ," *An. la Real Acad. Nac. Farm.*, vol. 81, no. 2, pp. 145–157, 2015.
- [7] D. G. Heppner *et al.*, "Towards an RTS,S-based, multi-stage, multi-antigen vaccine against falciparum malaria: Progress at the Walter Reed Army Institute of Research," *Vaccine*, vol. 23, no. 17–18, pp. 2243–2250, 2005.
- [8] I. for G. Healh, "Preguntas frecuentes sobre la vacuna RTS,S contra la malaria," no. 2004, 2009.

- [9] S. Casares, T. Brumeanu, and T. L. Richie, "The RTS,S malaria vaccine candidate," *Vaccine*, vol. 28, no. 31, pp. 4880–4894, 2010.
- [10] S. C. T. Partnership, "Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: Final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial," *Lancet*, vol. 386, no. 9988, pp. 31–45, 2015.
- [11] RTSS Clinical Trials Partnership, "Efficacy and safety of RTS, S / AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa : final results of a phase 3 , individually randomised , controlled trial," *Lancet*, vol. 386, no. 15, pp. 31–45, 2015.
- [12] S. C. T. Partnership, "A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Infants," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 24, pp. 2284–2295, 2012.
- [13] A. I. J. AII, "Annex I," pp. 9–19, 2013.
- [14] N. Metastases *et al.*, "New England Journal," *October*, pp. 2543–2551, 2010.
- [15] European Medicines Agency, "Mosquirix," vol. 44, no. 0, 2015.
- [16] "First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 20, pp. 1863–1875, 2011.
- [17] MVI/PATH, "Malaria vaccine candidate has demonstrated efficacy over 3-4 years of follow-up," pp. 6–8, 2015.

➤ *Páginas web*

1. [https://www.isglobal.org/-/malaria-vaccine-rtss?redirect=https%3A%2F%2Fwww.isglobal.org%2Fsearch-results%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dmaximized%26p\\_p\\_mode%3Dview%26\\_3\\_redirect%3D%252Fresearch%26\\_3\\_keywords%3DRTS%26\\_3\\_st\\_ruts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch&inheritRedirect=true](https://www.isglobal.org/-/malaria-vaccine-rtss?redirect=https%3A%2F%2Fwww.isglobal.org%2Fsearch-results%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252Fresearch%26_3_keywords%3DRTS%26_3_st_ruts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch&inheritRedirect=true)
2. <http://www.malariavaccine.org/news-events/news/path-and-gsk-welcome-progress-toward-rtss-malaria-vaccine-pilot-implementation>
3. <https://au.gsk.com/en-au/media/press-releases/2015/gsk-s-malaria-candidate-vaccine-mosquirixtm-rtss-receives-positive-opinion-from-european-regulators-for-the-prevention-of-malaria-in-young-children-in-sub-saharan-africa/>
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00380393>