

## Vacunas contra la malaria: una prometedora espera

QUIQUE BASSAT, CATERINA GUINOVART Y PEDRO L. ALONSO

Centre de Salut Internacional. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM). Manhiça. Maputo. Mozambique.

quique.bassat@manhica.net; cguinova@clinic.ub.es; palonso@clinic.ub.es

El principio del siglo XXI está siendo testigo de un renovado afán científico por desarrollar una vacuna eficaz contra la malaria. Los enormes progresos que se han producido en los últimos años, junto con los primeros éxitos cosechados en ensayos clínicos de vacunas candidatas, permiten un razonable optimismo acerca del desarrollo en un futuro próximo de una vacuna. Aunque posiblemente no se consiga prevenir completamente la infección, las nuevas vacunas serán capaces de disminuir las consecuencias de una enfermedad responsable de una enorme morbi-mortalidad, predominantemente pediátrica. En este artículo se revisan los principales conceptos teóricos relacionados con el desarrollo de vacunas de malaria.

### Situación de la malaria en el mundo

Cuando en 1955, el insigne malariólogo Paul Russell<sup>1</sup> presagiaba sin vacilación alguna el inminente final de la malaria, poco podía imaginar que medio siglo más tarde la enferme-

dad seguiría siendo uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. En efecto, a principios del siglo XXI, 3 billones de personas –casi la mitad de la población mundial– viven en zonas de transmisión malárica. Anualmente se cuentan entre 300 y 500 millones de casos clínicos<sup>2</sup> y las estimaciones más realistas barajan cifras de hasta 2,7 millones de muertes al año<sup>3</sup>, la mayoría niños menores de 5 años. Esto significa que cada 40 segundos muere un niño en el mundo por causa de esta enfermedad<sup>4</sup>.

La malaria o paludismo es una enfermedad causada por el parásito *Plasmodium* –del que hay 4 especies que afectan a los humanos: *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. vivax*– y transmitida por el mosquito *Anopheles*. Se concentra especialmente en los países situados entre los trópicos de Cáncer y de Capricornio. A pesar de la amplia distribución geográfica, más del 90% de las muertes<sup>4</sup> se concentran en el África subsahariana y son debidas al *Plasmodium falciparum*.

En zonas de alta endemidad la población con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y presentar complicaciones son los niños en su primera infancia y las mujeres embarazadas. La malaria causa una enfermedad febril aguda acompañada de síntomas inespecíficos como dolores de cabeza, fatiga, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos o diarrea. Su gravedad y evolución depende básicamente de la especie de *Plasmodium*, la edad, el estado inmunitario y nutricional y la carga genética del individuo infectado. La malaria causa también anemia, disminuye el estado nutricional, facilita el desarrollo de otras enfermedades, puede dejar secuelas neurológicas si ha habido afectación cerebral y puede causar la muerte. Durante el embarazo provoca anemia en la madre y afecta el desarrollo del feto, aumentando el riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal.

El control de la enfermedad está en la actualidad basado en 3 aproximaciones principales:

- El tratamiento presuntivo y rápido de los casos con un anti-malárico eficaz.
- La disminución del contacto hombre-vector fundamentalmente con mosquiteras impregnadas de insecticida.
- El control de los vectores mediante la fumigación de casas (y ocasionalmente el uso de larvicias). Sin embargo, la implementación de estos mecanismos de control es insuficiente en la mayor parte de países endémicos, debido en parte a problemas económicos, sociales y políticos y fundamentalmente a unas infraestructuras sanitarias muy deficientes.

### Puntos clave

● Casi 3 millones de personas mueren en el mundo anualmente por malaria, el 75% de las cuales son niños menores de 5 años de África subsahariana.

● Las medidas de control actualmente existentes son insuficientes y el desarrollo de una vacuna eficaz y segura sería una pieza clave para acelerar el control de la enfermedad.

● La gran variabilidad antigénica que muestra el parásito de la malaria a lo largo de su ciclo vital dificulta enormemente el diseño de una vacuna eficaz.

● Múltiples vacunas candidatas están siendo desarrolladas actualmente.

● Los prometedores resultados ofrecidos por la vacuna RTS,S/AS02A en ensayos clínicos indican que el desarrollo de una vacuna eficaz es posible.

Además, la malaria es a la vez causa y consecuencia de pobreza. El impacto económico de la enfermedad sobre la población es enorme, disminuyendo el crecimiento económico de los países endémicos. Se calcula que el producto interior bruto per cápita (ajustado por diferencias en el poder adquisitivo) de los países endémicos es, en promedio, una quinta parte del de los países no endémicos<sup>5</sup>. A su vez, la pobreza facilita la transmisión de la enfermedad y dificulta su control, creando un círculo vicioso muy difícil de romper.

## ¿Por qué es necesaria una vacuna?

La intolerable carga de la malaria en el mundo ha de ser afrontada desde un punto de vista multidisciplinario. En el último siglo, la malaria ha sido erradicada de muchos países donde era endémica a través del uso generalizado de medidas de control destinadas a la eliminación del vector anophelino responsable de la transmisión del parásito. Sin embargo, en las zonas donde la infección prevalece, y a pesar de disponer de otras múltiples estrategias para afrontar esta pandemia, asistimos a un aumento del número total de casos de malaria debido al crecimiento demográfico, lo que hace que actualmente muera más gente por esta enfermedad que hace 40 años<sup>6</sup>.

Las causas de este resurgimiento son múltiples. La extendida y creciente resistencia del parásito a los fármacos antimaláricos disponibles hasta ahora, la resistencia del vector a los insecticidas utilizados habitualmente, el escaso interés por parte de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos fármacos, la insuficiente e inadecuada distribución e implementación de medidas de control, el desmoronamiento de los programas nacionales de control de la enfermedad en los países donde más necesarios son, el aumento del turismo y de los movimientos migratorios inter e intranacionales con el consiguiente movimiento de poblaciones no inmunes a zonas endémicas entre otros, han contribuido todos ellos de forma decisiva a este aumento de casos<sup>7</sup>.

Ante este escenario, una vacuna efectiva, que protegiera al menos a la población pediátrica de zonas altamente endémicas, sería una pieza clave para acelerar el control de la malaria. Sin embargo, la vacunación debería combinarse con otras medidas de control para tener el máximo impacto.

## ¿Por qué no existe todavía esta vacuna?

El desarrollo de una vacuna contra la malaria es un antiguo rompecabezas que todavía no ha sido solucionado, y que supone un reto científico formidable. Múltiples factores explican el aparente fracaso histórico y la dificultad a la hora de desarrollar una vacuna eficaz.

Desde el punto de vista inmunológico, el parásito presenta una gran complejidad, de la que tenemos un conocimiento todavía parcial e insuficiente. El *Plasmodium* presenta una miriada de antígenos que varían a lo largo de los diferentes estadios de su ciclo vital y contra los cuales son requeridas respuestas inmunes secuenciales encadenadas. Así, un anticuerpo desarrollado contra la fase inicial de la infección no protegerá contra las fases posteriores. Además, muchas proteínas parasitarias exhiben un elevado polimorfismo, y un mismo clon parasitario puede llegar a disponer de hasta 50 copias diferentes del gen que codifica una proteína esencial para su acción, expresando en cada

oleada sucesiva de parasitemia una versión diferente de la proteína. Esta variabilidad antígenica es crítica para la supervivencia del parásito, y desfavorable para el individuo infectado, igual que lo es para el científico que debe diseñar una vacuna.

Nuestro conocimiento sobre la inmunidad que se desarrolla contra la malaria es muy limitado e incompleto. No se ha encontrado correlación entre inmunidad clínica o parasitológica y nivel de respuesta inmunitaria a ningún antígeno y no se sabe con certeza cuáles son los antígenos claves en el desarrollo de la inmunidad.

La investigación para el desarrollo de estas vacunas tiene la dificultad añadida de que no hay modelos animales apropiados y de que la única manera de conocer la eficacia de una vacuna es realizando ensayos clínicos de las vacunas candidatas en zonas endémicas de malaria, estudios que siempre son logísticamente muy complejos.

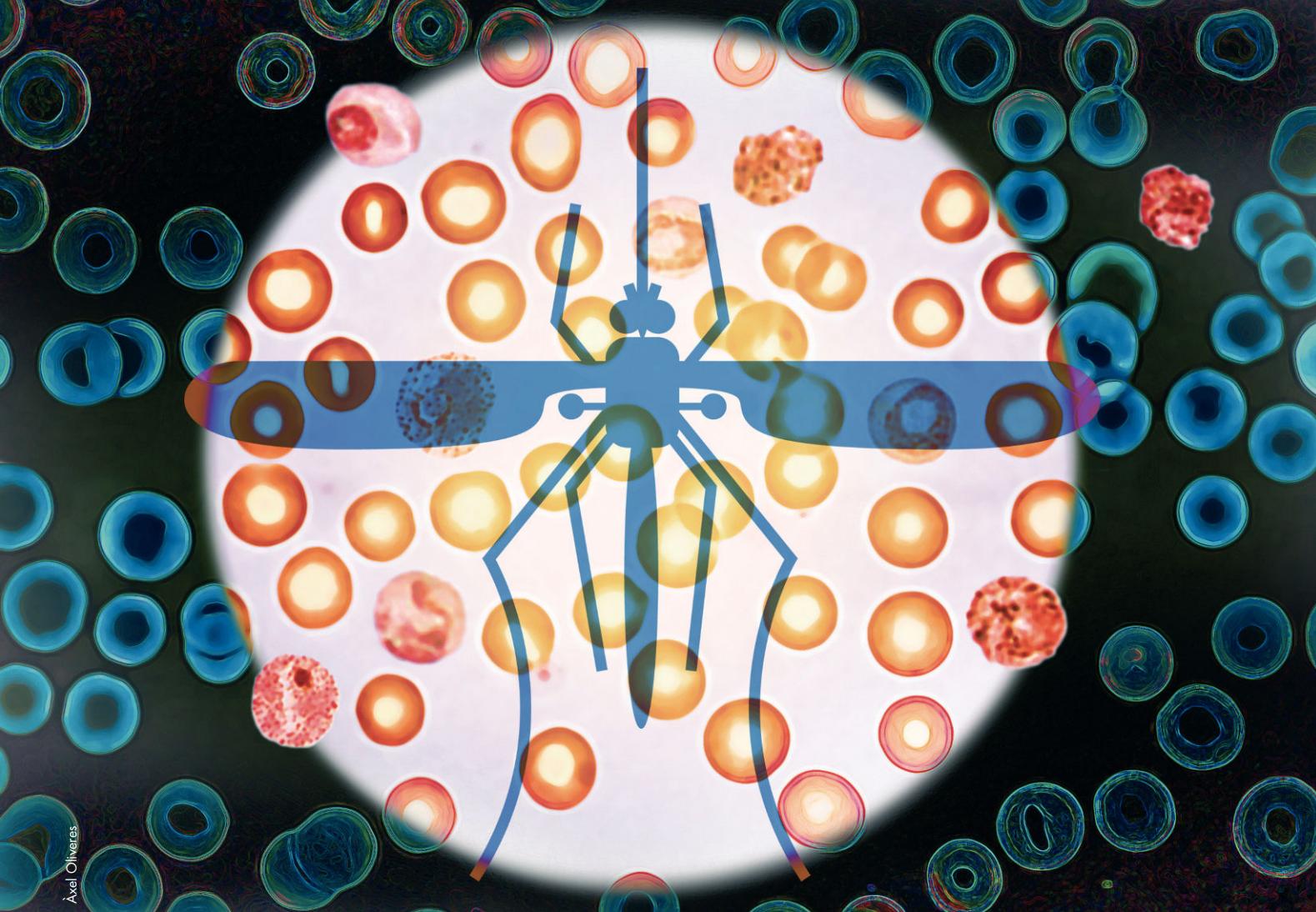
El coste medio de desarrollar una vacuna candidata se cifra alrededor de unos 500 millones de dólares, y el proceso para permitir su comercialización puede llegar a durar entre 12 y 15 años<sup>8</sup>. Es, por lo tanto, comprensible que las compañías farmacéuticas se muestren reticentes a invertir en vacunas que predominantemente serían destinadas a un mercado ávido de soluciones, pero pobre en recursos para pagarlas.

## ¿Por qué hay confianza en que una vacuna pueda funcionar?

A pesar de estas enormes dificultades, existen suficientes evidencias para pensar que el desarrollo de una vacuna efectiva es factible.

Un modelo a seguir para conseguir este objetivo es la llamada “inmunidad natural adquirida” (INA), que se desarrolla en los individuos que residen de forma permanente en zonas de endemidad malárica. Estos individuos adquieren de manera progresiva una inmunidad parcial, que consiste en una protección inicial contra las formas más graves de la enfermedad<sup>9</sup> (muerte y formas graves) y posteriormente una menor incidencia de casos clínicos con una eventual supresión de la parasitemia a niveles bajos o incluso indetectables<sup>10</sup>. Esta protección requiere un efecto recuerdo (*booster*) continuado, y nunca confiere una inmunidad esterilizante<sup>11</sup>, ya que los individuos pueden seguir infectándose a pesar de no desarrollar la enfermedad clínica. Si se pudiera reproducir este modelo, es decir si se consiguiera acelerar mediante una vacuna la transición de individuo “virgen” a individuo clínicamente inmune, conferiríamos al receptor una protección sólida contra la enfermedad malárica.

Durante la década de los setenta, se desarrolló la idea de someter a voluntarios no inmunes a esporozoitos atenuados mediante irradiación. Los voluntarios fueron expuestos a picaduras de miles de mosquitos infectados con esporozoitos irradiados de forma continuada durante varios meses y se observó que al ser reexpuestos a esporozoitos viables presentaban una inmunidad completa (esterilizante), aunque de duración moderada, en más del 90% de los casos<sup>12</sup>. Actualmente se cree que esta inmunidad es cepa independiente<sup>7</sup> (individuos “inmunizados” mediante esporozoitos irradiados africanos muestran protección al ser expuestos a esporozoitos americanos<sup>13</sup>) e implica mecanismos mixtos humorales y celulares, con especial importancia de la respuesta de los linfocitos T CD8+ a



antígenos que se cree son presentados por el parásito en el hepatocito infectado<sup>14</sup>. El desarrollo de esta inmunidad esterilizante respalda la viabilidad de una vacuna, y parecería a priori un buen modelo a imitar en el desarrollo de vacunas. Sin embargo, presenta limitaciones prácticas evidentes.

También se ha visto que una inmunidad pasiva frente a la malaria es posible. En las áreas endémicas, los recién nacidos parecen estar protegidos contra las formas clínicas de la enfermedad, y se ha propuesto que en parte esto pueda ser debido a la transferencia pasiva de anticuerpos antimaláricos maternos<sup>15</sup>. Asimismo, mediante la administración de inmunoglobulinas purificadas de adultos "inmunes" de África del oeste, se consiguió proteger a niños de África Oriental con malaria grave<sup>16</sup>. Esta protección contra las formas clínicas de la enfermedad constituye la evidencia de que la inmunidad natural adquirida se basa en el desarrollo de anticuerpos contra antígenos presentados por el parásito en la fase sanguínea o eritrocitaria de su ciclo.

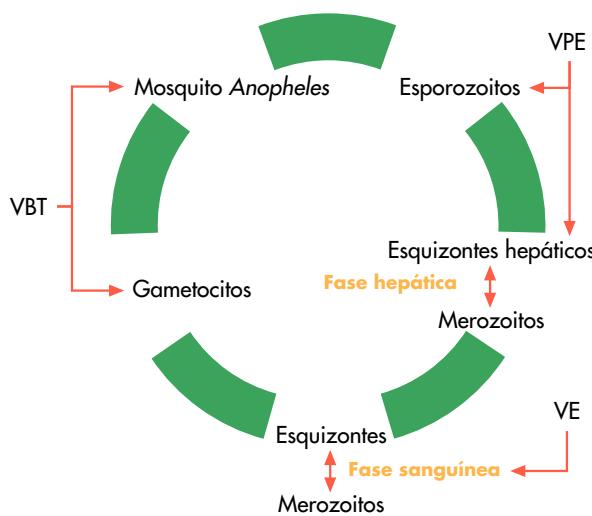
Finalmente, múltiples estudios<sup>17,18</sup> han demostrado la eficacia tanto en modelos animales como en humanos (adultos y niños) de vacunas candidatas experimentales. Estas evidencias, sumadas a las anteriores, sugieren que desarrollar una vacuna anti-malárica eficaz es posible. El camino a seguir debe basarse en la adecuada comprensión de los fenómenos inmunológicos que ocurren durante la infección.

## Ciclo biológico del *Plasmodium falciparum*

Cuatro especies de *Plasmodium* son patógenas para el ser humano y una sola, *P. falciparum*, es la causante de la elevada

mortalidad que se asocia a esta enfermedad. Su ciclo vital es complejo y largo, y los obstáculos que el parásito plantea al sistema inmune contra el que se enfrenta son muchos y variados. El parásito entra en su huésped intermedio, el humano, a través de la picadura de un mosquito infectado. Este mosquito inocula una pequeña cantidad de esporozoitos<sup>10</sup> (de 10 a 15) que circulan durante pocos minutos por la sangre hasta invadir los hepatocitos. Después de unos días de replicación intrahepatocitaria, el llamado esquizonte hepático libera hasta 40.000 merozoitos al torrente sanguíneo, y aquí empieza el ciclo eritrocitario asexual del parásito. Cada merozoito invade un eritrocito, y se reproduce dentro de éstos, formando el esquizonte intraeritrocitario, para liberar en salvadas periódicas (cada 48 horas aproximadamente) nuevos merozoitos tras su ruptura y volver a iniciar el ciclo asexuado intraeritrocitario. Paralelamente, algunos merozoitos se diferencian en gametocitos que deberán ser absorbidos de la sangre de un humano por la picadura de otro mosquito para poder seguir su ciclo de reproducción sexuada en el interior del tubo digestivo del huésped definitivo (mosquito). Allí se producirán una nueva cantidad de esporozoitos que de nuevo estarán capacitados para infectar a otro humano. La figura 1 esquematiza las fases de este complejo ciclo vital.

La liberación de los merozoitos al torrente sanguíneo coincide con el inicio de la sintomatología clínica<sup>19</sup> y está asociada a un aumento de citocinas plasmáticas<sup>20</sup> (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e interleucinas 1 y 6, entre otras) durante la fase de esquizogonia. El parásito que llega a la sangre se reproduce de forma continuada hasta ser controlado por el sistema inmune del paciente o causar la muerte de éste.



**Figura 1.** Ciclo vital del *Plasmodium* y acción de las vacunas de malaria. VBT: vacunas de bloqueo de transmisión; VE: vacunas eritrocitarias; VPE: vacunas preeritrocitarias.

## Estrategias de diseño de vacunas

Idealmente, la vacuna perfecta contra la malaria sería una vacuna 100% eficaz, barata, fácil de administrar, capaz de conferir una inmunidad duradera y que protegiera a los niños más pequeños. Desafortunadamente, es posible que una vacuna perfecta contra la malaria no sea factible a corto plazo<sup>21</sup>. Consecuentemente, a la hora de plantear estrategias de diseño de vacunas de malaria, se deben tener en cuenta ciertas consideraciones<sup>22</sup>.

Se deben seleccionar antígenos candidatos clave del parásito, inmunogénicos y que ofrezcan la menor diversidad antigenica posible. Esta elección debe basarse en evidencias de que un antígeno juega un papel importante en la patogenicidad del parásito o de que las respuestas inmunes a un antígeno están asociadas a protección en estudios de inmunidad natural adquirida.

Una posible estrategia es combinar antígenos de diferentes estadios del ciclo vital (vacunas multiestadio) para conseguir despertar en el huésped una respuesta inmune intensa y encadenada, ya que vacunas dirigidas a un estadio inicial de la infección que sean sólo parcialmente efectivas podrían no conseguir evitar la clínica. De forma similar, se pueden combinar también varios antígenos de la misma fase (vacunas multivalentes) para evitar la emergencia de resistencias y aumentar la eficacia de la vacuna candidata. Sin embargo, la inclusión de componentes innecesarios puede aumentar los efectos indeseados y el coste. El objetivo es que las vacunas sean simples, para facilitar su preparación, limitar su coste y disminuir su reactogenicidad.

Finalmente, las vacunas deben inducir una respuesta inmune adecuada y mantenida, y para esto deben ir formuladas en el adyuvante correcto, cuya misión será la de estimular y ampliar esta respuesta inmune.

Varios enfoques pueden adoptarse a la hora de esbozar propuestas de vacunas de malaria, según la población diana a la que vayan dirigidas, según el estadio del ciclo vital del parásito contra el que se quiera actuar y, finalmente, según el tipo de vacuna propiamente dicho.

## Según la población diana

Los malariólogos afirman que pueden ser necesarias vacunas diferentes para poblaciones diferentes. Idealmente, la vacuna perfecta sería una vacuna de eficacia total, ya que protegería de la enfermedad a cualquiera que la recibiese, independientemente de su procedencia o inmunidad frente al parásito. Teniendo en cuenta las enormes dificultades para conseguir una vacuna de eficacia total, parece interesante enfocar el diseño de vacunas en función de la población diana a la que mejor pudiesen servir. Así, a la hora de prevenir la enfermedad grave y las muertes en las áreas donde la malaria es endémica, la aproximación requiere el diseño de una vacuna cuya población diana sería la pediátrica residente en esas zonas y que buscaría atacar al parásito en sus estadios asexuales e imitar la inmunidad natural adquirida. Su efectividad debería ser alta pero sin ser necesariamente total, ya que su efecto se añadiría al de la inmunidad que cada individuo ha ido desarrollando en respuesta a las picaduras infectivas que ha recibido por residir en un área endémica.

Por el contrario, una vacuna destinada a proteger al individuo de un área no endémica que se desplace a un área donde hay malaria (por ejemplo, un turista) requerirá un grado de efectividad total, para eliminar al parásito antes de que pueda causar manifestación clínica alguna, aunque su protección sea de corta duración. El modelo de protección a seguir sería la inmunización por esporozoitos atenuados.

## Según el estadio del ciclo vital parasitario contra el que se deseé actuar

La complejidad del ciclo vital del *Plasmodium* implica la posibilidad de establecer diferentes dianas antigenicas para cada uno de los diferentes estadios de la vida parasitaria. Tradicionalmente se habla de vacunas para los estadios asexuados, que a su vez se subdividen en vacunas pre-eritrocíticas y eritrocíticas y para los estadios sexuados. Esta división en 3 grandes grupos tiene su origen en los diferentes mecanismos inmunológicos subyacentes a cada estadio y en las repercusiones que la vacunación puede tener en el huésped en caso de efectividad total o parcial. La figura 1 esquematiza el ciclo vital del *Plasmodium* y la diana de cada uno de estos tipos de vacuna.

**1. Las vacunas preeritrocitarias (VPE).** Serían vacunas dirigidas contra los esporozoitos o los estadios intrahepatocitarios del parásito, diseñadas para impedir que el parásito llegue a su fase eritrocitaria, y cuyo objetivo sería prevenir toda manifestación de enfermedad. Además, la evidencia de que la inmunización mediante esporozoitos irradiados otorga una inmunidad esterilizante (mejor que la inmunidad naturalmente adquirida, que no lo es) permite presuponer que una VPE que incluyera simultáneamente antígenos contra el esporozoito y contra el estadio intrahepatocitario podría a priori dar una protección similar.

**2. Las vacunas eritrocitarias (VE).** Están diseñadas para generar una respuesta inmunitaria (generalmente del tipo humoral) contra antígenos del estadio eritrocitario del parásito. Así, su función sería impedir la invasión de los hematíes por los merozoitos que provienen de la ruptura del esquizonte hepático, acelerar el *clearance* de eritrocitos parasitados y prevenir su secuestro en la microvasculatura. Estas vacunas no impedirían la infección, pero basarían su eficacia en la disminución de la gravedad de la clínica.

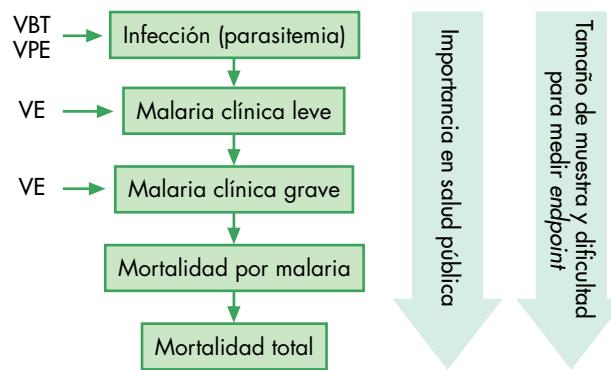
**3. Las vacunas de bloqueo de transmisión (VBT).** También llamadas vacunas “altruistas” ya que su administración no beneficiaría al individuo vacunado en particular, sino a la comunidad a la que éste pertenece. El objetivo sería desarrollar una respuesta inmune contra los estadios sexuales del parásito que impidiera la exflagelación y/o la fertilización de los parásitos en el mosquito vector, evitando, al romper el ciclo de transmisión, que el mosquito que se alimenta de la sangre de un individuo infectado pueda seguir propagando la enfermedad en sus siguientes picadas. Esta vacuna tendría además la ventaja de no facilitar (al usar antígenos que se expresan en el mosquito y no en el ser humano) la aparición de cepas mutantes, por lo que la combinación de una VBT con una vacuna preeritrocítica o eritrocítica evitaría el peligro de potencial selección inmune<sup>23,24</sup> y facilitaría el desarrollo de esta línea de investigación que por sí sola difícilmente conseguiría los recursos financieros necesarios para desarrollarse.

En realidad, los efectos que pueden anticiparse de cada uno de estos 3 tipos de vacuna son más amplios de lo que tradicionalmente se pensaba, y pueden llegar a solaparse. VPE parcialmente efectivas han demostrado ya efectos favorables sobre la morbilidad grave de los individuos vacunados<sup>25</sup>, una característica que a priori se creía patrimonio de las vacunas eritrocíticas<sup>26</sup>. Se cree que, a través de un mecanismo similar al ya descrito con las redes mosquiteras<sup>27</sup>, la disminución del inóculo inicial y el consiguiente retraso en la ruptura de los esquizontes hepáticos conllevaría una enfermedad más benigna<sup>23,28</sup>.

#### Según el tipo de vacuna per se

En enfermedades para las cuales no se consigue desarrollar vacunas vivas o atenuadas, se puede recurrir a la vacunación contra un antígeno específico (vacunación de subunidades) capaz de conferir inmunidad contra la totalidad del microorganismo. Existen 2 grandes aproximaciones a la hora de diseñar vacunas subunitarias contra la malaria. Se pueden desarrollar vacunas basadas en respuestas inmunes a un único antígeno (o unos pocos) clave, inmunizando con péptidos sintéticos o proteínas recombinantes en adyuvantes. Estas vacunas estarían diseñadas para inducir principalmente una respuesta humoraral y celular de tipo T CD4+.

Por otro lado, el desciframiento del genoma de los 3 vértices del triángulo de la malaria (parásito, mosquito y humano) junto a los avances en el conocimiento de la genómica, la proteómica y la biología e inmunología moleculares han permitido el desarrollo de vacunas que apuntan a múltiples antígenos y que están basadas en plásmidos de ADN<sup>17,29</sup>. Al vacunar contra diferentes antígenos de varias fases del ciclo se conseguiría desplegar una respuesta inmunitaria secuencial capaz de actuar de forma sinérgica en diversos momentos del ciclo vital del parásito<sup>28</sup>. Aunque las vacunas de ADN por sí solas no han demostrado todavía inducir una respuesta inmune óptima<sup>10,14</sup>, se están probando diversas estrategias de *priming* y *boosting* con vacunas de ADN asociadas a virus o bacterias recombinantes o proteínas recombinantes con adyuvantes, con el objetivo de provocar una respuesta predominantemente celular de tipo T CD8+. Cuando estas vacunas consigan inducir respuestas inmunes potentes y duraderas, y se puedan combinar varios antígenos sin que se produzcan interferencias o competitividad entre ellos, la vacuna ideal estará más cercana<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Posibles endpoints para ensayos de vacunas de malaria. VBT: vacunas de bloqueo de transmisión; VE: vacunas eritrocíticas; VPE: vacunas preeritrocíticas.

#### Selección de objetivos y variables resultado (endpoints)

Pueden usarse diferentes *endpoints* en la evaluación de una vacuna antimalárica. La figura 2 esquematiza la relación entre diferentes tipos de vacunas y los *endpoints* probables para un ensayo de fase IIb<sup>30,31</sup>. Por ejemplo, la incidencia de infección podría ser el *endpoint* para la evaluación de una VPE o una VBT, en cuyo caso el *endpoint* es fácil de medir, estaría muy cercano a su diana biológica y los resultados serían más fácilmente generalizables. Cuanto más bajamos hacia los *endpoints* de gravedad, más difíciles son de medir, requieren un tamaño de muestra superior y puede haber interacciones con otros co-factores, pero aumenta su interés a nivel de salud pública. Una vacuna eritrocítica que evite la progresión de enfermedad leve a enfermedad grave y muerte tiene un interés en salud pública muy importante, debido al impacto en la disminución de la mortalidad infantil total. De todas formas, dado un cierto impacto en un *endpoint*, es difícil predecir cuál será el impacto en los *endpoints* que se encuentran más abajo. La elección del *endpoint* a usar dependerá, por lo tanto, de todos estos componentes.

#### Vacunas en ensayos clínicos

El desarrollo de una vacuna antimalárica es largo y costoso. Como ocurre con el resto de vacunas, se empieza por estadios preclínicos de experimentación en el laboratorio para pasar después a ensayos en humanos, primero en adultos y después en niños. El desarrollo pasa por distintas fases: la fase I tiene como objetivo evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna candidata; la fase II o IIa la eficacia, seguridad e inmunogenicidad en ensayos con reto artificial en individuos no inmunes; la fase III o IIb lo hace con reto natural en individuos semiinmunes de zonas endémicas; y la fase IV mide la efectividad y seguridad.

Actualmente múltiples vacunas candidatas se hallan en diferentes estadios de desarrollo, la mayor parte de ellas aún en fase preclínica. La vacuna candidata que está en un estadio de desarrollo más avanzado es la llamada RTS,S/AS02A, desarrollada y financiada conjuntamente por GlaxoSmithKline y la Malaria Vaccine Initiative (MVI)<sup>18</sup>. Esta vacuna pre-eritrocítica está basada en la fusión del antígeno de superficie del Circunsporozoito (CS, la mayor proteína de superficie del espo-

rozoito) con el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), formulada con el potente adyuvante AS02A. En un reciente ensayo clínico de fase IIb realizado en niños de entre 1 y 4 años de edad en Mozambique, ha mostrado ser segura, inmunogénica y eficaz, reduciendo los casos de malaria clínica por *P. falciparum* en un 30% y los casos de malaria grave en hasta un 58%<sup>24</sup>. Los esperanzadores resultados de este ensayo clínico confirman que el desarrollo de vacunas eficaces es posible y está cada día más cerca. El objetivo ahora es evaluar la duración de esta inmunidad protectora y conseguir que sea mantenida<sup>23</sup>, y que la misma vacuna sea igualmente eficaz y segura en los lactantes menores de un año. El siguiente paso es un ensayo clínico en la población de esta edad. Sólo en el caso en que la vacuna muestre eficacia en los menores de un año podrá plantearse la inclusión de esta vacuna en el Programa Ampliado de Vacunación, a través del que se podría llegar al máximo de población pediátrica, ya que es el único mecanismo actualmente existente y funcionante de distribución universal de medidas de salud para los niños.

Otras 2 vacunas candidatas<sup>17</sup>, la MVA-ME TRAP (una vacuna pre-eritrocítica) y la MSP1/AS02A (una vacuna eritrocítica que usa el mismo adyuvante que la RTS,S/AS02A), ya están siendo ensayadas en pacientes pediátricos de zonas endémicas<sup>17,23</sup>. La Organización Mundial de la Salud cifra en 25 las vacunas candidatas que están siendo sometidas a evaluaciones clínicas, y muchas más las que están en estadios preclínicos<sup>23</sup>.

En los últimos 5 años, el número de grupos que está investigando en el campo de las vacunas contra la malaria ha pasado de 3 a 11<sup>22</sup> y los próximos años ofrecerán resultados esclarecedores acerca de la eficacia de todas estas vacunas candidatas.

## Conclusiones

Los prometedores avances que el principio del siglo XXI está presenciando en el campo de la vacunación contra la malaria se enmarcan en un clima de euforia contenida y de ímpetu investigador que no debe ni puede ser desaprovechado. Diversas iniciativas privadas han unido sus fuerzas para ayudar al sector público a financiar la investigación necesaria para conseguir una vacuna que parecía muy lejana. Es esencial que este *momentum* conseguido hasta ahora se sostenga en los próximos años para conseguir el desarrollo de una vacuna eficaz. Tenemos ante nosotros la posibilidad de resolver un reto científico formidable y no podemos desaprovecharla. La vacunación de niños pequeños de áreas endémicas con una vacuna antimarialaria eficaz y segura, combinado con el uso de otras medidas de control, podría contribuir de forma decisiva a que la malaria deje de ser una intolerable carga para la salud mundial y al desarrollo económico y social de muchos países. Quizás ahora sea el momento adecuado para reflexionar acerca de las estrategias que serán necesarias para hacer llegar la futura vacuna a quiénes más la necesitan, y a un coste asequible, un reto que se anticipa igual o mayor todavía<sup>20</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

1. Russell PF. Man's mastery of malaria. Oxford: Oxford University Press; 1955.
2. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:327-35.
3. WHO. Expert committee on malaria. WHO technical report series, n.º 892. Geneva: World Health Organisation, 2000. WHO technical report series, n.º 892.
4. Bremner JG. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64:1-11.
5. Gallup JL, Sachs JD. The economic burden of malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(1,2 S):85-96.
6. ● Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, Druilhe P, Laxminarayan R, Binza F, et al. Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:564-572.
7. Hoffman SL, Miller LH. Perspectives on Malaria Vaccine Development. En: Malaria Vaccine Development: a Multi-Innate Response approach. Washington DC: Ed. Hoffman SL. American Society for Microbiology; 1996. 2005. p. 1-14.
8. Bonn D. Filling the vaccine gap. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:7.
9. Gupta S, Snow RW, Donnelly CA, Marsh K, Newbold C. Immunity to non-cerebral malaria is acquired after 1 or 2 infections. *Nat Med*. 1999;5:340-3.
10. Webster D, Hill AVS. Progress with new malaria vaccines. *Bull World Health Organ*. 2003;81:902-9.
11. Raghunath D. Malaria vaccine: are we anywhere close? *J Postgrad Med*. 2004;50: 51-4.
12. Rieckmann KH, Beaudoin RL, Cassells JS, Sell KW. Use of attenuated sporozoites in the immunization of human volunteers against *Falciparum* malaria. *Bull World Health Organ*. 1979;57(Suppl 1):261-5.
13. Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis*. 2002;185:1155-64.
14. Hoffman SL, Epstein JE. Malaria vaccines. En: Essential malariology. 4th edition. London: Arnold; 2002. p. 313-25.
15. Riley EM, Wagner GE, Akanmori B, Koram KA. Do maternally acquired antibodies protect infants from malaria infection? *Parasite Immunology*. 2001;23:51-9.
16. McGregor IA, Carrington SP, Cohen S. Treatment of East African *P. falciparum* malaria with West African human gamma-globulin. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 1963;57:170-5.
17. ●● Ballou WR, Arevalo-Herrera M, Carucci D, Richie TL, Corradin G, Diggs C, et al. Update on the clinical development of candidate malaria vaccines. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(Suppl 2):239-47.
18. Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000129.
19. Gilles HM, Warrell DA. Clinical features of malaria. En: Bruce-Chwatt's Essential Malariology. 3rd edition. London: Arnold; 1993. p. 35-49.
20. Gilles HM, Warrell DA. Immunology of human malaria. En: Bruce-Chwatt's Essential Malariology. 3rd edition. London: Arnold; 1993. p. 60-78.
21. Moree M, Ewart S. Policy challenges in malaria vaccine introduction. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(Suppl 2):248-52.
22. ●● Richie TL, Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines. *Nature*. 2002;415:694-701.
23. ●● Moorthy VM, Good MF, Hill AVS. Malaria vaccine developments. *Review*. *The Lancet*. 2004;363:150-6.
24. Van de Perre P, Dedet JP. Vaccine efficacy: winning a battle (not war) against malaria. *Lancet*. 2004;364:1380-3.
25. ●● 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.
26. Greenwood BM. What can be expected from malaria vaccines? *Annals of Trop Med Par*. 1997;91(Suppl 1): S9-S13.
27. Alonso PL, Lindsay SW, Armstrong JRM, Conteh M, Hill AG, David PH, et al. The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet*. 1991;337:1499-502.
28. Greenwood B, Marsh K, Show R. Why do some African children develop severe malaria? *Parasitology today*. 1991;17:277-81.
29. ● Moore SA, Surge EGE, Cadogan AM. Malaria vaccines: where are we and where are we going? *Review*. *Lancet Infectious Dis*. 2002;2:737-43.
30. Greenwood B, Alonso P. Malaria Vaccine trials. *Chem Immunol* 2002;80:366-95.
31. Alonso PL, Aponte JJ. Field trials. En: *Methods in Molecular Medicine*. Malaria methods and protocols. Vol 72. Totowa NJ: Ed. Doolan DL. Humana Press; 2002. p. 607-16.