
Vacunas contra la malaria

P. Alonso

Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB),
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona

Resumen: *La malaria constituye uno de los principales problemas de salud pública global, con alrededor de 216 millones de episodios clínicos y cerca de 655.000 muertes anuales. En zonas de alta endemicidad, entre las que destaca África subsahariana, los grupos poblacionales más vulnerables son los niños en su primera infancia y las mujeres embarazadas. Ante este escenario, una vacuna efectiva, que protegiera al menos a la población pediátrica de las zonas altamente endémicas, sería una pieza clave para facilitar el control de la malaria y avanzar hacia su futura eliminación. Sin embargo, su desarrollo es un complejo rompecabezas que impone un reto científico formidable. Desde el punto de vista inmunológico, el parásito es de una gran complejidad, de la que tenemos un conocimiento todavía parcial e insuficiente. El parásito presenta una miríada de antígenos que varían a lo largo de los diferentes estadios de su ciclo vital y contra los cuales se requieren respuestas inmunitarias secuenciales y encadenadas, y muchas proteínas parasitarias muestran un gran polimorfismo. Nuestro conocimiento sobre la inmunidad que se desarrolla contra la malaria es muy limitado e incompleto, y a diferencia de otras enfermedades todavía no se ha encontrado un buen correlato inmunológico de protección. 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 su eficacia es realizando ensayos clínicos en zonas endémicas de malaria. A pesar de estas importantes dificultades, hay razones para el optimismo, puesto que la vacuna candidata más avanzada, la denominada RTS,S (basada en la fusión del antígeno de superficie del circunsporozoito con el antígeno de superficie de la hepatitis B, formulada con el potente adyuvante AS01) ha llegado ya a la última fase (III) antes de poder ser registrada, demostrando de forma consistente una eficacia moderada pero mantenida en el tiempo, que invita a pensar que el desarrollo clínico de una vacuna eficaz para la malaria está cada vez más cerca de ser una realidad de la cual las poblaciones más necesitadas en las zonas endémicas podrían beneficiarse.*

Palabras clave: *Plasmodium* spp. – Malaria – Vacuna preeritrocítica – RTS,S/AS01.

Introducción

La malaria o paludismo constituye uno de los principales problemas de salud pública global, pues cada año afecta a 216 millones de personas.^{1,2} Los datos del *Informe mundial sobre el paludismo 2011*,² publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestran que más de 3000 millones de personas, casi el 50% de la población mundial, vive en zonas de riesgo de sufrir esta enfermedad, que es endémica en más de 99 países. La región

de África subsahariana es la más afectada por el paludismo,² donde más del 40% de la población sufre la enfermedad, mayoritariamente (por encima del 75%) niños menores de 5 años.² Además, la gravedad de esta infección llega a producir 655.000 muertes anuales, de las cuales el 90% se producen en África y, de nuevo, los más afectados son los niños menores de 5 años.²

Durante 2010 se distribuyeron más de 145 millones de redes mosquiteras tratadas con insecticida en África subsahariana, con

el objetivo de proteger al 75% de la población en riesgo de sufrir una infección por malaria. Además, los programas de fumigación intradomiciliaria se ampliaron, cubriendo casi un 10% de la población en riesgo.² Lamentablemente, se ha constatado la aparición de resistencias a los antipalúdicos comunes en las cepas de *Plasmodium* spp. y a los insecticidas en los vectores de la enfermedad (el mosquito *Anopheles* spp.).²

Todo lo dicho justifica sobradamente la necesidad de encontrar una vacuna contra la malaria, que contribuya tanto a la prevención como al control de esta enfermedad. Las vacunas constituyen los mejores métodos de control de las enfermedades infecciosas y gozan de una amplia aceptación social. Sin embargo, frente a la malaria las vacunas serán una herramienta complementaria de los demás métodos de prevención existentes, como las mosquiteras, los insecticidas y un adecuado tratamiento farmacológico.

Transmisión y tratamiento de la malaria

La malaria es una enfermedad parasitaria causada por la infección de *Plasmodium* spp. De las cinco especies que causan la malaria común, *P. falciparum* es la que desencadena los síntomas clínicos más graves y constituye la variedad de malaria endémica en África subsahariana. La complejidad de su tratamiento radica en que la malaria se transmite mediante la picadura de mosquitos, la mayoría anofelinos (*Anopheles* spp.), y en el ciclo vital del agente infeccioso (Fig. 1).³

El ciclo vital de *Plasmodium* spp. se caracteriza por tres fases de desarrollo: la exoeritrocítica, la eritrocítica y la esporogónica. La infección se inicia en la fase exoeritrocítica, cuando un mosquito hembra *Anopheles* spp. infectado con *Plasmodium* introduce durante la picadura, a través de su saliva, los esporozoitos en el huésped. Éstos migran al hígado del huésped, invaden los hepatocitos y divi-

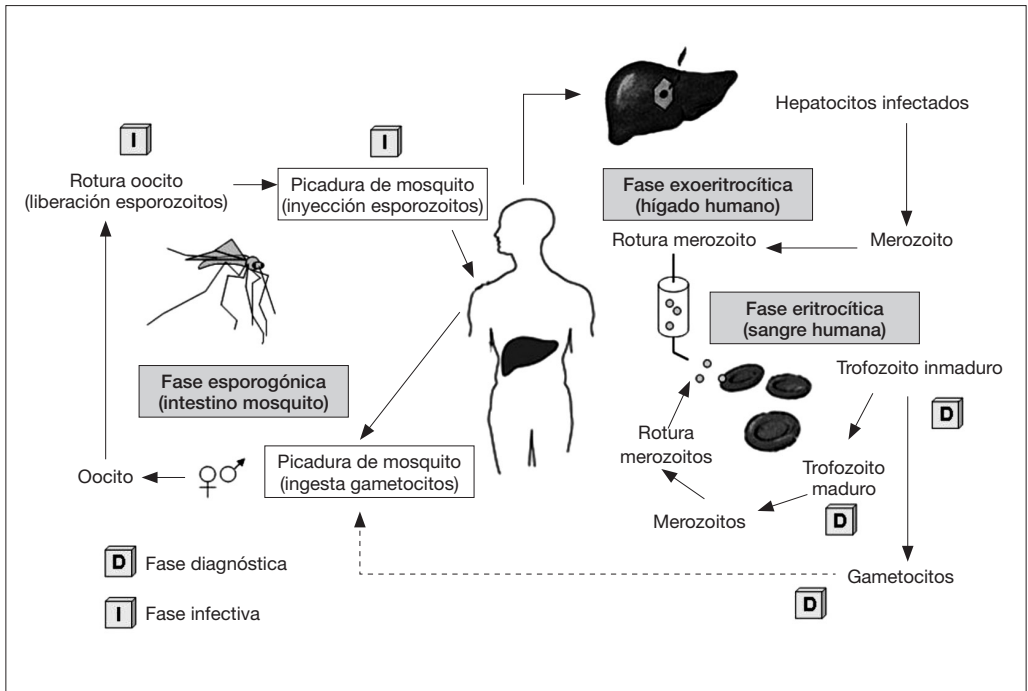


Figura 1. Ciclo de vida de *Plasmodium* spp.³

den su núcleo de manera asexual, periodo en el cual la célula parasitaria recibe el nombre de esquizonte o meronte. Según la especie de *Plasmodium*, esta fase puede durar entre 5 y 16 días. Cuando el esquizonte se rompe, cada nuevo núcleo de *Plasmodium* recibe una parte del citoplasma celular parasitario, y da lugar a varios merozoitos. Los nuevos merozoitos forman vesículas a partir de las membranas celulares de los hepatocitos infectados, lo cual facilita su transporte hasta el torrente sanguíneo. La fase eritrocítica se inicia cuando los merozoitos penetran en los glóbulos rojos para volverse a reproducir, tanto de manera asexual como sexualmente, produciendo trofozoitos y provocando la rotura eritrocitaria. Los trofozoitos se dividen asimismo de manera asexual, produciendo merozoitos que infectarán a más glóbulos rojos. En este momento se producen los principales síntomas de la enfermedad.¹ Por otro lado, una parte de los trofozoitos inician una fase de división sexual, produciendo gametocitos femeninos y masculinos. Una nueva picadura por parte de una hembra de mosquito *Anopheles* facilita que estos gametocitos se absorban junto con la sangre del huésped, lo que dará lugar a la tercera fase del ciclo vital de *Plasmodium*, la fase esporogónica o de mosquito. Una vez dentro del tracto intestinal del mosquito, los gametocitos se fusionan, dan lugar a un oocineto y finalmente a un oocito. El oocito migra hacia las glándulas salivares del mosquito, donde se rompe y libera multitud de esporozoitos. Tras una nueva picadura, los esporozoitos de *Plasmodium* contenidos en la saliva de *Anopheles* se transmitirán a un nuevo huésped, iniciándose un nuevo ciclo vital de *Plasmodium*.⁴

La malaria cursa clínicamente con fiebre repentina, anemia, escalofríos, cefalea y dolores articulares.^{1,3} En la actualidad, su tratamiento farmacológico, tanto preventivo como curativo, se basa en la administración de tratamientos combinados con artemisina. Sin embargo, cada vez son más frecuentes las infecciones resistentes a la cloroquina, por lo que el tratamiento antipalúdico incluye la combinación de fármacos como artemisina, quinina, quinidina, atovacuona, proguanil,

artesunato, mefloquina, pirimetanina y sulfadoxina.¹

Desarrollo de vacunas contra la malaria

Actualmente están en marcha varios proyectos de investigación, en diversas fases clínicas y con dianas diferentes, que pretenden desarrollar una vacuna eficaz contra la malaria. De manera tradicional, las vacunas se han diseñado frente a microorganismos que inducen una rápida respuesta inmunitaria. Sin embargo, la malaria induce una inmunidad no esterilizante de manera lenta y progresiva. Además, el *Plasmodium* posee un ciclo vital complejo, con varios estadios y multitud de antígenos para cada uno de ellos. Esta complejidad del ciclo de vida dificulta y alarga el desarrollo de una vacuna eficaz.

A pesar de que había proyectos previos para erradicar la malaria, no fue hasta 2007 cuando se mejoró e intensificó el esfuerzo para combatirla. Tras el Global Malaria Forum organizado en octubre de 2007 por la Bill and Melinda Gates Foundation y otras organizaciones, se propuso con firmeza el objetivo de eliminar definitivamente la enfermedad. Un año más tarde, el Roll Back Malaria Partnership, que incluye a la OMS, el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (UNPD) y el Banco Mundial, crearon el Global Malaria Action Plan a fin de coordinar la lucha frente a la malaria.

Uno de los objetivos de la iniciativa es estudiar y lograr el registro de una vacuna eficaz contra la malaria antes de 2025, la cual debería proteger al 80% de la población vacunada durante un periodo superior a 4 años. Como primera aproximación, antes de 2015 se pretende obtener una vacuna de primera generación contra la malaria grave que proteja al 50% de la población durante un periodo superior a 1 año.

En la actualidad hay 26 proyectos de investigación en fase clínica y 24 en fase preclínica de desarrollo de vacunas contra la malaria (Tabla I).⁵ Estos proyectos abarcan todos los estadios del ciclo del parásito, la

combinación de varios estadios o la acción global sobre todo el parásito. A pesar de estas iniciativas, las vacunas que posiblemente tendrán más posibilidades de erradicar la malaria serán aquellas que interrumpan la transmisión de la enfermedad. Por ello, las estrategias más eficaces serán las que actúen sobre las fases del ciclo con menor carga parasitaria, es decir, la fase exoeritrocítica y la fase esporogónica.

Las vacunas que actúan sobre la primera fase del ciclo pretenden reducir la probabilidad de infección después de la picadura del mosquito, mientras que las que actúan en la tercera fase se proponen reducir el número de mosquitos infectados. Las vacunas con acción en la fase eritrocítica disminuirían los síntomas y reducirían el tiempo o el grado de infección, pero debido a la alta carga parasitaria es muy probable que no se eliminara la infección.

Actualmente, el programa clínico más avanzado para el desarrollo de una vacuna contra la malaria se fundamenta en la candi-

data RTS,S/AS01, que se encuentra en estudios de fase III.

La vacuna RTS,S/AS01

El desarrollo de RTS,S/AS01 y la realización de los ensayos clínicos han sido posibles gracias a la colaboración entre la Malaria Vaccine Initiative y GSK Biologicals (MVI-GSK), la Bill and Melinda Gates Foundation y varios centros hospitalarios, entre los que se encuentra el Hospital Clínic de Barcelona y el Centro de Investigación de Salud de Manhiça. La fase III del ensayo clínico se está realizando en 11 centros de siete países de África subsahariana.^{3,6,7}

La vacuna está diseñada para actuar en la fase preeritrocítica del ciclo de *P. falciparum*, es decir, frente a los esporozoitos libres y los hepatocitos infectados. La vacuna se dirige hacia la proteína del circumsporozoito (CS), que recubre los esporozoitos de *P. falciparum* y actúa como antígeno de la cepa NF54.⁷ La proteína CS posee varias secuencias repeti-

Tabla I. Proyectos de vacunas contra la malaria según fase de desarrollo.⁵

Especie de <i>Plasmodium</i>	Proyectos de viabilidad*		Proyectos traslacionales		Proyectos de candidatos	
	Evaluación de antígenos	Evaluación de sistemas de liberación	Preclínica	Fase I/IIA	Fase IIB	Fase III
<i>P. falciparum</i>	Seattle BioMed ^a	Inovio/UPenn ^a	Genova ^b	Crucell/GSK ^b		GSK (RTS,S/AS01) ^a
	NMRC ^a	Profectus ^a		Crucell ^b		
	NYU/Merck ^a	Emory ^a		NIAID ^c		
	WEHI/LaTrobe/WRAIR ^b	VRC/JHU Oncovit/IDRI ^a				
	WEHI/Genova ^b Tulane/Genova ^c JHU ^c					
<i>P. vivax</i>			ICGEB/MVDP ^a	WRAIR/GSK ^a		

*Sólo se detalla una selección de todos los proyectos actuales. En superíndice se muestra la fase del ciclo de *Plasmodium* spp. en que actúa la vacuna: preeritrocítica (a), eritrocítica (b) y bloqueo de la transmisión (c). Para más información sobre cada uno de los proyectos, consúltese la fuente original.

tivas que se han utilizado como diana de la vacuna.³ RTS,S/AS01 está formada por una partícula que contiene la molécula RTS,S y por el adyuvante AS01. La RTS,S es un antígeno recombinante expresado en *Saccharomyces cerevisiae*. El antígeno está formado por dos proteínas, la RTS y la S. La proteína RTS es un polipéptido híbrido formado por una parte de la proteína CS y el tándem de repeticiones central, en la cual su extremo carboxi-terminal está fusionado con la región amino-terminal del antígeno S del virus de la hepatitis B. La proteína S es el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, que GSK Biologicals usa en sus vacunas contra la hepatitis B. La proteína RTS se encuentra dentro de una partícula que también incluye una proteína S sin fusionar. Por otro lado, el adyuvante AS01 es una suspensión líquida de liposomas con dos inmunostimulantes, el 3-O-desacil-4-monofosforil lípido A y *Quillaja saponaria 21*. La combinación de la RTS,S y del AS01 permite que la vacuna produzca una fuerte reacción inmunitaria.^{3,8}

Durante las primeras fases del ensayo clínico se administró la vacuna RTS,S con dos sistemas adyuvantes, AS01 y AS02. A pesar de que los dos tienen un perfil de seguridad similar, se optó por usar el adyuvante AS01 debido a que producía una mayor respuesta inmunitaria frente al antígeno CS en la población infantil.⁸

Los estudios de fase I de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tuvieron lugar entre 2002 y 2003 en Gambia y Mozambique, con la participación de niños de 1 a 4 años de edad. Los buenos resultados de estos estudios permitieron avanzar en fases clínicas posteriores para demostrar la eficacia de la vacuna.

La fase II tuvo lugar en Mozambique, en un ensayo clínico que se realizó con dos cohortes formadas por población infantil de 1 a 4 años de edad y que duró 4 años. Con la primera cohorte, de población infantil de Manhica, se pudo evaluar la seguridad y la eficacia de la vacuna, y analizar su efecto en el ciclo de *P. falciparum*. Con la segunda cohorte, compuesta por población infantil de Ilha Josina, se pudo también evaluar la seguridad y

la eficacia de la vacuna, y analizar su efecto durante el proceso de infección. El primer año se realizaron las vacunaciones y el seguimiento sérico, y durante los 3 años siguientes se comprobó la protección de la vacuna frente a la malaria. Paralelamente también se realizaron estudios para determinar la eficacia de la vacuna en población infantil menor de 1 año.

La fase II también se completó con un estudio aleatorizado y doble ciego, un estudio aleatorizado y simple ciego, y un tercer estudio abierto. El primero de ellos se realizó durante 8 meses, entre 2003 y 2004. En él se administró la vacuna a la población infantil cada 30 días (RTS,S/AS02A o control), hasta un total de tres inyecciones por vía intramuscular. La cohorte 1 recibió la vacuna candidata o bien la vacuna control no placebo. En los niños mayores de 24 meses de la cohorte 1 se empleó como vacuna control la de la hepatitis B, mientras que en los menores de 24 meses se utilizaron como control la del neumococo y la de la gripe (*Haemophilus influenzae*). A continuación se extrajeron y analizaron muestras de sangre durante los siguientes 6 meses para evaluar la eficacia de la vacuna. La cohorte 2 recibió tratamiento antipalúdico entre la segunda y la tercera inyección con el fin de analizar si la vacuna reducía el número de nuevas infecciones por malaria.³ La nueva vacuna en desarrollo demostró ser tolerable y segura para la población infantil. Además, se mostró altamente inmunógena frente al antígeno CS y al antígeno de la hepatitis B. Por otro lado, la vacunación con la vacuna candidata disminuía en un 40% el riesgo de nuevas infecciones de *P. falciparum*, reducía un 30% el riesgo de sufrir nuevos episodios clínicos de malaria y además disminuía en un 58% el riesgo de sufrir nuevos episodios graves de malaria. Estos resultados se publicaron en *The Lancet*.⁹

En la actualidad, RTS,S/AS01 se encuentra en fase III de desarrollo clínico, y ha mostrado unos resultados preliminares muy favorables (Fig. 2) que se han publicado recientemente en *The New England Journal of Medicine*.⁷ El desarrollo de esta vacuna ha sido considerado uno de los principales hallazgos del año por la revista *Science*.¹⁰

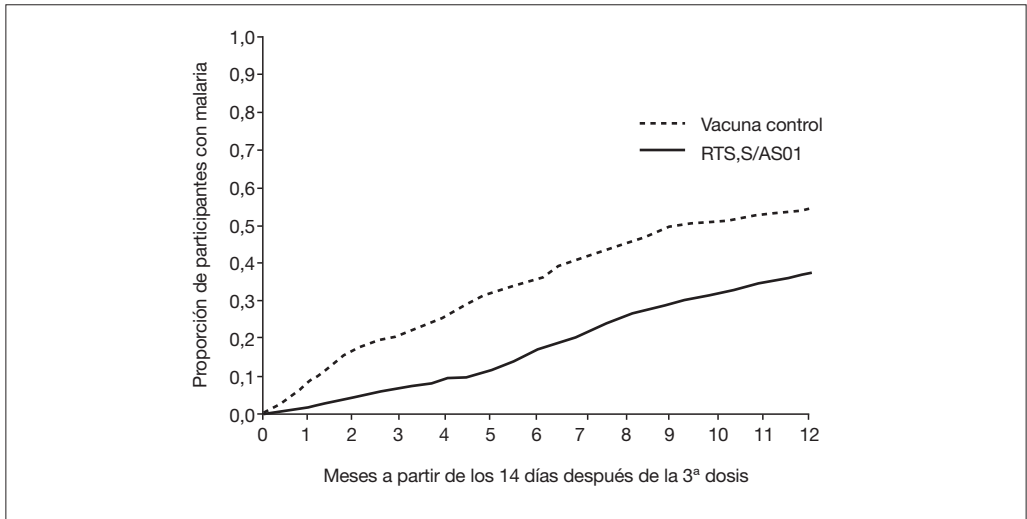


Figura 2. Incidencia acumulada del primero o único episodio de malaria en niños de 5 a 17 meses de edad durante los 12 meses siguientes a la tercera y última dosis de la vacunación.⁷

Conclusiones

El desarrollo de una vacuna eficaz contra la malaria es un proceso largo y costoso. Gracias a iniciativas y colaboraciones internacionales se ha avanzado extraordinariamente en una posible vacuna, que se encuentra en fase III de desarrollo clínico. A la eficacia y la seguridad de este compuesto en la población infantil de zonas endémicas de malaria cabe añadir sus resultados esperanzadores en las formas más graves de la enfermedad. La vacuna puede administrarse dentro del programa ampliado de vacunación establecido por la OMS.

Bibliografía

1. MedlinePlus [Internet]. Bethesda (USA): U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health; [actualizada 14 diciembre 2011]. Dugdale III DC, Vyas JM, Zieve D. Malaria; [actualizada 6 septiembre 2011; citada 19 diciembre 2011]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000621.htm>
2. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; [actualizada 2012]. World Malaria Report 2011; 13 diciembre 2011 [citada 4 mayo 2012]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/
3. Alonso PL. Malaria: deploying a candidate vaccine (RTS,S/AS02A) for an old scourge of humankind. *Int Microbiol.* 2006;9:83-93.
4. DPDx: Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern [Internet]. Atlanta (USA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); [actualizada 2010]. Parasite Image Library: Malaria; [actualizada 20 julio 2009; citada 19 diciembre 2011]. Disponible en: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm
5. MVI PATH [Internet]. Washington DC: PATH Malaria Vaccine Initiative; c1995. MVI Portfolio; [actualizada 2011; citada 19 diciembre 2011]. Disponible en: <http://www.malariavaccine.org/rd-portfolio.php>
6. MVI PATH [Internet]. Washington DC: PATH Malaria Vaccine Initiative; c1995 [actualizada 2011; citada 19 diciembre 2011]. Disponible en: <http://www.malariavaccine.org/>
7. The RTS,S Clinical Trials Partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria

- vaccine in African children. *N Engl J Med.* 2011;365:1863-75.
8. GSK-MVI PATH. RTS,S/AS01 candidate malaria vaccine. Summary for the SAGE meeting [Internet]. Geneva: GSK-MVI PATH; October 2009 [citada 19 diciembre 2011]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/1_SAGE_RTSS_summary_final_Malaria.pdf
 9. Alonso PL, Sacaral 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.
 10. Breakthrough of the year. The runners-up. *Science.* 2011;334:1629-35.

DISCUSIÓN

A. CELADA: Me ha sorprendido que los anticuerpos sean protectores; es decir, se obtiene suero de la sangre y éste puede proteger a los niños. En tal caso, ¿por qué es tan difícil obtener los antígenos? Yo recuerdo haber realizado estudios hace 25 años en los que se demostraba la capacidad opsonica de dichos anticuerpos.

P. ALONSO: Los estudios a que te refieres se llevaron a cabo en dos periodos diferentes. El primero se realizó en los años 1960 y el segundo en los años 1980. En este último se trataba a individuos infectados y se correlacionaba con la disminución de densidades parasitarias. Pero aún no se ha logrado aislar los anticuerpos ni los antígenos del parásito. El problema de la obtención de antígenos es el gran repertorio de ellos que presenta la infección por *Plasmodium* en sangre, en la cual hay una mezcla de estadios, y a su vez dentro de cada estadio hay varios antígenos. *Plasmodium* es un organismo mucho más complejo que un virus o una bacteria, y por ello a día de hoy aún no se han identificado sus antígenos.

A. CELADA: Pero se han obtenido 400 o 500 anticuerpos CD contra constituyentes de los leucocitos humanos. ¿Por qué no pueden conseguirse CD contra los integrantes de *Plasmodium falciparum*? De hecho, había un proyecto que pretendía crear estos CD en Ginebra, pero los fondos del Banco Mundial se terminaron y el proyecto no siguió adelan-

te. ¿Sabes por qué nadie ha intentado seguir con esos experimentos?

P. ALONSO: Esos experimentos no se han vuelto a replicar. Sin embargo, gracias a los estudios que intentan describir la adquisición de la inmunidad natural, se ha intentado entender y caracterizar los anticuerpos, su relación frente a antígenos específicos y la disminución del riesgo de padecer malaria. A día de hoy, no puede afirmarse que la presencia de un antígeno determinado garantice la protección frente a la malaria.

N. PRATS: ¿Estáis probando la vacuna sólo en niños? ¿La vacuna es curativa, preventiva o ambas cosas?

P. ALONSO: La vacuna sólo se ensaya en niños porque, en primer lugar, el objetivo es prevenir la infección en el grupo de mayor riesgo y que padece las consecuencias más graves. En segundo lugar, dado que la única manera de medir la eficacia de la vacuna es a través de casos clínicos en un estudio aleatorizado, el grupo con mayor riesgo de infección y que posee más casos clínicos es el de los niños. Respondiendo a la segunda pregunta, la vacuna es preventiva, porque está dirigida a los estadios preeritrocíticos y pretende controlar la infección antes de que ésta llegue al estadio sexual. Además, tenemos algunas evidencias de que la vacuna es más eficaz frente a las formas más graves de la enfermedad, y ello puede deberse a una modifi-

cación de la patogenicidad de ese caso en concreto. Es posible que en estos casos más graves la vacuna no induzca una inmunidad esterilizante en todos los individuos. Puede que sí reduzca la dosis de esporozoitos que llegan al hígado y, por lo tanto, se reduzca la cantidad de merozoitos emergentes en el torrente sanguíneo. De esta forma, la curva de crecimiento de densidad de parásitos se entelecece, tarda 2 días más en llegar al umbral y con ello se reduce la gravedad del episodio clínico.

F. LEÓN: Puede reemplazarse la serie blanca de un ratón con serie blanca humana, es decir, obtener un ratón humanizado, y también pueden trasplantarse hepatocitos humanos a un ratón. ¿Por qué no se ha obtenido un modelo humanizado de ratón para el estudio de la malaria?

P. ALONSO: Los investigadores de GlaxoSmith-Kline disponen de modelos de ratón humanizados para la evaluación de nuevos fármacos. Sin embargo, la corta vida de estos ratones limita su empleo como buen modelo para estudiar la adquisición de inmunidad.

M. JUAN: En primer lugar, cuando mencionas la inmunidad natural, ¿te refieres a la inmunidad adquirida de manera natural? Y en segundo lugar, cuando dices que pretendéis conseguir una protección del 80%, ¿creéis que este porcentaje será suficiente para alcanzar una protección poblacional?

P. ALONSO: Sí, cuando hablo de la inmunidad natural me refiero a la inmunidad adquirida de manera natural. Respecto a tu segunda pregunta, una protección del 80% produce cierta inmunidad de grupo, pero desde el punto de vista de la salud pública, una vacuna que consiga proteger al 80% de la población es el mínimo para poder complementar con éxito las demás iniciativas para prevenir la infección.

L. ÁLVAREZ-VALLINA: Teniendo en cuenta la dificultad de obtención y el desconocimiento de los epítomos y de las proteínas relevantes del parásito, ¿qué tecnología y herramientas se utilizan para ayudar a descifrar los antígenos relevantes?

P. ALONSO: Primero, es clave tratar de entender la adquisición de la inmunidad natural. En este sentido, hace unas semanas nuestro grupo publicó un estudio en *The New England Journal of Medicine*,¹ en el cual se atenuó la virulencia del parásito con cloroquina. Como los individuos habían adquirido una inmunidad eficaz, puede considerarse que ya hay un modelo en humanos. Tengo la impresión de que no se está invirtiendo mucho en desarrollar modelos animales, sino que es más prioritario tratar de entender la adquisición artificial o por exposición natural de la inmunidad en los humanos.

M. DEL VAL: ¿Qué condiciones sanitarias tienen los niños que se han seleccionado para la fase III de la vacuna? Me refiero a la cobertura de vacunación frente a otras enfermedades prevenibles con vacunas, la alimentación, la exposición a otras enfermedades que podrían afectar a la eficacia de la vacuna, pero que forman parte de su entorno natural, etc.

P. ALONSO: Hay que buscar un equilibrio entre la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad de la vacuna en una población real y no altamente seleccionada, y al mismo tiempo cumplir con los criterios mínimos de acceso a intervenciones sanitarias. En este caso, la población está poco seleccionada en cuanto a exclusiones, excepto si hay una malnutrición grave y alguna otra enfermedad crónica, entre las que el VIH no está incluido y no se analiza. En cuanto al grado de vacunación, es responsabilidad de los investigadores asegurar en todos los niños participantes que la vacunación sea la establecida por las

¹The RTS,S Clinical Trials Partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med.* 2011;365:1863-75.

guías nacionales de cada país. Y en cuanto a la exposición a otras enfermedades, es alta, ya que la mortalidad en los menores

de 1 año es de 70 a 80 por 1000, es decir, muy alta, debido a la malaria, neumonías y diarreas.