



Septiembre 2022

Grupo de Trabajo de Patología Importada

Revisor

Antoni Soriano Arandes

Referencia del artículo

Wu RL, Idris AH, Berkowitz NM, Happe M, Gaudinski MR, Buettner C, et al. Low-Dose Subcutaneous or Intravenous Monoclonal Antibody to Prevent Malaria. *N Engl J Med.* 2022 Aug 4; 387(5):397-407. doi: 10.1056/NEJMoa2203067. PMID: 35921449

Pregunta y tipo de estudio

¿Existen nuevas estrategias para la prevención y eliminación de la malaria, una de las principales causas de enfermedad y muerte de la población infantil en todo el mundo?

Se realizó un **ensayo clínico de fase I** para evaluar la seguridad y la farmacocinética de L9LS, un anticuerpo monoclonal antipalúdico de nueva generación, y su eficacia protectora contra la infección por malaria en adultos sanos sin antecedentes de malaria ni de haber recibido ninguna vacuna contra esta enfermedad.

Resumen

Los participantes recibieron L9LS por vía intravenosa o subcutánea en una dosis de 1 mg, 5 mg o 20 mg por kilogramo de peso corporal. En las 2-6 semanas posteriores a la administración de L9LS, tanto los participantes que recibieron L9LS (n=17) como los participantes del grupo control (n=6) estuvieron expuestos a mosquitos portadores de *Plasmodium falciparum* (cepa 3D7) y experimentaron una infección controlada.

De los 17 participantes que recibieron una sola dosis de L9LS, 15 (88%) no se infectaron. En ninguno de los participantes que recibieron 5 o 20 mg por kg de L9LS por vía intravenosa (iv) se detectó el parásito en sangre, sólo en uno de los que recibió 1 mg por kg por vía iv, en uno de los que recibieron 5 mg por kg por vía subcutánea, y en todos los controles.

Por lo tanto, en este ensayo clínico, el L9LS administrado por vía intravenosa o subcutánea evitó el desarrollo de malaria después de una infección controlada, sin problemas de seguridad evidentes.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

El desarrollo de un tratamiento preventivo para la malaria sigue siendo uno de los principales objetivos de Salud Global de las últimas décadas. La vacuna RTS,S/AS01, recomendada por la OMS en octubre de 2021 proporciona sólo una protección parcial contra la malaria clínica, con una eficacia vacunal del 36,3% a los 4 años de seguimiento. A pesar de los avances en el desarrollo de vacunas, se siguen necesitando **estrategias adicionales** para reducir la incidencia mundial de malaria, con el objetivo final de eliminar esta enfermedad.

En este sentido, los anticuerpos monoclonales de última generación como el L9LS ofrecen, como demuestran Wu et al., un nuevo enfoque para la protección frente a malaria durante un período de tiempo prolongado. Previenen el desarrollo de malaria por *Plasmodium falciparum* en la fase pre-eritrocítica, previa a la etapa sanguínea que es cuando se producen las manifestaciones clínicas. Lo hacen neutralizando los esporozoitos infectantes a través de su unión a la proteína principal del circumsporozoito de *P. falciparum*, que es un mediador esencial para la infección (figura).

Los resultados del ensayo clínico realizado por Wu et al. sugieren que L9LS tiene muchos de los atributos ideales de un anticuerpo monoclonal protector, incluyendo seguridad, eficacia, vida media prolongada y facilidad para su administración (subcutánea). Las dosis más altas se asociaron con una protección completa frente a la infección, y los autores identificaron una concentración sérica potencialmente protectora de L9LS. De hecho, los autores predicen que una sola inyección subcutánea de 1 ml podría proporcionar protección de hasta 6 a 12 meses en niños menores de 5 años de edad, que es el grupo de mayor riesgo para malaria. No obstante, a diferencia de la vacuna RTS,S/AS01, el anticuerpo monoclonal L9LS no induce una respuesta inmune celular en el huésped, y por tanto sería necesario repetir la administración de sucesivas dosis para mantener niveles de anticuerpos protectores.

En resumen, los anticuerpos monoclonales puede tener un papel en el control rápido de la infección en áreas donde la malaria cursa en fases epidémicas o estacionales, en lugares donde los antipalúdicos están generando un cierto nivel de resistencia, y para las personas que son incapaces de generar una respuesta protectora de anticuerpos con las vacunas. Se trataría por tanto de sumar una capa de protección más para acelerar en el desafío por el control y la erradicación de la malaria.