

## Editorial técnico

### BUSCANDO UNA VACUNA CONTRA EL SIDA

*Desde que apareció hace 20 años, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), no ha dejado de extenderse por todo el mundo. Según las estadísticas, a fines de 2000, 36,1 millones de personas viven con el SIDA, apareciendo unos 15.000 casos nuevos al día (el 95% en países en desarrollo) y originando 8.000 muertes diarias (1).*

*La terapia antirretroviral combinada ha permitido aumentar la cantidad y calidad de vida de muchos pacientes en los países desarrollados, pero su elevado coste y la falta de recursos han impedido que se extienda equitativamente. Por otro lado, quedan aún por resolver problemas de tolerancia, aparición de resistencias y eliminación de reservorios virales. Así, el desarrollo de una vacuna efectiva y económica es un objetivo prioritario de las agencias de salud, y constituye hoy en día una necesidad urgente para controlar la pandemia, especialmente en los países en desarrollo (2,3).*

#### **Obstáculos en el desarrollo de la vacuna**

*Los principales obstáculos que frenan el desarrollo de la vacuna contra el SIDA se relacionan en la tabla I (2-4).*

#### **La respuesta inmune**

*Uno de los mayores problemas en el desarrollo de la vacuna contra el SIDA es el desconocimiento de la correlación existente entre la respuesta inmune y la protección frente a la enfermedad. Inicialmente se asumía que una buena vacuna debería inducir las dos ramas de la respuesta inmune: la humoral y la celular (5). Ambas respuestas se han detectado en los ensayos clínicos con las posibles vacunas (3).*

*En los ensayos clínicos se ha observado que los anticuerpos desarrollados frente a las glicoproteínas de la envuelta neutralizan las cepas de laboratorio pero no la cepa primaria o "salvaje". Tampoco se ha evidenciado una relación clara entre los niveles de anticuerpos neutralizantes y el curso clínico de la enfermedad (3).*

*Actualmente se piensa que una vacuna efectiva debería inducir principalmente una potente respuesta celular mediada por linfocitos T citotóxicos ( $CD8^+$ ) y linfocitos T helper ( $CD4^+$ ), además de una respuesta humoral e incluso inmunidad local en las mucosas por IgA (2,6,7). Durante la infección primaria se ha visto que la*

**Tabla I.** Principales obstáculos en el desarrollo de la vacuna contra el SIDA

<b>Obstáculo</b>	<b>Reto</b>	<b>Posibles soluciones</b>
Correlación inmune	Se desconoce cuál es la respuesta inmune necesaria para proporcionar protección frente a la infección/enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Investigación de los mecanismos inmunes que confieren resistencia natural a la infección en individuos "no progresores", niños seronegativos de madres infectadas y prostitutas de África.</li> </ul>
Variabilidad genotípica	Existen al menos 10 subtipos del VIH-1 (según las proteínas de superficie), y cada uno tiene elevada capacidad de mutación y recombinación. Se desconoce su relevancia inmunológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se conoce su distribución geográfica: diseño de vacunas frente a un subtipo y ensayo en población diana donde ese subtipo sea prevalente.</li> <li>En zonas donde circulan varios subtipos (África) diseñar vacunas polivalentes.</li> </ul>
Modelo animal	No existe un modelo animal ideal para investigar estas vacunas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modelos en primates con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) han proporcionado importante información sobre mecanismos inmunes.</li> <li>Desarrollo de virus quiméricos VIS/VIH (VISH) para estudiar la diversidad genética del VIH.</li> </ul>
Múltiples vías de transmisión	Una vacuna efectiva requiere estimulación de todos los mecanismos inmunes: humoral (anticuerpos), celular (linfocitos T helper y T citotóxicos) y local (mucosas).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resultados prometedores en monos con el VIS.</li> <li>Existen herramientas para el diseño de vacunas que activen los 3 tipos de respuesta.</li> </ul>
Reservorios	El VIH infecta las células inmunes incorporando su material genético al ADN celular, estableciendo reservorios que pueden permanecer latentes durante años.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aunque las vacunas no protegiesen completamente frente a la infección, al menos deberían inducir respuestas que eliminasen las células infectadas.</li> </ul>
Conductas de riesgo	La mayoría de los individuos de riesgo mantienen conductas de riesgo durante años, o incluso de por vida.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las vacunas deberían inducir inmunidad a largo plazo. De lo contrario, sería necesario administrar dosis de refuerzo.</li> <li>A no ser que la efectividad de la vacuna fuese del 100%, debería formar parte de programas de prevención y educación sanitaria.</li> </ul>
Ensayos clínicos en países en desarrollo	Falta de infraestructura y de investigadores para el correcto desarrollo de los ensayos clínicos en los países menos desarrollados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colaboración de agencias e instituciones internacionales para asegurar el cumplimiento de estándares científicos y éticos.</li> <li>Diseño de vacunas accesibles por los países más pobres.</li> </ul>
Intereses de mercado	Poco interés de la industria en invertir recursos en una vacuna de éxito incierto, largo desarrollo y grandes dificultades técnicas frente a un beneficio potencial escaso.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promover una financiación pública que apoye al sector privado.</li> <li>Garantizar un amplio mercado para una vacuna eficaz.</li> </ul>

Fuentes-2-4

*replicación del virus es contenida por una respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos; además, se ha detectado que los pacientes "no progresores", que mantienen bajos niveles de viremia, producen una potente respuesta linfoproliferativa, lo que se ha sugerido como un marcador de la capacidad de la respuesta inmune para controlar la replicación viral (3,6).*

*Un fenómeno muy estudiado es el que se produce en algunas prostitutas en Kenia: a pesar de múltiples contactos con individuos infectados, algunas no adquieren la infección, y posteriormente se infectan cuando dejan de ejercer (7-9). En esta población se ha detectado elevada actividad CD8<sup>+</sup>, así como IgA específica del VIH-1 en la mucosa genital. Por otro lado, también se ha detectado una respuesta citotóxica VIH-específica en niños nacidos de madre seropositiva que no se infectaron al nacer (10). Todos estos fenómenos de resistencia natural a la infección son objeto de investigación para intentar reproducirlos con la vacuna.*

#### Variabilidad genotípica

*Existe una gran variabilidad antigénica de las secuencias de los genes que codifican las proteínas de la envuelta, y estos subtipos tienen distinta variabilidad geográfica (Tabla II). En diversos estudios se ha observado que los subtipos genéticos no parecen corresponder estrictamente a los inmunotipos. En general, los anticuerpos neutralizantes parecen ser más específicos de subtipo, mientras que para la respuesta celular hay una reactividad cruzada (11,12). Mientras exista este nivel de incertidumbre, deberían diseñarse vacunas específicas de subtipo*

**Tabla II.** Subtipos del VIH-1 según región geográfica

<b>Zona geográfica</b>	<b>Subtipos más prevalentes</b>
África Subsahariana	C, A, D (todos presentes)
África del Norte	B
América (Norte y Sur)	B
Europa Occidental	B
Europa Oriental, Asia Central y Asia Menor	A, B
Asia Meridional	E, C
Asia Oriental	B
Australia	B

Fuente: 11.

y ensayarlas en poblaciones donde ese subtipo sea prevalente. En zonas donde circulan varios subtipos, como es el caso de África, serían necesarias vacunas polivalentes.

### Modelo animal

Otro de los obstáculos más importantes a los que se enfrentan los investigadores es que no existe un modelo animal completamente adecuado a la infección por VIH-1. Los dos modelos que habitualmente se han utilizado para el desarrollo de la vacuna son la infección por el virus de inmunodeficiencia de los simios (VIS) en el macaco y por el VIH-1 en el chimpancé (3,12). Aunque el VIS y el VIH-1 tienen una estructura y organización similar, existen algunas diferencias. Además, el VIH-1 no desarrolla el mismo curso de la enfermedad ni respuesta inmune en el chimpancé que en el humano. En un intento de salvar estas dificultades, se han desarrollado virus quiméricos VIS/VIH (VISH), con la envuelta del VIH-1 y proteínas internas del VIS, que pueden infectar macacos, y promete grandes avances en el estudio de la vacuna (13).

### Investigación preclínica

Se han realizado más de 500 estudios preclínicos en primates, utilizando una gran diversidad de vacunas. La gran heterogeneidad de las condiciones experimentales (virulencia de la cepa, dosis de carga, vía de administración, variable de eficacia utilizada, etc.) ha generado resultados contradictorios en unos casos y dificultades para generalizar las conclusiones en otros (3).

La vacuna que hasta el momento ha mostrado resultados más prometedores en el mono es el VIS vivo-atenuado, con delecciones en algunas regiones del genoma viral. Esta vacuna protege al macaco de dosis letales del VIS. Sin embargo, tras varios meses de seguimiento, algunos de los animales vacunados desarrollaron la enfermedad; lo mismo ocurrió cuando se administró la vacuna a monos recién nacidos. Esto sugiere que el virus atenuado integra su genoma en las células del huésped, pudiendo recuperar la virulencia cuando el sistema inmune está inmaduro (neonatos), o en situaciones que alteran la respuesta inmune (estrés, infección). La investigación de la vacuna viva-atenuada continúa, dirigida a dilucidar qué partes del genoma viral confieren protección y cuáles afectan a la patogenicidad (2,3,14).

### Ensayos clínicos

Dado que los estudios en primates no han establecido claramente la superioridad de una vacuna sobre otra, se están evaluando en humanos distintos tipos de vacunas. Las posibles vacunas se evalúan en los ensayos clínicos a través de tres fases secuenciales, cuyas características se detallan en la tabla III (15).

**Tabla III.** Fases de los ensayos clínicos con las vacunas del SIDA

	<b>Variables a evaluar</b>	<b>Población a estudio</b>	<b>Duración</b>
Fase I	Inmunogenicidad y seguridad.	10-30 voluntarios sanos seronegativos sin riesgo.	8-12 meses
Fase II	Seguridad, dosis y esquema de inmunización. Datos preliminares de eficacia.	50-500 voluntarios seronegativos de bajo y/o alto riesgo.	18-24 meses
Fase III*	Eficacia en inducir protección frente a la infección/enfermedad.	Miles de voluntarios seronegativos de alto riesgo.	3 años

\* Ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo. Imprescindibles para la comercialización de la vacuna.

Fuente: 15.

*Desde que en 1987 se puso en marcha el primer ensayo clínico en fase I de una vacuna contra el SIDA, se han ensayado más de 30 vacunas en cerca de 80 ensayos clínicos en fase I/II y 2 en fase III. En la tabla IV se resumen los distintos tipos de vacunas diseñados y la fase de experimentación en que se encuentran (2,15).*

#### Vacunas de subunidades víricas recombinantes

*Las vacunas compuestas de glicoproteínas de superficie recombinantes (gp120 y gp160) han sido las más estudiadas hasta la fecha, y son las únicas que han pasado a estudios en fase III. En general, estas vacunas son bien toleradas, con las reacciones adversas de tipo local observadas con la mayoría de las vacunas. En lo que respecta a la inmunogenicidad, son capaces de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes en casi el 100% de los vacunados. Sin embargo, las primeras formulaciones sólo generaban anticuerpos específicos de subtipo (en concreto el subtipo B, prevalente en Estados Unidos), y raramente neutralizaban las cepas primarias ni inducían respuestas CD8<sup>+</sup> (2,3).*

*En 1998, VaxGen, una compañía norteamericana de biotecnología, puso en marcha en Estados Unidos el primer ensayo clínico en fase III, en el que se estudió una vacuna bivalente (AIDSVAX), que incorpora gp120 procedente de dos cepas del subtipo B prevalentes en Estados Unidos. El ensayo incluye 5.400 voluntarios de alto riesgo, principalmente homosexuales. A continuación, la compañía inició una segunda fase del estudio en Tailandia, en 2.500 voluntarios usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), con una vacuna que incorpora gp120 de los subtipos B y E, este último más prevalente en ese país. Los resultados iniciales de eficacia de la primera fase se esperan a finales de este año, y de la segunda fase en el 2002 (2,11).*

**Tabla IV.** Tipos de vacunas contra el SIDA y estado actual en la investigación

Tipo de vacuna	Candidatas	Fase de experimentación	
Subunidades víricas recombinantes	gp 120	III	
	p24	I	
	Envuelta Proteínas reguladoras	Preclínica	
Vectores víricos vivos recombinantes	Canarypox	II	
	Vaccinia	I	
	Adenovirus	Preclínica	
	Hepesvirus Fiebre amarilla		
Vacunas combinadas de "iniciación" y "refuerzo"	Canarypox + gp120	II	
Vectores bacterianos vivos recombinantes	Salmonella	I	
	Listeria	Preclínica	
	Shigela		
	BCG		
ADN	ADN desnudo	I	
Pépticos sintéticos	p17	I	
	lipopéptidos V3		
Viva atenuada	VIH con deleciones genéticas	Preclínica	
Virus inactivados	VIH inactivado	Preclínica	
Partículas imitadoras del virus	p55 Gag	Preclínica	
Replicones		Alphavirus	Preclínica
	Poliovirus		
Citoquinas		IL-2	Preclínica
		IL-12	
		IL-15	
		GM-CSF	

Fuentes: 2,15.

### Vacunas de vectores víricos vivos

*Se utilizan diversos vectores víricos (poxvirus, adenovirus, etc.) o bacterianos (Salmonella, BCG, etc.) vivos, en cuyo material genético se insertan genes del VIH-1. Los más estudiados son los poxvirus canarypox y vaccinia. Ambas vacunas son bien toleradas, pero con el virus vaccinia existe la posibilidad de desarrollar una enfermedad grave si se administra a individuos inmunodeprimidos o con enfermedades cutáneas eczematoides. Canarypox proporciona mayor margen de seguridad, por eso ha avanzado a fase II (ALVAC, Pasteur-Merieux-Connaught) (3).*

*Tanto las vacunas de vaccinia como de canarypox inducen una respuesta humoral débil y específica de cepa, aunque desarrollan buenas respuestas mediadas por linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup>. Para potenciar la respuesta humoral, se ha diseñado una vacuna combinada: inicialmente se administra una dosis de vacuna de canarypox (ALVAC) y después se administra una dosis de refuerzo de rgp120 (AIDSVAX). Los resultados de los ensayos en fase II son prometedores, observándose respuestas CD8<sup>+</sup> y niveles elevados de anticuerpos neutralizantes (2,3,16).*

#### Vacuna de ADN

*La inmunización con ADN ofrece grandes esperanzas debido a sus ventajas potenciales:*

- Eficacia: induce respuestas inmunes humoral y celular.*
- Seguridad: el riesgo de virulencia es bajo.*
- El material genético del VIH se puede manipular para que la vacuna contenga sólo los genes de interés inmunológico.*
- Fácil transporte y bajo coste económico.*

*Los ensayos clínicos se encuentran todavía en fase I, aunque recientemente se ha iniciado un estudio en Oxford y Nairobi con una vacuna de ADN, que es la primera basada en el subtipo A, el más prevalente en África (9).*

#### Vacuna viva-atenuada

*A pesar de los problemas de seguridad observados en el mono con la vacuna del VIS vivo atenuado, un grupo de médicos en Estados Unidos han diseñado un estudio y están dispuestos a ofrecerse voluntarios para ensayar en humanos una vacuna viva-atenuada de un VIH-1 con deleciones en cinco regiones del genoma viral. Dadas las dificultades administrativas y la controversia generada, parece poco probable que lleguen a iniciar el proyecto hasta que no se disponga de mayor evidencia (14,17).*

#### **Vacuna terapéutica**

*A diferencia de las vacunas profilácticas, cuyo objetivo es prevenir la infección mediante el estímulo de la respuesta inmune, la vacuna terapéutica se administra a individuos seropositivos para inducir una respuesta inmune que retrase la progresión de la enfermedad y permita reducir la dependencia al tratamiento.*

*Se han ensayado diversas formulaciones en pacientes infectados, la mayoría de ellas con antígenos de superficie (rgp120 y rgp160). Las vacunas han sido bien toleradas, observándose respuestas inmunes humoral y celular. Sin embargo, no se*

*ha detectado beneficio terapéutico, medido como aumento de CD4, descenso de la carga viral o retraso en la aparición del SIDA (2,3).*

*Con la aparición de la terapia antirretroviral de alta eficacia, que disminuye la carga viral hasta niveles indetectables, han surgido nuevas expectativas. Actualmente están en marcha estudios en personas a las que se les administra la vacuna junto con terapia antirretroviral precoz, antes de que se produzca el deterioro inmunológico; en otros, seleccionan pacientes con carga viral indetectable a los que, tras la administración de la vacuna más el tratamiento, se interrumpe la terapia antirretroviral. La investigación en este campo ha avanzado a fase III, ensayándose diversos tipos de vacunas asociadas o no a inmunoestimulantes (IL-2, IL-12) (2,3,18).*

### **¿Y cuando tengamos la vacuna...?**

*A finales de este año saldrán a la luz los primeros resultados de eficacia de la vacuna del SIDA. Por tanto, es imprescindible planificar cómo deberá utilizarse. En ausencia de datos definitivos, hay que asumir que la eficacia de la vacuna será sólo moderada (alrededor del 50%), requerirá múltiples dosis, no será barata y, al menos inicialmente, estará disponible en pequeñas cantidades (19). Una vacuna de estas características no podrá utilizarse de modo generalizado, y los programas de vacunación deberán dirigirse inicialmente a poblaciones de alto riesgo (UDVP, homosexuales, prostitutas, personal sanitario, etc.) en las que, incluso vacunas con una eficacia menor del 60% podrían tener un efecto positivo (11). La vacuna debería distribuirse como parte de programas de prevención y educación sanitaria, máxime si la vacuna no confiere protección completa (19).*

*En el supuesto de que los resultados de los dos ensayos en fase III fueren positivos, dispondríamos de vacunas para los países desarrollados (subtipo B) y para los países del Sudeste de Asia (subtipos B y E). Desafortunadamente, estas vacunas no serán apropiadas para África, donde los subtipos prevalentes son C, A y D, y una vacuna polivalente sería la solución (11). Por tanto, la investigación debe continuar, pues todavía queda un largo camino para desarrollar vacunas apropiadas para África. Hay que evitar el modelo tradicional de acceso a las vacunas, en el que los que más las necesitan son los últimos en recibirlas. Las instituciones financieras, organizaciones internacionales y agencias reguladoras deben colaborar para lograr una distribución equitativa de la vacuna y asegurar su disponibilidad en los países menos desarrollados.*

H. Martínez Sanz

*Centro de Documentación Técnica.  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid*

## Bibliografía

---

1. La epidemia de SIDA: situación en diciembre de 2000. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Ginebra, Suiza. Diciembre, 2000. <[http://www.unaids.org/wac/2000/wad00files/WAD\\_Epidemic\\_report\\_spn.pdf](http://www.unaids.org/wac/2000/wad00files/WAD_Epidemic_report_spn.pdf)> (10/02/2001).
2. Bende S, Johnston ML. Update: search for an AIDS vaccine. *The AIDS Reader* 2000; 10(9): 526-537.
3. Dolin R, Kiefer MC. Vaccines for human immunodeficiency virus-1 infection. En: Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Inc; 2000.
4. Vaccine Science: The challenge and promise of AIDS vaccines. International AIDS Vaccine Initiative. <[http://www.iavi.org/science\\_z\\_challenge.html](http://www.iavi.org/science_z_challenge.html)> (15/02/2001).
5. Esparza J, Osmanov S, Heyward WL. HIV preventive vaccines: progress to date. *Drugs* 1995; 50: 792-804.
6. Letvin NL, Bloom BR, Hoffman SL. Prospects for vaccines to protect against AIDS, tuberculosis and malaria. *JAMA* 2001; 285: 606-611.
7. Kaul R, Trabattini D, Bwayo JJ, Arienti D, Zagliani A, Mwangi FM, et al. HIV-1-specific mucosal IgA in a cohort of HIV-1-resistant Kenyan sex workers. *AIDS* 1999; 13: 23-29.
8. Fowke KR, Nagelkerke NJ, Kimani J, Simonsen JN, Anzala AO, Bwayo JJ, et al. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996; 348: 1347-1351.
9. Stephenson J. Vaccine aimed at African HIV to begin trials. *JAMA* 2000; 284: 683.
10. Rowland-Jones SL, Nixon DF, Aldhous MC, Gotch F, Ariyoshi K, Hallam N, et al. HIV-specific cytotoxic T-cell activity in an HIV-exposed but uninfected infant. *Lancet* 1993; 341: 860-861.
11. Esparza J, Bhamarapavati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet* 2000; 355: 2061-2066.
12. Esparza J, Heyward WL, Osmanov S. HIV vaccine development: from basic research to human trials. *AIDS* 1996; 10 (Suppl A): S123-S132.
13. Lu Y, Salvato MS, Pauza CD, Li J, Sodroski J, Manson K, Wyand M, et al. Utility of SHIV for testing HIV-1 vaccine candidates in macaques. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 99-106.
14. McCarthy M. AIDS doctors push for live-virus vaccine trials. *Lancet* 1997; 350: 1082.
15. Vaccine Science: State of current AIDS vaccine research. International AIDS Vaccine Initiative. <[http://www.iavi.org/science\\_z\\_curresearch.html](http://www.iavi.org/science_z_curresearch.html)> (15/02/2001).
16. Belshe RB, Stevens C, Gorse GJ, Buchbinder S, Weinhold K, Sheppard H, et al. Safety and immunogenicity of a Canarypox-vectored HIV-1 vaccine with or without gp120: a phase 2 study in higher- and lower-risk volunteers. *J Infect Dis* 2001; 183: 1343-1352.
17. Josefson D. Doctors volunteer to be guinea pigs for AIDS vaccine. *BMJ* 1997; 315: 831836.
18. Therapeutic AIDS vaccine. AIDS Clinical Trials Information Service. <<http://www.actis.org>> (13/02/2001).
19. Future access to HIV vaccines. Report from a WHO-UNAIDS consultation. Genova, 2-3 octubre 2000. <[http://www.unaids.org/publications/documents/vaccines/vaccines/Future\\_AccessHIV\\_Vaccines.DOC](http://www.unaids.org/publications/documents/vaccines/vaccines/Future_AccessHIV_Vaccines.DOC)> (10/02/2001).