

Octubre-Noviembre 2007 • Vol. 5 • No.10



vax

en español

BOLETÍN SOBRE VACUNAS CONTRA EL SIDA • WWW.IAVIREPORT.ORG

Lo más destacado

¿Un paso atrás?

Los datos adicionales publicados sobre el ensayo STEP suscitan muchas cuestiones

Los ensayos clínicos son siempre complejos, pero según Mark Feinberg, de Merck, el reciente ensayo STEP podría constituir un caso extraordinario en este aspecto. "Nunca he sido testigo de ningún estudio en ningún campo de investigación en el que surgieran datos más complejos que éstos".

Una muestra de esta complejidad se hizo pública en una sesión abierta durante el encuentro de la Red de Ensayos de Vacunas del VIH (HVTN, en sus siglas en inglés) celebrado el 7 de noviembre en Seattle (EE UU). En ella, Merck, junto con diversos representantes de la HVTN y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID, en sus siglas en inglés), hizo pública una gran cantidad de datos adicionales procedentes del ensayo STEP. En este ensayo de Fase IIb de prueba de concepto, se evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna candidata del SIDA de Merck, conocida como MRKAd5. Esta candidata emplea un virus del resfriado común (adenovirus de serotipo 5, o Ad5) como vector para transportar fragmentos del VIH al sistema inmunológico, con la esperanza de provocar una respuesta inmunológica contra el VIH. Desde que el 21 de sep-

tiembre se interrumpieron las inmunizaciones en este ensayo, los investigadores han pasado numerosas noches en blanco analizando datos e interpretando este estudio pivotal.

Y los resultados, basados en los datos de los tres mil voluntarios, muestran que aunque la vacuna candidata indujo respuestas inmunológicas contra el VIH, éstas no fueron eficaces ni en la prevención de la infección por el virus ni en la reducción de la carga viral en las personas que se infectaron a pesar de la vacunación. En el ensayo STEP, según revelaron en Seattle los promotores del estudio, a 17 de octubre se había producido un total de 49 infecciones por VIH en el grupo de pacientes que recibieron la vacuna y de 33, en el grupo que recibió placebo (véase 'Cuestiones Básicas' en este mismo número).

Además, el equipo de investigadores registró una preocupante tendencia hacia un mayor número de infecciones por VIH entre algunos subgrupos de personas que recibieron la vacuna candidata en comparación con aquellos pacientes que recibieron inyecciones de un placebo inactivo. La vacuna candidata por sí misma no provocó infecciones por VIH, pero en el caso de las personas que recibieron la vacuna candidata con mayores niveles de inmunidad preexistente frente al vector Ad5, hubo una mayor tendencia a adquirir el VIH al exponerse a éste (véase tabla 1 en la página siguiente). La inmunidad preexistente al vector Ad5 se observa cuando las personas se exponen naturalmente a este virus del resfriado común

y generan anticuerpos contra el mismo. Los niveles de anticuerpos contra el Ad5 varían en gran medida de una persona a otra. En aquellas personas que tenían lo que se considera un alto nivel de anticuerpos del Ad5 (≥ 200), se produjeron 21 infecciones entre las que recibieron la vacuna frente a 9 en el caso de las que recibieron placebo. "Esta diferencia tiene importancia clínica para al menos un subgrupo de personas", afirma Keith Gottesdiener, de Merck. "Realmente no necesito ninguna estadística para poder declarar que constituye un factor importante a tener en cuenta."

La explicación de esta diferencia aún no está clara. Steve Self, un especialista en bioestadística de la HVTN y del Centro Fred Hutchinson para la Investigación sobre el Cáncer, analizó estos datos y declaró: "Existe una gran incertidumbre en algunas de estas tendencias observadas". De cualquier modo, los investigadores se lo están tomando en serio. "Cuando nos encontramos con un posible daño, tenemos que prestar mucha atención", declara Susan Buchbinder de la Universidad de California en San Francisco (EE UU) e investigadora principal del ensayo STEP.

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- ¿Un paso atrás?

Cobertura de conferencias

- El mejor intento

Noticias internacionales

- Quitar la venda de los ojos
- La Coalición Mundial para las Vacunas del VIH nombra director ejecutivo
- Las nuevas aportaciones se centran en la innovación dentro de la salud mundial

Cuestiones Básicas

- Entender los ensayos clínicos de reparto aleatorio con control

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

Niveles de anticuerpos del Ad5

	Bajos (<18)	Medios-bajos ($18 < \text{Ad5} \leq 200$)	Medios-altos ($200 < \text{Ad5} \leq 1.000$)	Altos ($\text{Ad5} > 1.000$)
Vacuna	20/382	8/140	14/229	7/163
Placebo	20/394	4/142	7/229	2/157

Tabla 1: Número de infecciones por VIH según los niveles de anticuerpos del Ad5. Número de personas infectadas por VIH frente al total de personas que recibieron vacuna y placebo, según el nivel creciente de anticuerpos del Ad5. Estos datos del ensayo STEP fueron presentados en el encuentro de HVTN por Mike Robertson, de Merck.

Para muchos expertos, esto supuso un resultado que no esperaban. "Constituyó una sorpresa para nosotros el hecho de que realmente se produjeran más infecciones entre las personas vacunadas que entre las que recibieron placebo", afirma Mike Robertson de Merck. "No nos esperábamos esto", afirma Peggy Johnston de la División de SIDA de NIAID.

Existen diversos posibles factores que podrían contribuir a esta tendencia, incluyendo la zona geográfica, la edad y el estado de circuncisión de los voluntarios. En esta etapa del análisis, se mantiene la tendencia que apunta a la existencia de unas mayores tasas de infección por VIH entre las personas vacunadas, incluso después de tener en cuenta todas estas posibles diferencias, afirma Self. Sin embargo, es posible que aún exista algún factor divergente aún no identificado entre los grupos que recibieron la vacuna candidata y el placebo.

"Se van a plantear muchas hipótesis diferentes y tendrán que someterse a prueba para intentar comprender lo que ha ido mal, por qué la vacuna no fue eficaz y por qué se produjo una tendencia hacia un mayor número de infecciones con la vacuna que con el placebo", declara Bruce Walker de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston (EE UU), responsable del equipo de científicos que analizará los datos del ensayo STEP. No obstante, como se suele decir, el diablo está en los detalles y hasta que se complete todo el análisis de este ensayo, y quizá incluso después de ello, muchas preguntas quedarán sin respuesta. "Estamos enfrentándonos al análisis con el convencimiento de que hallaremos una respuesta, pero ni siquiera eso está garantizado al cien por cien", añade Walker.

Búsqueda intensiva

El ensayo STEP (también conocido como HVTN 502 y Merck V520-023) fue copatrocinado por Merck y NIAID. Se trató de un ensayo de Fase IIb de prueba de concepto de MRKAd5, una vacuna candidata que induce respuestas inmunológicas celulares (de células T CD4 y CD8) más que de anticuerpos contra el virus (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de marzo de 2004 sobre 'Entender el sistema inmunológico, Parte II'). La mayoría de las vacunas aprobadas, si no todas, generan protección a través de las respuestas de los anticuerpos. Este estudio contó con 3.000 voluntarios en buen estado de salud que estaban en situación de alto riesgo de infección por VIH en sedes de HVTN de América del Norte y del Sur, el Caribe y Australia. El programa del estudio incluyó tres vacunaciones de placebo o de vacuna (compuesta por una mezcla de vectores Ad5 que transportan distintos fragmentos del VIH, conocidos como inmunógenos). En Suráfrica también se realizó un estudio similar, conocido como Phambili, con la misma vacuna candidata (véase 'Quitar la venda de los ojos' en la sección 'Noticias Internacionales' de este número de VAX).

Originalmente, el estudio STEP sólo planeaba incluir a 1.500 personas con niveles bajos de anticuerpos frente al Ad5 (menores de 200), ya que los investigadores pensaban que el hecho de presentar una inmunidad preexistente frente al Ad5 podría entorpecer las respuestas inmunológicas inducidas por la vacuna candidata del VIH. Sin embargo, después de que se iniciara el estudio, se conocieron datos de ensayos previos que mostraban que los niveles de anticuerpo frente al Ad5 no comprometían la respuesta inmunológica contra el VIH

tanto como se pensaba inicialmente. En julio de 2005, siete meses después de que se iniciara el ensayo STEP, se modificó el protocolo para incluir un segundo grupo de 1.500 voluntarios que presentaban lo que se consideraron niveles altos de anticuerpos del Ad5 (superiores a 200).

El 21 de septiembre de este año se interrumpieron las vacunaciones en el ensayo STEP, después de que el Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad independiente (DSMB, en sus siglas en inglés) del ensayo revisara por primera vez la información disponible de un subgrupo de 1.500 voluntarios con niveles bajos de anticuerpos del Ad5 (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de junio de 2007 sobre 'Entender los comités de seguimiento de datos y seguridad (DSMB)' y el 'Informe especial' del VAX de septiembre de 2007). El DSMB concluyó que, dado el número de infecciones en ese momento (19 en el grupo de vacuna y 11 en el de placebo), era inútil seguir realizando las vacunaciones ya que la vacuna no era eficaz.

Después de esto, los investigadores de Merck y NIAID decidieron proseguir con el análisis de los datos reunidos hasta ese momento, según Robertson, que advierte que todas estas interpretaciones deberían tomarse "con muchas reservas". Cuando se interrumpieron las vacunaciones, sólo se había producido una infección por VIH entre las 1.150 mujeres inscritas en el ensayo, y esta voluntaria había recibido un placebo, no la vacuna. Por tanto, todos los análisis posteriores, incluyendo el desglose de infecciones por niveles de anticuerpos del Ad5, fueron realizados únicamente a partir de los datos de los 1.850 voluntarios masculinos.

Cara o cruz

A pesar de la enorme cantidad de datos que ya han sido interpretados y presentados sobre el ensayo STEP, aún queda mucho por hacer. Una de las principales cuestiones que los investigadores pretenden aclarar es por qué la vacuna no fue eficaz.

Los resultados reunidos hasta ahora muestran que las respuestas inmunológicas contra el VIH inducidas por la vacuna en el grupo con baja inmuni-

dad frente al Ad5 fueron similares o superiores a las observadas en otros ensayos anteriores. La respuesta inmunológica de los voluntarios del ensayo fue determinada mediante el ensayo ELISPOT de interferón gamma [IFN- γ] (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de agosto de 2007 sobre 'Entender la capacidad inmunogénica'). "La falta de eficacia no queda explicada por la existencia de respuestas inmunológicas subóptimas", afirma Robertson.

Ahora se examinarán con más atención las respuestas inmunológicas

inducidas por la vacuna candidata. "Teníamos indicios de la producción de IFN- γ , pero eso no nos avisa de si las células acabarán con las células infectadas por el virus o no, por lo que obviamente estaremos algo más atentos a la función de las respuestas inmunológicas", afirma Walker. Estos resultados podrían también arrojar luz sobre si el ensayo ELISPOT de IFN- γ constituye una herramienta útil en el futuro para valorar la eficacia relativa de las vacunas candidatas del SIDA.

Ajustando la medida

Otra cuestión suscitada a raíz del ensayo STEP es el empleo de ensayos de Fase IIb de prueba de concepto para evaluar la eficacia de vacunas candidatas del SIDA (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de septiembre de 2005 sobre 'Entender los ensayos de prueba de concepto'). La idea de emplear ensayos más pequeños y baratos que los ensayos de eficacia de Fase III (que por lo general requieren como mínimo 10.000 voluntarios) se ha hecho popular dentro de este campo de investigación. Estos ensayos de eficacia preliminares proporcionan a los investigadores una pista sobre la probabilidad de que una vacuna candidata proteja frente a la infección por VIH, o de que ofrezca algún tipo de protección parcial que pudiera limitar la progresión de la infección en el caso de adquirir el virus a pesar de la vacunación. El ensayo STEP fue el primero en emplear un ensayo de Fase IIb para evaluar una vacuna candidata del SIDA (aunque se han empleado ensayos similares con otras vacunas) y mostró que su diseño puede proporcionar resultados antes, con un menor número de voluntarios, que los ensayos de Fase III completos. "El diseño del ensayo STEP constituyó un enorme éxito", declara Steve Self, un especialista en bioestadística de la Red de Ensayos de Vacunas del VIH de EE UU (HVTN, en sus siglas en inglés).

Merck recibió muchos elogios por su decisión de evaluar su vacuna candidata en un ensayo de Fase IIb de prueba de concepto y por prever un rápido análisis por parte del comité independiente de seguimiento de datos y seguridad. "Nos permitió obtener una respuesta tan pronto como fue posible", afirma Peggy Johnston, de la División de SIDA del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, en sus siglas en inglés). "Esto, visto en perspectiva, resultó ser una excelente decisión". Andrew McMichael, de la Universidad de Oxford (Reino Unido), se muestra de acuerdo: "Quizá deberíamos hacer más ensayos de este tipo en lugar de los ensayos completos de Fase III con 10.000 participantes".

Incluso hay quien argumenta que la realización de ensayos incluso aún más pequeños, una idea conocida como ensayos de investigación de prueba de concepto (STOC, en sus siglas en inglés), podría proporcionar datos preliminares sobre la eficacia de las candidatas todavía con mayor rapidez.

Este novedoso concepto de ensayo clínico ha sido alabado por IAVI como un modo de realizar ensayos con más rapidez y menos coste, contando con muchos menos voluntarios. Recientemente la revista científica *AIDS* publicó un artículo que describía el diseño de ensayos STOC. Estos ensayos contarían con entre 500 y 1.000 voluntarios en zonas con alta incidencia de VIH, frente a los 3.000 participantes del estudio STEP, de Fase IIb, o los 8.500 voluntarios contemplados en el proyecto original para el ensayo PAVE 100. "En IAVI creemos que es importante moverse con rapidez y con la mayor eficacia posible a la hora de reunir datos clínicos que puedan servir de orientación en este campo", afirma Pat Fast de IAVI.

No obstante, los ensayos STOC proporcionarán una información incluso más limitada que la de los estudios de Fase IIb, de mayor tamaño. El actual diseño STOC no permitiría a los investigadores determinar si una vacuna candidata protege frente a la infección por VIH. Sólo permitiría detectar diferencias en la carga viral en aquellos voluntarios que adquieran el virus a pesar de haber sido vacunados.

"Si creemos que pueden existir diferencias en la adquisición de la infección, éste no es el diseño adecuado", afirma Johnston. No obstante, muchos investigadores creen que la mejor esperanza para las vacunas candidatas del SIDA que inducen respuestas inmunológicas celulares frente al VIH, en lugar de anticuerpos, es producir una reducción de la carga viral en las personas vacunadas que se infecten posteriormente, especialmente ahora, dados los resultados del ensayo STEP. Aun así, algunos se muestran cautos: "Todavía desconocemos si el supuesto de partida es correcto", afirma José Esparza, de la Fundación Bill y Melinda Gates. "Después de estos resultados, tenemos que extremar las precauciones con nuestros supuestos".

Ian Gust, de la Universidad de Melbourne (Australia) y miembro de la junta directiva de IAVI, afirma que tanto los ensayos de Fase IIb como los STOC son válidos, pero considera el uso de los últimos como un intento de hacer progresar el campo de las vacunas lo más rápidamente posible.

También están previstos numerosos estudios adicionales. Los investigadores analizarán los virus que infectaron a algunos de los voluntarios para ver en qué medida varían de los inmunógenos del VIH incluidos en la vacuna candidata. Este trabajo podría ayudar a determinar si esta candidata fracasó debido a que los inmunógenos seleccionados no ofrecieron protección frente a distintas cepas del VIH. También está previsto secuenciar los genomas de los voluntarios a fin de identificar cualquier característica genética que pudiera aumentar la susceptibilidad al VIH o, por el contrario, haber proporcionado protección a las personas que recibieron el placebo. "Algunas de estas tareas requerirán meses y otras podrían prolongarse durante incluso más tiempo", declara Walker.

Ya se está trabajando duramente para determinar la existencia de cualquier papel que hubiera podido desempeñar la vacuna y que haya aumentado la susceptibilidad a la infección por VIH en el caso de algunas personas. Existe mucha incertidumbre al respecto, pero se barajan algunas posibles explicaciones biológicas cuya factibilidad debe ser determinada ahora por los investigadores. Julie McElrath, del Centro Fred Hutchinson para la Investigación sobre el Cáncer tiene previsto seguir las respuestas de las células T CD4 inducidas en los voluntarios que se infectaron por VIH, para ver si pueden ofrecer alguna pista.

Pinceladas más amplias

Dada la complejidad de los datos generados en este ensayo, podría pasar algún tiempo antes de que se comprendan por completo los resultados. Por el momento, la mayoría de los científicos está de acuerdo en que es demasiado pronto para cerrar la puerta a las vacunas candidatas que inducen respuestas inmunológicas celulares. "Los resultados del ensayo STEP demostraron que el producto probado fracasó, pero no debería interpretarse como una indicación de que todos los vectores adenovirales, u otros vectores virales, también fracasarán", declara Johnston.

Pero hasta que se determine la existencia de alguna posible relación entre la inmunidad frente al Ad5 y la mayor susceptibilidad al VIH, la mayoría de los investigadores piden cautela. "Cualquier futuro ensayo de vectores

adenovirales debería realizarse extremando las precauciones", afirma Johnston.

El siguiente ensayo de Fase IIb de prueba de concepto con una vacuna candidata basada en Ad5 era el PAVE 100. Su inicio estaba previsto unas pocas semanas después de que Merck y NIAID anunciaran que se interrumpían las vacunaciones en el ensayo STEP. Los planes originales para este ensayo patrocinado por NIAID que iba a contar

Ya se está trabajando duramente para determinar la existencia de cualquier papel que hubiera podido desempeñar la vacuna y que haya aumentado la susceptibilidad a la infección por VIH en el caso de algunas personas. Existe mucha incertidumbre al respecto, pero se barajan algunas posibles explicaciones biológicas cuya factibilidad debe ser determinada ahora por los investigadores.

con 8.500 personas eran probar la seguridad y eficacia de una combinación tipo inducción-refuerzo de dos vacunas candidatas administradas de forma secuencial. Los inmunógenos del VIH de las dos vacunas eran diferentes, al igual que el modo de transportarlos: una emplea ADN para ello, mientras que la otra está basada en un vector viral Ad5 (ligeramente distinto al de la vacuna de Merck). Las dos vacunas candidatas fueron desarrolladas en el Centro de Investigación de Vacunas (VRC, en sus siglas en inglés), que forma parte del NIAID, y el ensayo fue planeado en colaboración con la HVTN, la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI, en sus siglas en inglés) y el Programa Militar para la

Investigación del VIH de EE UU (USMHRP, en sus siglas en inglés). También estaba previsto someter a prueba este mismo régimen de vacunación en un ensayo de Fase II (conocido como V002) realizado por IAVI en Ruanda, Kenia, Uganda y Zambia. Después de la interrupción de las vacunaciones en el ensayo STEP, se pospuso el inicio de estos dos estudios mencionados.

"Existen diferencias sustanciales entre la vacuna candidata de Merck y la del VRC", declara Gary Nabel, director del VRC. Una de ellas es la combinación tipo inducción-refuerzo de dos candidatas diferentes. En los estudios preclínicos y clínicos, los investigadores del VRC informaron de que esta combinación induce respuestas inmunológicas diferentes que cuando se emplea sólo una vacuna candidata basada en el Ad5.

Sin embargo, cuando se hicieron públicos los últimos datos disponibles del ensayo STEP en el encuentro de la HVTN, el equipo de investigadores comenzó a lidiar con otras preguntas adicionales sobre cómo proceder con el ensayo PAVE 100, en caso de que se hiciera. Algunos grupos, incluyendo la Coalición de Activismo en Vacunas del SIDA (AVAC, en sus siglas en inglés), actualmente están defendiendo la postergación de otros ensayos de eficacia hasta que puedan extraerse "conclusiones definitivas" sobre los resultados del ensayo STEP. Sin embargo, muchos investigadores creen que sigue siendo algo imperioso someter otras candidatas a prueba. "Realmente creo que hay modos de avanzar con seguridad, pero tenemos que hacerlo juntos", afirma Scott Hammer, de la Universidad de Columbia y presidente del equipo de protocolo de PAVE 100.

Hammer y un equipo de colegas del equipo PAVE 100 se reunirán pronto para debatir la posible introducción de cambios en el diseño del ensayo. "Se tienen que realizar modificaciones a la luz de los resultados del ensayo STEP", afirma Hammer. "No contamos con los detalles de estos cambios. El régimen no cambiará, pero el diseño del estudio puede que sí." Algunas posibles modificaciones podrían afectar a las características de las poblaciones inscritas en el ensayo o al modo en que se realiza el seguimiento de los datos mientras el ensayo está en marcha para asegurar la seguridad de los participantes.

Cobertura de conferencias

El mejor intento

Recientemente se reunió un grupo de expertos para debatir sobre los retos de desarrollar y distribuir vacunas que podrían salvar vidas

Es conocida por todos la historia del hombre que se sentía triste porque no tenía zapatos hasta que conoció a alguien que no tenía pies. Es una parábola que podría ser aplicable a lo sucedido en el encuentro que se celebró entre el 8 y 13 de octubre en Ciudad del Cabo (Suráfrica), en el que se reunieron investigadores de distintas disciplinas dentro del campo de las vacunas para debatir sobre el desarrollo y la distribución mundial de vacunas salvadoras. La compasión, junto con un sentido de compromiso compartido, fue un sentimiento que impregnó el encuentro mientras investigadores de diversas áreas de conocimiento compartían ideas y enfoques para desarrollar vacunas contra tres de las enfermedades más mortales del mundo, la tuberculosis, la malaria y el VIH/SIDA.

Este primer Simposio de Keystone sobre los Retos en el Desarrollo Mundial de una Vacuna exploró muchos de los retos y enfoques creativos comunes, así como alguno de los solapamientos existentes entre las estrategias en investigación para combatir las tres enfermedades. La conferencia, celebrada conjuntamente con el encuentro anual de la Iniciativa Grandes Retos para la Salud Mundial de la Fundación Bill y Melinda Gates, también contó con un foco centrado en los esfuerzos para distribuir eficazmente las vacunas. Tachi Yamada, de la Fundación Gates, afirma que aunque el compromiso de la Fundación siempre ha estado con el descubrimiento, "también tenemos que reflexionar sobre cómo distribuir estos emocionantes nuevos productos".

Reforzar la confianza

La reunión en la Conferencia de Keystone se produjo sólo unas pocas semanas después del anuncio inicial de que Merck y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) interrumpían las vacunaciones en el estudio STEP (un gran ensayo de

Fase IIb de prueba de concepto) debido a la falta de eficacia de la vacuna candidata del SIDA probada (MRKAd5), basada en un adenovirus de serotipo 5 (Ad5). Simultáneamente, se suspendió por completo tanto el proceso de inscripción como de vacunación en el ensayo Phambili, o VHRN 503, que estaba probando la misma vacuna candidata en Suráfrica (véase 'Quitar la venda de los ojos' en la sección 'Noticias Internacionales' de este VAX). Éstos fueron algunos de los temas que más debate suscitaron tanto dentro como fuera del encuentro.

Carolyn Williamson, de la Universidad de Ciudad del Cabo (Suráfrica), declaró al público presente en la sesión plenaria que los investigadores que trabajan en el campo de la vacuna del SIDA "realmente tienen que volver a la mesa de diseño", aunque los de otras disciplinas científicas podrían aportar una nueva perspectiva. "Yo no sería demasiado pesimista", declara Adrian Hill, de la Universidad de Oxford (Reino Unido), que actualmente se dedica a desarrollar posibles vacunas candidatas contra la malaria. "Ya hemos sido testigos de unos 15 fracasos de vacunas candidatas contra la malaria."

Recientemente, se han recibido algunas buenas noticias en el campo de la vacuna contra esta enfermedad. De entre las vacunas candidatas, la más avanzada es la desarrollada por GlaxoSmithKline Biologics en Bélgica. Un estudio de seguridad de Fase II completado recientemente en Mozambique mostró que su eficacia en la protección de los niños contra la malaria fue de un 65% (*Lancet* 370, 1523, 2007). El próximo año comenzarán los estudios de eficacia de Fase III con la candidata (conocida como RTS,S o Mosquirix) y si se observan resultados similares, la primera vacuna de la malaria que potencialmente podría recibir una autorización estaría disponible ya para el año 2011 (véase 'Lo más destacado' del VAX de mayo de 2005: 'Vacunas contra la malaria: una promesa renovada').

No obstante, a lo largo de los últimos años, los investigadores que trabajan en el campo de las vacunas con-

tra la malaria también han desarrollado un gran interés en el uso de vectores virales para enfrentarse a la enfermedad durante una etapa diferente del ciclo vital del parásito, en un momento en el que las respuestas inmunológicas celulares son críticas para controlar la progresión de la enfermedad

Los investigadores, entre ellos Hill, han probado distintos vectores virales en combinaciones tipo inducción-refuerzo, incluyendo vacunas candidatas contra la malaria que contaban con vectores basados en la MVA (siglas en inglés de Vacuna de Ankara Modificada) y el virus *canarypox*. Cuando se realizaron los ensayos clínicos en el Reino Unido y Gambia con la combinación *canarypox*/MVA, estas candidatas indujeron unos elevados niveles de respuestas inmunológicas en humanos. Sin embargo, cuando se probó la misma estrategia en un ensayo clínico de Fase IIb en Kilifi (Kenia), no mostraron eficacia. Hill afirma que la capacidad inmunogénica de las vacunas fue notablemente menor en aquellas zonas donde la transmisión de la malaria es más frecuente (véase 'Lo más destacado' del VAX de agosto de 2007 sobre 'Entender la capacidad inmunogénica'). Hill especula que éste podría ser un problema recurrente al que se enfrentarían las vacunas de la malaria en las zonas más afectadas, precisamente donde podrían tener el mayor impacto.

Tras este fracaso, los investigadores decidieron buscar una mejor combinación tipo inducción-refuerzo. Esto les llevó a examinar el uso de adenovirus como vectores. "En muchos aspectos, los vectores de adenovirus han sido los mejores", afirma Myron Levine, de la Universidad de Maryland (EE UU). El grupo de Hill en Oxford comparó la capacidad inmunogénica de distintos serotipos de adenovirus humanos con la de las versiones simias (que afectan a monos) de los mismos y descubrió que un serotipo de adenovirus que infecta a chimpancés (AdCh63) inducía respuestas inmunológicas incluso mejores que las del Ad5 humano.

Actualmente, Hill está preparando el inicio de un ensayo de seguridad de Fase I para probar en humanos una combinación tipo inducción-refuerzo de las vacunas AdCh63/MVA. "En la actualidad, en el campo de la malaria

hay mucho interés por los vectores adenovirus", afirma Hill. Los adenovirus que afectan a chimpancés también han sido objeto de interés por parte de los investigadores en vacunas del SIDA, pero hasta la fecha ninguna vacuna candidata basada en ellos ha llegado a la fase de ensayos clínicos.

Antes y después

Sin duda, aún existen importantes retos científicos que afrontar en el desarrollo de nuevas vacunas contra las amenazas más generalizadas para la salud mundial. "La ciencia es un ingrediente clave para el éxito", afirma Regina Rabinovich, de la Fundación Gates, que pronunció el discurso inaugural en la Conferencia de Keystone. "No puedes tener éxito sin contar con la ciencia."

Pero la ciencia no constituye el único obstáculo. Existen otros retos que atender una vez se cuente con unas vacunas eficaces para su uso generalizado, como por ejemplo la capacidad de fabricación y la producción de las mismas, así como su distribución y administración. "Encontrar un nuevo modo de crear una vacuna supone resolver sólo la mitad del problema", afirma Duncan Steele, de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A pesar de las últimas historias de importantes éxitos, como la aprobación de vacunas eficaces contra el virus del papiloma humano (VPH, véase 'Lo más destacado' del VAX de febrero de 2006 'Vacunas contra el cáncer cervical'), aún restan muchos temas por resolver respecto al mejor modo de distribuir estas vacunas entre las personas más pobres del mundo. Si no se resuelven antes de la aprobación de las vacunas, pueden provocar un desfase, en ocasiones acusado, entre la introducción de las vacunas en los países ricos y en los pobres.

Por otro lado, las respuestas inmunológicas generadas por las vacunas también pueden variar en las distintas poblaciones, por lo que incluso en el caso de que la vacuna se distribuya adecuadamente, podría no ofrecer una protección óptima a todo el mundo. Existen indicios documentados de vacunas que inducen distintos niveles de respuestas de anticuerpos en distintas regiones del mundo. Por ello, pueden extraerse importantes lecciones de las experiencias de distribución de

otras vacunas ya aprobadas. En general, las vacunas administradas por vía oral tienden a inducir mayores respuestas inmunológicas en los países industrializados.

Las respuestas inducidas por la vacuna viva del cólera (de administración oral) suponen sólo un ejemplo de este fenómeno. Se han observado respuestas inmunológicas muy disminuidas inducidas por esta vacuna en Brasil, en niños de bajo nivel socioeconómico de Perú y en Indonesia, donde se requiere una dosis mayor de la vacuna para alcanzar niveles similares de inmunidad. Respecto a los rotavirus, varias de las primeras candidatas vivas de administración oral fracasaron por completo al probarlas en poblaciones de países en desarrollo (véase 'Lo más destacado' del VAX de julio de 2006, 'Las vacunas entablan batalla contra un virus intestinal').

No obstante, algunas vacunas funcionan mejor en los países en desarrollo, afirma Levine. La vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (o Hib), una bacteria que puede provocar una infección potencialmente mortal en niños, es un ejemplo de este fenómeno. Sólo el 10% de los niños de EE UU alcanzan los niveles de anticuerpos requeridos para la protección frente a Hib tras una única vacunación, mientras que el 29% de los niños de Chile alcanzó este nivel de anticuerpos después de sólo una inyección. Partiendo de esta observación, el gobierno de este país financió un estudio para evaluar la administración de dosis parciales o fracciones de la vacuna, ya que el coste de la dosis completa es superior al de cualquiera de las vacunas que actualmente forman parte del programa de inmunización del país suramericano.

Este estudio mostró que, en ese país, no había diferencia entre la administración de un tercio, la mitad o la dosis completa de la vacuna Hib. El gobierno de Chile nunca empleó fracciones de dosis de esta vacuna porque su coste estaba cubierto por la Alianza Mundial para las Vacunas y la Inmunización (GAVI), actualmente la Alianza GAVI. Pero este caso sugiere que podría ser posible alcanzar una protección equivalente en algunas poblaciones empleando una menor cantidad de vacuna y, a medida que aumentan los costes de las vacunas

recién aprobadas, esto podría traducirse en un importante ahorro económico. Levine sugirió que es vital realizar estudios con las nuevas y costosas vacunas (como la del VPH) para cuantificar el nivel de anticuerpos necesario para obtener protección, a fin de poder determinar la dosis de vacuna necesaria para lograr esa protección.

Lo que es innegable es el enorme beneficio para la salud pública que pueden tener las vacunas. Desde la creación de GAVI en el año 2000, la OMS estima que la introducción de vacunas en los países en desarrollo ha evitado 2,6 millones de muertes. Pero este impresionante resultado también tiene un precio considerable. La OMS y el Fondo para la Infancia de Naciones Unidas (UNICEF) estiman que GAVI necesitará entre 226 y 778 millones de dólares entre 2011 y 2015 para seguir financiando programas de vacunación en los países seleccionados.

«Yo no sería demasiado pesimista. Ya hemos sido testigos de unos 15 fracasos de vacunas candidatas contra la malaria.»

Adrian Hill

Noticias Internacionales

Quitar la venda de los ojos

El 23 de octubre de este año se interrumpieron de forma permanente las vacunaciones e inscripciones en el ensayo Phambili (o HVTN 503, patrocinado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU [NIAID, en sus siglas en inglés]) tras las recomendaciones realizadas por el Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad independiente del ensayo (DSMB, en sus siglas en inglés). En este punto, el DSMB de Phambili también recomendó al equipo de investigadores del estudio el desenmascaramiento del ensayo ciego (véase 'Cuestiones Básicas' en este mismo número del VAX) y se comunicó a los pacientes si habían recibido una vacuna o un placebo, ofreciéndoles *counselling* sobre la posibilidad de que su susceptibilidad frente a la infección por VIH hubiera aumentado debido a la vacuna (véase el artículo de la sección 'Lo más destacado', en este VAX). A pesar de que la vacuna candidata no puede provocar infección por VIH y de que es demasiado pronto como para determinar si, en el caso de algunas personas, existe algún vínculo real entre el hecho de recibir la vacuna candidata y el mayor riesgo de infección por VIH, el equipo de investigadores está procediendo con cautela.

El ensayo Phambili era un estudio que acompañaba al ensayo STEP probando la misma vacuna candidata (desarrollada por Merck) en sedes de Suráfrica (véase artículo de 'Lo más destacado' en este número del VAX). Uno de los objetivos del ensayo Phambili era comprobar si la vacuna candidata (que incluía fragmentos del subtipo B del VIH para inducir una respuesta inmunológica contra el virus) sería eficaz en zonas donde el subtipo circulante del VIH más habitual era el C (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de junio de 2006 sobre 'Entender los subtipos del VIH'). La mayoría de los participantes del ensayo Phambili eran heterosexuales (a diferencia del ensayo STEP que contó principalmente con hombres que practican sexo con hombres [HSH]) y pretendía inscribir sobre todo a mujeres, que son las que están en la situación de mayor riesgo de adquirir el VIH en Suráfrica.

El DSMB de Phambili ya había suspendido el ensayo un mes antes, inmediatamente después de que se interrumpiera la vacunación en el ensayo STEP. En aquel momento, sólo se habían inscrito 801 voluntarios de un total previsto de 3.000 personas y 58 de ellos habían recibido las tres vacunaciones. Con todo, cuando la noticia de la suspensión del ensayo Phambili llegó a las sedes donde se celebraba, fue como "parar un tren en marcha", declara Glenda Gray de la Unidad de Investigación Perinatal del VIH en la Universidad de Witwatersrand (Suráfrica) e investigadora principal del ensayo. En aquel momento se estaban inscribiendo hasta 50 personas al día en las sedes repartidas por todo el país.

«Había muchas ventajas en el abandono del protocolo tipo ciego, incluyendo la mayor claridad con la que podíamos transmitir mensajes sobre reducción de riesgo y la mayor facilidad para establecer lazos de confianza con los voluntarios del estudio y la comunidad en general.»

Susan Buchbinder

Después de analizar atentamente los datos del ensayo STEP, el DSMB recomendó que se interrumpieran definitivamente tanto vacunaciones como inscripciones y que se abandonara el protocolo tipo ciego. Tras esta decisión, Gray y un equipo de colegas decidieron seguir la indicación y realizar *counselling* a los 801 voluntarios. Una vez iniciado, Gray afirma que sólo se requirieron 16 días para completar el proceso. En lo que ella comparó con una "operación militar", se contactó con todos los voluntarios a través del móvil o de mensajes SMS. También se contrataron anuncios en la radio en los que se aconsejaba a los voluntarios que se dirigieran a las sedes de estudio para recibir más información. Gray afirma que el ensayo Phambili estaba en

una etapa tan temprana que no habría arrojado ninguna información de importancia, incluso manteniendo el protocolo tipo ciego con las personas ya inscritas. Aún se sigue animando a los voluntarios a que regresen para realizar pruebas y visitas de estudio.

Merck, NIAID y la HVTN (siglas en inglés de Red de Ensayos de Vacunas del VIH de EE UU) decidieron también desenmascarar a los voluntarios del ensayo STEP poco después de que se debatiera públicamente este tema en el encuentro anual de HVTN celebrado el 7 de noviembre en Seattle (EE UU) y el proceso de abandono del protocolo tipo ciego se está realizando en sedes de América del Norte y del Sur, el Caribe y Australia. Según Susan Buchbinder, de la Universidad de California en San Francisco (EE UU) e investigadora principal del ensayo STEP, el equipo de investigadores había considerado la posibilidad de mantener 'ciego' a un subconjunto de personas que decidieron voluntariamente no saber si habían recibido la vacuna o un placebo. Pero no estaba claro que con este tipo de seguimiento se pudiera extraer mucha información respecto a la vacuna candidata. Antes de que se anunciara la decisión oficial, algunos voluntarios de STEP ya habían solicitado saber si recibieron vacuna o placebo, una opción a la que cualquier voluntario podía acogerse en cualquier momento del estudio.

"Había muchas ventajas en el abandono del protocolo tipo ciego", afirma Buchbinder, "incluyendo la mayor claridad con la que podíamos transmitir mensajes sobre reducción de riesgo y la mayor facilidad para establecer lazos de confianza con los voluntarios del estudio y la comunidad en general".

La Coalición Mundial para las Vacunas del VIH nombra director ejecutivo

La Coalición Mundial para las Vacunas del VIH anunció el nombramiento de Alan Bernstein, presidente fundador de los Institutos Canadienses de Investigación Sanitaria (CIHR, en sus siglas en inglés), como su nuevo director ejecutivo. El nombramiento se hizo público el 11 de octubre en Ciudad del Cabo (Suráfrica) durante el Simposio de Keystone sobre retos en el

Desarrollo Mundial de una Vacuna. Bernstein establecerá las oficinas administrativas permanentes de la entidad en la ciudad de Nueva York y a lo largo de los próximos cuatro años contarán con una financiación de veinte millones de dólares, concedida por la Fundación Bill y Melinda Gates, más otros siete millones más a entregar en los próximos siete años por parte de los Institutos Nacionales de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, en sus siglas en inglés).

La Coalición Mundial para las Vacunas del VIH es una alianza de organizaciones independientes que comparten un plan científico centrado en acelerar seis áreas distintas de la investigación en vacunas del SIDA: descubrimiento de vacunas, estandarización de procedimientos de laboratorio, desarrollo y fabricación de producto, capacidad de realización de ensayos clínicos, cuestiones normativas y temas de propiedad intelectual. La idea de la Coalición se propuso por primera vez en 2003 como un modo de promover la colaboración en el campo de las vacunas del VIH. Sin embargo, "el núcleo central de la coalición es la ciencia", declaró José Esparza, de la Fundación Gates.

Hasta la fecha, las organizaciones que componen la coalición han conseguido 750 millones de dólares para llevar a cabo los objetivos del plan científico. El nuevo director ejecutivo tiene que asegurar que esta financiación (y el esfuerzo científico que ésta avala) se despliega de modo innovador, afirmó Esparza. "Estamos convencidos de que Alan es la elección ideal", añadió. "Como director de la Coalición, Alan Bernstein pondrá su pasión y experiencia al servicio del reto de desarrollar una vacuna del VIH".

Recientemente, Bernstein presidió los CIHR (el equivalente canadiense a los institutos nacionales de salud de EE UU, con un presupuesto superior a los 1.000 millones de dólares) y fue miembro del comité científico de la Iniciativa Grandes Retos para la Salud Mundial, patrocinada por la fundación Gates. Bernstein, cuya experiencia científica cae fuera del campo de la vacuna del SIDA, considera que el hecho de provenir de fuera de ese mundo constituye un punto a su favor, ya que puede aportar una perspectiva nueva.

También puso énfasis en la necesidad de coordinar los esfuerzos dentro del campo de la vacuna y de conseguir que las agencias donantes, la industria y las agencias normativas trabajen de forma coordinada. Bernstein afirmó que reconocía que conseguir que la comunidad científica trabaje junta en un tema de importancia mundial constituye una enorme tarea y comparó los esfuerzos para desarrollar una vacuna del SIDA con la campaña para la lucha contra el calentamiento global. "Como grupo, hemos recibido cientos de millones de dólares", declaró Bernstein, que añadió que "el mundo nos está mirando".

Por otro lado, se refirió a los resultados recientemente publicados del ensayo STEP como "una llamada de advertencia" para todos los que se mueven en este campo de investigación. "Va a ser un largo viaje. Tenemos que aprender del ensayo STEP y de todos los demás ensayos pasados y futuros. La coalición va a acelerar el desarrollo de una vacuna y convertir en realidad el sueño de contar con una", declaró Bernstein. "Creo que es posible y estoy deseando poner manos a la obra."

Las nuevas aportaciones se centran en la innovación dentro de la salud mundial

Durante el Simposio de Keystone sobre Retos en el Desarrollo Mundial de una Vacuna, la Fundación Bill y Melinda Gates hizo público un nuevo programa de ayudas económicas denominado Iniciativa para la Exploración de Grandes Retos (véase 'El mejor intento'). Dicho simposio se celebró entre el 8 y 13 de octubre en Ciudad del Cabo (Sudáfrica). Esta iniciativa fomentará la aparición de enfoques innovadores para abordar los mayores retos de salud mundial mediante la financiación de los esfuerzos de investigación y desarrollo, tanto académicos como independientes, en diversas áreas de salud pública.

La Fundación Gates ha comprometido 100 millones de dólares a este programa a lo largo de los siguientes cinco años y concederá becas por valor de 100.000 dólares a los solicitantes seleccionados con el objetivo animar a los mejores cerebros a explorar enfoques novedosos para abordar los prin-

cipales retos sanitarios del mundo. "No se trata de ganar dinero, no se trata de publicidad", declaró Tachi Yamada, de la Fundación Gates. "Se trata de atender a los pacientes."

Esta iniciativa también intentará derribar las barreras interdisciplinares existentes en el campo de la investigación. "La mayoría de las personas no emplea bien la palabra 'innovación'",



EDITOR

Dr. Simon Noble

REDACTORA CIENTÍFICA

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO

Dr. Andreas von Bubnoff

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

Todos los artículos han sido escritos por
Kristen Jill Kresge.

'Quitar la venda de los ojos' es un texto adaptado de un artículo de Andreas von Bubnoff
(IAVI Report 11, 5, 2007).



VAX es un proyecto dirigido por
Kristen Jill Kresge.

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL
Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt).
Barcelona, España. www.gtt-vih.org

SUSCRIPCIÓN: Si quieres recibir VAX por correo electrónico, envía una petición incluyendo el idioma preferido a: vax@iavi.org. La versión española de VAX se puede recibir por correo electrónico suscribiéndose en <http://gtt-vih.org/actualizate/suscripciones>

VAX es un boletín mensual del IAVI Report, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. En la actualidad está disponible en inglés, francés, alemán, español y portugués. Se puede solicitar cualquier versión en vax@iavi.org.

IAVI es una organización internacional sin ánimo de lucro que trabaja para acelerar la investigación de una vacuna para prevenir la infección por VIH y SIDA. Fundada en 1996 y con actividad en 23 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla vacunas candidatas. IAVI también realiza activismo para que la vacuna constituya una prioridad mundial y trabaja para asegurar que la futura vacuna esté disponible para todo aquel que la necesite. Más información en www.iavi.org

dijo Yamada. "Quieren decir 'lo que estoy haciendo yo', no 'lo que estás haciendo tú'".

Otro principio rector del Programa Exploración es la velocidad. En la solicitud no es necesario incluir datos avanzados y su longitud está limitada a dos páginas. Se revisarán con rapidez y las becas serán concedidas antes de tres meses. Las primeras áreas prioritarias de las becas se anunciarán a principios del año que viene y las propuestas (que serán revisadas por expertos en las distintas áreas de la ciencia y la tecnología) empezarán a aceptarse entre principios y mediados de 2008. Se espera que los receptores de las becas aborden grandes cuestiones y acepten grandes desafíos, con el objetivo de

compartir la información tan pronto como dispongan de ella, según Yamada.

En septiembre, IAVI lanzó una iniciativa por un valor de 10 millones de dólares centrada específicamente en investigación y desarrollo de vacunas del SIDA. Este programa, conocido como Fondo para la Innovación, se dedicará a identificar y financiar a aquellas empresas biotecnológicas de pequeño y mediano tamaño que trabajen en tecnologías novedosas que puedan ser aplicables a la investigación en vacunas del SIDA. La necesidad de contar con enfoques pioneros en el diseño de vacunas del VIH se hace aún más evidente después de que la principal candidata de Merck, la MRKAd5,

no consiguiera ofrecer ningún grado de protección frente al virus, ni ayudar a controlar la carga viral en el caso de las personas infectadas a pesar de la vacunación, tal y como se comprobó en un gran ensayo de Fase IIb de prueba de concepto denominado estudio STEP (véase 'Lo más destacado' en este ejemplar del VAX).

"Afrontémoslo, ya han pasado 25 años desde la aparición del VIH/SIDA y aún no contamos con una vacuna", afirmó Yamada. "Como entidad financiadora de este esfuerzo, debemos estar preparados para enfrentarnos al fracaso, pero cuando tengamos éxito, deberíamos estar preparados para invertir muy, muy fuerte en ese éxito."

CUESTIONES BÁSICAS:

Entender los ensayos clínicos de reparto aleatorio con control

¿Qué son los ensayos clínicos tipo doble ciego, de reparto aleatorio y con control?

Un ensayo clínico es un estudio de investigación para el que se cuenta con personas voluntarias. Los ensayos clínicos están diseñados para responder de forma concluyente a cuestiones específicas respecto a las vacunas (o a alguna nueva terapia) como, por ejemplo, si son seguras y eficaces. Los ensayos clínicos se realizan por fases, empezando por los pequeños estudios de Fase I (que determinan principalmente la seguridad) y progresando hasta los grandes ensayos clínicos de Fase III, diseñados para demostrar si una vacuna, u otra tecnología médica, es eficaz o no a la hora de prevenir o tratar una enfermedad. De los resultados de estos ensayos depende la aprobación de una vacuna o terapia para su uso público. También pueden emplearse otros estudios intermedios, como los ensayos de Fase IIb, de prueba de concepto, para obtener unas primeras indicaciones sobre la eficacia (véase 'Cuestiones básicas' del VAX de septiembre de 2005 sobre 'Entender los ensayos de prueba de concepto'). La etapa final de la evaluación, la Fase IV, tiene lugar después de que una vacuna o terapia haya sido aprobada y la haya usado un gran número de personas, aunque estos

estudios no siempre se exigen o se completan.

La mejor manera de determinar si una vacuna o terapia es eficaz es probarla en un ensayo clínico tipo doble ciego, de reparto aleatorio y con control. Este tipo de ensayo a menudo es denominado el 'estándar de oro' de la investigación médica y proporciona los datos más sólidos respecto a la eficacia de un producto experimental. Éste es el modo en que se realizan los ensayos clínicos de vacunas candidatas del SIDA, a fin de determinar si son eficaces o no a la hora de proteger a las personas frente a la infección por VIH, o si tienen una eficacia parcial que limite la progresión de la infección en el caso de que alguna persona adquiera el virus incluso después de vacunarse (véase 'Cuestiones Básicas' del VAX de mayo de 2007 sobre 'Entender las vacunas del SIDA parcialmente eficaces').

Tomar el control

En un ensayo clínico con control se compara la vacuna o terapia candidatas frente al mejor tratamiento disponible para la enfermedad o, en el caso de una tecnología preventiva como las vacunas, frente a una sustancia inactiva conocida como placebo, sin efecto biológico. Las vacunas candidatas del SIDA se prueban en ensayos con control con placebo (un grupo de voluntarios recibe

la vacuna candidata experimental mientras que otro grupo, denominado grupo de control, recibe un placebo). Esto permite que los investigadores puedan detectar cualquier diferencia entre los dos grupos en lo referente a la seguridad o la eficacia.

En el caso de los ensayos para determinar la seguridad, es importante comparar la incidencia de cualquier posible efecto secundario en las personas que reciben la vacuna frente a las que reciben la inyección de una sustancia inactiva. La eficacia de una vacuna candidata del SIDA a la hora de proteger frente a la infección por VIH se determina comparando el número de personas que se infectan por VIH (por exposición al virus en su comunidad) en cada grupo. Para determinar si una vacuna candidata tiene una eficacia parcial, los investigadores del estudio comparan la cantidad de VIH en la sangre (lo que se conoce como carga viral) de las personas de ambos grupos que hayan adquirido el VIH por exposición natural al virus durante el ensayo. Los investigadores pueden concluir si una vacuna candidata es eficaz o no examinando las diferencias existentes entre las personas que recibieron la vacuna y las que recibieron el placebo en lo que respecta al número de nuevas infecciones por VIH o de los niveles de carga viral. Si no existen diferencias, se puede concluir

que la vacuna candidata no es eficaz. Recientemente se llegó a esa conclusión en el ensayo de Fase IIb de prueba de concepto, conocido como STEP, en el que se probaba una vacuna candidata de Merck (véase 'Lo más destacado' en este número).

Reparto aleatorio

En un ensayo clínico, el hecho de que un voluntario reciba la vacuna candidata o un placebo depende únicamente del azar, determinado por un programa informático. Sin embargo, el proceso de reparto aleatorio implica algo más que simplemente separar a los voluntarios en dos grupos. Para que los resultados entre las personas que reciben la vacuna y las que reciben el placebo sean comparables, la composición de estos grupos debe de ser similar. Por ejemplo, si el grupo que recibe la vacuna cuenta sólo con mujeres y el grupo de placebo sólo con hombres que practican sexo con hombres (HSH), los resultados de los dos grupos no serían comparables ya que es imposible descartar completamente que la eficacia de la vacuna candidata no se haya visto afectada por la vía de transmisión del VIH.

Durante el proceso de reparto aleatorio de los voluntarios, deben tenerse en cuenta diversos factores, entre ellos el sexo, la edad, el origen étnico y la distribución geográfica. En los ensayos

de vacuna del SIDA, los voluntarios son distribuidos de forma aleatoria considerando aquellos factores de comportamiento que les colocan en una situación de mayor riesgo de infección por VIH, como por ejemplo el número de parejas sexuales. Si la distribución de los distintos factores es homogénea entre los grupos de vacuna y placebo, se puede decir que se ha realizado adecuadamente el reparto aleatorio de los participantes del ensayo. Sin embargo, siempre existen factores que los investigadores no pueden tener en cuenta durante el proceso de reparto aleatorio. A éstos se les llaman "factores de confusión" ya que no se distribuyen de forma similar entre los dos grupos y, por tanto, pueden introducir un sesgo en los resultados. En ocasiones, los análisis estadísticos de los ensayos clínicos completos pueden ayudar a explicar los efectos de dichos factores de confusión.

Tipo ciego

Otro factor dentro del diseño de ensayos clínicos que añade credibilidad al resultado es el doble ciego, que implica que ni los voluntarios ni los investigadores saben quién está recibiendo la vacuna candidata y quién el placebo. Los ensayos a doble ciego proporcionan resultados más precisos, ya que las personas no modifican su comportamiento en función de si están reci-

biendo o no la vacuna candidata. Sin embargo, algunos ensayos obviamente no pueden ser tipo ciego, como los que examinan los efectos de una intervención quirúrgica como la circuncisión, y se conocen como ensayos abiertos.

Para mantener ciegos los ensayos se adoptan diversas precauciones. A los voluntarios en un ensayo de vacunas se les asigna un código numérico y el personal de la sede de ensayo clínico sólo recibe una jeringuilla etiquetada con ese código numérico. El personal que trabaja en la farmacia de la sede del ensayo, prepara el contenido de las jeringuillas bien con la vacuna o bien con el placebo, pero sólo tiene acceso al código del voluntario y no puede ver a ninguno de los voluntarios del ensayo. Además, la cantidad y aspecto de la formulación placebo son idénticos a los de la vacuna candidata.

Por lo general, investigadores y voluntarios no descubren quién recibió la vacuna y quién el placebo hasta que todos los voluntarios finalizan las visitas del estudio y el ensayo se considera terminado. En ocasiones, como en el caso de los ensayos STEP y Phambili, los investigadores decidieron desenmascarar el protocolo tipo ciego antes de que el ensayo estuviera técnicamente terminado (véase 'Quitar la venda de los ojos' en este mismo número del VAX).