



vax

en español

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

Lo más destacado

Vacunas contra el cáncer cervical

De la introducción de vacunas contra el VPH se pueden extraer lecciones para una futura vacuna del SIDA.

Dos vacunas candidatas diseñadas para proteger contra un patógeno común conocido como virus del papiloma humano (VPH) han demostrado ser muy eficaces en grandes ensayos clínicos y este año deberían ser aprobadas y autorizadas en EE UU y Europa, lo que se considera un gran avance médico ya que el VPH es una infección de transmisión sexual que los científicos actualmente consideran como un paso necesario, aunque no suficiente por sí solo, en el desarrollo de cáncer cervical. Este cáncer constituye la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer entre mujeres de países en desarrollo y es responsable de más de 290.000 muertes anuales en todo el mundo.

Incluso con estas prometedoras vacunas casi al alcance de la mano, los investigadores aún se enfrentan a otro gran reto: hacerlas llegar a donde más se necesitan. La cuestión de quién tendrá acceso a estas vacunas se cierne amenazadoramente en los países en desarrollo, donde la carga de la enfermedad es mayor. El precio de la vacuna y la facilidad de administrar un programa de inmunización para adolescentes son complicaciones que pueden afectar al uso mundial de las vacunas del VPH. "Es muy emocionante disponer de esta

vacuna que funciona tan bien, pero aún hay mucho trabajo que hacer", afirma Mark Feinberg de Merck, una empresa con sede en EE UU que desarrolla una de las prometedoras vacunas candidatas.

Muchas de estas mismas cuestiones se plantearán cuando se desarrolle una vacuna del SIDA eficaz y por ello muchas personas están observando con atención cómo se realiza el debut de esta importante vacuna. "Es una especie de prueba para las vacunas del VIH y de aquí se extraerán múltiples lecciones en cuanto a aceptabilidad y distribución", afirma Jessica Kahn, una médica pediatra del Hospital Infantil de Cincinnati (Ohio, EE UU).

Tras el virus

El VPH es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más habituales en el mundo y la mayoría de los estudios sugiere que afecta al menos al 25% de los adultos sexualmente activos, incluso un estudio llegó a informar de una prevalencia cercana al 80% en una cohorte de mujeres adolescentes en EE UU. Es difícil precisar la prevalencia exacta en muchos lugares del mundo debido a la diferente sensibilidad de los ensayos empleados para detectar el virus.

Existen casi 120 tipos de virus que infectan a humanos y una tercera parte de ellos provoca principalmente una infección genital. Estos tipos de VPH son clasificados como de alto y bajo riesgo en función de su capacidad para provocar cáncer. Los tipos 6 y 11 del VPH son responsables del 90% de los casos de

verrugas genitales. Dos de los tipos de VPH de alto riesgo, 16 y 18, son responsables del 70% de los casos de cáncer cervical en el mundo, según estima Kahn, pero los tipos de VPH predominantes pueden variar geográficamente y esos tipos no son tan comunes en el África subsahariana o Asia, como lo son en Norteamérica y Europa.

La investigación sobre la epidemiología de la infección por VPH en países en desarrollo es limitada, pero un estudio publicado en 2003 en la revista *New England Journal of Medicine* reunió datos de 11 estudios caso-control de 2.506 mujeres que sufrieron cáncer cervical en Marruecos, Malí, Colombia, Brasil, Paraguay, Perú, Tailandia, Filipinas y España. El tipo de VPH más común fue el 16, con una prevalencia general del 59%, alcanzando el 70% en algunos países. El segundo tipo de VPH más común fue el 18, con una prevalencia general del 15%, seguido por los tipos 45, 31 y 35. Los autores del estudio sugieren que debería tenerse en cuenta el tipo de VPH predominante si se van a crear vacunas para una determinada región geográfica. Philippe Moneyne, vicepresidente de operaciones mundiales del programa de la vacuna contra el cáncer cervical de GlaxoSmithKline, reconoce la existencia de pequeñas diferencias regionales en los tipos del VPH,

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- Vacunas contra el cáncer cervical

Noticias internacionales

- Pharmexa-Epimmune inicia ensayo de vacuna del SIDA de Fase I
- Se abre ensayo de vacuna del SIDA en la India

Cuestiones básicas

- Entender los beneficios y riesgos de participar en una investigación clínica

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.

pero afirma que la vacuna de su compañía "es realmente útil a escala mundial".

Las candidatas

No todas las mujeres infectadas por VPH desarrollarán cáncer cervical. Muchas infecciones por tipos de VPH de alto o bajo riesgo pueden ser temporales y el sistema inmunológico se deshace de ellas con facilidad. Pero el VPH se vuelve peligroso cuando una infección por un tipo de alto riesgo persiste. Una infección persistente y activa por VPH puede producir lesiones precancerosas en la cervix (cuello uterino) conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) que finalmente puede conducir a un cáncer cervical primero no invasivo y luego avanzado que puede poner en riesgo la vida. Una infección por VPH no resuelta está relacionada también con cáncer tanto anal como oral en hombres y mujeres.

No se entiende con detalle cómo se desarrolla exactamente el cáncer cervical. Los protocolos de exploración rutinarios como la prueba de tinción PAP (o prueba de PAP, abreviatura de Papanicolaou) pueden emplearse para detectar las primeras etapas de anomalías en las células de la cervix que podrían ser los primeros signos de lesiones cervicales. Detectar el cáncer cervical en sus primeras etapas ha reducido sustancialmente la tasa de mortalidad debida a esta enfermedad en EE UU, pero las mujeres de los países en desarrollo no siempre pueden disponer de un cuidado ginecológico de forma regular. "La vacuna es la solución para países en los que es difícil disponer de buenos programas obligatorios de exploración", afirma Monteyne.

Las vacunas preventivas del VPH actualmente en desarrollo (la de Merck y la de GSK podrían ser autorizadas en breve) quizá ayuden a reducir la confianza en los métodos de exploración en el futuro. Ambas candidatas consisten en una única proteína del VPH que puede autoensamblarse formando una partícula similar al virus (PSV), un envoltorio incapaz de replicarse que se asemeja a una partícula vírica real lo suficiente como para engañar al sistema inmunológico y hacerle creer que se enfrenta a una infección natural por VPH.

La vacuna candidata de Merck, conocida como Gardasil, se encuentra actualmente en pruebas de Fase III con más de 25.000 mujeres y hombres, y

recientemente se envió una solicitud a la FDA (Agencia de la Alimentación y el Medicamento de Estados Unidos) para su aprobación y autorización. Gardasil contiene proteínas del VPH de cuatro tipos víricos distintos, VPH 6, 11, 16 y 18. En uno de los ensayos de Fase III en los que se contó con 12.167 mujeres de edades comprendidas entre los 16 y 26 años, 3 dosis de la vacuna fueron capaces de prevenir todos los casos de NIC de grado alto o de cáncer cervical no invasivo relacionado con los tipos de los virus incluidos en la vacuna. "Es realmente difícil hacerlo mejor", afirma Feinberg.

La vacuna también fue capaz de prevenir los casos de infección por VPH persistentes que provocan NIC de alto grado y de cáncer no invasivo relacionado con las cepas 16 y 18 en un 97% en mujeres que recibieron al menos una inyección, un ejemplo de la eficacia de la vacuna más próximo a la "experiencia real" ya que puede que las personas no vuelvan para realizarse las tres inoculaciones.

La vacuna del VPH en desarrollo por GSK en Rixensart, Bélgica, en colaboración con MedImmune se espera que llegue a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) este año para su aprobación y autorización. La vacuna, conocida como Cervarix, se trata también de una vacuna PSV, pero sólo incluye proteínas del VPH de los tipos 16 y 18.

GSK actualmente tiene 5 ensayos de eficacia de Fase III en marcha de Cervarix con 28.000 mujeres voluntarias. El último año, informaron de que recibir 3 dosis de la vacuna tenía una eficacia del 100% en la prevención de la infección persistente por VPH de los dos tipos de virus de la vacuna. La vacuna tuvo una eficacia del 95% en la prevención de la infección persistente por VPH y un 93% de eficacia en la prevención de NIC en mujeres que recibieron al menos una inyección.

GSK sólo está probando su vacuna en mujeres, pero Merck ha elegido evaluar la eficacia de Gardasil en adolescentes tanto de sexo masculino como femenino, así como en ensayos con hombres que practican sexo con hombres (HSH). El VPH no sólo supone una enfermedad cuya carga afecta a los hombres, afirma Feinberg, sino también es probable que vacunando tanto a hombres como a mujeres se aumente los niveles de inmunidad de la población en general y por

tanto, descenderá el número de infecciones potencialmente letales en mujeres. Merck aún tiene que presentar resultados sobre la eficacia de Gardasil en voluntarios masculinos y su petición a la FDA está basada en datos de seguridad y capacidad inmunogénica sólo en mujeres.

“Es muy emocionante disponer de esta vacuna que funciona tan bien, pero aún hay mucho trabajo que hacer.”

Mark Feinberg

Implicaciones para el VIH

Dado que tanto el VPH como el VIH pueden transmitirse por vía sexual y penetrar en el organismo a través de los mismos tejidos, los investigadores han estado estudiando la relación entre estas dos infecciones. Las lesiones cervicales provocadas por una infección persistente por VPH pueden aumentar el riesgo de que las mujeres contraigan el VIH debido al mayor sangrado y a la concentración de células T CD4 y dendríticas en los tejidos de la mucosa de la cervix (cuello uterino), lugar que se considera un objetivo para el establecimiento de la infección por VIH en mujeres.

Y un estudio presentado el pasado verano en la Conferencia de la Sociedad Internacional del SIDA celebrada en Brasil descubrió que la infección por VPH por vía anal estaba relacionada de forma independiente con contraer el VIH en una cohorte de 1.409 HSH (*abstract* TuOa0403).

Diversos estudios han descubierto también que las personas infectadas por VIH tienen un riesgo mayor de contraer el VPH y ambos virus demuestran ser una combinación peligrosa. Las personas coinfectadas tienen más probabilidad de desarrollar lesiones cervicales que aquellas infectadas únicamente por el VPH. Se estima que las mujeres con VIH son tres veces más propensas a desarrollar lesiones cervicales debido a la infección por VPH. La capacidad del VIH para entorpecer el sistema inmunológico puede estar en la raíz de este problema, directa o indirectamente, ya que

permite que el VPH permanezca durante más tiempo, haciendo más probable el desarrollo de cáncer. Incluso personas que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para tratar la infección por VIH tienen más probabilidad de desarrollar lesiones anales y cervicales de gravedad.

Planes de implementación

Idealmente, una vacuna preventiva del VPH se debería administrar antes de la infección, lo que para un virus tan común significa vacunar a chicas y chicos antes de que sean sexualmente activos. Dentro de EE UU se ha suscitado una controversia en torno a la eventual introducción de una vacuna para protegerse contra una ITS, ya que algunos grupos de presión argumentan, al igual que en el caso del VIH, que la promoción de la abstinencia es un mensaje mejor. Entre los investigadores, también existen discusiones sobre si los padres querrán vacunar a sus hijos contra el VPH en países en los que el debate sobre la actividad sexual es especialmente difícil.

La vacunación de adolescentes en una fase temprana (entre 9 y 12 años) en países en desarrollo puede requerir también una nueva estructura de sumi-

nistro de vacunas. "Realmente no existe ninguna infraestructura en los países en desarrollo para la administración de vacunas a los adolescentes", afirma Feinberg, que atribuye gran parte del progreso realizado con los programas de vacunación en los países en desarrollo a la inmunización de los niños.

Todos éstos son retos significativos que algunas organizaciones internacionales están abordando actualmente. El Programa para una Tecnología Apropiada en Salud (PATH, en sus siglas en inglés), un grupo activista de Seattle (EE UU), recibió una beca programada de la Fundación Bill y Melinda Gates para examinar modos de hacer accesibles las vacunas del VPH en países en desarrollo. Para empezar se concentraron en países que ya tienen programas de vacunación activos y altos niveles de afectados por la infección por VPH, que actualmente incluye a la India, Perú, Vietnam y Uganda.

PATH también trabaja en una propuesta a la Alianza Global para Vacunas e Inmunizaciones (GAVI) para explicar por qué debería destinarse fondos a la compra de vacunas del VPH. El precio de las vacunas de Merck o GSK no se establecerá hasta que reciban la autoriza-

ción, pero podría ser prohibitivamente caro para su uso en países en desarrollo. "Esperamos examinar un abanico de estrategias para propugnar un suministro asequible", afirma Sherris.

Realizar una nueva investigación sobre la epidemiología de la infección por VPH en función de la región podría ser un aspecto importante en la implementación de estos programas de vacunas, pero sin duda, el introducir estas vacunas en países en desarrollo "podría tener un tremendo impacto sobre la mortalidad", afirma Kahn.



EDITOR

Dr. Simon Noble

REDACTOR CIENTÍFICO SENIOR

Dr. Phil Cohen

REDACTORA CIENTÍFICA

Kristen Jill Kresge

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

Todos los artículos han sido escritos por
Kristen Jill Kresge.

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 www.gtt-vih.org/BOLETIN.

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.

La Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA es una organización mundial que trabaja para acelerar el desarrollo y distribución de vacunas preventivas contra el SIDA –la mayor esperanza para poner fin a la epidemia del SIDA en el mundo–. La labor de IAVI se concentra en cuatro aspectos: movilizar apoyos a través de educación y promoción, acelerar los avances científicos, favorecer la participación de la industria en el desarrollo de vacunas contra el VIH y asegurar el acceso global a las vacunas.

Copyright © 2006

Noticias Internacionales

Pharmexa-Epimmune inicia ensayo de vacuna del SIDA de Fase I

Pharmexa-Epimmune, una filial estadounidense de una empresa danesa de vacunas e inmunoterapias, inició recientemente un ensayo de vacuna del SIDA de Fase I para evaluar la seguridad y capacidad inmunogénica de dos vacunas candidatas que serán probadas solas o en combinación. Este ensayo contará con 124 voluntarios de 3 centros en EE UU, y 2 en Perú (Lima e Iquitos), y es realizado en colaboración con la Red de Ensayos de Vacunas del VIH en EE UU (HVTN en sus siglas en inglés).

La primera candidata, conocida como EP HIV-1090, es una vacuna de ADN plasmídico que ya ha pasado por pruebas con voluntarios humanos,

mientras que la segunda, EP-1043, es una vacuna proteínica diseñada para inducir inmunidad celular. Ninguna de las candidatas puede provocar infección por VIH. En la primera parte de este ensayo, los voluntarios se distribuirán de forma aleatoria para recibir una dosis baja o alta de EP-1043 para determinar cuál es la óptima. En la segunda parte del ensayo, el grupo de investigadores comparará la seguridad y respuestas inmunológicas generadas por EP-1043 y EP HIV-1090 solas o en combinación. Los voluntarios se distribuyeron de forma aleatoria para recibir cuatro inyecciones de una de las dos vacunas candidatas o cuatro inyecciones de ambas.

Este ensayo está patrocinado por los Institutos Nacionales de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU dentro de los Institutos Nacionales de Salud y las vacunas son fabricadas por Pharmexa-Epimmune.

Se abre un ensayo de vacuna del SIDA en la India

Recientemente la India ha iniciado en Chennai el segundo ensayo de vacuna del SIDA de Fase I del país para determinar la seguridad y capacidad inmunogénica a dosis variables de una vacuna candidata realizada a partir de una vacuna Ankara modificada (VAM). Este ensayo inscribirá y realizará el seguimiento de 32 voluntarios durante dos años en el Centro de Investigación de la Tuberculosis.

La vacuna candidata, TBC-M4,

emplea un virus VAM debilitado y no infeccioso como vector de transporte de fragmentos del VIH al sistema inmunológico, pero hay que señalar que la candidata no puede producir infección por VIH ya que sólo emplea parte del virus. Los fragmentos incluidos en esta candidata proceden del subtipo C del VIH, que es el predominante en la India y China, así como en parte de África. El grupo de investigadores y una junta asesora independiente evaluarán la seguridad de la candidata en la dosis más baja antes de administrar una dosis mayor a los voluntarios de este ensayo.

IAVI patrocina el ensayo en colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica y la Organización Nacional de Control del SIDA de la India. La vacuna es fabricada por Therion Biologics, una compañía de biotecnología con sede en EE UU.

La India también está realizando otro ensayo de vacuna del SIDA de Fase I con otra vacuna candidata que se inició el año pasado y que se realiza en el Instituto Nacional de Investigación del SIDA en Pune.

Cuestiones Básicas : Entender los beneficios y riesgos de participar en una investigación clínica

¿Cuáles son las principales consideraciones que influyen en la decisión de presentarse como voluntario en un ensayo de vacuna del SIDA?

Tomar la decisión de participar en un ensayo clínico de una vacuna del SIDA es un asunto personal y complejo y es importante que todos los voluntarios comprendan perfectamente a la hora de tomar esta decisión qué implica el ensayo. Los investigadores y personal que realizan los ensayos de vacunas del SIDA toman diversas medidas para asegurar que, dentro de sus posibilidades, se identifican los beneficios y riesgos del ensayo. A continuación, éstos se revisan antes de que se inicie el ensayo por grupos locales e independientes, conocidos como comités éticos de revisión o comités institucionales de revisión y por los patrocinadores para asegurarse de que la lista está completa. El comité ético de revisión se compromete a asegurar que los ensayos se realizan de acuerdo a los más altos estándares de seguridad y ética. Todos los posibles beneficios y riesgos son también explicados cuidadosamente a cada posible voluntario durante el proceso de consentimiento informado (véase 'Entender el Consentimiento Informado', *Cuestiones Básicas* de junio de 2005).

Beneficios

Existen diversos modos por los que la investigación clínica, incluidos los

ensayos de vacunas del SIDA, pueden beneficiar a los países y comunidades en los que se realizan, aun en el caso de que la vacuna candidata que se pone a prueba resulte no ser eficaz. Antes de que se pongan en marcha los ensayos de vacunas del SIDA, se realizan campañas educativas para aumentar la conciencia dentro de la comunidad sobre la transmisión y prevención del VIH, y es algo que puede beneficiar a todos los miembros de la comunidad, no sólo a aquellos que deciden presentarse voluntarios para el ensayo. Muchos de estos programas de mayor alcance también promueven el *counselling* y la realización de pruebas voluntarios para que los miembros de la comunidad puedan averiguar si tienen VIH, lo que puede influir sobre futuras decisiones sobre su salud y ayudar a reducir el estigma relacionado con la prueba del VIH.

Existen también diversos posibles beneficios para aquellas personas que deciden participar en un ensayo clínico de vacuna del SIDA. Entre ellos estarían los servicios de *counselling* y realización de prueba voluntarios y *counselling* en reducción de riesgos que los voluntarios recibirán de forma regular durante el curso del ensayo (véase *Cuestiones Básicas* de agosto de 2005, 'Entender el *counselling* en reducción de riesgos'). Los voluntarios tendrán también acceso constante a las mejores medidas de prevención disponibles en su comunidad, incluyendo condones masculinos y femeninos. Los participantes en los ensayos de vacunas del SIDA también se benefician de la

gratificante sensación de formar parte de una investigación médica que puede beneficiar a otras personas. El altruismo, o la preocupación por el bienestar de otras personas, es uno de los motivos más habituales que declaran los voluntarios de los ensayos para participar.

Otros posibles beneficios serían el cuidado médico básico que los voluntarios reciben durante el ensayo. Las personas interesadas en ser voluntarias en un ensayo de vacunas del SIDA que resultan padecer malaria o tuberculosis pueden ser derivadas a programas de tratamiento en su comunidad, y por tanto mejorar su salud general. Esto es así también para las personas a las que se descubre que tienen VIH o que se infectan por VIH durante el curso del ensayo por una exposición en su comunidad. Estas personas pueden ser derivadas a programas de tratamiento, así como a grupos de apoyo.

Los voluntarios de los ensayos de vacunas del SIDA pueden recibir también un reembolso para transporte hasta y desde la sede del ensayo, o para comida si se supone que tienen que estar en la sede durante la hora de comer. Antes de que se inicie el ensayo, se determina una cantidad razonable, contando con la aportación del comité asesor comunitario, que es revisada y aprobada por el comité ético de revisión.

Los investigadores y los comités éticos se toman estas consideraciones

con mucha seriedad ya que no desean que la compensación o el cuidado sanitario proporcionado en las sedes del ensayo constituyan la motivación para que las personas se inscriban en él. Todos los organizadores de ensayos y organismos de aprobación trabajan cuidadosamente para evitar incentivos inadecuados. Para evitar esto, algunas sedes de ensayo pueden esforzarse en proporcionar un nivel de cuidado que sea parejo al que está disponible para la mayoría de la comunidad. Otras sedes de ensayo intentan ampliar, en la medida de lo posible, algunos servicios de cuidado sanitario básico a una comunidad más amplia, lo que puede ser difícil en sedes urbanas.

Los voluntarios no deberían sentirse presionados para inscribirse por el personal que trabaja en el ensayo, sino que deberían tomar una decisión sólo después de sopesar todos los potenciales beneficios y riesgos. Los especialistas en ética también estudian cómo asegurar que los adolescentes comprendan completamente los riesgos y beneficios de participar en una investigación médica antes de acceder a su inscripción. Éste puede ser un tema importante en el futuro, ya que los

investigadores consideran la posibilidad de probar vacunas candidatas del SIDA en este grupo de edad.

Riesgos

Es igualmente importante que todos los voluntarios comprendan los potenciales riesgos de participar en ensayos clínicos de vacunas del SIDA. Todas las vacunas candidatas son probadas ampliamente antes de proceder a los ensayos clínicos con humanos, pero aun así existe la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios o reacciones adversas producidos por la vacuna candidata. A menudo son leves y pueden incluir dolor de cabeza, fiebre e inflamación en la zona de inyección, pero estos efectos deberían ser explicados a todos los voluntarios de forma clara durante el proceso de consentimiento informado. Sin embargo, los investigadores no pueden predecir la respuesta individual de cada persona a la vacuna.

Es también fundamental que los voluntarios entiendan que existe la posibilidad de que la vacuna candidata no sea eficaz o que sean elegidos de

forma aleatoria al inicio del ensayo para recibir una sustancia inactiva conocida como placebo. De cualquier modo, los voluntarios no estarán protegidos de la infección por VIH por el hecho de participar en el ensayo, lo que pone énfasis en la necesidad de seguir comportamientos de reducción de riesgo.

Otros riesgos potenciales son la posibilidad de recibir un falso resultado positivo en una prueba del VIH en el futuro (véase 'Comprender la prueba del VIH', *Cuestiones Básicas* de noviembre de 2005), lo que incapacitará para donar sangre tras la participación en el ensayo y que puede suponer riesgos sociales como enfrentarse a un posible estigma o discriminación.

A pesar de estos riesgos inherentes, los investigadores y el personal del ensayo se dedican a asegurar que los ensayos de vacunas del SIDA se realizan de forma segura y ética, y que estos ensayos contribuyen a la salud y bienestar general de las comunidades que participan en la investigación de la vacuna del SIDA, especialmente en países en desarrollo.