



vax

en español

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

Lo más destacado

Investigadores de vacunas del SIDA descubren datos prometedores

Los datos recientes provenientes de ensayos clínicos y las lecciones compartidas sobre inscripción y mantenimiento de voluntarios fueron los temas más destacados del encuentro anual sobre vacunas del SIDA.

En la sesión de clausura del encuentro sobre Vacunas del SIDA 2005 celebrado en Montreal, los investigadores resumieron la situación en la que se encuentra este campo y resaltaron las posibilidades y problemas que los científicos, expertos en ética y diseñadores de políticas afrontarán el año próximo. Aún persisten muchos obstáculos para el desarrollo de una vacuna del SIDA eficaz, pero los investigadores que se reunieron en la conferencia anual de este año recibieron un prometedor informe sobre la situación del campo de las vacunas. Tras cuatro días de presentaciones en los que se remarcaron los progresos realizados respecto a los ensayos clínicos, el desarrollo de novedosos vectores de vacuna y las estrategias para inscribir y formar a los voluntarios de los ensayos, los conferenciantes emplearon un tono optimista para resumir el encuentro.

Uno de esos conferenciantes, Lawrence Corey de la Red de Ensayos de Vacunas del VIH de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (HVTN en sus siglas en inglés), predijo que el próximo año se dispondría de datos sustanciales sobre vacunas que inducen inmunidad mediada por células, el principal objetivo de la mayoría de las vacunas candidatas

actualmente en ensayos clínicos. Asimismo, puso énfasis en la importancia de que los investigadores trabajen con las comunidades afectadas y se ganen su apoyo, ya que su implicación seguirá siendo fundamental. Y mientras que el encuentro anual se dirige a suelo europeo (en 2006 tendrá lugar en Ámsterdam), la comunidad de investigadores inició la discusión sobre algunos de los dilemas éticos que aún quedan respecto al diseño de los ensayos clínicos, incluyendo la necesidad de evaluar las vacunas del SIDA en voluntarios adolescentes.

Resultados clínicos

El Centro de Investigación de Vacunas (VRC, en sus siglas en inglés) incluido en los Institutos Nacionales de Salud de EE UU, ha realizado pruebas en ensayos clínicos de Fase I de una serie de vacunas de ADN desarrolladas en colaboración con la compañía biotecnológica Vical. Los voluntarios de uno de esos ensayos, VRC 004, recibieron una vacuna basada en ADN que contenía copias de cuatro genes del VIH de múltiples subtipos, incluyendo aquellos que tienen una mayor prevalencia en África y partes de Asia. Estos voluntarios fueron inscritos posteriormente en el ensayo VRC 009 donde recibieron una segunda inoculación, conocida como refuerzo, con una candidata diferente que empleaba un adenovirus como vector para conducir fragmentos del VIH al sistema inmunológico. La vacuna de adenovirus fue desarrollada en colaboración con la compañía GenVec. La forma natural de este vector adenovirus puede provocar infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común, pero ni el ADN ni el adenovirus candidato empleados en este ensayo pueden provocar una infección por VIH.

Barney Graham del VRC presentó los impresionantes resultados del estudio VRC 009 en Montreal. Los investigadores observaron que tras recibir los dos componentes de la vacuna, los voluntarios presentaban una respuesta de anticuerpos entre 10 y 20 veces superior a la inducida por la vacuna candidata de ADN en solitario. Graham también informó de que las respuestas inmunológicas celulares (número de células T CD8) tras el refuerzo fueron comparables a las observadas en personas que tienen VIH pero no progresan a SIDA en el intervalo tiempo promedio, un grupo conocido como no progresores a largo plazo.

Debido a que el ensayo VCR 009 contó con voluntarios de un ensayo previo, transcurrió un periodo de tiempo superior al normal entre la inoculación de inducción y la de refuerzo. Graham especuló que este intervalo de 2 años podría ser responsable en parte de los contundentes resultados. "El largo periodo antes del refuerzo probablemente desempeña un papel en la mejora de la respuesta inmunológica", afirmó Graham en el encuentro. Asimismo, reconoció que esto representa un calendario de vacunación poco práctico, pero dijo que estos resultados señalan la conveniencia de realizar más pruebas siguiendo esta aproximación y con un programa de vacunación más típico.

Esta prueba adicional se está realizando actualmente y el VCR y la HVTN aca-

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- Los investigadores sobre la vacuna del SIDA descubren datos prometedores

Noticias internacionales

- Merck y la Red HVTN amplían el ensayo de Fase IIb
- VRC inicia el ensayo de vacunas de Fase II

Cuestiones básicas

- Entender el *counselling* y la prueba voluntarios para parejas

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.

ban de inscribir recientemente a 480 voluntarios para un ensayo de Fase II de esta vacuna combinada ADN/Ad5 para valorar tanto la seguridad como su capacidad inmunogénica (véase *VRC inicia el ensayo de Fase II de la vacuna*, en este mismo ejemplar).

Más noticias prometedoras han llegado también respecto a otra vacuna basada en adenovirus desarrollada por Merck. La compañía decidió recientemente aumentar la inscripción en su ensayo de Fase IIb de "prueba de concepto" con la vacuna candidata MRKAd5 y el motivo de esta decisión fue presentado en la conferencia por Robin Isaacs de Merck (véase *Merck y la HVTN amplían el ensayo de Fase IIb*, en este mismo número). También comunicó que aproximadamente 1.200 voluntarios han recibido hasta ahora la vacuna candidata Ad5 en todos los ensayos clínicos y que los únicos efectos secundarios observados son reacciones en el lugar de la inyección y la aparición de fiebre tras recibir la dosis inicial. Los resultados de este estudio de Fase IIb no se esperan hasta 2008. Mientras tanto, Merck continúa examinando otras cepas o serotipos de adenovirus, incluyendo Ad6, a fin de aumentar la capacidad inmunogénica de la vacuna y encontrar lo que él denomina el vector basado en adenovirus "definitivo".

Como presagio de que las vacunas basadas en adenovirus seguirán aumentando, otras empresas continúan la búsqueda de vectores virales novedosos. La compañía farmacéutica Wyeth ha estado trabajando durante varios años con el virus de la estomatitis vesicular (VSV, en sus siglas en inglés) como un vector potencial. Este virus ha demostrado poseer un poderoso sistema de conducción de otras enfermedades en el laboratorio y en experimentos con animales.

En la conferencia, Stephen Udem, vicepresidente de investigación de la vacuna viral, presentó gran parte del trabajo de la compañía en la preparación de estos vectores para los ensayos clínicos de Fase I. Este trabajo implica la mejora de la seguridad del vector al tiempo que se mantiene su capacidad inmunogénica. Udem afirmó que la aproximación está "bien vista" por la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de Estados Unidos (FDA, en sus siglas en inglés) y predijo que la vacuna candidata del SIDA basada en el VSV podría pasar a ensayos clínicos en un año. La agencia actualmente está realizando la revisión de la solicitud de la compañía para iniciar los ensayos de Fase I. "Es un agente extraor-

dinariamente eficaz", afirma Udem, y a pesar de que el VIH continuamente le sorprende por su capacidad para evitar el sistema inmunológico, está igualmente impresionado por el VSV como vector.

Aprendiendo de la experiencia

Otro centro de atención en el encuentro sobre la vacuna del SIDA lo constituyó la necesidad de seguir optimizando el diseño de los ensayos de la vacuna, incluidos los medios para aumentar el número de mujeres voluntarias. En diversas presentaciones realizadas en Montreal, se

Aún persisten muchos obstáculos para el desarrollo de una vacuna del SIDA eficaz, pero los investigadores que se reunieron en la conferencia anual de este año recibieron un prometedor informe sobre la situación del campo de las vacunas.

recalaron las experiencias de los investigadores en sedes de ensayo, sacando a la luz algunos de los progresos y problemas existentes en conseguir que se inscriban voluntarios en ensayos en curso o estudios de cohortes.

Stephen Mawa, de la Universidad de Makerere y el Proyecto Walter Reed en Kampala (Uganda), hizo una presentación sobre la experiencia de conseguir voluntarios para el ensayo de Fase I de la vacuna candidata de VRC (VRC 009) en 2004. El personal de la sede del ensayo llevó a cabo más de 20 seminarios informativos tanto para líderes comunitarios como para el público en general (a cada uno de los cuales acudieron hasta 100 personas) y también insertaron anuncios en prensa y radio para atraer potenciales voluntarios. En total, el sitio trató con más de 4.000 personas y a pesar de que se examinaron algunas mujeres, sólo se inscribieron unas pocas.

Pese a los extraordinarios esfuerzos publicitarios realizados, la mayoría de los

voluntarios dijo que se había enterado del estudio a través de amigos. Mawa puso énfasis en la necesidad de emprender una labor continua de activismo y educación sobre la vacuna del SIDA, ya que el "boca a boca" podría ser una importante herramienta para conseguir inscripciones de voluntarios en el futuro.

Sanjay Mehendale, del Instituto Nacional de Investigación sobre el SIDA de Pune (la India), lugar en el que se inició el primer ensayo sobre vacunas del VIH en el país, presentó noticias más alentadoras sobre la inclusión de mujeres para este ensayo de Fase I de la vacuna. Los preparativos incluyeron la sensibilización del personal del ensayo sobre la necesidad de inscribir mujeres, la realización de encuentros con grupos locales de mujeres, así como la formación del personal respecto a temas relacionados con el género que podrían afectar a la participación. El estudio de Fase I, patrocinado por IAVI, incluyó a 11 hombres y 9 mujeres como voluntarios para recibir bien dosis de nivel bajo o bien de nivel medio de la vacuna basada en el virus adeno-asociado denominada tgAAC09.

Pero conseguir tantas voluntarias no fue fácil. Para conseguir inscribir sólo 9 mujeres, el personal del centro tuvo que hacer un filtrado sobre nueve veces ese número de mujeres, lo que ilustra los significativos esfuerzos de filtrado que pueden ser necesarios si los investigadores quieren incluir un número equilibrado de mujeres en los más grandes ensayos clínicos de Fase II o III en este país.

Como preparación para dichos ensayos, el Proyecto San Francisco (PSF), un grupo de investigación fundado en Ruanda en 1986 por Susan Allen de la Universidad de Emory, ha estado trabajando de forma exhaustiva con parejas africanas, incluyendo parejas serodiscordantes (en las cuales un miembro está infectado por VIH y el otro no). Los centros del PSF han tenido éxito en atraer mujeres a las clínicas para recibir *counselling* y realizar la prueba del VIH y una posible inclusión en el ensayo de la vacuna (véase la sección *Cuestiones Básicas*, en este mismo número) y ahora constituyen las cohortes más grandes del mundo de parejas serodiscordantes.

Más de 20.000 parejas han sido examinadas en una de los centros del PSF en Kigali (Ruanda) a lo largo de los tres últimos años, 950 de las cuales han sido identificadas como serodiscordantes, según una presentación realizada por Erin

Shutes, que trabaja en ese centro. Las tasas de retención de estas cohortes de parejas se sitúan en torno al 90% en un año, lo que ofrece una oportunidad única a los investigadores de llegar a potenciales voluntarias para los ensayos de vacunas. Los investigadores en Kigali están preparando ya un ensayo de Fase I que comenzará este año y que está pendiente de una aprobación reguladora final (véase *VRC inicia el ensayo de Fase II de la vacuna*, en este mismo número).

Más allá de las estrategias para inscribir voluntarias, los investigadores de la comunidad que trabajan en la vacuna del VIH también empiezan a valorar la posibilidad de evaluar vacunas candidatas prometedoras en voluntarios adolescentes. La inclusión de adolescentes en los ensayos de vacunas del SIDA plantea varias cuestiones éticas, incluida la que se refiere al consentimiento informado, y constituirá un importante tema de debate y discusión en los próximos años. El

encuentro de Montreal ha supuesto meramente el trasfondo de lo que será un tema espinoso dentro del campo de la investigación de la vacuna del SIDA, pero tal y como Glenda Gray, de la Universidad de Witwatersand (Sudáfrica), recordó a los investigadores "la prevalencia del VIH entre los adolescentes en Sudáfrica es muy alta y excluirlos de participar en ensayos eficaces constituye un gran error".

Noticias Internacionales

Merck y la HVTN amplían el ensayo de Fase IIb

Se ha ampliado la inscripción en el ensayo de Fase IIb de la vacuna candidata MRKAd5 que actualmente está realizando Merck a fin de doblar el número de voluntarios inicialmente planeados por los investigadores en sedes de América del Norte y del Sur y del Caribe. El ensayo de prueba de concepto (véase *Cuestiones Básicas* de septiembre sobre *Entender los ensayos de prueba de concepto*) se inició en enero de este año y es una colaboración entre Merck, la Red de Ensayos de Vacunas del VIH de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (HVTN, en sus siglas en inglés), y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas. Los resultados finales sobre la vacuna candidata (que emplea un vector viral para transportar tres copias de genes del VIH al sistema inmunológico) no se esperan hasta 2008.

La MRKAd5 ha generado previamente potentes respuestas inmunológicas celulares en humanos, pero debido a que usa el Ad5, una cepa o serotipo del virus que circula en la naturaleza y que puede provocar el resfriado común, los investigadores piensan que puede ser ineficaz en aquellos que ya han desarrollado inmunidad hacia el adenovirus (véase *Cuestiones Básicas* de febrero sobre *Entender la Inmunidad Preexistente*). Sin embargo, los resultados de los estudios ya completados demuestran que la MRKAd5 es capaz de generar respuestas inmunológicas incluso en voluntarios con niveles altos de inmunidad preexistente al Ad5, lo que ha llevado a la compañía a la decisión de ampliar el ensayo para incluir a 1.500 voluntarios más que tienen altos niveles de anticuerpos del Ad5 al inicio del ensayo.

"Hemos descubierto que la vacuna candidata genera de manera consistente una respuesta inmunológica detectable en el 60-70% de las personas", afirma Robin Isaacs, director ejecutivo de la investigación en vacunas de Merck. "Si seguimos comprobando que las personas con altos niveles de anticuerpos del Ad5 presentan una buena respuesta a la vacuna, entonces puede que la vacuna sea útil para un mayor número de personas."

VRC inicia el ensayo de Fase II de la vacuna

El Centro de Investigación de Vacunas (VRC, en sus siglas en inglés) y el HVTN han iniciado también el ensayo clínico de Fase II de una vacuna en dos partes que consta de una vacuna candidata basada en ADN seguida de un refuerzo, un vector adenovirus serotipo 5. Esta vacuna candidata se diferencia del ensayo en marcha de Fase IIb de Merck (véase más arriba) en que emplea una versión diferente de la vacuna candidata basada en el Ad5 y en que también emplea una vacunación con ADN para activar el sistema inmunológico. El VRC ha observado una respuesta mejorada cuando la vacuna candidata de ADN y el Ad5 se administran en una secuencia de activación/refuerzo (véase *Lo más destacado*, en este mismo número).

Este estudio, HVTN 204, intenta incluir a 480 voluntarios en centros de Norte y Suramérica, África y el Caribe a fin de determinar la seguridad y el nivel de respuestas inmunológicas generadas por la candidata comparada con una sustancia inactiva conocida como placebo. Los voluntarios, que son seleccionados de manera aleatoria para recibir la candidata ADN/Ad5, recibirán 3 inyecciones de ADN y un único refuerzo con Ad5 en un periodo de 6 meses.



EDITOR

Dr. Simon Noble

REDACTOR CIENTÍFICO SENIOR

Dr. Phil Cohen

REDACTORA CIENTÍFICA

Kristen Jill Kresge

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



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 versión española de VAX se puede recibir suscribiéndose por correo electrónico en www.gtt-vih.org/BOLETIN.

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 © 2005

La mitad de los participantes en el ensayo serán incluidos en centros de la HVTN en las dos Américas así como en Haití y Jamaica, mientras que la otra mitad lo será en centros de Suráfrica y Botsuana. Esta vacuna es la primera desarrollada en el VRC que pasa a la segunda etapa de los ensayos clínicos. Vical,

compañía con sede en EE UU, fabrica la parte de ADN de la vacuna y el vector adenovirus fue desarrollado por VRC en colaboración con GenVec. La candidata ADN/Ad5 incluye genes del VIH del subtipo A y C, que son las formas más prevalentes del virus en África y partes de Asia. Los voluntarios no pueden infectarse por

VIH con esta vacuna candidata.

Esta misma candidata será evaluada posteriormente en una serie de ensayos clínicos de Fase I y II en África, en cooperación con IAVI y el Programa de Investigación Militar sobre el VIH de EE UU, estando pendiente de la aprobación reguladora en estos países.

Cuestiones Básicas : Entender la realización voluntaria del *counselling* y la prueba para parejas

¿Por qué la realización voluntaria del *counselling* y la prueba para parejas constituye un proceso importante a la hora de inscribir mujeres en los ensayos de vacunas?

La realización voluntaria de *counselling* y la prueba para parejas (proceso que en inglés se identifica con las siglas VCT) es el procedimiento empleado por las clínicas basadas en la comunidad y sedes de ensayos para ofrecer la prueba del VIH, educación y *counselling* a personas que quieren saber si están infectadas por VIH o no. El proceso VCT implica aprender sobre cómo se transmite el VIH y qué comportamientos ponen en riesgo de infección a una persona, además del significado y las implicaciones de los resultados de la prueba personal.

Existen distintos tipos de VCT dependiendo si el servicio se realiza en una clínica de la comunidad, como un examen inicial para la participación en un ensayo de una vacuna del SIDA, o antes de inscribirse en un estudio de investigación (véase *Cuestiones Básicas* de abril sobre *Entender el counselling y la prueba voluntarios en la investigación*). Existen también diferentes tipos de VCT empleados para dirigirse a poblaciones específicas. Uno implica pruebas y *counselling* para parejas que están casadas o viven juntos, más que para personas solas, y es conocido como VCT para parejas (CVCT, en sus siglas en inglés).

¿Qué tiene de diferente una sesión CVCT?

En el transcurso de una sesión tradicional de VCT, a la persona se le da información sobre qué le puede poner en riesgo de una infección por VIH. En una sesión para parejas el orientador trabaja con la pareja para averiguar cómo sus comportamientos combinados pueden influir sobre el riesgo. Eso supone

abrir un diálogo entre los miembros de la pareja sobre sus actividades sexuales y darles la capacidad para comunicar sus riesgos compartidos, lo que puede ser complicado en países en los que tal discusión puede constituir un tabú. Las enfermeras orientadoras animan a que cada persona adquiera responsabilidad sobre su comportamiento e informan sobre los modos en los que pueden limitar el riesgo, como por ejemplo usando condones. CVCT constituye un proceso complejo ya que los orientadores trabajan con las necesidades y emociones de dos personas cuyos riesgos de infección por VIH pueden implicar a otras personas fuera de su relación.

Una pareja pasará junta el proceso completo, incluyendo rellenar los documentos de consentimiento (véase *Cuestiones Básicas* de junio sobre *Entender el Consentimiento Informado*), el *counselling* antes de la prueba, la prueba del VIH y el *counselling* posterior. El consentimiento para participar en CVCT requiere que la pareja acepte recibir junta los resultados de las pruebas, pero estos resultados permanecen confidenciales fuera de la pareja.

Dependiendo de los resultados de la prueba, la enfermera u orientador trabajarán con la pareja en el *counselling* posterior a la prueba para ayudarles a establecer un plan para el futuro. En la realización de la prueba y el *counselling* a parejas pueden considerarse tres escenarios: ambos miembros tienen VIH, ninguno de los miembros tiene VIH o uno tiene VIH y el otro no. Este último caso es al que los investigadores denominan pareja serodiscordante. Los asesores pueden trabajar estrechamente con las parejas serodiscordantes para crear una atmósfera en la que los miembros de la pareja se apoyen mutuamente, tanto durante este proceso como en el futuro, al tiempo que se limita el riesgo de que el miembro de la pareja sin VIH se infecte.

Trabajar con parejas antes que con personas ha demostrado poseer muchos efectos positivos, incluyendo el mayor uso del condón y una menor tasa de nuevas infecciones por VIH entre miembros de parejas.

¿Por qué CVCT constituye una importante herramienta para inscribir voluntarios en los ensayos de vacunas del SIDA?

Para averiguar si una vacuna candidata contra el SIDA es eficaz bloqueando la transmisión del VIH, los investigadores deben administrar la vacuna candidata a grupos o cohortes de personas que están en algo riesgo de infectarse por VIH. Esto requiere probar la vacuna en países o comunidades en donde la prevalencia de la infección es muy alta. En África, las parejas tienen el riesgo más alto de infección por VIH y los investigadores estiman que entre el 60 y 70% de las transmisiones de VIH tiene lugar entre parejas que están casadas o viven juntas.

Por tanto, las parejas africanas constituyen una importante cohorte para valorar la eficacia de las vacunas candidatas del SIDA y el CVCT constituye un modo de inscribir voluntarios que están en alto riesgo de infección por VIH a través de transmisión heterosexual. Esto puede no cumplirse en otros continentes como Asia, donde la transmisión del VIH aún tiene lugar principalmente entre los miembros de grupos de alto riesgo como trabajadoras del sexo o usuarios de drogas inyectables.

¿Cómo puede usarse CVCT para incluir mujeres en los ensayos de vacunas?

CVCT constituye un importante medio para que los investigadores puedan incluir más mujeres en el acceso a los servicios de *counselling* y de realiza-

ción de la prueba así como posiblemente inscribirse a un ensayo de vacunas (véase *Lo más destacado* en este mismo número). En los últimos años, el número de personas que emplean los servicios VCT en algunas áreas del África subsahariana ha aumentado de forma espectacular, principalmente debido a los nuevos programas de tratamiento que ofrecen fármacos que salvan vidas si encuentran que una persona tiene VIH. A pesar de ser más vulnerables a la infección, las mujeres aún siguen estando poco representadas en muchas sedes de VCT.

Realizar *counselling* y la prueba a

parejas juntas pueden dar a las mujeres la capacidad de acceder a los servicios de VCT al tiempo que evitan la discriminación o incluso la posible violencia por parte de sus maridos o comunidades. En algunos centros, los orientadores invitarán a parejas que han recibido CVCT a que vengan a grupos enfocados a ver cómo se sienten sobre la posibilidad de inscribirse en un ensayo. Las parejas pueden aprender cosas sobre la vacuna candidata que se está probando y averiguar qué significa ser voluntario para un ensayo de vacuna del VIH.

Uno de los primeros centros en implementar CVCT fue una clínica en

Kigali (Ruanda), dirigida por el Proyecto San Francisco y Susan Allen, una investigadora de la Universidad de Emory que ha establecido uno de los mayores centros de *counselling* de parejas de África. Esta sede empezó examinando parejas porque las mujeres querían que sus maridos también se hicieran la prueba. De las 1.500 mujeres que fueron atendidas originalmente en el centro de Kigali, 1.000 fueron capaces de convencer a sus maridos o parejas para que se unieran a ellas. Las enfermeras asesoras están trabajando para el primer ensayo de vacuna del SIDA de la sede.