

# vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

## Un corte sobresaliente

Un informe sobre el progreso de la promoción de la circuncisión como estrategia de prevención del VIH

Por Jonathan Grund

HACE YA DOS AÑOS que la revista *TIME* votó el uso de la circuncisión para prevenir el VIH como el principal avance médico del año. Esto se produjo tras conocerse los resultados de tres ensayos clínicos en Kenia, Uganda y Sudáfrica, que evidenciaron que los hombres circuncidados tienen un riesgo aproximadamente un 60% menor de adquirir el VIH a través de las relaciones heterosexuales (véase ‘Cortar la transmisión del VIH’, en *IAVI Report* de julio-agosto de 2005). Desde entonces, esta intervención se ha ido convirtiendo poco a poco en una parte integral de los esfuerzos de prevención del VIH en varios países africanos gravemente afectados por la epidemia.

En Suazilandia, un diminuto reino africano conocido por tener la prevalencia de VIH en adultos más elevada del mundo (26,2%), se están ampliando los servicios de circuncisión en un esfuerzo por intentar frenar la epidemia. Actualmente, la tasa de circuncisión del país es bastante baja, apenas el 8% de los hombres adultos se ha sometido ya a la intervención quirúrgica. Recientemente, *Population Services International* (PSI), una organización sin ánimo de lucro con oficinas en Suazilandia, ha abierto una nueva clínica para hombres llamada Litsamba Letfu, que significa “nuestra esperanza” en suazi, el idioma local de Suazilandia.

Esta clínica para hombres se encuentra entre Mbabane y Manzini, el centro comercial del país, y está diseñada para atender algunas de las demandas de la nación en cuanto a servicios de circuncisión.

Varios estudios basados en modelos estadísticos apuntan a que el despliegue sostenido de los servicios de circuncisión podría tener un impacto notable sobre la epidemia de VIH en países como Suazilandia, que cuenta con una elevada prevalencia del virus y un bajo nivel de circuncisión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado 13 países prioritarios donde la circuncisión podría tener el mayor impacto en la prevención de nuevas infecciones por VIH (véase Tabla 1, en página 2). Los modelos matemáticos han evidenciado que si a finales de 2020 estuvieran circuncidados el 50% de los varones de entre 15 y 49 años de Suazilandia, se podría evitar una infección por VIH por cada cuatro circuncisiones realizadas.

Pero los planes de este país son incluso más ambiciosos. “El objetivo es conseguir la circuncisión del 80% de los hombres y adolescentes jóvenes de Suazilandia, en un plazo de cinco años”, lo que equivale a algo más de 100.000 hombres, dice Jessica Greene, Directora de Servicios Técnicos de PSI-Suazilandia, cuyo trabajo cuenta con el

apoyo del Plan de Emergencia del Presidente de EE UU para Paliar el SIDA (PEPFAR) y la Fundación Bill y Melinda Gates. Además, según varios estudios realizados entre hombres adultos del país, parece que el procedimiento quirúrgico recibiría una amplia aceptación. “Se han realizado varias encuestas en Suazilandia que indican que la intención de someterse a la circuncisión es, en general, del 60-80%”, añade Greene.

Aún más ambiciosa que la campaña de circuncisión de Suazilandia es la que se inició recientemente en Kenia. El gobierno keniano, con el apoyo del PEPFAR y la

### TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

#### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ▶ Nueva sede y nuevas expectativas para el Programa Africano sobre las Vacunas contra el SIDA
- ▶ Un ensayo sobre PPrE no consigue alcanzar los criterios de medición de eficacia

#### CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender las funciones de los anticuerpos: Más allá de la neutralización

Fundación Gates, ya ha implementado programas que, hasta la fecha, han conseguido circuncidar aproximadamente a 50.000 hombres. Desde noviembre de 2009, el país se ha embarcado también en una agresiva campaña para circuncidar en siete semanas a otros 30.000 hombres en la provincia de Nyanza. Esta provincia alberga casi la mitad de los 1,2 millones de hombres no circuncidados del país y su prevalencia del VIH supera el doble de la media nacional. Con el apoyo del primer ministro, esta campaña está empleando clínicas móviles

para prestar los servicios de circuncisión. En este momento, unos 1.200 hombres se someten a la intervención cada día.

Otros países, como Botsuana, también han comenzado recientemente a promocionar los programas de circuncisión como estrategia de prevención del VIH. Este país tiene previsto llevar a cabo casi 500.000 circuncisiones en los próximos cinco años, lo que elevaría la prevalencia de la circuncisión del 11% actual a un 80%. Las campañas de salud pública para destacar los beneficios de la circuncisión han utilizado temas relacionados con el fútbol con objeto de aprovechar la emoción existente en torno al Mundial de este año, que tendrá lugar por primera vez en territorio africano.

A medida que los países comienzan a promocionar la circuncisión de varones adultos de una manera más agresiva, también han tenido que enfrentarse a la escasez

de profesionales sanitarios formados capaces de realizar esta intervención quirúrgica. En Orange Farm (Sudáfrica) —el municipio situado en las afueras de Johannesburgo donde tuvo lugar uno de los ensayos clínicos sobre el uso de la circuncisión para prevenir el VIH—, los proveedores de salud están intentando aumentar su capacidad para llevar a cabo la circuncisión de varones adultos a través de una distribución altamente coordinada de las responsabilidades entre los equipos de atención sanitaria. Este modelo “mejora la eficiencia al tiempo que aprovecha las habilidades clave de cada proveedor sanitario para ofrecer circuncisiones de forma segura”, dijo Catherine Hankins, asesora científica en jefe del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). También se han examinado otros enfoques para mejorar la eficacia de la circuncisión, incluyendo la realización de la

# vax

## DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

## REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

## REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

## DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

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

## SUSCRIPCIÓN:

Si quieres recibir una suscripción gratuita a VAX por correo electrónico (o modificar los detalles de tu suscripción) puedes ir a [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) y pinchar en el enlace correspondiente en el recuadro amarillo de la esquina superior izquierda. Si quieres recibir copias impresas del VAX para distribuir y/o emplear en tus programas, puedes realizar tu pedido utilizando esos mismos enlaces de suscripción. Para más información consulta en [www.iavireport.org](http://www.iavireport.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, español y portugués en forma de fichero pdf descargable o de boletín que se envía por correo electrónico. La versión española de VAX se puede recibir por correo electrónico suscribiéndose en <http://gtt-vih.org/actualizate/suscripciones>

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 24 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla candidatas a vacunas. 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](http://www.iavi.org).

Impreso en tinta de base de soja sobre papel certificado por el FSC.  
Copyright © 2010



Tabla 1

## Prevalencias del VIH y la circuncisión en países prioritarios\*

| País        | Prevalencia de VIH                                       | Prevalencia de la circuncisión                            |
|-------------|--|---|
| Botsuana    | 17,6%  | 11,2%   |
| Kenia       | 7% a escala nacional;<br>15.3% en la provincia de Nyanza | 84% a escala nacional;<br>40% en la provincia de Nyanza** |
| Lesoto      | 23,2%  | 48%   |
| Malawi      | 12%  | 21%   |
| Mozambique  | 12,5%  | 60%   |
| Namibia     | 18%  | 21%   |
| Ruanda      | 2,8%   | 15%   |
| Sudáfrica   | 18,1%  | 35%   |
| Suazilandia | 26%  | 8%  |
| Tanzania    | 5,7%   | 70%   |
| Uganda      | 6,4%   | 25%   |
| Zambia      | 14,3%  | 13,1%   |
| Zimbabue    | 15,6%  | 10%   |

\* Datos procedentes de: Actualización sobre el Progreso en el Escalado de la Implementación Nacional de la Circuncisión Masculina (MC), julio de 2009; [www.malecircumcision.org/documents/Country\\_Update\\_July09.pdf](http://www.malecircumcision.org/documents/Country_Update_July09.pdf)

\*\* Ministerio de Salud. Políticas sobre circuncisión en Kenia, septiembre de 2007.

intervención por parte del personal de enfermería y otros profesionales sanitarios.

Mientras tanto, sigue en curso la investigación sobre la circuncisión de varones adultos. Se están estudiando los posibles beneficios en términos de prevención del VIH que puede aportar la realización de la circuncisión de hombres que practican sexo con hombres (HSH), así como del empleo de técnicas quirúrgicas innovadoras que permitan mejorar la eficacia de la intervención,

**“Se han realizado varias encuestas en Suazilandia que indican que la intención de someterse a la circuncisión es, en general, del 60-80%”.**

—Jessica Greene

obtener unas tasas de complicaciones más bajas y reducir el tiempo de curación tras la operación. Hankins describe el progreso general mundial como “lento pero constante”, aunque declara que el avance “nunca es tan rápido como a uno le gustaría”.

*Jonathan Grund es un escritor colaborador en Atlanta (Georgia, EE UU).*

## NOTICIAS INTERNACIONALES

### Nueva sede y nuevas expectativas para el Programa Africano sobre las Vacunas contra el SIDA

CERCA DE 250 ARTÍFICES de políticas, científicos y activistas en la prevención del VIH se reunieron entre el 13 y 15 de diciembre de 2009 con motivo del V Foro del Programa Africano sobre las Vacunas contra el SIDA (AAVP, en sus siglas en inglés), que se celebró en Kampala (Uganda), la nueva sede de la secretaría del Programa. Durante la reunión, Marie-Paule Kieny, directora de la Iniciativa para la Investigación en Vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anunció que el Instituto para la Investigación en Virus de Uganda (UVRI, en sus siglas en inglés) había ganado una licitación para acoger la secretaría de AAVP durante los próximos cinco años. “Os damos las gracias por reconocer el importante papel que este país puede desempeñar en el esfuerzo de encontrar una vacuna contra el sida”, declaró David Kihumuro Apuuli, copresidente del V Foro del AAVP y director general de la Comisión sobre el Sida de Uganda.

El AAVP es una red de organizaciones que participan en la investigación de vacunas contra el sida que fue fundada en el año 2000 para apoyar el desarrollo y futuro acceso a una vacuna contra el VIH adecuada para su uso en África. Desde su creación, el AAVP ha recibido apoyo de la OMS y el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/Sida (ONUSIDA) y su secretaría estuvo ubicada en Ginebra (Suiza). Kieny afirmó que su organización trabajaría con el UVRI para ultimar antes de seis meses el convenio que permitirá albergar la sede. El acuerdo convertirá a AAVP en una entidad legal con sus propias estructuras y sistemas de gobierno, lo que le permitirá captar fondos para sus actividades de forma independiente.

Entre los asistentes al Foro hubo consenso en la necesidad urgente de contar con mejores estrategias de prevención del VIH para el África subsahariana y de que la investigación en nuevas herramientas de la prevención —incluyendo una vacuna contra el sida— continúe y se refuerce en la región, que alberga a 22 de los 33 millones de personas que viven con VIH/sida en el mundo. Los participantes del Foro fueron puestos al corriente de los resultados de los ensayos de prevención del VIH recientemente concluidos, de los cuales el de mayor

tamaño fue el ensayo de eficacia de una vacuna contra el sida realizado en Tailandia, que contó con 16.000 participantes y que proporcionó la primera prueba de que una vacuna contra el sida era capaz de prevenir la infección por el virus en seres humanos.

“El coste que supone el tratamiento de un número cada vez mayor de personas no resulta sostenible”, afirmó el ministro de Salud de Uganda, Stephen Malinga, en la ceremonia de apertura del Foro. También añadió que las guías revisadas de tratamiento, publicadas por la OMS en diciembre, que proponen un inicio más temprano de la terapia antirretroviral (TARV), “supondrían un problema para Uganda”. Según el criterio de las anteriores directrices, la TARV llega a menos de la mitad de las personas que la necesitan en la mayoría de los países de África, continente donde se produjeron 1,4 de los dos millones de fallecimientos estimados en 2008.

La Primera Dama de Uganda, Janet Museveni (principal invitada en la jornada de inauguración del Foro), expresó su pleno apoyo a la misión y visión del AAVP y declaró que Uganda había sido pionera en la investigación de vacunas contra el sida (el primer ensayo de una vacuna preventiva contra el sida realizado en África fue hecho en UVRI en 1999). “Al llevar a cabo la investigación del VIH, África está adquiriendo la capacidad de gestionar cualquier catástrofe médica que nos pueda surgir en el futuro”, dijo. “Eso podría ser el resquicio de esperanza en la nube que es el sida.” La señora Museveni, prevé un papel más amplio para el AAVP, con la incorporación de la tuberculosis, la malaria y otras enfermedades que afectan de modo desproporcionadamente alto al continente africano.

Representantes de las agencias para el desarrollo y de las organizaciones que participan en la realización de ensayos clínicos expresaron su confianza en que un AAVP revitalizado, con una secretaría completamente preparada con sede en África, estaría en mejores condiciones de apoyar la investigación y el desarrollo de vacunas contra el VIH en el continente. También mostraron su disposición a trabajar con el AAVP para garantizar el compromiso político y económico de

los gobiernos africanos y potenciar las colaboraciones regionales e internacionales necesarias para acelerar el progreso en la búsqueda de una vacuna contra el sida.

—Daisy Ouya, responsable del Programa de Información, Educación y Comunicación de IAVI en Nairobi (Kenia).

## Un ensayo sobre PPrE no consigue alcanzar los criterios de medición de eficacia

UN ENSAYO DE FASE III, diseñado inicialmente para probar la seguridad y eficacia del uso de Truvada® (una combinación de los fármacos antirretrovirales tenofovir y emtricitabina) en la reducción del riesgo de infección por VIH entre 1.200 hombres y mujeres heterosexuales no infectados por el virus en Botsuana, no será capaz de determinar la eficacia de esta combinación de fármacos, ya que la tasa de incidencia de VIH entre las personas voluntarias fue inferior a lo esperado. Para cumplir los criterios de medición de eficacia preestablecidos en este ensayo, se habría tenido que duplicar el número de participantes. Sin embargo, los centros de investigación clínica que participaron en el juicio también se encontraron con problemas no previstos en la retención de los voluntarios, por lo que en vez de aumentar el tamaño del ensayo, se ha decidido modificar el protocolo y reunir sólo los datos sobre seguridad y comportamiento.

El estudio, conocido como TDF2, es uno de los diversos ensayos clínicos a gran escala que investigan si la administración de antirretrovirales antes de exponerse al VIH (una idea conocida como profilaxis pre-exposición [PPrE]) es capaz de prevenir la transmisión del virus a personas en situación de vulnerabilidad. El ensayo comenzó en 2005, probando el uso de tenofovir solo, pero a principios de 2007, comenzó a estudiar la administración de Truvada®. La organización de TDF2 corre a cargo de BOTUSA, una colaboración entre el Ministerio de Salud de Botsuana y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC, en sus siglas en inglés) en Atlanta. El protocolo de ensayo modificado será sometido en enero a la aprobación de los comités de revisión científica y ética en Botsuana y EE UU.

Lynn Paxton, responsable del Equipo sobre PPrE y Microbicidas de la División de VIH/Sida de los CDC, afirma que la primera estimación de la incidencia de VIH para hombres y mujeres de

entre 18 y 29 años en Botsuana se fijó en torno al 10%. “Fuimos conservadores y redujimos esa cifra a la mitad, pero posteriormente, durante el transcurso del estudio nos encontramos con que la incidencia probablemente fuera bastante menor que ésta.” Paxton dijo que aún se están analizando los datos recogidos en el ensayo y todavía no se puede determinar cuál fue la incidencia de VIH observada durante los tres años del estudio.

Paxton atribuye el hecho de que la incidencia fuera menor a la prevista a diversos factores, entre ellos los programas de prevención y de educación patrocinados por el gobierno y dirigidos a los hombres y mujeres más jóvenes. Paxton afirma que la disponibilidad de antirretrovirales para las personas infectadas por VIH en Botsuana, también puede tener influencia en la reducción de las tasas de incidencia del virus en el país.

Las bajas tasas de retención de los participantes en el TDF2 también se debieron a numerosos factores. Algunas personas se mudaron de la zona o se quedaron embarazadas (lo que las hacía no elegibles para continuar en el ensayo), mientras que otras consideraron que la participación les exigía dedicar demasiado tiempo. Paxton dice que BOTUSA tomó medidas para afrontar estos retos, incluida la ampliación del horario de la clínica el fin de semana, el aumento de las compensaciones a los participantes y el refuerzo de los procedimientos de educación y retención de los participantes. Si bien estas mejoras han tenido impacto, los organizadores del ensayo seguían sin estar seguros de que se pudiera determinar un criterio de medición de eficacia válido.

Los planes propuestos se están debatiendo y ultimando con el Ministerio de Salud de Botsuana, así como con los comités asesores comunitarios (CAB) del ensayo.

—Regina McEnery

### [CUESTIONES BÁSICAS]

## Entender las funciones de los anticuerpos: Más allá de la neutralización

¿Qué otras funciones de los anticuerpos se están examinando para explicar los resultados del ensayo RV144?

Por Andreas von Bubnoff y Kristen Jill Kresge

TODOS LOS VIRUS, incluyendo el VIH, deben infectar células para sobrevivir. Una vez que un virus infecta una célula, la utiliza para producir más partículas virales, que posteriormente se liberan e infectan a su vez

a otras células, provocando un círculo vicioso de infección y destrucción celular.

Se cree que la mayoría de las vacunas que existen hoy en día, si no todas, actúan entrenando al sistema inmunitario para

que produzca unas proteínas con forma de ‘Y’ conocidas como anticuerpos. Tras la vacunación, algunas de las células que producen estos anticuerpos son almacenadas en el organismo. Cuando una persona

vacunada se expone en el futuro al mismo virus, estas células se activan y comienzan a producir rápidamente anticuerpos. Una de las tareas de estos anticuerpos es la de fijarse a los virus y bloquearlos para que no puedan infectar a las células. Este proceso se conoce como neutralización (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de febrero de 2007, ‘Entender los anticuerpos neutralizantes’). Al neutralizar al virus invasor, los anticuerpos son capaces de impedir que se produzca una infección. Aunque probablemente las vacunas son capaces de inducir otro tipo de respuestas inmunes —además de los anticuerpos— que también pueden desempeñar un papel en la protección, en la mayoría de los casos se necesitan los anticuerpos para que la vacuna sea eficaz.

Se está trabajando en el desarrollo de vacunas contra el VIH que induzcan la generación de anticuerpos neutralizantes capaces de inactivar una gran proporción de las variantes del virus en circulación. Ninguna de las candidatas a vacuna contra el sida probadas hasta ahora ha tenido éxito en la inducción de respuestas de los denominados anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH. No obstante, los recientes resultados de un ensayo de eficacia que contó con 16.000 personas en Tailandia (conocido como RV144), evidenció que dos candidatas a vacuna administradas de forma secuencial en lo que se denomina un régimen de inducción-refuerzo, redujo el riesgo de infección por VIH en un 30%, en comparación con un placebo inactivo. Se trata de la primera prueba de eficacia de una candidata a vacuna contra el sida (véase el artículo ‘Lo más destacado’ del VAX de octubre de 2009, ‘La investigación en vacunas coge impulso’).

Aún no hay una explicación clara para esta protección observada, pero muchos investigadores especulan que probablemente se deba a los anticuer-

pos. No obstante, en ensayos anteriores, esta combinación de candidatas a vacunas no consiguió generar una respuesta ni potente ni amplia de anticuerpos neutralizantes, por lo que los investigadores piensan que esta explicación es poco probable. Al intentar entender qué respuesta inmune puede ser la responsable del leve efecto protector observado en RV144, los científicos se están centrando en otras funciones de los anticuerpos distintas a la neutralización.

Uno de los mecanismos que se está investigando es conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, en sus siglas en inglés). Además de unirse directamente al virus, los anticuerpos pueden fijarse también a las células ya infectadas por el VIH. El principio general de la ADCC es que los anticuerpos que se unen a estas células pueden facilitar su eliminación por otras células inmunitarias. Algunos investigadores plantean la hipótesis de que procesos como la ADCC podrían ser la explicación de cómo las candidatas a vacunas probadas en RV144 fueron capaces de proteger a algunos voluntarios de la infección por VIH, incluso en ausencia de anticuerpos ampliamente neutralizantes.

Para comprobar si la ADCC está detrás de los resultados del RV144, está previsto realizar la medición de las respuestas de anticuerpos implicadas en la ADCC en las muestras de algunos de los participantes en dicho ensayo (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de noviembre de 2009, ‘Entender la búsqueda de correlaciones inmunitarias de protección en el RV144’). Existen varias pruebas o ensayos de laboratorio que pueden utilizarse para medir la ADCC.

### El mecanismo

Para que se produzca la ADCC, un anticuerpo actúa como puente entre las células infectadas por VIH y otras células inmunitarias capaces de destruirlas. El mecanismo de la ADCC requiere que las puntas de la ‘Y’ del anticuerpo se unan a una célula con VIH. El otro extremo del anticuerpo debe unirse a unas proteínas presentes en la superficie de otras células inmunes, que

pueden matar a las células con VIH y evitar que produzcan más virus.

Aunque es posible que la ADCC contribuya a la protección conseguida por algunas de las vacunas que se utilizan hoy en día, hasta ahora no se ha comprobado que éste sea el único mecanismo de protección de ninguna vacuna. En la investigación del cáncer, ADCC ha evidenciado desempeñar un papel importante en la actividad de los anticuerpos terapéuticos administrados para tratar la dolencia.

También hay algunas pruebas que sugieren que la ADCC puede estar implicada en el control del VIH en personas con el virus. Se ha descubierto que los niveles de actividad ADCC son mayores en los pacientes conocidos como ‘controladores de élite’, personas que tienen VIH, pero son capaces de controlar el virus sin necesidad de la terapia antirretroviral. Se están estudiando ahora los anticuerpos en los controladores de élite para ver en qué se diferencian de los presentes en otras personas con VIH que no pueden controlar el virus. Con el tiempo, estos estudios podrían resultar en la identificación de marcadores específicos en los anticuerpos que permitirían dilucidar qué tipos de anticuerpos participan en la ADCC. Esta información podría utilizarse entonces para desarrollar vacunas capaces de inducir dichos anticuerpos.

### Más allá de la neutralización

En el caso del ensayo RV144, los investigadores creen que los anticuerpos generados por las candidatas a vacunas pueden haber facilitado la ADCC, sin ser capaces de neutralizar el virus directamente. No obstante, esto no significa que los anticuerpos neutralizantes no puedan también participar en la ADCC. La investigación realizada en primates no humanos indica que el bloqueo de la función ADCC de los anticuerpos ampliamente neutralizantes reduce su efecto protector. Esto sugiere que una vacuna que pudiera inducir la producción de anticuerpos ampliamente neutralizantes sería capaz de atacar a los virus empleando ambos mecanismos. ■

