

# La Perspectiva en Tratamientos de amfAR

## Sumario

### Informes sobre la Conferencia de Retrovirus:

- 1 Resistencia Viral
- 3 Interrupciones Estructuradas de Tratamiento
- 5 Investigación en Vacunas
- 7 Resultados del Ensayo AIDS VAX
- 8 Tenofovir para la Prevención

## El Precio de la Resistencia

por David Gildea

Michel Foucault dijo una vez: “No existen relaciones de poder sin resistencia”. Hoy en día, esto mismo puede aplicarse a la relación entre el VIH y las fuerzas que intentan suprimirlo, sean éstas las propias respuestas inmunitarias naturales o la terapia farmacológica. La Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, que tuvo lugar en Boston del 10 al 14 de febrero, celebró sus diez primeros años de reuniones anuales en las que se ofrece una visión de conjunto de las novedades en la investigación sobre el VIH. Tras diez conferencias, los investigadores siguen encontrándose con el mismo gran problema: a pesar de su simplicidad, el VIH es un virus altamente mutable que siempre encuentra un modo de zafarse de todo lo que lanzamos contra él.

John Coffin, director del Programa sobre VIH Resistente a Fármacos, del Instituto Nacional del Cáncer y profesor de la Facultad de Medicina de Tufts, inició su conferencia declarando que “si no se produce resistencia, es que el fármaco no es bueno”.

Esa declaración fue sostenida incluso en el caso de las nuevas clases de fármacos, que prometen una terapia de rescate para aquellas personas que han generado una resistencia creciente a los tratamientos convencionales actuales (fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH y los enzimas de la proteasa).

A lo largo de casi toda la pasada década, los investigadores buscaron los medios de producir unos adecuados inhibidores de la integrasa. Estos fármacos supondrían añadir una importante nueva línea de ataque contra el VIH, impidiéndole introducir sus

genes en el genoma de las células. En la actualidad, tanto Merck como GlaxoSmithKline tienen fármacos inhibidores de la integrasa en fase de ensayos en humanos. Sin embargo, han aparecido problemas de resistencia similares a los de los fármacos convencionales, según Daria Hazuda, director del programa de descubrimiento de fármacos inhibidores de la integrasa de Merck.

Hazuda describió una serie de experimentos en los que se intentó cultivar un VIH resistente a los inhibidores de la integrasa. Los investigadores descubrieron que tras la exposición a los fármacos de Merck, Glaxo y a otros compuestos anti-integrasa, aparecieron varias mutaciones en el enzima de la integrasa del virus. A pesar de que los productos de Glaxo y Merck difieren estructuralmente, varias de las mutaciones que confieren resistencia eran comunes. Estas mutaciones tuvieron lugar también con otros inhibidores de la integrasa. Esto aumenta la posibilidad de que el VIH pueda desarrollar resistencia cruzada a otros inhibidores de la integrasa actualmente en desarrollo.

T-20 (Fuzeon, enfuvirtida) es un nuevo medicamento producido por Roche y Trimeris que actúa bloqueando la entrada del VIH en células no infectadas. En el momento de la redacción de este ejemplar de *La Perspectiva en Tratamientos*, aún estaba pendiente la aprobación de la FDA para el T-20. Siendo el primer agente que actúa contra el VIH fuera de la

célula, el T-20 cabría esperar que no presentase problemas de resistencia, al menos inicialmente. Por desgracia, esas felices perspectivas se vieron truncadas rápidamente. En la presentación realizada por Michael Greenberg, director de Biología Molecular en Trimeris, se mostraron gráficos de la evolución de la resistencia al T-20. Greenberg y sus colegas analizaron la estructura genética del VIH en 661 participantes en la Fase III de los ensayos de T-20, todos los cuales poseían un largo historial de fracasos terapéuticos antes de iniciar el régimen con T-20 junto con una terapia de base optimizada. En las primeras 24 semanas con T-20, 301 de esos participantes volvieron a sufrir un fracaso terapéutico.

Estudios previos en estos colaboradores mostraron que la probabilidad del fracaso terapéutico es inversamente proporcional al número de fármacos activos que acompañan al T-20 en el régimen de rescate. Al realizar el análisis genético del VIH de los participantes, Greenberg y sus colegas descubrieron mutaciones en una secuencia de nueve unidades en la gp41, una de las proteínas que componen la cápsula del VIH y a la cual se une el T-20. Una única mutación en esa región puede generar una resistencia hasta 249 veces superior.

Varios de los participantes en ese ensayo resultaron poseer un VIH con una resistencia al T-20 hasta 21 veces superior incluso antes de que se iniciara el ensayo. De acuerdo con Eric Hunter, de la Universidad de Alabama, esta resistencia inicial está asociada a cómo el VIH se une a las membranas celulares, una idea algo desalentadora, ya que una mayor rapidez en la unión puede conducir a cepas más virulentas al tiempo que más resistentes.

La resistencia genera contra resistencia, como podría haber dicho el mismísimo Karl Marx. Muchos de los fármacos descritos en la conferencia están diseñados para permanecer activos frente al VIH que no es sensible a los agentes actuales. Entre ellos, estaba un nuevo inhibidor de la integrasa, del Instituto Rega en Leuven, Bélgica. El V-165 pertenece a una nueva clase estructural, y es al menos parcialmente activo frente al VIH resistente a otros inhibidores de la integrasa, aunque esta molécula en particular puede resultar ser demasiado tóxica para el uso humano.

Por otro lado, Roche desveló los primeros resultados en humanos del T-1249, un sucesor del T-20. El ensayo fue un estudio en monoterapia de escalado de dosis durante 10 días en personas que habían fracasado con T-20. Se produjo una caída de  $1,12\log$  (92%) en la carga viral mediana. Sin embargo, la respuesta al T-1249 resultó ser más débil cuanto más tiempo hubieran estado tomando el T-20.

Diversos estudios presentados en la Conferencia sobre Retrovirus mostraron que la resistencia a los fármacos, paradójicamente, también tenía algunos beneficios. Las mutaciones que protegen al VIH frente a los fármacos parece

que también interfieren en su habilidad para producir enfermedad, al menos hasta que se produzcan mutaciones compensatorias que restauren la virulencia inicial.

La colaboración PLATO, que aglutinó 13 cohortes observacionales, descubrió que las personas bajo terapia podían tolerar cargas virales de hasta 10.000 copias/ml (o hasta el 10% de los niveles de carga viral previos al tratamiento) sin que se produzca una disminución del recuento de CD4. Más aún, la proporción de pérdida de CD4 para cualquier carga viral en particular fue mayor en pacientes tratados que sin tratar.

Investigadores de la Universidad Duke ofrecieron una explicación parcial a estas observaciones basada en sus estudios con pacientes con respuestas “discordantes” (pacientes bajo tratamiento que durante años habían tenido cargas virales detectables, pero recuentos de CD4 normales). Si dichas personas hubieran tomado inhibidores de la proteasa, sus VIH tendrían una capacidad para replicarse muy disminuida. Pero esta disminución no fue tan evidente en pacientes que tomaban ITINN (efavirenz o nevirapina) en lugar de inhibidores de la proteasa. Los pacientes con respuestas discordantes también mostraban un nivel de activación de respuesta celular inmune menor al compararlos con los que mostraron un fracaso terapéutico total. Éste es otro signo de una virulencia reducida.

Al final de la conferencia, Steve Deeks, de la Universidad de California en San Francisco, describió cómo intentó aprovechar esta capacidad de réplica reducida mediante “interrupciones parciales de tratamiento”. Hizo un seguimiento de 20 pacientes con cargas virales bajas y estables durante el tratamiento (carga viral mediana en torno a 10.000 copias/ml) que dejaron de tomar o bien el inhibidor de la proteasa o bien los análogos de nucleósido, pero no ambos.

Los cinco que dejaron de tomar los análogos de nucleósido experimentaron un aumento inmediato de su carga viral de entre tres y diez veces, mientras que los otros 15 que abandonaron los inhibidores de la proteasa permanecieron estables durante 16 semanas. No obstante, dos de los pacientes de este último grupo experimentaron un aumento brusco de la carga viral en torno a la semana 24. Este rebote de la carga viral se debió a la aparición de una cepa del VIH que carecía de las mutaciones resistentes al inhibidor de la proteasa y que poseía una mayor capacidad de replicación.

Los resultados de Deeks indican que la potencia residual de los análogos de nucleósido es el principal responsable de los buenos resultados de los pacientes “discordantes” con VIH resistente a fármacos. Estos pacientes pueden dejar de tomar sus inhibidores de la proteasa durante un tiempo y experimentar mejoras en calidad de vida y en lípidos en sangre. Sin embargo, las dos personas del brazo de análogos de nucleósido que experimentaron el rebote en las cargas virales son una muestra más de las abrumadoras capacidades evolutivas del VIH.

## Las Interrupciones de Tratamiento siguen teniendo su Atractivo

por Gretchen Smelz Armstrong

Las interrupciones estructuradas de tratamiento (IET, en las que los pacientes alternan ciclos de días, semanas o meses con y sin tratamiento) ocuparon de nuevo un lugar privilegiado en la 10ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. Los asistentes escucharon exposiciones de más de una docena de estudios sobre IET en individuos con infección crónica. Los resultados a 48 semanas sugieren pistas sobre la agenda perfecta del descanso del fármaco, que podría minimizar la toxicidad de los fármacos sin las indeseables consecuencias en términos de descenso en el recuento de CD4, repuntes de la carga viral o aumento de la resistencia a los fármacos del VIH. Al mismo tiempo, ha desaparecido casi por completo la esperanza original de que la replicación del VIH durante las IET pudiera llevar a que los pacientes abandonasen la terapia para siempre al generarse una respuesta antiviral eficaz.

### Estrategias guiadas por los CD4: Un nuevo enfoque

Jintanat Ananworanich (Centro de Investigación sobre el VIH de la Cruz Roja de Tailandia, Bangkok) presentó datos del estudio prospectivo HIV-NAT 001.4. Los 74 pacientes, con gran experiencia en tratamientos, pasaron un año con una terapia dual subóptima con análogos de nucleósido seguida por tres años con un régimen basado en inhibidores de la proteasa. Antes de entrar en el estudio, sus cargas virales eran menores de 50 copias/ml y los recuentos de CD4 por encima de 350 células/mm<sup>3</sup>. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres brazos. El brazo “continuo” recibió sin interrupción saquinavir potenciado con ritonavir junto con dos análogos de nucleósido. En el brazo “guiado por los CD4”, los participantes en el estudio iniciaron la terapia cuando los recuentos de CD4 disminuyeron por debajo de las 350 células/mm<sup>3</sup> (o el 30% por debajo de sus recuentos basales). Por otro lado, aquéllos asignados al brazo “semana sí, semana no” iniciaron y abandonaron el tratamiento cada siete días, sin tener en consideración los recuentos de CD4 o las cargas virales.

Ninguno de los participantes experimentó progresión de la enfermedad, y el porcentaje de participantes con recuentos de CD4 por encima de las 350 células/mm<sup>3</sup> fue similar en los brazos “continuo” y “semana sí, semana no” (100% y 96%, respectivamente). Los participantes asignados al brazo “guiado por los CD4” experimentaron una caída media de 178 células/mm<sup>3</sup> en el recuento de CD4, y un 87% de ellos mantuvo el recuento de CD4 por encima de las 350 células/mm<sup>3</sup>.

A pesar de las buenas cifras generales, surgieron serios problemas en el brazo “semana sí, semana no”. Ocho de los 26 casos experimentaron un fracaso en el tratamiento, definido

como una carga viral por encima de las 1.000 copias/ml (en siete de los ocho casos) o, en el caso restante, un recuento de CD4 por debajo de las 350 células/mm<sup>3</sup>. Como consecuencia, este brazo fue cancelado, y todos los participantes en el mismo reanudaron la terapia. A pesar de que todos fueron capaces de suprimir la carga viral durante tres meses, en algunos pacientes surgió un virus resistente.

En un estudio español sobre IET también se hizo un seguimiento comparativo de una terapia guiada por los CD4 frente a un tratamiento continuo. Lidia Ruiz (Fundació Irsi Caixa, Barcelona) fue la encargada de presentar este estudio. Los 122 voluntarios con infección crónica mostraban una buena supresión del virus (menos de 80 copias/ml durante al menos un año y recuento de CD4 por encima de las 500 células/mm<sup>3</sup> durante seis meses o más). Las personas asignadas al brazo “guiado por los CD4” podían reiniciar la terapia si sus cargas virales aumentaban por encima de las 100.000 copias/ml, el recuento de CD4 caía por debajo de las 350 células/mm<sup>3</sup> o aparecían infecciones oportunistas. Abandonarían la terapia si el recuento de CD4 subía por encima de las 500 células/mm<sup>3</sup> y la carga viral disminuía por debajo de las 80 copias/ml.

Al inicio del estudio, el recuento basal de CD4 se situó en torno a las 825 células/mm<sup>3</sup>. Cuarenta y ocho semanas más tarde, el recuento de CD4 permanecía estable y las cargas virales indetectables en todos los voluntarios (excepto dos) de los que seguían la terapia continua. En el brazo guiado por los CD4 y la carga viral, 35 de los 59 voluntarios (57%) tuvieron que retomar su medicación. Los participantes asignados a este brazo perdieron, por término medio, 96 células/mm<sup>3</sup> cada mes. Veintiséis voluntarios (43%) fueron capaces de terminar las cuarenta y ocho semanas sin retomar la terapia, a pesar de que sus recuentos de CD4 disminuyeron una media de 335 células/mm<sup>3</sup> (sus cargas virales medias fueron de 13.000 copias/ml). Un efecto secundario que se produjo en 6 personas (10%) asignadas al brazo guiado por los CD4 y la carga viral fue un síndrome retroviral agudo similar a la gripe, muy parecido al que tiene lugar cuando se contrae el VIH por primera vez.

### La resistencia es siempre un riesgo formidable

A pesar de que en el estudio español no se documentan casos de resistencia, esta posibilidad está siempre presente cuando se produce un rebote de la carga viral. Los datos sobre resistencia fueron el principal interés de los análisis iniciales de seguridad del PART, un estudio que comprende a 273 personas que fueron asignadas bien a un brazo con tratamiento continuo, bien a otro con

tratamiento intermitente. Stefano Vella, del Instituto Superior de Sanidad (Roma), presentó los resultados del primero de los cinco ciclos planeados. Durante ese tiempo, la mayor parte de los participantes (el 89% en el brazo continuo y el 97% del brazo intermitente) mantuvo la carga viral por debajo de las 400 copias/ml. Cuando los investigadores buscaron resistencia en esos pacientes tras tres ciclos, descubrieron que el 24% presentaba al menos una mutación resistente. La mitad de esas personas ya presentaba una mutación cuando iniciaron el estudio. Los investigadores también advirtieron de que cuando se dividió el brazo IET sobre la base de la presencia o ausencia de mutaciones, las tasas de respuesta al tratamiento tendían a ser ligeramente inferiores en el grupo con el VIH mutado.

La resistencia fue la causa de que se cerrara un estudio sobre IET de “ciclo largo” poco tiempo después del enrolamiento. Los pacientes asignados al brazo intermitente permanecieron sin recibir terapia durante un mes y luego volvieron a ella durante dos. La otra mitad fue asignada a seguir un tratamiento continuo. Cinco personas del brazo intermitente desarrollaron resistencia a los inhibidores de la proteasa, a efavirenz o a 3TC. Por otro lado, cuando los investigadores observaron los datos a la semana 48 correspondientes a los niveles de lípidos, la función hepática y la proteína C reactiva (un marcador importante de enfermedades cardíacas), sólo descubrieron una disminución transitoria de triglicéridos a la semana 40. Mark Dybul, del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Bethesda, Maryland, presentó el estudio. No se mostró sorprendido por el hecho de que estos niveles, que miden la toxicidad de los fármacos, fueran similares en ambos grupos. “Si estás tomando un fármaco durante dos meses, tus niveles van a aumentar. Vimos un descenso en la semana 40 (en triglicéridos), y se podría argumentar que ese descenso transitorio tiene importancia, pero lo que es desconcertante es que el marcador (la proteína C reactiva) no disminuyó.”

## El uso de IET para rescate profundo

El aspecto más controvertido de las IET es determinar si son una estrategia apropiada que puedan aplicar aquellas personas que presentan un VIH con resistencia a múltiples fármacos y con pocas alternativas en cuanto a tratamientos. Una interrupción de tratamiento en este caso podría permitir la reaparición de un VIH sensible al tratamiento. No obstante, una IET conlleva un riesgo para la salud debido al rebote en la carga viral.

El primer ensayo fue el CPCRA 064, que cambió inmediatamente a los enrolados a un régimen diferente o bien esperó cuatro meses y después los cambió. La media de la carga viral basal fue de 100.000 copias/ml, mientras que la media del

recuento de CD4 basal fue de 180 células/mm<sup>3</sup>. Los regímenes fueron optimizados de forma individual en función de la prueba de resistencia del VIH de los participantes de un estudio. La media de fármacos fue de 3,8 y, en ambos brazos, se consiguieron unos descensos en la carga viral de aproximadamente un 85% tras un mes o más de tratamiento.

Este estudio con 270 participantes dejó de enrolar más voluntarios debido a que 22 pacientes en el brazo IET sufrieron una progresión de su enfermedad o murieron, frente a los 12 pacientes inscritos en el brazo de terapia continua a los que les pasó lo mismo.

En un estudio mucho más pequeño, dirigido por Christine Katlama (Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris), se evaluó a 70 personas en el ensayo GIGHAART ANRS 097. Los investigadores asignaron a los participantes de forma aleatoria a uno de los dos brazos. En el primero, los pacientes iniciaron inmediatamente un régimen “GIGHAART” (compuesto de tres a cuatro análogos de nucleósido, un ITINN, hidroxiurea y cuatro inhibidores de la proteasa). En el segundo brazo, los pacientes iniciaron el régimen tras una IET de dos meses. La media del recuento de CD4 y la carga viral basales correspondieron a las de SIDA avanzado (27 células/mm<sup>3</sup> y 200.000 copias/ml).

La IET originó un VIH más sensible a los fármacos. Tras 12 semanas de tratamiento, se produjo una caída de 1,91log (98,7%) en la carga viral del grupo IET frente a la de 0,37log (57%) en los pacientes que recibieron tratamiento continuo. Este

efecto había disminuido considerablemente tras 48 semanas de tratamiento. La disminución de la carga viral desde la línea basal en los brazos IET y continuo fue respectivamente de 0,79log (84%) y 0,37log (57%). Estas cifras corresponden a todos los participantes en el ensayo, aunque en este punto sólo el 22% del grupo que recibía terapia continua y el 47% del grupo IET aún estaban recibiendo los regímenes GIGHAART. Un régimen tan grande es difícil de mantener debido a su alta toxicidad y a la dificultad de programar las dosis.

## Un idilio demasiado breve

“Tenemos datos positivos y datos negativos, así que necesitamos estudiar esto más a fondo” afirmó Stefano Vella. Se necesitan atar aún más cabos sueltos en la búsqueda del modelo IET perfecto. Hay escollos evidentes en el empleo de las IET: resistencia a los fármacos, síndrome retroviral agudo, y pérdida de células CD4. Pero en el HIV-NAT 001.4 se demostró que los voluntarios asignados al brazo guiado por los CD4 recibieron la terapia durante la tercera parte del tiempo que la recibieron los controles durante un periodo de tiempo de hasta un año. “El asunto fundamental en las IET siempre es el tema de los efectos secundarios a largo plazo”,

***El asunto fundamental en las IET siempre es el tema de los efectos secundarios a largo plazo tratamos a los pacientes durante años, no meses.***

continuó Vella. “Ése es el motivo por el que necesitamos estudios a largo plazo; sin ellos, sólo tenemos resultados parciales. El seguimiento de muchos ensayos es siempre demasiado corto.

Tratamos a los pacientes durante años, no meses.” En la búsqueda de la estrategia de IET más segura, los investigadores tendrán que satisfacer las esperanzas de menor toxicidad y menor coste.

## Dos caminos se separaron en un bosque amarillo

por Kristen Kresge

La conferencia sobre Retrovirus de este año presentó una lista de vacunas candidatas para el VIH sorprendentemente diversa, tanto en fase de laboratorio todavía como ya en fase de ensayos en humanos. Scott Hammer, de la Universidad de Columbia, fue el encargado de la ardua tarea de ofrecer una visión general de los muchos ensayos de vacunas. De entre la multitud de ensayos, la charla de Hammer se centró en un obstáculo crucial que las actuales candidatas a vacunas han de tener todavía en cuenta: el escape viral.

### El camino menos transitado...

Las más recientes investigaciones con vacunas se han centrado en el establecimiento de la inmunidad celular, una de las dos estrategias que el sistema inmunológico realiza al luchar contra una infección. Las vacunas orientadas a inducir inmunidad celular producen células T asesinas en el cuerpo, las cuales eliminan las células infectadas por el VIH, lo que representa una nueva estrategia en el desarrollo de vacunas. Las vacunas que estimulan las células T asesinas pueden no ser capaces de prevenir completamente la transmisión del VIH (mediante la generación de “inmunidad esterilizante”), pero producen una inmunidad que puede ser capaz de suprimir la replicación viral de modo que la infección se mantenga bajo control sin que la enfermedad se evidencie. Las nuevas investigaciones concluyen que la inmunidad celular definitivamente es incapaz de manejar el VIH y con el tiempo, acaba produciéndose tanto la replicación viral como la progresión de la enfermedad.

La protección de la vacuna acaba siendo ineficaz debido a que el virus puede mutar hasta volverse irreconocible para la respuesta inmune, ya que ésta se centra en unas pocas secuencias proteínicas específicas del VIH. Incluso en el caso en el que la respuesta inmunológica inducida por la vacuna sea capaz de mantener bajo control de forma eficaz al virus, se seguiría produciendo replicación del mismo en las células, aun en pequeñas cantidades. Esta replicación bastaría para permitir la mutación del virus. Una vez mutado, el virus consigue burlar la respuesta

inmunológica inducida por la vacuna y así la enfermedad progresa con rapidez.

Desde el comienzo de la conferencia, los estudios presentados remarcaron este escape viral. El doctor Dan Barouch, de la Escuela Médica de Harvard, presentó los resultados de un experimento llevado a cabo con monos que ilustra la capacidad del virus para burlar una vacuna basada en el ADN desarrollada por Merck. Esta vacuna estimula una respuesta inmunológica mediante la introducción de células que contienen extractos derivados genéticos del VIH a fin de simular una falsa infección por el VIH. En este estudio, cuatro macacos fueron inmunizados con una versión para simios de la vacuna de Merck y después fueron expuestos a una forma virulenta del virus de inmunodeficiencia simia (VIS). A otros cinco monos del control se les dio una vacuna inactiva. Se hizo un seguimiento de los nueve animales durante un periodo de tres años.

Al principio, los cuatro monos inmunizados con ADN controlaron la replicación del virus y se mantuvieron sanos. Sin embargo, finalmente tres de los cuatro animales perdieron el control inmunológico y enfermaron e incluso murieron. Un mono enfermó antes de que pasara un año tras serle inyectado el virus. Otros dos animales experimentaron un aumento de la replicación viral y enfermaron tras haber mantenido el nivel de virus en sangre indetectable durante tres años. El aumento de la replicación viral en los animales coincidió con una disminución de las células T asesinas y la aparición de las mismas dos mutaciones dominantes en el virus.

El virus ligeramente mutado se mostró insensible a las defensas inmunológicas del mono, pero a pesar de todo, la vacuna no fue un fracaso absoluto. Los monos vacunados fueron capaces de ralentizar la progresión de la enfermedad de forma más efectiva que los monos del control. Tres de los monos del control enfermaron rápidamente tras ser expuestos al virus, otro mantuvo el control inmunológico durante al menos un año tras producirse la exposición y finalmente sufrió un repunte de la carga viral. Estos cuatro animales tenían las mismas mutaciones en el virus que los tres monos

*A pesar de algunos resultados poco prometedores tanto en los ensayos clínicos como preclínicos de las vacunas candidatas, en la conferencia tuvo lugar un claro cambio de paradigma en la investigación sobre vacunas.*

vacunados que enfermaron, lo que indica que estas mutaciones son esenciales para el escape viral.

Uno de los monos vacunados y uno de los del control aún mantienen a raya la infección de forma efectiva. A pesar de que estos resultados son descorazonadores, Barouch advirtió de que no deberían extrapolarse a todas las vacunas basadas en la inmunidad celular. Explicó que en este estudio se incluyeron intencionadamente una vacuna débil y un virus potente a fin de detectar más fácilmente el escape viral.

Barouch también recomendó encarecidamente no interpretar estos resultados como el fin de las vacunas que estimulan la inmunidad celular. “Todavía estamos muy entusiasmados con esta aproximación. El vaso está aún medio lleno y aún representa una gran promesa”, dijo. “Éste no es un mensaje completamente negativo.”

Las palabras de Barouch fueron corroboradas por la exposición en la conferencia de otros experimentos con animales en los que se usaron otras vacunas candidatas más potentes. John Shiver, director de Investigación sobre Vacunas de Merck, ofreció un informe de última hora en el que se exponían los prometedores resultados de unos experimentos con monos a los que se les administró una vacuna inicial basada en el ADN seguida de un “refuerzo” compuesto por un virus recombinante que entra en las células y produce proteínas del VIH, pero no se replica. Estas vacunaciones de inducción y refuerzo fueron más eficaces de forma conjunta que administradas por separado en monos frente a dos virus muy virulentos. La vacuna junto con el refuerzo además produjo una carga viral entre 10 y 35 veces menor que en los animales de control hasta 136 días después de la exposición al virus de prueba.

Merck presentará más datos de esta vacuna en dos fases en el simposio sobre vacunas en abril. Mientras tanto, los investigadores continuarán evaluando el efecto protector generado por las vacunas basadas en la inmunidad celular.

## **...nos condujo de nuevo a donde estábamos**

A pesar de algunos resultados poco prometedores tanto en los ensayos clínicos como preclínicos de las vacunas candidatas, en la conferencia tuvo lugar un claro cambio de paradigma en la investigación sobre vacunas. El doctor David Ho, director del Centro de Investigación sobre SIDA Aaron Diamond y miembro director del Comité del Programa Científico de la Conferencia sobre Retrovirus, declaró que existen experimentos realizados recientemente que evidencian la necesidad

de que los investigadores retomen sus esfuerzos para desarrollar una nueva clase de vacunas, capaces de producir anticuerpos para luchar contra el VIH.

A principios de los años 90, la investigación sobre vacunas realizó esta aproximación, la tradicional en las vacunas, pero pronto se encontraron con las dificultades. Frente a las vacunas que confían en las células T asesinas, una vacuna de anticuerpos introduciría proteínas del VIH en el cuerpo para estimular la producción de anticuerpos neutralizantes, los cuales actuarían frente al VIH libre en el cuerpo, bloqueando su habilidad para introducirse en las células al tiempo que lo debilitan para destruirlo.

Los trabajos con anticuerpos neutralizantes se “pasaron de moda” debido a que la superficie del VIH está cubierta con varios azúcares, lo que dificulta que los anticuerpos alcancen las proteínas del virus. El VIH puede mutar con gran facilidad, lo que contribuye a que los anticuerpos sean incapaces de bloquear de forma eficaz la cápsula del virus. Como resultado

de todo esto, las primeras vacunas de anticuerpos no resultaron ser lo bastante protectoras, lo que propició el cambio de interés hacia la inmunidad celular.

“La gente decía que esto iba a ser duro”, dijo la doctora Susan Zolla-Pazner refiriéndose a las vacunas basadas en anticuerpos. Zolla-Pazner, directora del Laboratorio de Investigación Inmunológica del Centro de Asuntos Médicos para

Veteranos en Nueva York, ha sido durante mucho tiempo el adalid de la búsqueda de una vacuna que induzca anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra el VIH. Sus investigaciones siguen centrándose en este enfoque porque aunque la inmunidad celular puede ser capaz de controlar la infección, no ofrece ninguna esperanza en la prevención de ésta.

La presentación de Zolla-Pazner en la conferencia sobre Retrovirus se centró en los anticuerpos que se pueden unir a una sección de la cápsula proteica del VIH conocida como el bucle V3, el cual desempeña un papel muy importante facilitando que el virus entre en las células. Los anticuerpos aislados de individuos VIH+ son capaces de interferir la acción de esta parte de la proteína vírica y evitar que el VIH entre en las células. El bucle proteínico V3 puede cambiar muy fácilmente su estructura, pero los anticuerpos son capaces de neutralizar VIH con variaciones en la secuencia del bucle V3.

La cuestión entonces es: “¿Qué sustancia puede servir como vacuna que genere tales anticuerpos?”. Zolla-Pazner llamó a esta pregunta Inmunología Inversa. Comenzó su

***“Estamos en una etapa muy emocionante en la investigación sobre vacunas, porque ahora los investigadores pueden centrarse en un diseño racional de las vacunas del mismo modo que el diseño racional de los fármacos produce fármacos eficaces contra el VIH.”***

charla con una referencia al popular personaje creado por Johnny Carson, Karnac el Magnífico. Del mismo modo que Karnac, que ya conocía las respuestas, pero tenía que adivinar la pregunta, los investigadores como Zolla-Pazner están trabajando en sentido contrario.

Ni Zolla-Pazner ni Karnac saben qué sustancia puede ser usada para generar unos anticuerpos con un espectro tan ampliamente neutralizante, pero trabajarán para averiguarlo. Zolla-Pazner comentó que estamos en una etapa muy emocionante en la investigación sobre vacunas, porque ahora

los investigadores pueden centrarse en un diseño racional de las vacunas del mismo modo que el diseño racional de los fármacos produce fármacos eficaces contra el VIH. Su principal mensaje sobre los anticuerpos neutralizantes: “Volved a poner el tema sobre la mesa. Es importante”.

Y esto es justamente lo que parece estar sucediendo. Muchos investigadores “tomaron el desvío celular en el camino” dijo Zolla-Pazner, pero “vamos a conseguir una vacuna que induzca tanto una respuesta celular como de anticuerpos”.

## AIDSVAX: quizás sólo funciona en Chicago

por David Gilden, con investigación de Gretchen Scmelz (y disculpas a Sam Cooke, nacido en Chicago)

La idea de que una vacuna para el VIH simple y llanamente elimine la epidemia ha sido la esperanza más acariciada por los investigadores, poniendo en cuestión todas las barreras políticas y personales ante la protección tradicional contra el SIDA. Desde la Conferencia Internacional sobre el SIDA del pasado julio, se han esperado con creciente expectación los resultados del primer ensayo a gran escala sobre la eficacia de la vacuna. En la conferencia, VaxGen, el desarrollador de la vacuna, anunció que su vacuna podría estar en el mercado en un plazo de tres años.

Las esperanzas puestas en la vacuna de VaxGen, AIDSVAX, se hicieron más desesperadas este invierno después de que una primera versión de la prometedoras vacuna contra el VIH de Merck fuera objeto de un informe negativo en la 10ª Conferencia sobre Retrovirus. Los monos a los que se les administró la vacuna de Merck fueron incapaces de hacer frente a una posterior infección por una exposición a un virus similar al VIH. Al principio contrajeron infecciones leves subagudas, pero más tarde enfermaron y murieron.

La vacuna de Merck induce a las células inmunológicas a matar las células infectadas con el VIH, sin embargo, la AIDSVAX induce la producción de anticuerpos que bloquean el VIH libre. Estos anticuerpos pueden ser críticos en la protección frente a la infección inicial.

Encontrar una vacuna basada en los anticuerpos que sea eficaz es una tarea que se topa con considerables obstáculos debido a la capacidad del VIH para mutar con rapidez para protegerse del ataque de los anticuerpos. La AIDSVAX está basada sólo en dos cepas del VIH. Se podrían añadir más para aumentar la protección frente a variantes de escape, pero intentar perseguir al VIH de este modo podría convertirse en una tarea digna de Sísifo.

### Tergiversación de datos

VaxGen anunció sus resultados en una conferencia de prensa el lunes 24 de febrero, pero la tergiversación que la compañía hizo de los datos dejaron la situación de la vacuna tan poco clara como siempre.

En general, la vacuna pareció no tener ningún efecto protector en los 5.000 voluntarios enrolados sobre la base de su alto riesgo de infección por el VIH. Aproximadamente un 5,7% de los enrolados se infectaron con el VIH en los tres años siguientes, tanto aquellos que recibieron placebo como los que recibieron vacuna. “Todos están muy decepcionados por el hecho de no ver ninguna eficacia global en la vacuna”, dijo Susan Buchbinder, una investigadora de AIDSVAX que enroló a 150 voluntarios en el Departamento de Salud Pública de San Francisco.

Aproximadamente un 95% de los voluntarios del estudio eran hombres homosexuales, la mayor parte de ellos blancos. Sin embargo, al realizar un desglose por razas, se descubrió una sorprendente diferencia. De los 203 negros que recibieron la vacuna, 4 (un 2,0%) se infectaron frente a 9 de 111 (8,1%) en el grupo del placebo. VaxGen interpretó los datos como una protección del 78%. “Ésta es la primera vez que tenemos cifras específicas que sugieren que una vacuna ha prevenido una infección por VIH en humanos”, dijo Phillip Berman, vicepresidente senior de Investigación y Desarrollo.

Sin embargo, como apuntó Buchbinder, cuanto más análisis se realicen, más probable es que se encuentre una respuesta positiva en algún lado “si realmente la vacuna fuera eficaz en afroamericanos, sería fantástico, pero el estudio no se diseñó específicamente para obtener una respuesta de eficacia en función de los grupos raciales y es posible que el resultado, aunque estadísticamente

significativo, no sea 'real'. Es posible que otros factores tales como el emplazamiento, el comportamiento, la edad o el género puedan explicar las diferencias entre los afroamericanos que recibieron placebo y los que recibieron vacuna”.

Prácticamente todo el beneficio aparente en los afroamericanos se debió a que cuatro mujeres de Chicago asignadas al brazo de placebo se infectaron con VIH. Otro aspecto extraño es que los brazos de placebo y de vacuna se mantuvieron casi a la par hasta los últimos meses del ensayo, cuando varios de los individuos asignados al brazo de placebo se infectaron. Los resultados podrían explicarse por variaciones fortuitas en el sexo seguro, o cepas de VIH.

### Qué estudio tan maravilloso sería

Desde VaxGen se promete realizar más análisis para probar que las diferencias observadas en la eficacia de la vacuna se deben a diferencias en la respuesta inmunológica (tales como nivel y tipo de anticuerpos anti-VIH). No hay pautas establecidas para correlacionar los anticuerpos con la protección de la vacuna. Aquellas personas que producen nive-

les de anticuerpos más altos o más potentes tras la vacuna podrían haber sido más inmunes al VIH incluso antes de la vacuna. Un hecho obvio es que los afroamericanos no son menos susceptibles al VIH que los americanos de origen europeo, entonces ¿por qué deberían responder mejor a una vacuna del VIH?

La compañía puso énfasis en que los limitados datos de que dispone del subgrupo de no-blancos significa que mantienen sus esperanzas vivas (al tiempo que intentan evitar una caída del precio de las acciones, que de todas maneras cayeron un 50% tras el anuncio del ensayo). VaxGen está trabajando basándose en esperanzas desesperadas con población afroamericana y africana.

Una demostración sólida de que el AIDSVAX funciona sólo en personas de origen africano o afroamericano (o en mujeres) requeriría enrolar miles de personas de esos grupos. Como mucho, el ensayo actual demuestra únicamente cómo la falta de investigación sobre el VIH en grupos poco favorecidos lleva a confusiones. Lo peor es que más de 5.000 voluntarios de alto riesgo ahora no pueden ser elegidos para estudios de vacunas con más esperanzas de éxito.

## Tenofovir juega ahora en los dos bandos

por Kristen Kresge

Tenofovir, un fármaco recientemente aprobado para tratar la infección establecida del VIH, puede constituir también una herramienta en la prevención del virus. El fármaco está comercializado por Gilead Sciences de Foster City, California, con el nombre comercial de Viread.

Gilead Sciences anunció el mayo pasado que el Instituto Nacional de Salud había iniciado la Fase I del estudio para determinar la seguridad y aceptabilidad del gel tenofovir para bloquear la transmisión del VIH por vía vaginal. El Tenofovir tiene un potencial que va más allá del simple uso como microbicida para ser usado como profilaxis preexposición (PPRE).

En octubre, la Fundación Bill y Melinda Gates accedió financiar un novedoso ensayo sobre el uso de tenofovir oral en la prevención del VIH, que estará supervisado por Family Health International (FHI) de Research Triangle, Carolina del Norte. A finales de este año, FHI empezará a enrolar a unas 1.600 mujeres de países en desarrollo que tengan un riesgo alto de infección con VIH por vía sexual.

El uso de fármacos anti-VIH como profilaxis no es un concepto novedoso, especialmente en poblaciones en las que el uso del condón no es fiable. Las mujeres trabajadoras sexuales en muchos países africanos encuentran grandes

dificultades a la hora de negociar el uso del condón con sus parejas. Estas mujeres se beneficiarían en gran medida de un método de prevención que ellas mismas puedan controlar. La falta de vacunas eficaces a corto plazo hace que se haya vuelto a prestar más atención al uso de los fármacos aprobados para prevenir el VIH en adultos. “Éste es un tema de gran actualidad y que ofrece perspectivas alentadoras”, dijo el doctor Ward Cates, presidente del Instituto de Salud Familiar del FHI.

### Seguridad y Comodidad

La seguridad y la comodidad son los dos factores más importantes a la hora de elegir un fármaco para la profilaxis preexposición. Lo más indicado sería un fármaco potente, que ofrezca alta seguridad y baja toxicidad y cuya dosificación sea de una vez al día. Esto hace de tenofovir una elección obvia para el estudio. Tenofovir presenta una buena tolerancia y su seguridad general es superior a la de la nevirapina, otro agente anti-VIH más antiguo, también en estudio en PPRE. La nevirapina puede producir erupciones cutáneas y disfunciones hepáticas bastante serias, que pueden incluso poner en peligro la vida del usuario. “Al ser (tenofovir) un fármaco oral, tiene un perfil de seguridad

muy bueno”, dijo Cates. “Era un fármaco maravilloso a tener en cuenta.”

Tenofovir es también preferible a la nevirapina porque el VIH desarrolla rápidamente resistencia a este último, mientras que la resistencia a tenofovir se desarrolla relativamente con lentitud. En las pruebas en el laboratorio, las cepas de VIH resistentes a tenofovir tienden a ser menos virulentas que el virus no mutado.

La resistencia es una amenaza considerable en situaciones en las que gran número de personas toman la medicación de forma esporádica basándose en su actividad sexual. Las exposiciones intermitentes a los fármacos facilitan que un virus como el VIH desarrolle resistencias a esos fármacos.

En el estudio PPRE de la FHI se evaluarán fundamentalmente los datos de seguridad básica, incluyendo la función hepática, la de los riñones y la ósea. Se hará un seguimiento muy próximo a la densidad mineral ósea porque es la única área en la que han aparecido problemas de seguridad relacionados con tenofovir. En determinados estudios, se observó que los animales que recibían tenofovir desarrollaron un desorden óseo llamado osteomalacia (consistente en una reducción drástica del calcio). La dosis en estos estudios era mucho más alta que la que se prescribe en humanos y el problema fue tratado y revirtió completamente al dejar de tomar el fármaco.

Los estudios realizados con monos en los que se puso a prueba la capacidad de tenofovir para prevenir la infección tanto antes como tras la exposición han dado resultados muy esperanzadores. Cates predice que el mayor impacto del tenofovir en la prevención se producirá en los países con pocos recursos, en los que las mujeres a menudo se emplean de forma temporal como trabajadoras sexuales.

## El inicio sin demora de un ensayo a gran escala.

Los 1.600 participantes en el estudio PPRE serán mujeres no infectadas que tienen prácticas sexuales ocupacionales de alto riesgo y que presentan un historial de infecciones transmitidas sexualmente. Aún están por determinar la localización de los

cuatro emplazamientos del estudio, aunque serán tres en África y uno en Asia.

Las mujeres voluntarias asignadas aleatoriamente al brazo experimental del estudio recibirán una píldora diaria de 300mg de tenofovir. Las asignadas al brazo de control, recibirán una píldora de placebo, y ambos brazos, el activo y el del placebo recibirán *counselling* referente al sexo seguro y al uso de condones. El estudio es ciego y durará un año.

No se han hecho estudios previos de aceptación para verificar si las voluntarias sanas están dispuestas a tomar una píldora al día o para clarificar cómo afecta tenofovir PPRE a su comportamiento sexual. Estos temas serán analizados en el curso del estudio, pero el objetivo principal es obtener información sobre la seguridad y la tolerabilidad de tenofovir en una población no infectada. EL FHI espera demostrar que el fármaco es aceptable, seguro y de fácil administración.

La organización está enrolando un número inusualmente alto de voluntarias para el estudio inicial, con la esperanza de que éste también evidencie la protección de tenofovir contra el VIH. “Definitivamente, el fármaco puede ser tan eficaz que podríamos demostrar con este estudio la protección que ofrece tenofovir frente al placebo”, dijo Cates.

Si se prueba la eficacia de tenofovir, Gilead considerará la posibilidad de hacerlo accesible en aquellas áreas geográficas en las que la necesidad de prevención es más grande. “Hay una gran posibilidad de que tenofovir vaya a tener un gran efecto en ese entorno”, dijo el vicepresidente de Investigaciones Clínicas de Gilead Sciences, Jim Rooney. “Deberíamos comprometernos a hacer accesible este fármaco en esas zonas.”

El pasado invierno, Gilead hizo públicos los planes de vender tenofovir “a precio de coste” a clínicas establecidas en 68 países pobres. Éste es un programa sólo para tratar el VIH, no para prevenirlo.

“En ausencia de una vacuna, es lógico que se contemplen otras estrategias para prevenir la infección. Estamos muy emocionados con este asunto”, dijo Rooney, pero añadió: “La primera pregunta que queremos responder es la de si funciona”.

**amfAR**  
AIDS RESEARCH

### Servicios de Información sobre Tratamientos

Dave Gilden  
Director y Editor del Programa

Gretchen Schmelz Armstrong  
Editor del *amfAR Global Link*

Elizabeth Paukstis  
Asistente del Editor

Melissa Laurie  
Asistente Editorial

Bernard Boey  
Webmaster / Director de Arte

Candida Scott Piel  
Relaciones con la Comunidad

Howard Grossman, M.D.  
Asesor Médico

Grafismo / Diseño  
Raoul Norman-Tenazas  
Yolande Hunter

### Traducción al español

Grupo de Trabajo sobre  
Tratamientos del VIH (gTt)  
Barcelona, España  
www.gtt-vih.org

### Traducción al francés

Haiti Medical  
Rochester, NY

©2002. Todos los derechos reservados.