

SIDA: ¿la vacuna imposible?

AIDS: ¿the undiscoverable vaccine?

■ Rafael Delgado

■ La promesa de una vacuna

El boletín epidemiológico del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos correspondiente al 5 de junio de 1981 contenía una breve nota en la que describía un extraño brote de neumonía que afectaba a jóvenes homosexuales en Los Ángeles. Nadie podía sospechar entonces las enormes consecuencias de esta nueva enfermedad. El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) hacía su presentación en el mundo desarrollado y rápidamente demostraba su potencia devastadora en todos los continentes. Aunque las características iniciales de la epidemia, sobre todo la disparidad de los primeros grupos de población afectados: homosexuales, drogadictos y hemofílicos, despertaron todo tipo de especulación sobre su origen, el estudio riguroso de los factores de riesgo sugería fuertemente que un agente infeccioso desconocido se estaba transmitiendo con rapidez por contacto sexual y transfusiones de sangre.

A lo largo de 1983 y fruto de una complicada colaboración, los laboratorios de Luc Montaigner en el Instituto Pasteur de París y de Robert Gallo en el Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda identificaron un nuevo virus en células de pacientes infectados. Aunque formalmente se reconoce al grupo francés como el primer descubridor de lo que posteriormente se bautizó como VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), fue el grupo norteamericano el que realizó un trabajo más decidido para demostrar que este nuevo virus era el agente responsable del cuadro de inmunodeficiencia tan espectacular que estaba extendiéndose rápidamente por todo el mundo. El 23 de abril de 1984, pocos días antes de que se publicaran en la prestigiosa revista *Science* los cuatro artículos de Gallo sobre la caracterización del virus y las condiciones para su propagación en el laboratorio, se celebró en Washington una histórica rueda de prensa en la que oficialmente se daba a conocer la noticia al mundo.

Margaret Heckler, la entonces responsable del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, reunió unas horas antes a los científicos responsables de la

El autor es médico y trabaja en el Laboratorio de Microbiología Molecular. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España).

investigación. En la rueda de prensa sería inevitable contestar a la pregunta sobre una vacuna para la nueva enfermedad y ella quería conocer su opinión: ¿era posible y en qué tiempo podría estar disponible? En aquel primer anuncio oficial del descubrimiento del virus del SIDA se realizó la predicción de que en un plazo probable de 2 años se podría disponer de una vacuna para la enfermedad. Hoy el resultado es bien conocido. Después de más de dos décadas de investigación, en las que se han realizado inversiones y esfuerzos científicos considerables, no tenemos ningún prototipo de vacuna con esperanzas realistas de ser eficaz para prevenir la infección por el VIH. El optimismo inicial se ha transformado en escepticismo y son cada vez más numerosas las opiniones autorizadas que se plantean abiertamente la posibilidad de que disponer de una vacuna para el SIDA sea imposible. Con 25 millones de muertos desde la aparición del SIDA y 40 millones de infectados en la actualidad, el debate sobre la vacuna no sólo presenta controversias sociales y científicas sino que, cada vez más, adquiere una dimensión ética y moral para la utilización acertada y responsable de enormes recursos económicos que quizá podrían ser empleados en objetivos igualmente importantes y más a nuestro alcance.

¿Por qué es tan difícil conseguir una vacuna para el SIDA?

En estos 25 años de SIDA al menos hemos identificado los obstáculos principales para conseguir una vacuna; algunos, como veremos a continuación, son formidables.

Es indudable que las vacunas han contribuido a evitar la muerte temprana y mejorar la salud de la humanidad quizá más que ninguna otra intervención socio-sanitaria a lo largo de la historia. La primera vacuna reconocida fue puesta en práctica por Edward Jenner, un médico rural, en la Inglaterra de finales del siglo XVIII. Jenner observó que las niñas que ordeñaban las vacas y se infectaban frecuentemente por las pústulas de las ubres no padecían nunca la viruela, y describió el procedimiento de "vacunación" mucho antes de que se estableciesen las bases de la teoría microbiana y 150 años antes del descubrimiento del primer virus. El desarrollo de vacunas hasta nuestros días ha estado acompañado en gran parte por este mismo empirismo que llevó a Jenner a poner en práctica la suya.

Disponemos de un buen número de vacunas que protegen frente a enfermedades graves producidas por virus (polio, sarampión, hepatitis B) o bacterias (difteria, tétanos, tos ferina, *Haemophilus*). El desarrollo de estas vacunas está basado en principios muy generales y relativamente simples. Una vez que se consigue multiplicar el microorganismo en el laboratorio es posible inactivarlo o atenuar su virulencia; este producto se administra, según diferentes vías y dosificaciones, de tal forma que induce la respuesta del sistema inmunológico como si de la propia enfermedad se tratara. Esta respuesta se traduce en la producción de anticuerpos y células (linfocitos) específicos y el establecimiento de una memoria defensiva que nos protegerá de nuevas infecciones en el futuro.

De los dos grandes brazos de la respuesta inmunológica, la mediada por células y por anticuerpos, es esta última la que parece desempeñar un papel más importante en la protección por las vacunas que tenemos disponibles. Esta inducción de memoria inmunológica es similar a la transferencia de memoria defensiva que se produce durante la gestación: los anticuerpos maternos defenderán durante los primeros meses de vida al recién nacido. Desde un punto de vista evolutivo, parece claro que los agentes infecciosos que causan infecciones rápidas y letales han sido el principal enemigo para la supervivencia humana. Es quizá por esta razón que nuestro sistema inmunológico es bastante competente para defendernos de las infecciones agudas, pero tiene muchos más problemas para controlar microorganismos que producen enfermedades lentas y crónicas, como es el caso de malaria, tuberculosis y SIDA.

La antigua observación de que los individuos que superaban la viruela o el sarampión no se volvían a contagiar sigue explicando en gran parte el éxito y el fracaso de las vacunas: la mayoría de las vacunas disponibles lo son frente a enfermedades en las que la respuesta inmune natural es capaz de eliminar completamente al agente infeccioso. Éste es el primero de los problemas fundamentales para conseguir una vacuna frente al SIDA: no se conocen individuos que una vez infectados por el VIH se hayan curado espontáneamente. Desconocemos, por lo tanto, los marcadores de protección en la infección por el VIH. En otras palabras, no sabemos qué tenemos que fabricar y qué efecto tiene que producir. Es más, en los últimos años y gracias a los avances en las técnicas de genética molecular, se han descrito numerosos casos de individuos infectados que se reinfectan por una nueva cepa de VIH, fenómeno conocido como superinfección. Cuando se analizan en poblaciones de riesgo las probabilidades de infección y superinfección, éstas son muy similares. Sabíamos que la respuesta inmune frente al VIH no era nunca completamente efectiva para erradicar al virus, pero ahora sabemos que incluso es incapaz de evitar nuevas reinfecciones. Esto se explica por las dificultades de las barreras defensivas para neutralizar la entrada del VIH en el organismo.

Hoy conocemos la estructura y la biología del VIH mejor que la de ningún otro virus. Se trata, ciertamente, de un enemigo difícil de combatir que es capaz de integrarse establemente como un gen más en el cromosoma de los linfocitos T CD4⁺, una de las células claves en la respuesta inmune, desde donde se reactiva a su conveniencia. Adicionalmente, la envoltura del virus, la porción más expuesta y teóricamente más vulnerable, combina sofisticados mecanismos de blindaje y variabilidad que le permiten evadir con facilidad la respuesta inmune. Esto explica que los anticuerpos, tan útiles para eliminar otros virus como los de la gripe o la polio, sean prácticamente ineficaces frente al VIH.

Otra de las grandes limitaciones operativas en la investigación en SIDA es el no disponer de modelos animales. Todos los monos son resistentes a la infección por el VIH, con la única excepción del chimpancé, que no se utiliza por la dramática escasez de ejemplares y el hecho de que no desarrollen un cuadro similar al SIDA. El modelo más aproximado es el de macaco rhesus, que se infecta con el Virus de la Inmunodeficiencia del Simio (VIS), un pariente cercano al VIH. En experimentos de vacunas realizados con estos monos se ha conseguido inducir en muchos

casos concentraciones elevadas de anticuerpos neutralizantes y de inmunidad celular. Sin embargo, esto parece no ser suficiente, ya que no se ha conseguido proteger en ningún estudio a estos animales cuando se les administra el VIS239, la variante más similar al VIH.

Por otra parte, cuando se han probado más de una docena de productos en más de 30 estudios, todos los ensayos de prototipos de vacunas en humanos también han resultado un rotundo fracaso. Por último, pero igualmente de extraordinaria importancia, existe un considerable espectro de cepas de VIH circulantes que reflejan la sorprendente capacidad de variabilidad del VIH. Sólo en unas pocas décadas el VIH-1 grupo M, principal responsable de la epidemia, ha dado lugar a 9 subtipos y más de una docena de formas recombinantes. Una vacuna debería ser eficaz por igual frente a todas estas variantes, lo que plantea enormes dificultades para su diseño y producción.

Empiristas *versus* mecanicistas

Estas dos formas de enfrentar los problemas se plantean frecuentemente en la medicina. En un enfoque más empírico, el indudable éxito obtenido con las primeras vacunas, con un casi nulo conocimiento de su composición y de los efectos inmunológicos producidos, ha animado a muchos, entre otros a Jonas Salk, descubridor de la vacuna de la polio, a intentar estrategias similares. La idea principal es el ensayo-error, probar el efecto de tantos productos víricos como sea posible en ensayos clínicos en humanos para evidenciar una posible eficacia. Por el contrario, los mecanicistas o reduccionistas favorecen un exhaustivo conocimiento previo de los mecanismos básicos implicados en el proceso: caracterización de las proteínas del virus, estudio de la respuesta inmune inducida, estudio de los marcadores de protección, etcétera. Sólo cuando existan bases biológicas convincentes se debería dar el paso a modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Independientemente de que se necesite probablemente un buen equilibrio de estas dos tendencias casi temperamentales, debemos aceptar, como ya hemos comentado, que todas las estrategias probadas hasta el momento han fracasado rotundamente. Estas dos formas de abordar el problema de la vacuna del SIDA están en la base de una importante controversia científica y moral, como veremos a continuación.

Voces críticas

A principios de 2004 el gobierno de Estados Unidos tomó la decisión de financiar con 119 millones de dólares un ensayo clínico que se realizaría en Tailandia en 16.000 voluntarios. En este estudio estaba previsto administrar dos compuestos: una proteína sintética a partir de la envoltura del VIH y un virus inocuo (*Canarypox*) modificado para producir algunas proteínas del VIH. Estos dos compuestos habían demostrado por separado una casi nula capacidad de

inducir una respuesta protectora en varios ensayos previos. Al conocerse la noticia, un grupo de 22 investigadores básicos y clínicos publicó un contundente manifiesto en el que expresaba su rechazo al empleo de recursos en estudios clínicos de vacunas que no estuvieran apoyados por evidencias científicas serias. El apoyo a este tipo de estudios sin bases racionales claras no sólo supondría una mala utilización de los fondos, sino que contribuiría a una mayor erosión de la confianza de la sociedad en la capacidad de desarrollar una vacuna en un esfuerzo colectivo.

En septiembre de 2004, Richard Horton, el polémico editor de la influyente revista médica *The Lancet*, hizo públicas sus opiniones sobre la vacuna del SIDA en un extenso artículo en *The New York Review of Books*. Después de desmenuzar con habilidad todos los fracasos en el campo de las vacunas, en el artículo acusaba abiertamente a la comunidad científica de perseguir una quimera y alimentar falsas expectativas empleando una retórica chantajista para captar financiación por encima de cualquier consideración moral. A los pocos días, en una carta a *The Lancet*, Dennis Burton y Ron Desrosiers, dos de los investigadores más respetados en el campo de las vacunas del SIDA, reconocían que la mayoría de los argumentos críticos de Horton eran correctos y su contribución al debate importante. No obstante, pedían que no se abandonase la búsqueda de una vacuna en ese momento, aunque estaban de acuerdo en que debían introducirse mayores criterios de objetividad científica en la primera línea de la toma de decisiones.

En ese mismo año, Desrosiers, en una de las sesiones plenarias del CROI en San Francisco, la reunión científica más importante en el campo del SIDA, fue el encargado de resumir la situación con respecto a la vacuna. El título de su conferencia no dejaba lugar dudas: *¿Por qué no está a nuestro alcance una vacuna contra el SIDA?* En ella dibujó un panorama realista de los escasos avances conseguidos y reclamaba un mayor esfuerzo para solucionar los problemas básicos fundamentales. Es decir, más trabajo en los laboratorios antes de lanzarse a ensayar en humanos productos y estrategias que no tienen ninguna garantía de éxito. Aunque algunos admiraron su coraje, muchos criticaron en privado el tono nada optimista de su mensaje, que podía enfriar el entusiasmo de la inversión en vacunas por entidades públicas y privadas.

Una nueva dimensión en la filantropía

En la sesión de apertura de la última Conferencia Internacional sobre el SIDA celebrada en Toronto en agosto de 2006, los ponentes que despertaron más interés entre los 26.000 asistentes no fueron los científicos organizadores, sino el matrimonio Bill y Melinda Gates, que hicieron una exposición de sus planteamientos frente a la epidemia y transmitieron a la audiencia la idea de que frenar la extensión del SIDA era la prioridad número uno de su Fundación, la Bill & Melinda Gates Foundation. La Fundación tenía a principios de 2006 un capital de 29.000 millones de dólares, que se vieron multiplicados en junio de 2006 al recibir

la donación de 37.000 millones de Warren Buffet, el segundo nombre después de Gates en la lista de los más ricos del planeta. La Fundación Gates ha financiado hasta ahora, con 1.300 millones de dólares anuales, que gracias al capital de Buffet pasarán a ser unos 3.000, proyectos para mejorar la salud del tercer mundo y especialmente en el área de las tres grandes causas de muerte: malaria, SIDA y tuberculosis. Por la extraordinaria cantidad de dinero disponible, la Fundación Gates se ha convertido en unos pocos años en un agente principal en la aplicación de ciencia y tecnología a problemas de salud que afectan a las zonas más pobres del mundo.

A diferencia de otras agencias sin ánimo de lucro, la filosofía de la Fundación Gates parece incorporar elementos del mundo del desarrollo empresarial que intenta llevar al campo de la investigación. Gates está convencido de que una de las limitaciones del actual sistema de investigación es la falta de grandes redes que colaboren en intentar solucionar problemas concretos. Con esta intención, investigación determinada por objetivos, se ha comenzado este año un programa de 16 consorcios de investigación con una financiación de 287 millones de dólares. La ayuda tiene la exigencia de que los grupos participantes deben compartir sus bases de datos y utilizar una metodología estandarizada y común para todos ellos. No todos han aplaudido este proyecto y el debate se centra en la conveniencia de imponer modelos de investigación por políticos, o empresarios en este caso, con una tendencia general a financiar investigación más aplicada.

A pesar de la indudable ventaja de la inyección de enormes sumas de dinero en estructuras de investigación, existen reservas sobre el funcionamiento de estos consorcios. Para algunos son más apropiados en fases de desarrollo que para realizar investigación fundamental, que se fundamenta en la investigación basada en hipótesis más que orientada a objetivos, y es la que conduce la mayoría de las veces al descubrimiento y la irrupción de ideas innovadoras.

¿Existe una esperanza razonable?

El control de la replicación del virus por medio de la quimioterapia ha mejorado de forma espectacular el pronóstico de los pacientes infectados por VIH en los países desarrollados. Se encuentran en marcha diferentes programas para hacer llegar los antirretrovirales a zonas de África y Asia, donde se concentra la mayor parte de los infectados, pero el problema es de tal magnitud que será imposible controlar la extensión de la epidemia sin la ayuda de un procedimiento de aplicación a gran escala que evite la transmisión. Los problemas para obtener una vacuna son numerosos y difíciles de superar.

Hoy es necesario aceptar la idea de que disponer de una vacuna para el SIDA puede no ser posible. Entre otras razones, porque tal aceptación permitiría estimular el desarrollo de otras medidas que sí han demostrado efectividad y podrían ser de gran ayuda como, por ejemplo,

la quimioterapia preventiva de fácil administración o el desarrollo de microbicidas en forma de gel que aplicados intravaginalmente eviten el contagio. En este campo se han producido importantísimos avances recientes y un microbicida, incluso aunque no fuera 100% efectivo, tendría un impacto extraordinario. Debemos aceptar también que la vacunología ha funcionado casi exclusivamente sobre bases empíricas y que, por el momento, carecemos del conocimiento científico necesario para conseguir vacunas frente a infecciones importantes. Convendría, en consecuencia, estimular y financiar el conocimiento fundamental en esta área.

¿Hay alguna esperanza de vacuna? Sí, ya que existen varias líneas de trabajo sólidas y bien fundamentadas que podrían ofrecer resultados de interés. El conocimiento detallado de la estructura del virus y del fenómeno de neutralización por anticuerpos podría permitir el diseño y la fabricación de inmunógenos con mayor garantía protectora; los anticuerpos neutralizantes son raros, a menudo ineficaces, pero existen. Asimismo, también hay esperanzas basadas en el estudio exhaustivo de los llamados "elite controllers", una muy pequeña proporción de los pacientes infectados que, aunque no erradican el virus, sí parecen controlar espontáneamente la replicación, de tal forma que la enfermedad no progresa y se mantienen sanos durante largos periodos de tiempo. Desconocemos en gran parte la explicación de este fenómeno y es obvio que su esclarecimiento podría ser aprovechado para diseñar una vacuna.

¿Se deben seguir invirtiendo grandes sumas en la persecución de una vacuna? Está claro que sí, por dos razones principales: en primer lugar porque, a pesar de las reducidas expectativas de éxito, el objetivo sigue siendo uno de los retos globales más importantes; así, el éxito reciente de una vacuna para el *Papilomavirus*, que puede suponer la práctica desaparición del cáncer de cuello uterino, estimula la búsqueda de nuevos productos de este tipo; y, en segundo lugar, aunque *Big Money* no siempre produce *Big Science*, la financiación adecuada e inteligente en investigación sobre los mecanismos básicos de la inducción de protección inmunológica por medio de vacunas trasciende el campo exclusivo del SIDA y, sin duda, ayudará a entender mejor y resolver problemas en otras enfermedades que causan un daño comparable, como malaria y tuberculosis, enfermedades que afortunadamente están comenzando a recibir una mayor atención.

Bibliografía

- Bill and Melinda Gates Foundation: <http://www.gatesfoundation.org>
- Burton DR et al. A sound rationale needed for phase III HIV-1 vaccine trials. *Science*. 2004; 303: 316.
- Cohen J. Shots in the dark: the wayward search for an AIDS vaccines. New York: W. W. Norton & Co, 2001.
- Desrosier R. Why an HIV-1 vaccine is not currently within our grasp. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. <http://www.retroconference.org/2004/pages/webcast.htm>
- Horton R. AIDS: the elusive vaccine. *NY Rev Books* 2004; 51: number 14.
- Okie S. Global Health-The Gates-Buffer Effect. *N Engl J Med* 2006; 355: 1084-1088.