

# Eficacia y seguridad de la inmunoterapia activa en adultos infectados por el VIH

## Vacunas terapéuticas contra el VIH

### Informe de síntesis de tecnologías emergentes

### Efficacy and safety of active immunotherapy in HIV-infected adults. Therapeutic vaccines against HIV. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011 / 2-4

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad  
A.I.C. Agencia de Evaluación  
7.S de Tecnología Sanitaria  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

Plan de Calidad  
para el Sistema Nacional  
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJO DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL



# Eficacia y seguridad de la inmunoterapia activa en adultos infectados por el VIH

Vacunas terapéuticas contra el VIH

Informe de síntesis de tecnologías  
emergentes

Efficacy and safety of active  
immunotherapy in HIV-infected  
adults. Therapeutic vaccines against  
HIV. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011/ 2-4

Škodová, Manuela

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia activa en adultos infectados por el VIH. Vacunas terapéuticas contra el VIH. Manuela Škodová y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

87 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Infección por VIH / Inmunoterapia I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Manuela Škodová y Aurora Llanos Méndez

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta  
4107 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-15600-01-5

**NIPO:** 725-12-039-9 (MINECO). 680-12-085-1 (MSSSI)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Eficacia y seguridad de la inmunoterapia activa en adultos infectados por el VIH

Vacunas terapéuticas contra el VIH

Informe de síntesis de tecnologías  
emergentes

Efficacy and safety of active  
immunotherapy in HIV-infected  
adults. Therapeutic vaccines against  
HIV. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011 / 2-4

# Conflicto de Interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

Índice de tablas y figuras.....	7
Abreviaturas .....	9
Puntos clave.....	11
Key points .....	13
Conceptos previos.....	15
Descripción de la tecnología .....	21
Características clínicas .....	29
Justificación .....	35
Objetivos .....	37
Metodología .....	39
Resultados .....	41
Resultado de la búsqueda .....	41
Principales resultados .....	50
Vacunas de vectores virales.....	50
Vacunas de virus enteros inactivados.....	51
Vacunas de partículas virus-like .....	53
Vacunas de subunidades.....	53
Riesgos y seguridad.....	66
Estudios en marcha.....	67
Aspectos económicos .....	69
Discusión .....	71
Consecuencias e implicaciones prácticas.....	73
Referencias .....	75
Anexos .....	83
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de bibliografía.....	83
Anexo 2. Diagrama de selección de la documentación .....	85



# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Estructura básica del genoma, proteínas codificadas y su principales funciones .....	17
Tabla 2. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de vectores virales .....	55
Tabla 3. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de virus inactivados .....	56
Tabla 4. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de partículas <i>virus-like</i> .....	56
Tabla 5. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de subunidades .....	57
Tabla 6. Descripción de la intervención de vacunas de vectores virales. ....	58
Tabla 7. Descripción de la intervención de vacunas inactivadas .....	58
Tabla 8. Descripción de la intervención de vacunas de partículas <i>virus-like</i> . ....	59
Tabla 9. Descripción de la intervención de vacunas de subunidades. ....	59
Tabla 10. Valoración de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la escala Jadad .....	60
Tabla 11. Descripción de principales resultados de vacunas de vectores virales. ....	61
Tabla 12. Descripción de principales resultados de vacunas inactivadas. ....	62
Tabla 13. Descripción de principales resultados de vacunas de partículas <i>virus-like</i> .....	63
Tabla 14. Descripción de principales resultados de vacunas de subunidades. ....	64
Tabla 15. Estudios en marcha localizados .....	67



# Abreviaturas

Ac	anticuerpo
Ag	antígeno
ADN	ácido desoxiribonucleico
ARN	ácido ribonucleico
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CD4	linfocitos CD4
CD8	linfocitos CD8
IFA	adyuvante incompleto de Freund
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	tratamiento antirretroviral
TARGA	terapia antirretroviral de gran actividad
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VPL	<i>virus like particle</i> , partículas similares a virus



# Puntos clave

- Actualmente, la única terapia eficaz para el control de la infección por el VIH es la terapia antirretroviral de gran actividad consistente en el uso de combinación de tres fármacos con diferentes mecanismos de acción.
- La inmunoterapia activa o vacunación terapéutica contra el VIH se basa en la administración de sustancias, generalmente inocuas pero parecidas al virus, con capacidad de inducir, estimular y/o reforzar la respuesta inmunitaria del organismo frente al VIH con el fin de controlar mejor la infección a largo plazo.
- Las vacunas terapéuticas en estadios más avanzados de investigación son: vacunas de vectores virales (ALVAC-HIV vCP1452; Adv5), vacunas de virus enteros inactivados (Remune), vacunas *virus-like* (p24VPL) y vacunas de subunidades (VaxSyn).
- Se realizó una revisión sistemática de la literatura que recuperó 3 informes de síntesis y 12 ensayos clínicos controlados. Los objetivos establecidos por todos los ensayos fueron evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas terapéuticas del VIH. Todos tuvieron un diseño en grupos paralelos para comparar la vacuna frente a placebo.
- La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue adecuada o alta en casi todos los ensayos clínicos aleatorizados incluidos. Sin embargo, las intervenciones, las pruebas para medir los desenlaces y los criterios empleados para definir las reacciones adversas no fueron homogéneos en los estudios, lo que dificultó la comparación de los resultados.
- Los resultados mostraron que las vacunas produjeron una activación de la respuesta inmunológica y linfoproliferativa de duración limitada aunque no fue posible evaluar la relevancia clínica de estos cambios.
- Las vacunas fueron generalmente seguras y bien toleradas por los participantes de los estudios.
- No se ha identificado ninguna publicación que haga referencia a los costes y la eficiencia de la inmunoterapia activa en comparación con los tratamientos habituales.



# Key points

- Currently, the only effective therapy for controlling HIV infection is highly active antiretroviral therapy consisting of the use of combination of three drugs with different mechanisms of action.
- The active immunotherapy or therapeutic vaccination against HIV is based on the administration of substances able to induce, encourage and/or strengthen the body's immune response to HIV in order to get a better control of the infection.
- Therapeutic vaccines in advanced stages of research are: viral vector vaccines (ALVAC-HIV; Adv5), inactivated whole virus vaccines (Remune), virus-like particles vaccines (p24VPL) and subunit vaccines (VaxSyn).
- We conducted a systematic literature review which recovered 3 synthesis reports and 12 controlled clinical trials. The aim of all the trials was to evaluate the immunogenicity and the security of therapeutic vaccines for HIV. All the vaccines were compared to placebo and designed as parallel groups.
- The methodological quality of selected studies was adequate or high in most randomized clinical trials included. However, interventions, tests to measure outcomes and the criteria used to define the adverse reactions were not homogeneous in the studies, making it difficult to compare the results.
- The results showed that the vaccines produced an immune response activation and lymphoproliferative response of limited duration, although it was not possible to assess the clinical relevance of these changes.
- The vaccines were generally safe and well tolerated by the participants of the studies.
- Any economic evaluation of active immunotherapy was not found.



# Conceptos previos

- **Anticuerpo:** molécula proteínica producida en el organismo por los linfocitos B como reacción al contacto con una sustancia extraña denominada antígeno. Los anticuerpos neutralizan los antígenos y son un elemento importante de la respuesta inmune contra las infecciones. Los anticuerpos también se denominan inmunoglobulinas.
- **Antígeno:** sustancia capaz de producir una respuesta inmune humana.
- **Atenuado:** debilitado; en las vacunas, debilitamiento de un virus o bacteria para despojarlo de sus propiedades patógenas.
- **Cápsula:** estructura anatómica que rodea el cuerpo de una bacteria.
- **Célula de memoria:** células T y B que controlan la capacidad del sistema inmune para recordar un determinado invasor y evitar que provoque una infección futura.
- **Dosis de refuerzo:** dosis de una vacuna para incrementar la inmunidad del organismo frente a una enfermedad.
- Los **epítotos** o determinantes antigénicos son cada uno de los sitios discretos de una macromolécula que son reconocidos individualmente por un anticuerpo específico o por un receptor específico en linfocitos T. Son las regiones inmunológicamente activas de un inmunógeno (las que se unen de hecho a un receptor de linfocitos o a un anticuerpo libre)<sup>1</sup>.
- **FDA:** siglas de *Food and Drug Administration*, en inglés, de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, organismo gubernamental responsable de evaluar la eficacia y la seguridad de los fármacos y las vacunas<sup>2</sup>.
- **Ganglio linfático:** pequeña malla de tejido que filtra, ataca y destruye microorganismos perjudiciales. Parte de una red de ganglios distribuidos por todo el cuerpo para combatir las infecciones.

- **Linfocito:** células B o T que ayudan al sistema inmune a combatir las infecciones y que aportan inmunidad humoral (linfocito B) o celular (linfocito T).
- **Macrófago:** glóbulo blanco de gran tamaño que aniquila los microbios invasores y que toma los antígenos de esas células para ayudar a los linfocitos T a identificar y acabar con la infección.
- **La inmunidad adquirida** confiere al sistema inmune cierta memoria frente a un determinado antígeno. En caso de un segundo contacto con el antígeno extraño, la respuesta es más rápida y potente, que puede ser mediada por anticuerpos (inmunidad humoral) o por células, generalmente por linfocitos citotóxicos (inmunidad celular). Se suele denominar respuesta inmune secundaria.
- **Inmunoterapia**, bioterapia, terapia biológica, terapia modificadora de la respuesta biológica en medicina, se refiere al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades, así como para reducir los efectos secundarios de tratamientos agresivos usados. El objetivo puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales y factores de crecimiento -inmunoterapia pasiva-, y las vacunas -inmunoterapia activa-.
- **Los retrovirus** están constituidos por un ácido ribonucleico que debe copiarse en ácido desoxirribonucleico bicatenario para poderse integrar en el núcleo de la célula huésped; por lo tanto su material genético es ARN en la partícula viral y ADN cuando se encuentran en la célula que infectan. El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus que se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas secuenciales; la propiedad de replicarse a través de la transcripción inversa les da su nombre. Los retrovirus son responsables de muchas enfermedades, incluyendo algunos cánceres y el SIDA (VIH).
- **Estructura y genoma del VIH:**
  - Envoltura externa: capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoproteicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped.

- Nucleocápside: proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17) y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral (2 cadenas idénticas de ARN unidas por la p7) y proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) o reguladora.

Esta estructura está codificada por un genoma muy complejo del que se conocen 3 genes estructurales: gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura) y 6 reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) de otras funciones entre las que destacan la infectividad y liberación de viriones<sup>3</sup>.

**Tabla 1. Estructura básica del genoma, proteínas codificadas y sus principales funciones**

Gen	Proteína	Función
env	gp160 gp120 gp41	Precursor Proteína de la envoltura Interacción con receptores y correceptores. Fusión de membranas.
gag	p55 p24 p17 p9, p6	Precursor Proteína de la nucleocápside Proteína de la matriz Ribonucleoproteínas asociadas al ARN viral.
pol	Transcriptasa inversa Integrasa Proteasa	Retrotranscripción del genoma viral Actividad RNAsa H Integración del genoma viral retrotranscrito Procesamiento de las proteínas virales que forman la estructura del virión.
tat	Tat	Transactivación
rev	Rev	Regulación del transporte y procesamiento de ARN
nef	Nef	Retrotranscripción. Infectividad
vif	Vif	Infectividad viral
vpr	Vpr	Transactivador
vpu	Vpu	Liberación de viriones
tev	Tev	Activador tat y rev

- Tradicionalmente, las mismas vacunas se administran varias veces como **estrategia homóloga** de refuerzo (por ejemplo, difteria-tétanos). Los nuevos hallazgos sugieren que la inducción-refuerzo (*prime-boost*) se puede hacer con diferentes tipos de vacunas que contienen los mismos antígenos. En muchos casos esta estrategia **heteróloga** de inducción-refuerzo puede ser más inmunogénica que la homóloga y presenta una nueva forma de inmunización<sup>4,5</sup>.
- **Adyuvantes:** además del principio activo, las vacunas llevan diferentes compuestos. Son preparados que potencian la respuesta inmunitaria de los antígenos vacunales mediante distintos mecanismos. Los adyuvantes clásicos como el de Freund son

lisados bacterianos que al inducir una respuesta inflamatoria inespecífica “reclutan” células inmunitarias en el punto de la inyección. Otros como el ISCOM o los liposomas mejoran la presentación de antígenos. Trabajos recientes han mostrado la eficacia del uso de interleucinas, especialmente las activadoras de respuestas de tipo Th1 (interleucinas 2 y 12) o citoquinas en la potenciación de la respuesta inducida por vacunas de vectores atenuados o ADN desnudo<sup>1</sup>.

- Los **plásmidos** son fragmentos extracromosómicos de ácidos nucleicos (ADN o ARN) que aparecen en el citoplasma de algunas células procariontas, como las bacterias o levaduras. Cada bacteria puede tener uno o varios a la vez. Los plásmidos son herramientas muy útiles en ingeniería genética (llamados vectores) para la transformación génica y la manipulación genética. Son muy útiles para sintetizar en grandes cantidades proteínas de interés mediante un procedimiento conocido como transformación<sup>6</sup>.
- La **tecnología recombinante**, es el conjunto de técnicas que permiten aislar un gen de un organismo, para su posterior manipulación e inserción en otro diferente. Se denomina **ADN recombinante** al que se ha formado al intercalar un segmento de ADN extraño en un ADN receptor. De esta manera podemos hacer que un organismo (animal, vegetal, bacteria, hongo) o un virus produzca una proteína que originalmente no estaba codificada en su genoma. Se suele utilizar para producir proteínas en el tratamiento de una enfermedad (por ej.: insulina), vacunas o con fines económicos y científicos.
- **Vector viral** es una herramienta usada por biólogos moleculares para entregar material genético de una célula a otra. Este proceso puede ser interior realizado en el organismo vivo (*in vivo*) o dentro de un cultivo celular (*in vitro*)<sup>7</sup>. Por ejemplo, virus vivos como adenovirus o *vaccinia* (virus de vacuna) sirven de vehículo viral para portar uno o varios genes del VIH. Estos vectores o vehículos virales se introducen en el organismo de la persona sin que ésta llegue a infectarse por no ser un virus completo, pero sí estimula la producción de anticuerpos frente a los componentes del VIH que lleva el vector.
- Las vacunas de **partículas virus-like** representan una nueva forma de producir vacunas inmunogénicas, basadas en partículas que se asemejan al virus pero no contienen información genética, por lo tanto no son infecciosas, incapaces de reproducirse y causar enfermedad. Las partículas similares al virus (*virus-like particles* -

*VLP*) se producen en cultivo celular y pueden ser mono o polivalentes, dependiendo del número de antígenos incorporados en la superficie de las partículas<sup>8</sup>.



# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Inmunoterapia activa (vacuna terapéutica) frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los diferentes tipos de vacunas terapéuticas frente a VIH clasificadas en función de mecanismo de producción son:

- vector viral :
  - canarypox (ALVAC-HIV vCP1452<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur, Lyon Cedex, Francia)
  - adenovirus (MRK Ad5<sup>®</sup>, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania)
- virus entero inactivado sin envoltura externa (Remune<sup>®</sup>, The Immune Response Corporation, Carlsbad, California, EE.UU.)
- partículas *virus-like* con proteínas del VIH (p24-VLP<sup>®</sup>, British Biotechnology Limited, Oxfordshire, Reino Unido)
- vacunas de subunidades: inmunógeno recombinante gp160 (VaxSyn<sup>®</sup>, Protein Sciences Corporation, Meriden, Connecticut, EE.UU., anteriormente MicroGeneSys)

## Descripción de la tecnología

La inmunoterapia activa o vacunación terapéutica contra el VIH se basa en la administración de sustancias, generalmente inocuas pero parecidas al virus, con capacidad de inducir, estimular y/o reforzar la respuesta inmunitaria del organismo frente al VIH con el fin de controlar mejor la infección a largo plazo<sup>9</sup>.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las vacunas terapéuticas se basa en la activación, estimulación o potenciación de la respuesta inmune celular específica contra el virus VIH de la vacuna, ya que existen diferentes subtipos de VIH. La secuencia de actuación estaría formada por las siguientes fases<sup>1</sup>:

- La vacuna actúa presentando antígenos específicos del VIH a las células del sistema inmune. Las primeras en actuar son las células presentadoras de antígeno. Entre las más importantes están las células dendríticas, aunque también pueden actuar como tal los macrófagos y las células B activadas. Cuando el antígeno es captado por las células dendríticas circulantes, éstas emigran a las áreas T de los órganos linfáticos o del bazo y, después de procesarlo en su citoplasma, lo presentan a los linfocitos CD4.
- El estímulo de los linfocitos CD4 por algunos antígenos da lugar a una respuesta de linfocitos *T-helper* 1 (TH1), caracterizada por la secreción de interleucina 3, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), gamma interferón, interleucina 2, interleucina 12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta respuesta origina una población de linfocitos citotóxicos, que es fundamental en la defensa y aclaramiento de infecciones producidas por microorganismos intracelulares, como bacterias, protozoos y virus. La respuesta citotóxica está dirigida contra un gran número de péptidos del agente infeccioso, lo que impide el escape de éste por variación antigénica.
- Otros antígenos desencadenan una respuesta TH2 al ser reconocidos por los linfocitos CD4. En este caso se produce una secreción de interleucina 3, GM-CSF, interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6, interleucina 10 e interleucina 13. Esta respuesta favorece la producción de anticuerpos que median, principalmente, la destrucción de organismos extracelulares. Los anticuerpos, sin embargo, pueden contribuir a la destrucción de células infectadas por virus que expresan el antígeno en su superficie, por dos mecanismos: citotoxicidad dependiente de anticuerpos y lisis de las células por anticuerpos más complemento. Es característico que los anticuerpos estén dirigidos contra unos pocos epítomos del antígeno, a diferencia de la respuesta celular.

## Productos virales utilizados

Los productos virales provienen de los diferentes subtipos del virus VIH, por lo que las vacunas terapéuticas son específicas para cada uno de ellos. Los productos antigénicos utilizados en la inmunoterapia activa serían:

- Proteínas de envoltura gp120: proteína encargada de la unión del virus con un receptor específico de linfocito T, fundamental para la infección.
- Proteína de envoltura gp160: proteína precursora, que es lisada en dos y da lugar a la proteína gp120 y gp 41, codificadas por el gen *env*.
- Proteína precursora p55: codificada por gen *gag*, que une las dos cadenas de ARN viral a la hora de germinar y salir el nuevo virión de la célula infectada.
- Enzima proteasa del VIH: codificada por el gen *pol*, enzima responsable de la lisis de proteína precursora p55 en cuatro proteínas estructurales del virus.

Existen diferentes formas de obtención de los productos virales que clasifican los diferentes tipos de vacunas terapéuticas:

- Manipulación genética para obtener virus inactivado: proceso en el cual se extrae del genoma del virus los genes que codifican la envoltura y así se convierte en un virus inerte, incapaz de replicarse y producir infección.
- Obtención de proteínas recombinantes en cultivos celulares: en este proceso, los genes del VIH que codifican la proteína en cuestión son introducidos en el genoma de otra bacteria, virus o levadura, que al infectar las células del cultivo se reproduce y sintetiza las proteínas del VIH, que posteriormente son purificadas y se utilizan en la fabricación de la vacuna.
- Plásmidos con el ADN: en este caso se inserta parte del genoma del VIH en forma de ADN al plásmido, que tiene la capacidad de replicarse independientemente del genoma cromosómico de la bacteria en la cual se encuentra. Esto permite producir las proteínas del VIH que luego se utilizan en las vacunas.
- Vectores virales: en esta estrategia, se utiliza una forma de virus (distinto al VIH) como vehículo de entrega (vector) para llevar material genético del VIH. En este proceso, se introduce un virus genéticamente modificado, que al replicarse dentro del cuerpo humano expresa las proteínas del VIH que se le han insertado, que se unen al receptor de células T CD8 +, activando así las células T asesinas.

## Adyuvantes de las vacunas

Estos productos se unen a diferentes adyuvantes<sup>10</sup> polipéptidos sintéticos específicos para linfocitos T, de modo que se estimule la respuesta inmune celular y humoral específica para el VIH:

- Hidróxido de aluminio
- Fosfato cálcico
- MF-59 (escualeno/agua)
- Liposomas - vesículas con membrana bilipídica
- ISCOMs – micelas de QuilA (compuesto de 23 saponinas), colesterol y fosfolípidos
- Adyuvante incompleto de Freund

## Estrategias y pautas de vacunación

Existen diferentes estrategias de vacunación utilizando una, dos o más vacunas. Si las vacunas combinadas presentan el mismo mecanismo de acción se denomina pauta homóloga, mientras que la pauta es heteróloga cuando los mecanismos de acción son diferentes<sup>5,11</sup>. De esta manera, estrategias de combinación de distintos inmunógenos (heteróloga) utilizadas en la fase inducción y en la fase de refuerzo, podría inducir una respuesta inmune mayor y más prolongada que la obtenida por la pauta homóloga.

En cuanto a la pauta de administración, por norma general se utilizan varias dosis vacunales, separadas como mínimo una semana y como máximo un mes entre ellas. El número de vacunas varía entre 2 y 6. La vía de administración es intramuscular<sup>12-22</sup>

## Tipos de vacunas terapéuticas

Las vacunas terapéuticas en estadios más avanzados de investigación son las siguientes:

### 1. Vacunas de vectores virales

**ALVAC-HIV vCP1452**<sup>12,17</sup>. Es una vacuna recombinante que utiliza como vector el virus canarypox (virus viruela aviaria). Consiste en atenuar el virus de la viruela aviaria y modificarlo genéticamente para que exprese los productos de los genes de VIH tipo 1 gp120, gp41, p55gag, proteasa, transcriptasa inversa y

Nef-epítomos de linfocitos T (un polipéptido sintético para mejorar la presentación de estos productos a las células del sistema inmune). El adyuvante en este tipo de vacuna terapéutica es el clásico tipo Freund.

**Adv 5**<sup>19</sup>. Es una vacuna que utiliza un vector viral, en este caso un adenovirus 5 modificado genéticamente con delección de sus genes de replicación (lo que impide que infecte al huésped). Para facilitar su presentación al sistema inmune, posteriormente se inserta el gen gag del VIH-1.

## 2. Vacunas de virus enteros inactivados

**Remune**<sup>15,17,21,22</sup>. Virus VIH entero inactivado al que se le quita la proteína gp120 de la envoltura exterior, emulsionado en adyuvante Freund incompleto. Es una vacuna de base de virus íntegro inerte, lo que significa que el virus se ha modificado para que no pueda infectar las células del receptor ni multiplicarse, pero sí induce respuesta inmune.

## 3. Vacunas *virus-like*

**p24-VLP**<sup>16,20,23</sup>. Utiliza las partículas similares a virus VIH-1 que expresan las proteínas p17 y p24 de la nucleocápside o *core* del VIH, codificadas por los genes gag y producidas en levaduras.

## 4. Vacunas de subunidades

**VaxSyn**<sup>13,14,18</sup>. Es una vacuna que utiliza subunidades (gp160) no infecciosas de VIH-1 producida en bacilovirus (virus infectivo de los invertebrados), que utiliza el sistema de expresión en las células de lepidópteros (insectos conocidos comúnmente como mariposas). Posteriormente, las subunidades no infecciosas son purificadas bioquímicamente y adsorbidas en fosfato de aluminio.

# Estado de desarrollo de la tecnología

En la actualidad, no hay vacunas terapéuticas de uso autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>2</sup>. No está aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>24</sup>.

## Difusión

No está comercializada ninguna vacuna VIH<sup>25</sup>. Sin embargo, estas vacunas se usan de forma experimental en ensayos clínicos para determinar si son seguras y eficaces.

En el Sistema Sanitario español, se han publicado noticias referentes al consorcio público-privado catalán, que está diseñando un estudio fase II de la vacuna terapéutica frente al VIH, en el marco del proyecto de HIVACAT<sup>26,27</sup>.

## Tecnologías alternativas

### Tratamiento antirretroviral

Actualmente, la única terapia efectiva para el control de la infección por el VIH es la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) consistente en el uso de combinación de tres fármacos con diferentes mecanismos de acción, de seis clases: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de la integrasa (IINT), antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores de fusión (IF).

Las combinaciones que se usan para el inicio de terapia antirretroviral<sup>28</sup> en pacientes infectados se basan en los siguientes esquemas:

- Basados en No nucleósidos (1 INNTR + 2 INTR)
- Basados en Inhibidores de Proteasas (1-2 IP + 2 INTR)
- Terapia triple basada en 3 INTR.

### Inmunoterapia pasiva

Se están realizando estudios para evaluar la eficacia y seguridad de inmunoterapia pasiva, basada en infusión de plasma o de anticuerpos monoclonales, administración de sustancias inmunológicamente activas como las citoquinas (interleucina 2 y 5), interferón gamma (IFA), factor de necrosis tumoral (TNF) y factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrocítica (G-CSF, GM-CSF).

Otra técnica en investigación, actualmente en fase I y II, es la infusión de células dendríticas<sup>29,30</sup> que consiste en extracción de las células dendríticas de la sangre circulante del sujeto mediante leucoféresis, su exposición a los antígenos de la vacuna y maduración *in vitro* para posteriormente, su infusión al sujeto. Así se obtienen células del sistema inmune sensibilizadas frente a los antígenos del VIH de la vacuna.

## Inmunoterapia activa

No está comercialmente disponible ninguna vacuna ni terapéutica ni preventiva para controlar la infección por el VIH.

En cuanto a las vacunas preventivas, se están estudiando varias estrategias para la inducción de producción de anticuerpos neutralizantes y, además mediante la adición de potentes adyuvantes como el MF 59, IFA o ISCOM se pretende estimular también la inmunidad celular. Las vacunas vivas atenuadas que expresan la mayoría de las proteínas del VIH han demostrado ser los mejores inmunógenos en los experimentos con primates. Sin embargo, el uso de estas en los seres humanos se ve obstaculizada por problemas de seguridad. Actualmente se centra en el uso de proteínas o polipéptidos recombinantes en vacunas con subunidades o en el uso de vectores virales con genes modificados con los del VIH, de manera similar que en las vacunas terapéuticas<sup>3,31-33</sup>.

Las principales líneas de investigación en cuanto a vacunas preventivas son<sup>34-38</sup>:

- **Vacunas de subunidades**, también conocidas como vacunas de "componentes" o de "proteína", contienen solamente partes individuales del VIH y no el virus entero.
- **Vacunas de vectores recombinantes**, en su mayoría transportan varios genes del VIH (pero no el conjunto completo) y, por lo tanto, pueden producir una respuesta inmunitaria más fuerte. Algunos de los vectores víricos objeto de estudio para las vacunas contra el VIH son ALVAC (un virus de la viruela del canario), el MVA (un tipo del virus de la vaccinia), el VEE (un virus que suele infectar a los caballos) y el adenovirus-5 (un virus humano que no suele causar enfermedad grave).
- Las **vacunas de ADN**, a diferencia de las vacunas de vectores, no dependen de un vector vírico, se inyecta directamente al sujeto el ADN básico no ligado a otras moléculas. Las células absorben este ADN y lo usan para producir proteínas del VIH. Como

ocurre con las vacunas de subunidades y de vectores recombinantes, las proteínas del VIH estimulan al organismo para que produzca una respuesta inmunitaria frente al VIH.

# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Medicamento.

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Uso hospitalario o en consultas de atención especializada.

## Indicaciones

Indicada en adultos infectados por el VIH, que no presenten otras coinfecciones ni agudas ni crónicas, que no estén en tratamiento con corticoterapia sistémica ni otra terapia inmunomoduladora y que no tengan criterios de SIDA según CDC<sup>39</sup>.

En teoría, la inmunoterapia activa se podría emplear en diferentes fases de la infección:

- en las primeras fases de la infección para retrasar la instauración del tratamiento antirretroviral y para disminuir la transmisión del virus entre personas,
- durante la fase de infección crónica para reducir o eliminar la necesidad de TARGA,
- en fases avanzadas, para frenar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia.

Las vacunas terapéuticas se han destinado específicamente para las personas VIH-positivas con un sistema inmunitario conservado para que la vacuna produzca una respuesta inmunitaria eficaz contra el VIH. En los ensayos clínicos de vacunas terapéuticas se inscriben voluntarios con un recuento de CD4 mayor de 200- 250/ $\mu$ l.

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus. En su ciclo vital hay 2 fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN). Sus células huésped son los linfocitos CD4, macrófagos, células nerviosas de la microglía y células dendríticas residentes en mucosas<sup>3</sup> (células de Langerhans). Se conocen dos tipos de VIH que son genética y

antigénicamente diferentes y se han llamado VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 se le considera como el responsable de la epidemia mundial y el VIH-2 es considerado como endémico del África Occidental, en Camerún, Costa de Marfil y Senegal<sup>40</sup>.

La infección por el VIH se caracteriza por la disfunción y eliminación progresiva de los linfocitos T CD4, disminuyendo la capacidad del huésped de articular una respuesta inmune adecuada. La inmunopatogenia es un proceso complejo en el que se encuentran implicados mecanismos muy diferentes, algunos de los cuales no son todavía completamente comprendidos<sup>41</sup>.

Tras la primoinfección existe un periodo ventana con viremia elevada y ausencia de anticuerpos. Al final del mismo aparece la respuesta clonal de linfocitos CD8 que precede a la aparición de anticuerpos neutralizantes, que inducen una disminución de la viremia. En la fase crónica de la enfermedad las respuestas humorales y celulares de la inmunidad son intensas como consecuencia de la replicación crónica del virus que continúa estimulando la respuesta inmune. En los estadios finales, caracterizados por la aparición de infecciones oportunistas, se produce un descenso en el número de linfocitos CD4, una disminución de la respuesta humoral y celular frente al VIH y una elevación de la carga viral<sup>3</sup>.

Los mecanismos que utiliza el VIH para evadir la respuesta inmune están basados en la posibilidad de permanecer en fase de latencia en reservorios infectados y en su gran variabilidad antigénica debido a la importante tasa de error de la transcriptasa inversa viral. Cuando una célula se infecta de manera latente, no es destruida por los mecanismos de defensa, pues no expresa los antígenos virales en la superficie celular. La activación de las células latentes ocurre de manera masiva, evitándose la destrucción celular antes de la liberación de viriones maduros.

En cuanto a la variabilidad, los análisis filogenéticos del VIH-1 de las diferentes regiones geográficas han revelado que el virus puede ser dividido en tres grupos: O (del inglés *outlier*), N (del inglés *new*, no-M y no-O) y M (del inglés *major*). Los de los grupos O y N se localizan en el continente africano, con pocos casos del grupo O en Europa y en los Estados Unidos. Los del grupo M son responsables de la pandemia de SIDA y están, a su vez, subdivididos en formas genéticas principales, incluyendo subtipos y sub-subtipos (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K). Además, se han identificado 14 formas recombinantes circulantes (CRF del 1 al 14), virus recombinantes únicos, varios genomas aún no clasificados, así como también coinfecciones<sup>40</sup>.

Los factores predictivos independientes de la progresión de la infección por el VIH hacia la enfermedad - la situación clínica, la cifra de

linfocitos CD4 y la carga viral- son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del tratamiento<sup>42</sup>. La toxicidad del tratamiento y el desarrollo de resistencias por parte del virus son las principales limitaciones<sup>43</sup>.

El estadio avanzado de la infección VIH se denomina SIDA (acrónimo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Se dice que una persona padece de SIDA cuando su organismo no es capaz de ofrecer una respuesta inmune adecuada contra las infecciones. Hay que tener en cuenta la diferencia entre estar infectado por el VIH y padecer de SIDA. Una persona infectada por el VIH es seropositiva y pasa a desarrollar un cuadro de SIDA cuando su nivel de linfocitos CD4 desciende por debajo de 200 células/ $\mu$ l de sangre y presenta infecciones oportunistas y otras enfermedades.

## Número de pacientes

### Magnitud de la enfermedad

La pandemia presenta, desde sus inicios, patrones epidemiológicos diferenciados, condicionados por el momento de su aparición en cada área geográfica, de las vías de transmisión implicadas y de la capacidad de respuesta de cada país. Ello se traduce en una gran variabilidad de la prevalencia de infección por el VIH en la población general adulta, que oscila entre el 8,8% del África subsahariana, el 2,4% del Caribe y menos del 1% en los países desarrollados<sup>44</sup>.

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA estima que, desde el inicio de la pandemia, más de 60 millones de personas se han infectado por el VIH, de las que un tercio han fallecido.

En 2008, el número de personas que vivían con el VIH en todo el mundo continuó aumentando, hasta alcanzar aproximadamente 33,4 millones. El número total fue más de un 20% superior que la cifra publicada en el año 2000 y la prevalencia de la infección, en líneas generales, fue tres veces superior a la de 1990<sup>45</sup>.

### **La epidemia VIH/SIDA en Europa**

El progreso realizado en la reducción del número de nuevas infecciones por el VIH en los años 90 se ha detenido en países de ingresos altos. En 2008, se produjeron 75.000 nuevas infecciones por el VIH en América del Norte y Europa Occidental y central combinadas, cifra que eleva a 2,3 millones (prevalencia entre 0,2% y 0,4%) el número total de

personas que viven con el VIH en estas regiones. Dentro de estas regiones, las tasas de nuevas infecciones por el VIH parecen ser más elevadas en los Estados Unidos y Portugal. No obstante, se estima que el 21% de las personas que viven con el VIH en Estados Unidos y el 27% en Canadá desconocen su estado serológico. Además, en Europa, el porcentaje de personas que viven con el VIH que reciben un diagnóstico tardío en el curso de la infección es muy alto, variando del 15% al 38%<sup>44</sup>.

### **La epidemia VIH/SIDA en España**

España ha sido el país de la Unión Europea con la mayor tasa anual de incidencia de SIDA por millón de habitantes hasta el año 1998, año en que fue superada por Portugal.

En España no está disponible un registro de infecciones por el VIH, solamente datos aproximados de la evolución de esta enfermedad del Registro Nacional de SIDA. Según los últimos datos de registro, a lo largo del año 2008 se notificaron 1.340 casos de SIDA<sup>46</sup>, lo puede ser un indicador de la frecuencia y evolución de los estadios avanzados de la infección por VIH en la población, ser útil para evaluar los tratamientos y las intervenciones, pero no aporta información sobre la frecuencia de nuevos casos de VIH en la población ni de su evolución reciente.

## **Mortalidad y morbilidad**

Globalmente, la infección por el VIH/SIDA constituye en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

La introducción y generalización del TARGA a partir de 1996 produjo un descenso pronunciado en la incidencia de casos de SIDA y como consecuencia, en la mortalidad en los países de Europa Occidental. En los Estados Unidos, el número de defunciones relacionadas con el SIDA en 2007 (14.581 casos) fue un 69% más bajo que en 1994 (47.100 casos)<sup>44</sup>.

El consumo de recursos por parte de los pacientes hospitalizados por la infección por el VIH o SIDA es elevado. Estos pacientes generan episodios repetidos de hospitalización y tienen una estancia media muy por encima de la del resto de los pacientes (21,8 días). Las infecciones continúan siendo el principal motivo de ingreso hospitalario (tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y candidiasis esofágica), pero la hepatitis, la toxicidad medicamentosa y las neoplasias han aumentado en frecuencia e importancia<sup>47-49</sup>.

En el año 2008 se produjeron en España un total de 386.324 fallecimientos de los cuales 1.215 (3,2 por 1.000) fueron por VIH/SIDA.

La tasa de mortalidad global por VIH/ SIDA fue de 2,74 por 100.000 habitantes. La edad media de los fallecidos por VIH/SIDA fue de 45,1 años (DE: 10,1), siendo superior en hombres (45,5 años; DE: 9,8) que en las mujeres (43,7; DE: 11,0) ( $p < 0,05$ )<sup>50</sup>.



# Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, el SIDA se ha convertido en la primera pandemia del siglo XXI. En los últimos años, el uso de TARGA en los países desarrollados ha prolongado el periodo de incubación del SIDA y ha reducido la mortalidad de los afectados. Todo ello se ha traducido en un aumento de la supervivencia y de la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH, y en términos epidemiológicos, en una reducción de la incidencia anual de casos de SIDA y en un incremento la prevalencia de VIH.

Sin embargo, la posible toxicidad de TARGA, el desarrollo de resistencias, la dificultad para adherirse al régimen, su incapacidad para eliminar el virus y otros problemas hacen que se sigan buscando formas más satisfactorias de tratar la infección por VIH<sup>43</sup>. En ese sentido, la inmunización es una opción muy prometedora, pues podría no solo prevenir la infección sino aumentar la respuesta inmunitaria que controla la reproducción del virus. Por ello, el reto de las vacunas terapéuticas es mantener los niveles de VIH en el organismo tan bajos como sea posible y retrasar el tiempo máximo la progresión de la enfermedad hacia SIDA.



# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

***¿Es eficaz y segura la inmunoterapia activa (vacunación terapéutica) en términos de disminución de la replicación viral y aumento de la respuesta inmune específica – en adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)?***

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad de las vacunas terapéuticas de VIH:

- Evaluar la disminución de la replicación viral, la disminución de los depósitos de VIH (ARN viral integrado en el ADN de células de tejido linfático), la disminución de la carga viral (número de copias de ARN viral por  $\text{cm}^3$  en sangre periférica).
- Evaluar el aumento de las células inmunes activas, el aumento de los linfocitos CD4 y de linfocitos CD8.
- Determinar la existencia de un periodo de ausencia de progresión a la enfermedad, ausencia de diagnóstico de SIDA.
- Describir los efectos secundarios o la ausencia de eventos adversos de la vacuna.



# Metodología

## Búsqueda bibliográfica

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta octubre de 2010: MedLine, EMBASE, Cochrane Libray, LILACS, así como en ClinicalEvidence, UptoDate y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library.

También se buscó en EMA, FDA, en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), la *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov<sup>a</sup>, el *Metaregister of Controlled Trials*<sup>b</sup> y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>c</sup>.

Para la elaboración del informe se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la OMS, los CDC, *the Joint Unated Nations Programme on HIV/AIDS*<sup>d</sup>, *the U.S. Department of Health & Human Services*<sup>e</sup>, *the U.S. National Library of Medicine*<sup>f</sup>, *The Emergency Care Research Institute* (ECRI) y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Los artículos seleccionados a texto completo se evaluaron de forma crítica. Para ello se utilizaron las recomendaciones del *Critical Appraisal*

---

<sup>a</sup> <http://clinicaltrial.gov/>

<sup>b</sup> <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

<sup>c</sup> <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

<sup>d</sup> <http://www.unaids.org>

<sup>e</sup> <http://www.aids.gov>

<sup>f</sup> <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/hiv aids.html>

*Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)<sup>51</sup> y la escala de Jadad<sup>52</sup>.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

## Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- **Población:** adultos infectados por el VIH.
- **Intervención:** vacuna terapéutica frente al VIH.
- **Comparación** con grupo control: placebo, ninguna intervención (con o sin uso de TARGA).
- **Resultados:** seguridad y eficacia en términos de disminución de la carga viral e inmunogenicidad, así como resultados clínicos.
- **Diseño:** ensayos clínicos aleatorizados fase II y III.

### Criterios de exclusión

- Estudios no originales: cartas al editor, resúmenes a congresos, artículos de opinión, revisiones narrativas.
- Estudios realizados en animales o *ex-vivo*.
- Estudios con pacientes con otra infección asociada (coinfecciones virales y/o infecciones oportunistas).
- Estudios con pacientes en estadios avanzados con criterios de SIDA.
- Estudios con menos de 50 participantes.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Se recuperaron 216 referencias bibliográficas de las fuentes investigadas después de eliminar duplicados.

Tras la primera fase de lectura de título y resumen, se excluyeron 175 artículos, de los cuales 56 trabajos no trataban específicamente el tema de investigación, 35 artículos trataban del uso de otros tipos de vacunas en adultos infectados por el VIH, 26 artículos fueron ensayos controlados fase I, 24 artículos no incluían la población buscada, 19 artículos eran no originales y 15 estudiaban la vacuna VIH preventiva.

Se seleccionaron para la lectura completa del texto 41 artículos. Se eliminaron 26, resultando un total de 15 documentos seleccionados para el análisis, 3 de ellos informes de síntesis y 12 ensayos clínicos aleatorizados fases II y III (Anexo 2).

Además, se seleccionaron varios artículos de interés que se utilizaron para la redacción de la introducción y discusión.

## Descripción y calidad de los artículos

### Informes de síntesis

El instituto ECRI (del inglés, *The Emergency Care Research Institute*) publicó tres informes de síntesis: *Heterologous prime-boost vaccine strategies for the control of HIV*<sup>11</sup>, *DNA vaccines for the control of HIV*<sup>53</sup> y *Viral vector-based vaccines for the control of HIV*<sup>54</sup>.

En todos los informes se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos referenciales PubMed, The Cochrane Library y EMBASE.

En el primer informe, publicado en 2004<sup>11</sup> se recopilaron los estudios disponibles que evaluaran la eficacia de las diferentes estrategias de inmunoterapia activa para el control de la infección por el VIH. Incluyeron resultados presentados en la conferencia de Lausanne, Suiza, en septiembre de 2004, 6 ensayos clínicos aleatorizados en fase I y tres estudios de ensayos experimentales en animales. Los investigadores concluyeron que las estrategias que utilizaban vacuna única o pauta

homóloga no fueron suficientemente consistentes en la creación de una respuesta inmune capaz de controlar la infección. Con los resultados obtenidos hasta el momento, las estrategias heterólogas serían las que mejor respuesta inmunológica inducían.

El segundo informe tuvo como objetivo la descripción del estado de desarrollo de las vacunas (preventivas y terapéuticas) basadas en ADN<sup>53</sup>. Se incluyeron 4 ensayos clínicos fase I, el protocolo de un ensayo fase I/II y 1 estudio experimental en animales.

El tercer informe<sup>54</sup> revisó el estado de la investigación sobre las vacunas basadas en vectores virales. Se incluyeron 5 ensayos clínicos fase I y 3 estudios experimentales en animales.

Los autores se limitaron a la descripción de la investigación en curso debido al estado inicial de investigación.

No se detallaron los resultados de los estudios incluidos en los informes de síntesis ya que se trataron de ensayos clínicos de fase I, por lo que no cumplieron con los criterios de inclusión, y posteriormente a estos informes se publicaron nuevos ensayos clínicos en fases más avanzadas

## Artículos originales

Se analizaron 12 ensayos clínicos controlados. De ellos, 6 fueron estudios fase II<sup>12,14,16,18,20,23</sup>, 1 fase III<sup>22</sup> y en 5 no se especificó la fase de investigación de los trabajos<sup>13,15,17,19,21</sup>.

Todos los artículos compararon la vacuna frente a placebo. En el trabajo de Autran *et al.*<sup>12</sup> se compararon 2 pautas de la misma vacuna frente al placebo. Kinloch *et al.*<sup>17</sup> evaluaron, además de la pauta homóloga, una pauta heteróloga en la cual se compararon dos vacunas diferentes frente al placebo.

En todos los casos se efectuó un diseño en grupos paralelos. Los grupos se establecieron en un número variable (entre 2 y 6) según el estudio, en función de número de vacunas (entre 1 y 4), tipo de adyuvante y la pauta de administración (nº de dosis entre 3 y 13). La media de tiempo de seguimiento fue de 108 semanas, aunque varió entre 48 y 256 semanas, según estudio.

En la mayoría de los estudios, los sujetos infectados por VIH estaban tomando el tratamiento antirretroviral estándar, según las indicaciones vigentes en el momento de cada estudio. Sin embargo, Trauger *et al.*<sup>21</sup> excluyeron sujetos con tratamiento antirretroviral previo al inicio del ensayo clínico y, en los estudios de Kelleher *et al.*<sup>16</sup> y Ponteselli *et al.*<sup>18</sup>, se incluyeron sujetos sin tratamiento previo para posteriormente formar dos

grupos, uno con zidovudina y otro con placebo, estudiando así el efecto de este medicamento junto con la vacunación.

En los estudios que permitían el uso de tratamiento antirretroviral, debido a su efecto supresor sobre la cinética viral, previamente a la evaluación del efecto final se procedió al cese de tratamiento durante el periodo de análisis de laboratorio, de duración entre 16 y 24 semanas<sup>12,17</sup>. Además, en estos casos se especificaron criterios específicos de reinicio de tratamiento antirretroviral, variable según estudio.

Los estudios diferían en el momento de la instauración del tratamiento (durante la primoinfección<sup>17</sup> o en fases avanzadas<sup>12</sup>), así como en el número de medicamentos, que variaba entre mono- y triple- terapia.

La mayoría de los estudios<sup>15-18,20,23</sup> fueron financiados por la industria farmacéutica (*Immune Response Corporation, British Biotechnology Ltd., GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Center for AIDS Research-University of California, Wellcome Research Ltd., The Netherlands Foundation for Preventive Medicine, Wyeth-Ayerst Research Inc.*) y con la participación de fundaciones<sup>12,19</sup> (*Fondation Bettencourt-Schueller, AIDS Clinical Trials Group, Canadian HIV Trial Network*)

## Medidas de resultado

En cuanto a la medida de los resultados, las principales fueron dirigidas a medir la inmunogenicidad, los cambios en la carga viral de ARN-VIH en plasma, así como los cambios clínicos y la mortalidad.

La inmunogenicidad fue evaluada mediante:

1. *aumento de la producción de interferón gamma (INF $\gamma$ )* dirigido frente a los antígenos específicos de VIH de la vacuna (valores en nº células -o unidades formadoras de puntos- productoras de INF $\gamma$  específico de VIH por 10<sup>6</sup> células mononucleares en sangre periférica). En algunos estudios, las células productoras de INF $\gamma$  fueron tipificadas con más detalle, diferenciando en linfocitos CD4 o CD8. Se pudo expresar mediante el índice de estimulación linfocítica (IEL) que representa el cociente de los recuentos medios de células mononucleares en sangre periférica de los cultivos estimulados con los antígenos presentes en la vacuna sobre los del cultivo no estimulado. La técnica utilizada para tal fin fue ELISPOT (enzyme-linked immunospot), herramienta que permite la detección, enumeración y caracterización de células secretoras de anticuerpos y citocinas a nivel individual.

2. *recuento de linfocitos CD4*, ya sea en números absolutos (células/ $\mu$ l) o como porcentaje de sujetos con un nivel determinado de CD4 - siendo valores por debajo de 200 CD4/ $\mu$ l indicativos de mal estado del sistema inmune y valores por encima de 400-500 CD4/ $\mu$ l indicativos de buen estado del sistema inmune.
3. *título de Ac anti-p24* medido por ELISA, marcador específico de progresión de enfermedad.

La carga viral se midió de dos formas:

1. *cambio medio de la carga viral a lo largo de tiempo* como área bajo la curva, generalmente entre los valores al final del estudio y los valores basales o comparando los niveles al final del periodo de seguimiento y al final de la inmunización (valores en  $\log_{10}$  n° copias/ml).
2. *cambio medio de la carga viral en dos puntos* distintos de tiempo (valores en  $\log_{10}$  n° copias/ml).

En cuanto a los resultados clínicos, en algunos estudios se incluyó la evaluación de desenlaces clínicos, como progresión de la enfermedad, en términos de progresión de categoría A hacia categoría B ó C según clasificación CDC, en número o frecuencia de infecciones oportunistas o neoplasias, en tiempo libre de SIDA y mortalidad. Para su análisis se emplearon las curvas de Kaplan-Meier y el long-rank test<sup>14,15</sup>. Algunos autores realizaron un análisis de regresión de Cox para ajustar por variables basales<sup>15,15,23</sup>.

Los resultados se midieron en diferentes momentos de los estudios: niveles basales antes de iniciar la pauta de vacunación, a las 4-8 semanas de cada una de las dosis administradas y pasado un periodo de tiempo variable después de terminar la pauta de vacunación, generalmente entre las 12 y 52 semanas<sup>13,18</sup>.

Las mediciones obtenidas en los estudios fueron tratadas con pruebas estadísticas, presentando resultados de análisis descriptivo, bivariante y multivariante. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, con un error  $\alpha$  de 5% y se proporcionaron intervalos de confianza de 95%. Las proporciones fueron comparados entre los dos brazos con la prueba de Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher)<sup>14,17</sup> o test de Wilcoxon<sup>15,16,18</sup>. Los valores de (y los cambios en) los parámetros virológicos e inmunológicos fueron resumidas por medias, medianas y rangos o rangos intercuartil (IQRs) y se compararon entre los brazos, utilizando la prueba U de Mann-Whitney<sup>13,16,17,18</sup>. Correlaciones entre parámetros se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman<sup>16,17,22</sup>.

El tiempo desde la interrupción de tratamiento antirretroviral hasta una carga viral >1.000 copias/ml de ARN-VIH se comparó entre los grupos intervención y control mediante el test *log-rank* y se calculó la *hazard ratio* (HR)<sup>17</sup>.

A continuación se describen los artículos agrupándolos en función del tipo de vacuna que estudiaron

## Descripción de la población

- **Vacunas de vectores virales**<sup>12,17,19</sup> (Tabla 2)  
La edad media estaba comprendida entre 36 y 47 años. Los estudios de este subgrupo incluyeron sujetos infectados por VIH asintomáticos, sin antecedentes de condiciones de SIDA, salvo en el estudio de Schooley *et al.*<sup>19</sup> que permitieron la entrada de sujetos con diagnóstico previo de sarcoma de Kaposi. Los participantes seguían tratamiento antirretroviral previo entre 2,1 y 7 años (mediana). Kinloch *et al.*<sup>17</sup> estudiaron el efecto de la vacuna en participantes que iniciaron el TAR durante la primoinfección, por el contrario, Autran *et al.*<sup>12</sup> excluyeron este tipo de sujetos y consideraron participantes en fases más avanzadas de la infección a los que se instauró TAR en fase crónica. El recuento medio de linfocitos CD4 varió entre 588 y 853 células/ $\mu$ l. La carga viral se presentó de diferentes formas (Tabla 2), como porcentaje de sujetos con ARN viral < 50 copias/ml<sup>17</sup> (actual límite de detección), como valores medios en escala logarítmica<sup>12</sup> y como porcentaje de sujetos con carga viral por encima o por debajo de 30.000 copias/ml<sup>19</sup>. No hubo diferencias significativas entre los grupos intervención y control, salvo en dos características puntuales en dos estudios, concretamente en el recuento de CD4 inicial<sup>19</sup> y en el tiempo medio de TAR<sup>12</sup>.
- **Vacunas de virus enteros inactivados**<sup>15,21,22</sup> (Tabla 3)  
Trauger *et al.*<sup>21</sup> describieron los resultados de un ECA anidado en una cohorte de participantes seropositivos asintomáticos que podían tener antecedentes de carcinoma escamoso o de células basales de la piel, con CD4 >550 células/ $\mu$ l y >20% de linfocitos, sin especificar más datos. Los ECA<sup>15,22</sup> restantes estudiaron sujetos de edades entre 37 y 39 años, con diferentes regímenes de tratamiento antirretroviral en el 77% y 82% de los sujetos (Tabla 3). Trauger *et al.*<sup>21</sup> excluyeron a los sujetos que abusaban de sustancias y a mujeres en edad fértil que nos usaban métodos anticonceptivos.
- **Vacunas *virus-like***<sup>16,20,23</sup> (Tabla 4)

La edad media estuvo entre 37 y 38 años. Smith *et al.*<sup>20</sup> permitieron entrada a sujetos con diagnóstico previo de SIDA (30% del total) pero no en fase sintomática. El recuento de CD4 fue muy variable, desde 157 células/ $\mu$ l hasta 668 células/ $\mu$ l. Dos estudios<sup>20,23</sup> no especificaron la carga viral inicial. Kelleher *et al.*<sup>16</sup> excluyeron sujetos que recibieron TAR o tratamiento inmunosupresor, alérgicos a levadura (células de cultivo para obtener la vacuna), mujeres que estaban embarazadas y sujetos adictos a drogas por vía intravenosa.

- **Vacunas de subunidades**<sup>13,14,18</sup> (Tabla 5)  
En este grupo hubo muchas diferencias en la definición de la población. Pontesilli *et al.*<sup>18</sup> incluyeron sujetos de categoría A de la clasificación CDC, con o sin tratamiento antirretroviral, siempre en monoterapia. Goebel *et al.*<sup>14</sup> subdividió los grupos intervención y placebo en dos estratos en función del n° basal de CD4: estrato A de CD4 > 500 y estrato B de CD4 entre 200-500, con el fin de evaluar la inmunoterapia activa frente a placebo en función del estado del sistema inmune de los participantes.

## Descripción de la intervención

- **Vacunas de vectores virales**<sup>12,17,19</sup> (Tabla 6)
  - **Grupo intervención:** Todos los trabajos administraron entre 3 y 4 dosis de la vacuna ALVAC-HIV (vCP1452) separadas cada 4 semanas. En el estudio de Kinloch *et al.*<sup>17</sup>, un grupo recibió solamente la vacuna ALVAC, otro grupo las vacunas ALVAC y Remune (pauta 0 - 4 - 12 - 20) juntas.
  - **Grupo placebo:** pauta con 4 ó con 8 inyecciones con distintos adyuvantes, sin especificar el número de pacientes pertenecientes en cada grupo placebo.
- **Vacunas de virus enteros inactivados**<sup>15,21,22</sup> (Tabla 7)
  - **Grupo intervención:** 100 $\mu$ g de vacuna Remune. La pauta de administración fue diferente en los tres estudios, entre 3 y 13 dosis separadas 12 semanas entre sí.
  - **Grupo placebo:** misma pauta que el grupo intervención con la administración del adyuvante.
- **Vacunas virus-like**<sup>16,20,23</sup> (Tabla 8)
  - **Grupo intervención:** 6 dosis de 500 $\mu$ g de la vacuna separadas 4 semanas. Lindenburg *et al.*<sup>23</sup> utilizaron dosis de 500 $\mu$ g (18

pacientes) ó 1.000µg (19 pacientes) aunque en el análisis se consideraron como un solo grupo.

- **Grupo placebo:** misma pauta que el grupo intervención con la administración del adyuvante.
- **Vacunas de subunidades**<sup>13,14,18</sup> (Tabla 9)
  - **Grupo intervención:** 160µg ó 320µg de la vacuna administradas en 10-16 dosis separadas entre sí entre 1 y 4 meses. Goebel *et al.*<sup>14</sup> y Boström *et al.*<sup>13</sup> consideraron como primovacuna las 6-8 primeras dosis (separadas entre sí 1-3 meses) y como refuerzo las siguientes (entre 3 y 8 dosis cada 3 meses) con un periodo de 6 meses entre ambas pautas.
  - **Grupo placebo:** misma pauta que el grupo intervención con la administración del adyuvante.

## Cointervención

A parte de la inmunoterapia activa, en nueve de los 12 ensayos clínicos analizados, los participantes estaban tomando tratamiento antirretroviral, según las indicaciones del médico.

Kelleher *et al.*<sup>16</sup> y Ponteselli *et al.*<sup>18</sup> incluyeron sujetos sin tratamiento previo al inicio de ensayo y administraron de medicación junto con la inmunoterapia activa. En el trabajo de Goebel *et al.*<sup>14</sup> los participantes del estrato A (con recuento CD4 > 500) permanecían sin TAR y los del estrato B (con CD4 entre 200-500) tomaban TAR según las indicaciones del médico. Boström *et al.*<sup>13</sup> estudiaron sujetos con CD4 entre 200 y 400, que recibieron TARGA una vez finalizada la fase de inmunización. Solamente en el estudio de Trauger *et al.*<sup>21</sup> ningún sujeto tomaba otro tratamiento.

## Descripción de la calidad de los estudios

Según la escala de Jadad<sup>52</sup> (Tabla 10), 7 de los 12 estudios fueron de buena calidad (puntuación  $\geq 3$ )<sup>12,14-18,22</sup>.

## Respecto a la validez interna

### Aspectos relacionados con la selección de los pacientes

- Aunque en todos los estudios existió aleatorización, solamente en dos de ellos<sup>17,22</sup> se describía el método de asignación, ambos con medidas para asegurar la ocultación de la secuencia.

- No obstante, todos los grupos intervención y placebo fueron similares al comienzo del ensayo en cuanto a las principales características demográficas, inmunológicas y virológicas, salvo en el trabajo de Autran *et al.*<sup>12</sup>, con diferencias en carga viral y de Schooley *et al.*<sup>19</sup> donde difería el recuento de CD4 inicial. En los trabajos de Trauger *et al.*<sup>21</sup> y Boström *et al.*<sup>13</sup> no se describieron las características iniciales de los grupos.

### **Aspectos relacionados con la provisión desigual de la asistencia sanitaria**

- Diez estudios fueron definidos como ECA doble ciego, aunque solamente en dos de ellos<sup>15,22</sup> se describió el método de enmascaramiento. Dos estudios<sup>13,20</sup> no comentaron si fueron enmascarados o no.
- El seguimiento y la provisión de asistencia sanitaria fue similar en todos los grupos con independencia de la intervención asignada.
- Sin embargo, en los estudios donde se permitía el uso de terapia antirretroviral no hubo un protocolo explícito, se decidía a criterio médico y los sujetos podían cambiar de pauta a lo largo del estudio, lo cual dificultó la comparación de los grupos y la evaluación del efecto inmunológico del tratamiento o de la vacuna.

### **Aspectos relacionados con las pérdidas**

- La mayoría de los estudios describieron las pérdidas (excepto en 4 de los trabajos<sup>13,19,21,23</sup>) y éstas fueron consideradas como fallos de tratamiento. No obstante, algunos de los autores especificaron que se realizó análisis por intención de tratar<sup>12,17,19</sup>, aunque en los estudios el número de pacientes analizados varió en función del resultado medido.
- En ninguno de los ensayos seleccionados se hizo referencia a las desviaciones del protocolo de intervención, solamente Kahn *et al.*<sup>15</sup> y Turner *et al.*<sup>22</sup> declararon que los estudios fueron parados por el comité asesor independiente debido a la falta de eficacia entre el grupo intervención y grupo placebo y no se completó el periodo de observación preestablecido.
- El estudio de Kahn *et al.*<sup>15</sup> mostró los resultados parciales procedentes de alrededor de un 95% de los datos confirmados de progresión clínica y entre 75-80% de las medidas de CD4 de los participantes. Los autores estimaron que la mayor carencia de

datos se produjo en el análisis de eventos adversos y toxicidad, con unas pérdidas de 25% personas-tiempo.

### **Aspectos relacionados con la reproducibilidad**

- Varios autores<sup>12,16-18,23</sup> diseñaron al inicio dos o tres grupos intervención, con diferentes pautas o dosis de tratamiento. Sin embargo, se ofrecieron sólo los datos agregados constituyendo únicamente un grupo intervención, dificultando la evaluación del efecto de la inmunización con diferentes dosis o pautas.
- Así mismo, se produjeron modificaciones en los grupos control<sup>12,16-18,23</sup> de forma tal que diferentes pautas y tipos de placebo se unieron en un solo grupo considerado por los autores como homogéneo.

### **Respecto a la validez externa**

- Los criterios utilizados para seleccionar a los participantes de los ensayos evaluados fueron estrictos, en términos de parámetros inmunológicos y virológicos (limitándose principalmente a sujetos asintomáticos bien controlados), sin padecimiento de otras patologías y sin infecciones oportunistas, por lo que los participantes no representaban la totalidad de la población con infección por VIH.
- La población, en la mayoría de los estudios, estuvo formada por sujetos varones o con solo una pequeña proporción de mujeres.
- La mayoría de los estudios no ofrecieron información sobre población adicta a drogas por vía parenteral, que constituyen un importante grupo de pacientes VIH en nuestro medio.
- En general, las intervenciones, las pruebas para medir los títulos de anticuerpos, linfoproliferación o desenlaces clínicos y los criterios empleados para definir las reacciones adversas no fueron homogéneos en los estudios, lo que dificultó la comparación y extrapolación de los resultados.
- La mayoría de los estudios no midieron resultados finales como mortalidad o tiempo libre de progresión de enfermedad, centrándose sus resultados en medidas de proliferación de

linfocitos y células plasmáticas frente a Ag virales de la vacuna y carga viral (variables subrogadas).

## Principales resultados

Se englobaron los principales resultados en tres grupos: resultados inmunológicos, virológicos y clínicos.

### Vacunas de vectores virales<sup>12,17,19</sup> (Tabla 11)

- **Resultados inmunológicos:** La vacuna ALVAC, sola o con la vacuna Remune, no produjo cambios significativos en el recuento de CD4 o proliferación celular duradera frente a VIH-1-ARN<sup>17</sup>. Los valores de recuento de CD4 descendieron en el periodo comprendido entre el inicio y las 16-24 semanas desde la finalización de la inmunización (periodo en el que los pacientes estuvieron sin TAR)<sup>12,17</sup>, con una mediana de cambio de 139-296 células/ $\mu$ l en el grupo intervención y entre 150 y 176 en el grupo placebo;  $p > 0,05$ . Sin embargo, todos los trabajos<sup>12,17,19</sup> observaron un incremento significativo de células productoras de INF- $\gamma$  frente a diferentes antígenos del VIH en el grupo vacunado, aunque estas diferencias no se mantuvieron al final del estudio. Schooley *et al.*<sup>19</sup> detectaron una correlación entre los resultados inmunológicos obtenidos y la carga viral; siendo el porcentaje de CD4 productoras de INF- $\gamma$  correlacionado con la carga viral [coeficiente de Spearman: -0,24 ( $p=0,016$ ) en semana 8, -0,3 ( $p=0,003$ ) en semana 38 y -0,4( $p=0,009$ ) en semana 42]. No obstante, Kinloch *et al.*<sup>17</sup> no encontraron esta correlación al final del seguimiento (semana 48) [coeficiente de Spearman: -0,03 ( $p=0,82$ )].
- **Resultados virológicos:** En el ensayo de Kinloch *et al.*<sup>17</sup>, 14 sujetos de los 79 estudiados (17,7%) alcanzaron el resultado primario (tener carga viral  $< 1.000$  VIH1-ARN copias/ml en semana 24 de postvacunación), sin diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo conjunto de intervenciones [6/27 (22,2%) y 8/52 (15,4%) sujetos en grupo con la vacuna ALVAC y grupo con las vacunas ALVAC+REMUNE, respectivamente;  $p = 0,52$ ]<sup>17</sup>. Asimismo, la mediana de tiempo hasta superar las 1000 copias/ml

fue de 29 días (HR=1). Por el contrario, en el trabajo de Autran *et al.*<sup>12</sup> al mes post-vacunación (semana 24), la carga viral empezó a ser detectable en todos los pacientes y en la semana 36 (12 semanas post-vacunación en la que los pacientes no tuvieron TAR) la mediana de la carga viral fue significativamente más alta en los grupos intervención frente al placebo. La vacuna MRK Ad5 obtuvo resultados inmunológicos positivos en cinética viral, siendo el área bajo la curva y el punto de ajuste de carga viral menores en el grupo de los vacunados. Sin embargo, no alcanzaron significación estadística prefijada en 97,5% (usando test de 1 cola)<sup>19</sup>.

- **Resultados clínicos:** En los trabajos de este grupo no se evaluaron resultados clínicos.
- **Otros resultados:** El trabajo de Autran *et al.*<sup>12</sup> evaluó el número de “altos respondedores a la vacuna VIH”, definidos como aumento de células mononucleares periféricas mayor de 0,7 log<sub>10</sub>, respuesta linfoproliferativa frente al VIH, número de INF- $\gamma$  específico del vector viral vacunal, incremento en el recuento de CD4 y carga viral seguridad y tolerancia de la vacuna. Ningún participante cumplió los criterios definidos. En el último paso, mediante el análisis multivariante de regresión de Cox, se perfilaron dos factores asociados a una progresión más rápida hacia el reinicio del tratamiento antirretroviral: la vacunación y el recuento basal de CD4; siendo todas las demás variables estudiadas no significativas<sup>12</sup>. Recibir la inmunización en receptores de cuatro dosis tuvieron *hazard ratio* de 4,1 (p=0,003), receptores de tres dosis con *hazard ratio* de 2,7 (p=0,048) y el recuento basal de CD4 *hazard ratio* de 0,4 (p=0,002)<sup>12</sup>.

## Vacunas de virus enteros inactivados<sup>15,21,22</sup> (Tabla 12)

- **Resultados inmunológicos:** La vacuna Remune generó una respuesta linfoproliferativa inducida por el inmunógeno VIH que, medida *in vitro* mediante el IEL frente al antígeno p24 y VHI-1, resultó ser significativamente superior en el grupo intervención<sup>21,22</sup>. La media del IEL frente al Ag VIH-1 fue mayor entre los que recibieron Remune frente a los que recibieron placebo, tanto tras la tercera dosis (semana 24: 31 vs. 4; p<0,05), como al final del estudio (semana 120: 21 vs. 4; p<0,05)<sup>22</sup>. De forma paralela, frente al Ag p24 las diferencias entre grupo intervención y grupo placebo

fueron de 12 y 3 en semana 24; de 8 y 3 en semana 120, con  $p < 0,0001$ <sup>22</sup>. En el trabajo de Trauger *et al.*<sup>21</sup> los IEL se midieron al final del estudio (semana 48), detectando diferencias significativas entre los vacunados y no vacunados tanto en la respuesta frente al Ag p24 como al Ag VIH-1 (0,94 vs. 0,58 y 1,21 vs. 0,72, respectivamente, ambas con  $p < 0,001$ )<sup>21</sup>. Se detectó una tendencia de incremento del recuento de CD4 en el grupo de vacunados y se observaron diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo placebo en la semana 120 (incremento medio entre los vacunados de 79 células/ $\mu$ l vs. incremento medio de 26 células/ $\mu$ l en los no vacunados;  $p < 0,05$ <sup>22</sup>). En el trabajo de Kahn *et al.*<sup>15</sup> se consideró una respuesta inmunógena positiva cuando hubo un aumento mayor de 5 veces de anticuerpos anti-p24 y anti-VIH en el grupo intervención frente al placebo, que se observó en la semana 24 (al final de la vacunación, en el 45% de los sujetos frente al 1%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) y en la semana 48 (al final del estudio, en el 34% de los sujetos frente al 1%;  $p < 0,001$ ), respectivamente. Sin embargo, en Trauger *et al.*<sup>21</sup> las diferencias en los títulos de Ac anti p-24 no se mantuvieron al final del seguimiento.

- **Resultados virológicos:** En el trabajo de Turner *et al.*<sup>22</sup> ambos grupos presentaron un descenso de la carga viral, siendo este descenso mayor en el grupo que recibió inmunoterapia en múltiples puntos de observación: semana 36 ( $p = 0,01$ ), semana 48 ( $p = 0,020$ ), semana 60 ( $p = 0,020$ ), semana 84 ( $p = 0,001$ ), semana 96 ( $p = 0,004$ ) y semana 120 ( $p = 0,003$ ). En el grupo de los vacunados, una mayor proporción de sujetos permaneció con niveles de carga viral  $< 400$  copias/ml en la semana 84 ( $p = 0,04$ ), semana 96 ( $p = 0,05$ ) y semana 120 ( $p = 0,003$ )<sup>22</sup>. Kahn *et al.*<sup>15</sup> no observaron diferencias entre los sujetos con Remune y los sujetos con placebo respecto a la carga viral (no dieron valores numéricos, solo el valor  $p = 0,59$ ). Trauger *et al.*<sup>21</sup> no presentaron resultados de carga viral.
- **Resultados clínicos:** Kahn *et al.*<sup>15</sup> estudiaron la progresión de la enfermedad (infecciones oportunistas y neoplasias) y la mortalidad general entre los grupos. Hubo un total de 106 eventos, lo cual representó una tasa global de eventos de 1,8 por 100 personas-año, similar en los grupos intervención y placebo [GI: 53 vs. GC: 53; RR en el análisis de Cox estratificado = 0,97; IC95%: 0,66-1,42]. Además, se produjeron 53 muertes debidas a la

progresión de VIH (GI: 20 vs. GC: 15). Trauger *et al.*<sup>21</sup> y Turner *et al.*<sup>22</sup> no estudiaron desenlaces clínicos.

## Vacunas de partículas *virus-like*<sup>16,20,23</sup> (Tabla 13)

- **Resultados inmunológicos:** No se observaron diferencias entre los grupos intervención y control en ninguno de los resultados inmunológicos medidos (niveles de Ac anti-p24<sup>20</sup>, IEL<sup>16</sup> y recuento de CD4 a los 2-5 años post-vacunación<sup>16,20,23</sup>) o éstas fueron transitorias<sup>16</sup>. Lindenburg *et al.*<sup>23</sup> no midieron los niveles de anticuerpos producidos por la vacuna.
- **Resultados virológicos:** Sólo Kelleher *et al.*<sup>16</sup> evaluaron este resultado, no observando cambios significativos en los niveles plasmáticos de ARN-VIH en escala logarítmica al terminar la vacunación ni al final del estudio (24 semanas post-vacunación).
- **Resultados clínicos:** Kelleher *et al.*<sup>16</sup> y Lindenburg *et al.*<sup>23</sup> no observaron diferencias en la progresión hacia muerte ni hacia SIDA. En un modelo de regresión de Cox, ajustando por recuento CD4 basal >500 células/ $\mu$ l, uso de doble terapia antirretroviral y vacunación, el *hazard ratio* de progresión a SIDA fue 1,07 (IC95%: 0,21-5,36)<sup>23</sup>. Smith *et al.*<sup>20</sup> registraron enfermedades relacionadas con VIH y progresión de categorías de CDC<sup>39</sup> A o B hacia SIDA, sin dar más datos. Lindenburg *et al.*<sup>23</sup>, mediante regresión lineal con la corrección de varias visitas en cada persona y ajustando por recuento CD4 basal, vacunación y uso de tratamiento antirretroviral, no observaron ningún efecto de la vacunación sobre el descenso células CD4 (*hazard ratio* 1,00; IC 95%: 0,35-2,87). La única variable que se relacionó con una progresión más lenta de la enfermedad fue el número basal de CD4, comportándose como un factor protector el nivel de CD4>500células/ $\mu$ l con *hazard ratio* de 0,26 (IC95%: 0,09 – 0,69)<sup>23</sup>.

## Vacunas de subunidades<sup>13,14,18</sup> (Tabla 14)

- **Resultados inmunológicos:** Los sujetos desarrollaron una significativa y persistente respuesta linfoproliferativa, confirmada por reactividad a los antígenos gp120 o gp160 de la envoltura viral, mayor en los grupos que recibieron la vacuna terapéutica

(respuesta positiva en el 58%-93% de los participantes) que en los grupos placebo (respuesta positiva en menos del 20% de los pacientes)<sup>13,14,18</sup>. Sin embargo, no se detectó asociación entre las modificaciones de la función de linfocitos T y la progresión clínica (todos los sujetos vacunados que presentaron progresión, mostraban una respuesta linfoproliferativa específica al gp160 de la vacuna)<sup>18</sup>.

En cuanto a los niveles de CD4, se documentaron efectos positivos de la vacuna, aunque éstos fueron transitorios<sup>18</sup> y no se trasladaron en un beneficio clínico prolongado (no mostraron datos numéricos)<sup>13</sup>. En cambio, Goebel *et al.*<sup>14</sup> no detectaron diferencias en el descenso medio del recuento de CD4 entre los vacunados y no vacunados, independientemente del nivel basal de CD4.

- **Resultados virológicos:** No hubo cambios significativos en la reducción de la carga viral al final de la pauta de vacunación<sup>13,14,18</sup>, tanto si los sujetos tomaban tratamiento antirretroviral o no.
- **Resultados clínicos:** En el estudio de Ponteselli *et al.*<sup>18</sup> la progresión de la enfermedad fue similar en los grupos intervención y placebo [GI: 6 (29%) vs. GC: 4 (17%); p=0,13]<sup>18</sup>. Goebel *et al.*<sup>14</sup> observaron que la progresión hacia el SIDA fue significativamente más frecuente entre los participantes con CD4 basal entre 200 y 500 células/ $\mu$ l frente a los que tuvieron CD4 basal >500 células/ $\mu$ l, pero no aportaron datos de las diferencias entre los vacunados y no vacunados. Boström *et al.*<sup>13</sup> no estudiaron resultados clínicos.

Tabla 2. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de vectores virales									
Autor y año	Fase	N	Población						
			Edad (mediana años)	Sexo (%hombre)	Nº de CD4 (células/ $\mu$ l)	Carga viral (mediana copias/ml)	Tratamiento Antirretroviral (mediana)	Seguimiento (semanas)	
Kinloch 2005 <sup>17</sup>	ND	G11=26	G11:36,6	G11:92,3	G11:804	% con <50 copias/ml G11: 96,2 G12: 92,3 GC: 96,3	G11: 2,1 años G12: 2,1 años GC: 2,1 años	48	
		G12=26	G12:36,2	G12:92,3	G12:771				
		GC:=27	GC:37,4	GC:88,9	GC:719				
Autran 2008 <sup>12</sup>	II	G1A:22	G1A:47	G1A:95	G1A:653	% con <30.000 copias/ml G1: 22 GC:22 % con >30.000 copias/ml G1: 40 GC: 40	G1A: 7 años G1B: 6 años GC: 7 años*	96	
		G1B:22	G1B:40	G1B:73	G1B:618				
		GC:22	GC:42	GC:77	GC:588				
Schooley 2010 <sup>19</sup>	ND	G1:77	G1:42	G1:94	G1:853	% con >30.000 copias/ml G1: 40 GC: 40	≥ 104 semanas	240	
		GC:37	GC:42	GC:94	GC:716*				

GC: grupo control; G1: grupo intervención; G11: grupo intervención con ALVAC; G12: grupo intervención con ALVAC y Remune; G1A: 4 dosis de ALVAC; GIB: 3 dosis de ALVAC ND: no datos

\* diferencias significativas entre grupos

**Tabla 3. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de virus inactivados**

Autor y año	Fase	N	Población					Seguimiento (semanas)
			Edad (años)	Sexo (hombre)	Nº de CD4 (células/ $\mu$ l)	Carga viral (media copias/ml)	Tratamiento antirretroviral (% de pacientes)	
Trauger 1995 <sup>21</sup>	ND	103	ND	ND	> 550 Linfocitos 20%	ND	ND	52
Kahn 2000 <sup>15</sup>	ND	GI:1262 GC:1265	GI:39 GC:39	GI:86% GC:87%	GI:414 GC:414	GI: 3,2 log <sub>10</sub> GC:3,2 log <sub>10</sub>	GI: 77 GC: 76	□120
Turner 2001 <sup>22</sup>	III	252	φGI:37 GC:37	GI:95% GC:77%	φGI:411 GC:408,5	GI:3,32 log <sub>10</sub> GC:3,06 log <sub>10</sub>	GI: 72,2 GC: 82,4	□120

GC: grupo control; GI: grupo intervención; ND: no datos  
□media  
φmediana.

**Tabla 4. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de partículas virus-like**

Autor y año	Fase	N	Población					Seguimiento (semanas)
			Edad media (años)	Sexo (%hombre)	Nº de CD4 (media células/ $\mu$ l)	Carga viral (media copias/ml)	Tratamiento antirretroviral	
Kelleher 1998 <sup>16</sup>	II	GI:21 GC:20	GI:37 GC:37	GI:100 GC:100	GI:668 GC:605	GI: 25,668 GC:45,071	No	52
Smith 2001 <sup>20</sup>	II	GI1:101 GI2:101 GC:102	38	96	157	ND	-No: 34% -AZT: 43% -AZT +ddI/ddc 23%	52
Lindenburg 2002 <sup>23</sup>	II	GI1:19 GI2: 18 GC:19	37	89	> 350	ND	N=5	280

ddc: zalcitabina; ddi: didanosina; AZT: zidovudina; ; GC: grupo control; GI: grupo intervención; GI1: grupo intervención con dosis de 500 $\mu$ g; GI2: grupo intervención con dosis de 1000 $\mu$ g; ND: no datos.

Tabla 5. Características de la población de los artículos seleccionados de vacunas de subunidades									
Autor y año	Fase	N	Edad (años)	Sexo (hombre)	Nº de CD4 (células/ $\mu$ l)	Población			Seguimiento (semanas)
						Carga viral (copias/ml)	Tratamiento antirretroviral	Seguimiento (semanas)	
Pontesilli 1998 <sup>18</sup>	II	GI:34 GC:33	□GI:39 GC:39	GI:86% GC:86%	□GI:484 GC:485	□GI:4,4 log <sub>10</sub> GC: 4,4 log <sub>10</sub>	No	148	
Goebel 1999 <sup>14</sup>	II	<b>Estrato A</b> GI:47 GC:49 <b>Estrato B</b> GI:56 GC:56	$\phi$ <b>Estrato A</b> GI:33 GC:37 <b>Estrato B</b> GI2:39 GC:37	<b>Estrato A</b> GI:40 GC:44 <b>Estrato B</b> GI:47 GC:52	$\phi$ <b>Estrato A</b> GI:621 GC:646 <b>Estrato B</b> GI:368 GC:323	$\phi$ <b>Estrato A</b> GI:60.000 GC:10.000 <b>Estrato B</b> GI:81.000 GC:64.000	<b>Estrato A:</b> No <b>Estrato B:</b> a criterio médico	96	
Boström 2004 <sup>13</sup>	ND	GI: 90 GC: 90	ND	ND	$\geq$ 400 (n=99) $\geq$ 200 <400 (n=115)	ND	Con TARGA	52§	

Estrato A: pacientes con CD4 > 500 células / $\mu$ l; Estrato B: pacientes con CD4 entre 200 y 500 células / $\mu$ l; GC: grupo control; GI: grupo intervención; ND: no datos;  
 TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.  
 □media  
 $\phi$ mediana  
 §seguimiento adicional de 52 semanas en 24 sujetos.

Tabla 6. Descripción de la intervención de vacunas de vectores virales

Autor y año	N	Grupo Intervención		Grupo Control		Pérdidas (N)
		Vacuna	Pauta (semanas)	Placebo	Pauta (semanas)	
Kinloch 2005 <sup>17</sup>	79	GI1:ALVAC GI2:ALVAC+ Remune	ALVAC 8,12,16,20 Remune 0,4,12,20	IFA	0,4,8,12,16,20	-GC: 4 fracaso de tratamiento -GI1: 5 fracaso de tratamiento -GI2: 5 fracaso de tratamiento
Autran 2008 <sup>18</sup>	66	ALVAC	GI (4 dosis): 0,4,8,20 GI (3 dosis): 4,8,20	Tris-HCl buffer	4,8,20	-7: falta de viabilidad celular -2: alta actividad de fondo ELISPOT -1: no finalización de la inmunización
Schooley 2010 <sup>19</sup>	114	MRKAd5	0,4,26	buffer + disolventes	0,4,26	-GI: 7 pérdidas -GC: 3 pérdidas

GC: grupo control; GI1: grupo intervención 1; GI2: grupo intervención 2; IFA: adyuvante incompleto de Freund

Tabla 7. Descripción de la intervención de vacunas inactivadas

Autor y año	N	Grupo Intervención		Grupo Control		Pérdidas
		Vacuna	Pauta (semanas)	Placebo	Pauta	
Trauger 1995 <sup>21</sup>	103	Remune	100µg 0,12,24	IFA	Igual a la vacuna	- no datos
Kahn 2000 <sup>15</sup>	2527	Remune	100µg 13 dosis Intervalo 12 semanas	IFA	Igual a la vacuna	-10% anual: abandonos voluntarios -8% anual: pérdidas en el seguimiento -no diferencias entre grupos
Turner 2001 <sup>22</sup>	252	Remune	100µg intervalo 12 semanas no datos n° dosis	IFA	Igual a la vacuna	-10% anual: pérdidas en el seguimiento - no diferencias entre grupos

IFA: adyuvante incompleto de Freund

**Tabla 8. Descripción de la intervención de vacunas de partículas virus-like**

Autor y año	N	Grupo Intervención		Pauta (semanas)	Placebo	Grupo Control		Pérdidas (N)
		Vacuna	Pauta (semanas)			Pauta (semanas)	Pauta (semanas)	
Kelleher 1998 <sup>16</sup>	41	p24VLP	500µg 0,4,8,12,16,20	Hidróxido de aluminio	0,4,8,12,16,20	-10: similares en los tres grupos		
Smith 2001 <sup>20</sup>	304	p24VLP	500µg/1000µg 0,4,8,12,16,20	Hidróxido de aluminio	0,4,8,12,16,20	-10: ninguna dosis de vacuna, -31: perdidos en seguimiento -27: progresión de enfermedad -18: muertes -13: entraron a otro estudio -4: con medicación excluida -5: abandonos por motivos personales		
Lindenburger 2002 <sup>23</sup>	GI1:19 GI2:18 GC:19	p24VLP	GI1:500µg GI2:1.000µg 0,4,8,12,16,20	Hidróxido de aluminio	0,4,8,12,16,20	-no datos		

GC: grupo control; GI1: grupo intervención con dosis de 500µg; GI2: grupo intervención con dosis de 1000µg.

**Tabla 9. Descripción de la intervención de vacunas de subunidades**

Autor y año	N	Grupo Intervención		Pauta (meses)	Placebo	Grupo Control		Pérdidas
		Vacuna	Pauta (meses)			Pauta (meses)	Pauta (meses)	
Pontesilli 1998 <sup>18</sup>	67	VaxSyn	320µg 0,1,2,3,4,6,9,12,15,18,21,24	Fosfato de aluminio	0,1,2,3,4,6,9,12,15,18,21,24	-13 abandonos voluntarios -9 pérdidas en seguimiento -no cumplimientos GI 12% y GC10%		
Goebel 1999 <sup>14</sup>	208	VaxSyn	320µg Primovacunación: 0,1,2,3,4,5,6 Refuerzo: 15,18,21	Fosfato de aluminio	1, 2,3,6, 9,12,14,16,18,20,22	-11 pérdidas en GI, 4 en GC -1 petición de discontinuación o no adherencia en GI, 2 en GC -2 muertes en GI, 5 en GC		
Boström 2004 <sup>13</sup>	180	VaxSyn	160µg Primovacunación: 0,1,2,3,4,6,9,12 Refuerzo:15,18,21,24,27,30,33,36	Fosfato de aluminio	0,4,6,9,12,15,18,22	-no datos		

GC: grupo control; GI: grupo intervención.

**Tabla 10. Valoración de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la escala Jadad<sup>62</sup>**

Autor y año	Aleatorización	Describe secuencia	Enmascaramiento	Describe método	Describe pérdidas	Total
Kinloch, 2005 <sup>17</sup>	Sí	Sí	Sí	No	Sí	4
Autran, 2008 <sup>12</sup>	Sí	No	Sí	No	Sí	3
Schooley, 2010 <sup>19</sup>	Sí	No	Sí	No	No	2
Trauger, 1995 <sup>21</sup>	Sí	No	Sí	No	No	2
Kahn, 2000 <sup>15</sup>	Sí	No	Sí	Sí	Sí	4
Turner, 2001 <sup>22</sup>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Kelleher, 1998 <sup>16</sup>	Sí	No	Sí	No	Sí	3
Smith, 2001 <sup>20</sup>	Sí	No	No	No	Sí	2
Lindenburger, 2002 <sup>23</sup>	Sí	No	Sí	No	No	2
Pontesilli, 1998 <sup>18</sup>	Sí	No	Sí	No	Sí	3
Goebel, 1999 <sup>14</sup>	Sí	No	Sí	No	Sí	3
Boström, 2004 <sup>13</sup>	Sí	No	No	No	No	1

La puntuación máxima que puede alcanzar un ECA es 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

Tabla 11. Descripción de principales resultados de vacunas de vectores virales						
Autor y año	N	Momento de medición	INMUNOLÓGICOS			VIROLÓGICOS
			Células productoras de INF- $\gamma$ (ufp/10 <sup>6</sup> CMSP)	Índice estimulación linfocítica <sup>†</sup>	$\phi$ Nº de CD4 (cel/ $\mu$ l)	
Kinloch 2005 <sup>17</sup>	79	Post-inmunización (semana 24)	$\phi$ CD8 a HIV-1-p24 G1+2: 180 (rango 0-2000) GC: 0 (rango 0-410) p=0,006	No evaluado	G1+2: 795 GC: 735 p=0,36	ND
		24 semanas post-vacunación (semana 48)	ND	No evaluado	G1+2: 621 (RIC 495-773) GC: 656 (RIC 520-739) p=0,65	G1+2: 4,2 log <sub>10</sub> GC: 3,9 log <sub>10</sub> p = 0,61
Autran 2008 <sup>12</sup>	66	4 semanas post-vacunación (semana 24)	<b>CMSP a VIH (incremento medio)</b> G1A: 480 $\pm$ 652 G1B: 322 $\pm$ 1124 GC: 8 $\pm$ 460 p=0,014 y 0,169	G1A: 7,0 (N=12) G1B: 7,8 (N=12) GC: 3,8 (N=12)	G1A: 675 G1B: 680 GC: 620	ND
		2 meses post-vacunación (semana 36)	No evaluado	No evaluado	G1A: 454 G1B: 501 GC: 459 p > 0,05	G1A: 4,76 log <sub>10</sub> G1B: 4,82 log <sub>10</sub> GC: 4,40 log <sub>10</sub> p=0,023 y 0,009
Schooley 2010 <sup>19</sup>	114	12 semanas post-vacunación (semana 38)	$\phi$ CD4 a HIV-1-Gag G1: 205 (RIC 104-342) GC: 131 (RIC 77-244) p=0,034	No evaluado	G1: ND GC: ND	‡G1: 4,10 log <sub>10</sub> GC: 4,28 log <sub>10</sub> p=0,07

GC: grupo control; CMSP: células mononucleares en sangre periférica; G1: grupo intervención; G1+2: suma de grupos intervención 1 (ALVAC) y 2 (ALVAC+Remune); G1A: 4 dosis de la vacuna; G1B: 3 dosis de la vacuna; IC 95%; intervalo de confianza a 95%; ND: no datos; RIC- rango intercuartilico; ufp: unidades formadoras de puntos.  
<sup>†</sup> calculado como el cociente entre el número de células mononucleares periféricas obtenidas en un medio con el Ag de la vacuna frente a las obtenidas en un medio sin el Ag de la vacuna  
‡ media en la semana 54  
 $\phi$  mediana

Tabla 12. Descripción de principales resultados de vacunas inactivadas

Autor y año	N	Momento de medición	INMUNOLOGICOS				VIROLOGICOS	
			Título Ac p24	índice estimulación linfocítica† (media)	Nº de CD4 (incremento medio células/ µl)	Carga viral (cambio medio copias/ml)		
Trauger 1995 <sup>21</sup>	103	8 semanas tras la última dosis (s32)	GI: 11.100* GC: 8.500	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	
		24 semanas tras la última dosis (s48)	GI: 9.000 GC: 7.500	<b>Ag-HIV-1 (DE)</b> GI: 1,21 (1,12)* GC: 0,72 (1,12)	<b>Ag p24 (DE)</b> GI: 0,94 (1,15)* GC: 0,58(1,15)	No evaluado	No evaluado	
Kahn 2000 <sup>15</sup>	2527	Tras la 3ª dosis (s 24)	<b>Incremento ≥ 5 veces</b> GI: 45%* GC: 1%	No evaluado	GI:25 GC:20	GI: - 0,18 log <sub>10</sub> GC: - 0,20 log <sub>10</sub>		
		Tras la 10ª dosis (s120)	GI: 34%* GC: 1%	No evaluado	GI:110* GC:60	GI: - 0,35 log <sub>10</sub> GC: - 0,25 log <sub>10</sub>		
Turner 2001 <sup>22</sup>	252	Tras 3ª dosis (s 24)	No evaluado	<b>Ag-HIV-1</b> GI: 31* GC: 4	<b>Ag p24</b> GI: 12* GC:3	GI: - 0,30 log <sub>10</sub> GC: - 0,20 log <sub>10</sub>		
		Tras la 10ª dosis (s120)	No evaluado	<b>Ag-HIV-1</b> GI: 21* GC: 4	<b>Ag p24</b> GI: 8* GC:3	GI: - 0,91 log <sub>10</sub> * GC: - 0,41 log <sub>10</sub>		

Ac: anticuerpo; DE: desviación estándar; GC: grupo control; GI :grupo intervención; s: semana

\*p&lt;0,05

† calculado como el cociente entre el número de células mononucleares periféricas obtenidas en un medio con el Ag de la vacuna frente a las obtenidas en un medio sin el Ag de la vacuna

**Tabla 13. Descripción de principales resultados de vacunas de partículas virus-like**

Autor y año	N	Momento de medición	INMUNOLOGICOS				VIROLOGICOS	
			Título Ac frente p24 (DE) (mg/l)	Índice estimulación linfocítica <sup>††</sup> (DE)	Nº de CD4 (células/ $\mu$ l)	Carga viral (copias/ml)		
Kelleher 1998 <sup>16</sup>	41	Tras la última dosis (s 24)	p24 microglobulina GI: 2,30 (0,13) GC: 2,34 (0,17)	p24 GI: 10,6 (7,9) GC: 1,3 (0,3)	Recuento (media $\pm$ DE) GI: 684 $\pm$ 64 GC: 567 $\pm$ 29	Cambio medio GI: - 0,31 log <sub>10</sub> GC: - 0,22 log <sub>10</sub>		
		24 semanas post-vacunación (s 48)	GI: 2,46 (0,13) GC: 2,73 (0,22)	GI: 1,8 (0,4) GC: 6,4 (2,7)	GI: 597 $\pm$ 51 GC: 573 $\pm$ 39		GI: + 0,35 log <sub>10</sub> GC: + 0,11 log <sub>10</sub>	
Smith 2001 <sup>20</sup>	304	Tras la última dosis (s 24)	No evaluado	No evaluado	Cambio medio GI: - 35 GC: - 18	No evaluado		
		24 semanas post-vacunación (s 48)	No evaluado	No evaluado	GI: - 54 GC: - 33	No evaluado		
Lindenburg 2002 <sup>23</sup>	56	Tras la última dosis (mes 5)	No evaluado	No evaluado	Recuento GI: 550 GC: 500	No evaluado		
		Al final del estudio (mes 64)	No evaluado	No evaluado	GI: 380 GC: 450	No evaluado		

Ac: anticuerpo; Ty: proteína específica de la partícula virus-like; s: semana; GI: grupo intervención; GC: grupo control; DE: desviación estándar;

\*p < 0,05

<sup>††</sup> calculado como el cociente entre el número de células mononucleares periféricas obtenidas en un medio con el Ag de la vacuna frente a las obtenidas en un medio sin el Ag de la vacuna

Tabla 14. Descripción de principales resultados de vacunas de subunidades		INMUNOLOGICOS			VIROLOGICOS	
Autor y año	N	Momento de medición	Respuesta linfoproliferativa		Nº de CD4 (células/µl)	Carga viral (copias/ml)
Pontesilli, 1998 <sup>13</sup>	67	Al final del estudio (12 meses post-vacunación)	IEL >2 en 3 ocasiones y pico >4 / total		Tiempo hasta CD4 < 200 (meses) GI: 4 (meses 18,30,36,36) GC: 3 (meses 24,24,30)	Cambio medio GI: 0,30 log <sub>10</sub> GC: 0,05 log <sub>10</sub>
			gp160 GI: 18 (85%)* GC: 4 (20%)	gp 120 GI: 6(60%)* GC: 1(10%)		
Goebel, 1999 <sup>14</sup>	208	Al final del estudio (6 meses post-vacunación)	Respuesta >2000 cpm en ≥ 3 ocasiones		Descenso medio anual <b>Estrato A</b> GIA:96 (IC95% 57-107) GCA:49 (IC95% 13-76) <b>Estrato B</b> GIB:35 (IC95% 20-63) GCB:48 (IC95% 17-74)	Con TAR GIA+B:125 x10 <sup>3</sup> GCA+B:75 x10 <sup>3</sup>
			gp 160 <b>Estrato A</b> GIA: 14(93%) GCA: ND	env <b>Estrato A</b> GIA: 17(37%) GCA: 4 (8%)		
Boström, 2004 <sup>15</sup>	180	Al final del estudio (4 semanas tras la última dosis)	IEL gp 160 GI:500* GC:2	gp 120 GI:ND* GC:ND	Con TAR p>0,05	Sin TAR p>0,05

A: sujetos del estrato A con CD4 basal >500; B: sujetos del estrato B con CD4 basal entre 200 y 500; A+B: sujetos de estrato A y B juntos; cpm: cuentas por minuto; GI: grupo intervención; GC: grupo control; IEL: índice de estimulación linfocítica calculado como el cociente entre el número de células mononucleares periféricas obtenidas en un medio con el Ag de la vacuna frente a las obtenidas en un medio sin el Ag de la vacuna; ND: no datos; TAR: tratamiento antirretroviral; IC: intervalo de confianza  
\*p<0,05



# Riegos y seguridad

Las vacunas fueron generalmente seguras y bien toleradas por los participantes de los estudios.

En el grupo de las vacunas de vectores virales, los eventos adversos fueron frecuentes (51,9%<sup>17</sup>; 35,4%<sup>12</sup> y 8,8%<sup>19</sup>) repartidos de forma similar entre los grupos intervención y placebo. No se ha descrito ningún caso de evento adverso grave en estos estudios.

Los participantes de los ensayos de vacunas de virus enteros inactivados presentaron eventos adversos leves, generalmente locales y transitorios, la mayoría de ellos relacionados con el lugar de la inoculación (37,3%<sup>21</sup>; 5,2%<sup>15</sup> y 26%<sup>22</sup>) y sin diferencias entre grupos intervención y placebo. En 98 sujetos (3,9%) se dieron eventos adversos severos (grado 4, sobre una escala general de eventos adversos de 1 a 5), de distribución similar entre grupos<sup>15</sup>.

Los eventos adversos más frecuentes de la vacuna p24-VLP fueron leves, generalmente dolor local, que se distribuyó de forma similar en ambos grupos<sup>16,20</sup>. Los eventos adversos severos ocasionaron dos abandonos: uno por empeoramiento de neurosis preexistente<sup>16</sup> y el otro por sangrado del lugar de la punción en un paciente con trombocitopenia. En otro de estos estudios se registraron nueve abandonos relacionados con la intervención<sup>20</sup>. No hubo diferencias entre los grupos intervención y placebo.

En los trabajos que evaluaron la vacuna de subunidades, las reacciones locales (dolor moderado a la inyección, hinchazón, enrojecimiento) fueron los eventos adversos más frecuentes, considerados leves y transitorios<sup>14,18</sup>.

# Estudios en marcha

Se localizaron 13 ensayos clínicos aleatorizados en el registro de estudios en marcha<sup>g</sup>.

En el momento de la realización del informe, la mayoría de los estudios estuvieron en fase I (10 ECA) y 3 en fase II. Cinco ECA estaban en el momento de reclutamiento de sujetos para el estudio, 4 habían terminado el reclutamiento y estaban activos y, por último, 4 estaban completados, pendientes de análisis y publicación de resultados.

La mayoría de los ECA incluyeron ambos sexos para el estudio, aunque hubo 2 que sólo permitía la participación de hombres y uno que únicamente admitía a mujeres.

Los mecanismos de acción de las inmunoterapias activas fueron varios (Tabla 15).

Identificador	Vacuna	Fase	Género	N	Estado el ECA
NTC00796770	Células dendríticas	I	Ambos	19	Activo
NCT00856154	Células dendríticas	I	Hombres	12	Completado
NCT01084343	MYM-V101 (im vs.intranasal)	I	Mujeres	24	Activo
NCT01130376	GTU-MultiHIV B clade	I	Ambos	30	Reclutando sujetos
NCT01266616	HIV MAG pDNA	I	Ambos	60	Activo
NCT00623259	MVA-mBN120B HIV	I	Ambos	15	Completado
NCT01071031	PepTcell HIV	I	Hombres	55	Activo
NCT00712530	DermaVir Patch (LC002)	I	Ambos	9	Completado
NCT01009762	AFO-18 HIV-1 peptides	I	Ambos	20	Reclutando sujetos
NCT01024842	MVA.HIVconsv	I	Ambos	20	Reclutando sujetos
NCT00888446	tgAAC09 DNA	II	Ambos	91	Completado
NCT01092611	GSK HIV	II	Ambos	230	Reclutando sujetos
NCT00976404	DNA+HIV-rAdv5	II	Ambos	28	Reclutando sujetos

<sup>g</sup> [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)



# Aspectos económicos

## Coste por unidad y precio

No se ha localizado información sobre los costes de las vacunas de VIH.

## Estudios de evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.



# Discusión

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, la infección por el VIH y el SIDA se han convertido en la primera pandemia del siglo XXI.

A consecuencia de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad en la segunda mitad de los años 90, el número de defunciones relacionadas con el VIH descendió de forma importante en los países desarrollados<sup>55</sup>. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral no erradica al virus y el cese de su uso lleva irremediamente a la progresión de la enfermedad, haciendo necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que aporten tanto beneficios clínicos como calidad de vida de las personas infectadas por el VIH.

Por lo tanto, una estrategia terapéutica integral para la infección por el VIH debería dirigirse tanto a bloquear la replicación viral como a restaurar y preservar la competencia inmunológica, lo cual constituye el objetivo principal de la investigación en inmunoterapia activa frente al VIH.

En los ensayos clínicos recuperados ninguna de las cinco vacunas estudiadas llevó a un mejor control virológico (disminución o estabilización de la carga viral, disminución o ausencia de la replicación viral), no varió el recuento de CD4 y tampoco modificó la evolución de la enfermedad (el periodo libre de progresión). Sin embargo, se produjeron algunas respuestas inmunológicas: ALVAC<sup>12,17</sup> generó una respuesta linfoproliferativa transitoria específica frente al VIH, Remune<sup>15,21,22</sup> una diferencia favorable en la inmunidad humoral y celular, y VaxSyn una respuesta linfoproliferativa significativa y persistente, aunque estos efectos inducidos por las vacunas no se tradujeron en una implicación clínica clara. No obstante, el hecho de que la mayoría de los estudios solamente proporcionaron resultados intermedios y no aportaron resultados finales (supervivencia, tiempo libre de progresión, tiempo sin tratamiento antirretroviral), hizo difícil evaluar la efectividad real de la vacuna a estudio.

De los trabajos analizados, fueron pocos los que mostraron valores de significación estadística por lo que no se pudieron extraer conclusiones sobre la magnitud del efecto estudiado en cada ocasión ni realizar afirmaciones contundentes. Sin embargo, se observó una tendencia en la respuesta inducida por las vacunas, aunque ésta fue transitoria y no condujo a una estabilización clínica, contribuyó a un mejor conocimiento

de los mecanismos inmunológicos de la infección por el VIH y de las posibilidades de abordarlos.

En cuanto a la seguridad, la evidencia disponible hasta la fecha sugirió que la inmunoterapia activa fue bien tolerada con independencia de tipo y cantidad de antígeno y del tipo de adyuvante, no habiéndose registrado ninguna reacción alérgica ni efectos adversos graves en los ensayos clínicos realizados y la intervención no se tuvo que interrumpir en ningún caso. Aún así, es necesario tener en cuenta que el tamaño muestral de los estudios no fue suficientemente grande como para excluir la posibilidad de eventos graves poco frecuentes, que podrían aparecer una vez que las vacunas sean utilizadas de forma generalizada.

La calidad metodológica de los estudios utilizados para extraer estas conclusiones fue adecuada o alta en 7 de los 12 estudios incluidos, siendo el resto de una calidad baja. Por lo tanto, existieron una serie de limitaciones metodológicas que hacen recomendable interpretar los resultados con cautela.

En primer lugar, 10 de los 12 estudios no explicaron el proceso de aleatorización ni la ocultación de la secuencia, a lo que se uniría la falta de enmascaramiento. No obstante, todos los grupos intervención y placebo fueron similares al comienzo del ensayo en cuanto a las principales características demográficas, inmunológicas y virológicas, salvo en el trabajo de Autran *et al.*<sup>12</sup>, con diferencias en carga viral y de Schooley *et al.*<sup>19</sup> donde difería el recuento de CD4 inicial. En los trabajos de Trauger *et al.*<sup>21</sup> y Boström *et al.*<sup>13</sup> no se describieron las características iniciales de los grupos. En segundo lugar, todos los autores excepto Trauger *et al.*<sup>21</sup> incluyeron sujetos que mantenían el régimen de antirretrovirales durante el periodo a estudio. Además, estuvo permitida la administración de medicación concomitante así como el cambio de TAR en función de la carga viral, lo que pudo haber llevado a una modificación de la comparabilidad inicial de los grupos, dificultando así la determinación real de la eficacia del tratamiento sin la acción de los tratamientos concomitantes. No obstante, la restricción de las modificaciones en la TAR durante el seguimiento sería un aspecto inviable y no ético, ya que estos fármacos han demostrado su efectividad en los pacientes con VIH.

En tercer lugar, la heterogeneidad en las variables resultado medidas en los estudios, la variabilidad en el número de dosis de vacunas y el intervalo entre ellas, así como en la periodicidad de las mediciones realizadas dificultaron la comparación de resultados.

Otra cuestión a tener en cuenta, y que obligó a interpretar los resultados con prudencia, fue la aplicación de unos criterios de selección de participantes muy estrictos, incluyendo únicamente personas infectadas

por el VIH con buen estado de sistema inmunitario y buena adherencia al tratamiento y seguimiento, que en una situación real de aplicación de la vacuna no coincidiría con la población diana. Este hecho dificultaría la extrapolación de los resultados obtenidos y pone de manifiesto la necesidad de desarrollar estudios sobre inmunogenicidad y seguridad en población de riesgo más amplia.

Asimismo, hay que considerar que los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los estudios, pues las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles para las revisoras. No obstante, no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundario a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte de las investigadoras.

## Consecuencias e implicaciones prácticas

El proceso de desarrollo y producción de vacunas terapéuticas plantea una serie de retos. En primer lugar, hay que determinar cuáles son los efectores inmunológicos útiles en el control de la infección para así definir una serie de parámetros subrogados inmunológicos que permitan evaluar si una preparación vacunal es eficaz o no<sup>41</sup>.

En segundo lugar, hay que evitar el efecto “escape”, variaciones en el material genético y en la expresión de los genes del virus mediante mutaciones, que hace que el VIH mutado se convierta en invisible para el sistema inmune, ya que la respuesta inmunológica de la vacuna es específica para el subtipo vacunal<sup>9</sup>. Por otro lado, el estudio de la influencia de la “suprainfección” es crucial, ya que se dan casos de pacientes infectados por una cepa concreta de VIH que se vuelven a infectar con otra cepa y éstas se pueden recombinar, intercambiar el material genético y crear un subtipo de VIH diferente al inicial.

Posteriormente a la superación de estas cuestiones, sería necesario establecer la estrategia y la pauta de vacunación adecuada y determinar la duración del periodo post-vacunación sin necesidad del tratamiento antirretroviral y sin deterioro del sistema inmune o progresión de la enfermedad.

En cuanto a los aspectos económicos, aunque el desarrollo de una vacuna preventiva y de inmunoterapia activa supone una gran inversión

inicial para los sistemas de salud y los contribuyentes, gran parte de este coste podría ser recuperado por la disminución de los tratamientos antirretrovirales. Una vacuna terapéutica contra el VIH segura y efectiva podría mejorar significativamente la salud de las personas con el VIH, incluyendo retraso en la progresión a SIDA y en la necesidad de un tratamiento de elevado coste, de difícil régimen terapéutico a seguir y no exento de posibles toxicidades y resistencias. Además, en los países pobres, podría ayudar a controlar infecciones que actualmente son responsables de muertes de millones de personas que no tienen acceso a la terapia con medicamentos<sup>34</sup>. Por todo ello, la producción de vacunas, ya sea preventiva o terapéutica, contra el VIH ha sido y sigue siendo uno de los más grandes desafíos de nuestro siglo. La inversión global en la investigación de inmunoterapia activa contra el VIH y su desarrollo se estimó en 759 millones de dólares en 2005; el 88% de esta inversión la asumieron los gobiernos, el 10% las empresas comerciales y el 2% la filantropía<sup>31</sup>. Aunque ha habido retrocesos y múltiples decepciones en el desarrollo de una vacuna terapéutica de VIH, la comunidad científica se mantiene optimista e implacable en su creación. Mientras tanto y hasta que se superen los retos a los que se enfrenta la investigación en este área, los profesionales de la salud debemos seguir insistiendo en la educación sanitaria para la prevención de la infección por el VIH, así como en la importancia de la práctica de sexo seguro, tratamiento para las mujeres embarazadas VIH-positivas, los riesgos de compartir agujas, la reducción del riesgo de transmisión del VIH en los hombres circuncidados, entre otras medidas.

# Referencias

1. Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones 2002 [Internet]. Madrid: Fundación para el Estudio de la Infección, 2002. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.vacunas.net> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKdXIESB>)
2. U S Food and Drug Administration. Vaccines research. [Internet]. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services, 2010. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.fda.gov> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKdsq6cx>)
3. Pachón J, Pujol E, Rivero A. La infección por el VIH. Guía práctica. 2ª edición. [Internet]. Sevilla: Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (ed.), 2003. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://saei.org/hemero/libros/guia2003.asp> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKe6iJht>)
4. Ramshaw IA, Ramsay AJ. The prime-boost strategy: Exciting prospects for improved vaccination. *Immunol Today*. 2000;21(4):163-5.
5. Paris RM, Kim JH, Robb ML, Michael NL. Prime-boost immunization with poxvirus or adenovirus vectors as a strategy to develop a protective vaccine for HIV-1. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(9):1055-69.
6. Medicina molecular. Glosario letra P. [Internet]. Granada: Medicina Molecular del Hospital Virgen de las Nieves, 2008. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.medmol.es/glosario/letra/P/> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKeC9oog>)
7. Walther W, Stein U. Viral vectors for gene transfer: A review of their use in the treatment of human diseases. *Drugs*. 2000;60(2):249-71.
8. Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiol*. 2003;11(9):438-44.
9. Arora DR, Gautam V, Arora B. HIV-1 therapeutic vaccine: A ray of hope. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2003;21(4):225-32.

10. Comité asesor de vacunas (ed.) Manual de vacunas 2008. 4ª edición. [Internet]. Asociación Española de Pediatría, 2008. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://vacunasae.org/documentos-internos/manual-de-vacunas-2008> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKeKd15A>)
11. ECRI Institute. Heterologous prime-boost vaccine strategies for the control of HIV. [Health Technology Forecast]. 2004. ECRI Institute.
12. Autran B, Murphy RL, Costagliola D, Tubiana R, Clotet B, Gatell J, *et al.* Greater viral rebound and reduced time to resume antiretroviral therapy after therapeutic immunization with the ALVAC-HIV vaccine (vCP1452). *AIDS*. 2008;22(11):1313-22.
13. Bostrom A, Hejdeman B, Matsuda R, Fredriksson M, Fredriksson E, Bratt G, *et al.* Long-term persistence of vaccination and HAART to human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine*. 2004;22(13-14):1683-91.
14. Goebel FD, Mannhalter JW, Belshe RB, Eibl MM, Grob PJ, de Gruttola V, *et al.* Recombinant gp160 as a therapeutic vaccine for HIV-infection: Results of a large randomized, controlled trial. european multinational IMMUNO AIDS vaccine study group. *AIDS*. 1999;13(12):1461-8.
15. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(17):2193-202.
16. Kelleher AD, Roggensack M, Jaramillo AB, Smith DE, Walker A, Gow I, *et al.* Safety and immunogenicity of a candidate therapeutic vaccine, p24 virus-like particle, combined with zidovudine, in asymptomatic subjects. Community HIV research network investigators. *AIDS*. 1998;12(2):175-82.
17. Kinloch-de LS, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, *et al.* Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis*. 2005;192(4):607-17.
18. Pontesilli O, Guerra EC, Ammassari A, Tomino C, Carlesimo M, Antinori A, *et al.* Phase II controlled trial of post-exposure immunization with recombinant gp160 versus antiretroviral

- therapy in asymptomatic HIV-1-infected adults. VaxSyn protocol team. *AIDS*. 1998;12(5):473-80.
19. Schooley RT, Spritzler J, Wang H, Lederman MM, Havlir D, Kuritzkes DR, *et al.* AIDS clinical trials group 5197: A placebo-controlled trial of immunization of HIV-1-infected persons with a replication-deficient adenovirus type 5 vaccine expressing the HIV-1 core protein. *J Infect Dis*. 2010;202(5):705-16.
  20. Smith D, Gow I, Colebunders R, Weller I, Tchamouroff S, Weber J, *et al.* Therapeutic vaccination (p24-VLP) of patients with advanced HIV-1 infection in the pre-HAART era does not alter CD4 cell decline. *HIV Med*. 2001;2(4):272-5.
  21. Trauger RJ, Daigle AE, Giermakowska W, Moss RB, Jensen F, Carlo DJ. Safety and immunogenicity of a gp120-depleted, inactivated HIV-1 immunogen: Results of a double-blind, adjuvant controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;10(Suppl 2):S74-82.
  22. Turner JL, Kostman JR, Aquino A, Wright D, Szabo S, Bidwell R, *et al.* The effects of an HIV-1 immunogen (remune) on viral load, CD4 cell counts and HIV-specific immunity in a double-blind, randomized, adjuvant-controlled sub-set study in HIV infected subjects regardless of concomitant antiviral drugs. *HIV Med*. 2001;2(2):68-77.
  23. Lindenburg CE, Stolte I, Langendam MW, Miedema F, Williams IG, Colebunders R, *et al.* Long-term follow-up: No effect of therapeutic vaccination with HIV-1 p17/p24:Ty virus-like particles on HIV-1 disease progression. *Vaccine*. 2002;20(17-18):2343-7.
  24. European Medicines Agency. [Internet]. London: European Medicines Agency, 2010. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.ema.europa.eu> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKeTlavg>)
  25. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKeYYKxM>)
  26. HIVACAT. Proyecto de Investigación de la Vacuna del SIDA. [Internet]. Barcelona: Fundación FC Barcelona, 2010. Acceso: 3-

- 11-2010. URL: <http://www.hivacat.org> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKegxp05>)
27. IrsiCaixa. Nuevos datos de la vacuna terapéutica del sida diseñada por HIVACAT. [Internet]. Badalona: Institut Recerca de la SIDA, 2010. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.irsicaixa.org/es/nuevos-datos-de-la-vacuna-terapeutica-del-sida-disenada-por-hivacat> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKemYJ02>)
28. US Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [Internet]. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services, 2009. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL001419.pdf> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKfCWp87>)
29. Andrieu JM, Lu W. A dendritic cell-based vaccine for treating HIV infection: Background and preliminary results. *Journal of Internal Medicine*. 2007;261(2):123-31.
30. Rinaldo CR. Dendritic cell-based human immunodeficiency virus vaccine. *Journal of Internal Medicine*. 2009;265(1):138-58.
31. Ravanfar P, Mendoza N, Satyaprakash A, Jordan BI. HIV vaccines under study. *Dermatol Ther*. 2009;22(2):158-67.
32. Klein M. Prospects and challenges for prophylactic and therapeutic HIV vaccines. *Vaccine*. 2003;21(7-8):616-9.
33. Mwau M, McMichael AJ. A review of vaccines for HIV prevention. *Journal of Gene Medicine*. 2003;5(1):3-10.
34. Peters BS. The basis for HIV immunotherapeutic vaccines. *Vaccine*. 2001;20(5-6):688-705.
35. Peters BS. HIV immunotherapeutic vaccines. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2000;11(5):311-20.
36. Adams EM, Fox LM. Therapeutic vaccines for the treatment of HIV-1 infection. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2001;1(2):73-87.

37. Kinloch-de LS. Role of therapeutic vaccines in the control of HIV-1. Role of therapeutic vaccines in the control of HIV-1. 2004;53(4):562-6.
38. Bourinbaiar AS, Jirathitikal V, Metadilogkul O, Sooksathan P, Paiboon P, Aemsri S, *et al.* Phase II placebo-controlled study of V-1 immunitor as a therapeutic modality for treatment of HIV. J Clin Virol. 2004;31(Suppl 1):S55-62.
39. Centers of Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV Infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. United States, 2008 [Internet]. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention, 2008. Acceso: 3-11-2010. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKfL23tO>)
40. Rios M, Villanueva C, San Martin C, Ramirez E. Identification of B and F human immunodeficiency virus subtypes in Chilean patients. Rev Med Chil. 2003;131(7):711-8.
41. Alcami J, Munne JJ, Munoz-Fernandez MA, Esteban M. Current situation in the development of a preventive HIV vaccine. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005;23:5-24.
42. Grupo de Estudio de SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA sobre el tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2011). [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2011. Acceso: 12-01-2011. URL: <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKfoq9Mt>)
43. Garcia F, Ruiz L, De Quiros JCL, Moreno S, Domingo P. Immunotherapy and therapeutic vaccines in HIV infection. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005;23:84-104.
44. UNAIDS. 2009 AIDS Epidemic Update. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. [Internet]. Ginebra: UNAIDS, 2011.

- Acceso: 12-01-2011. URL:  
<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourepidemic/epidemiologypublications/2009aidsepidemicupdate/> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKgyNjgO>)
45. UNAIDS. Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de SIDA 2010. UNAIDS Global Report 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. [Internet]. Ginebra: UNAIDS, 2011. Acceso: 12-01-2011. URL: [http://www.unaids.org/globalreport/Global\\_report\\_es.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report_es.htm) (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKh5EU5R>)
46. Instituto de Salud Carlos III. Registro Nacional de Casos de SIDA. Situación a 30 de junio de 2010. [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España, 2011. Acceso: 12-01-2011. URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/SPNS-Informe-jun-2010.pdf> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKhByCkj>)
47. Falster K, Wand H, Donovan B, Anderson J, Nolan D, Watson K, *et al.* Hospitalizations in a cohort of HIV patients in Australia, 1999-2007. *AIDS*. 2010;24(9):1329-39.
48. Rodriguez Vidigal FF, Habernau A. Cause of hospitalization in patients with human immunodeficiency virus infection in a rural area. Role of chronic liver disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(3):138-41.
49. Betz ME, Gebo KA, Barber E, Sklar P, Fleishman JA, Reilly ED, *et al.* Pat-terns of diagnoses in hospital admissions in a multistate cohort of HIV-positive adults in 2001. *Med Care*. 2005;43(9 Suppl):III3-14.
50. Instituto de Salud Carlos III. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2010. [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España, 2011. Acceso: 12-01-2011. URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/EDO2010.pdf> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKhJGrNd>)

51. Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe). Herramienta para análisis de ensayos clínicos. 11 preguntas para dar sentido a un ensayo clínico. [Internet]. Alicante: Critical Appraisal Skills Programme Español. Herramientas para el análisis crítico de la literatura científica, 2010. Acceso: 12-01-2011. URL: <http://redcaspe.org/drupal/?q=node/29> (Archivado por WebCite® <http://www.webcitation.org/6BKhU2zzC>)
52. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
53. ECRI Institute. DNA vaccines for the control of HIV. Health Technology Forecast. Plymouth Meeting: ECRI Institute; 2004
54. ECRI Institute. Viral vector-based vaccines for the control of HIV. Health Technology Forecast. Plymouth Meeting: ECRI Institute; 2005
55. Bourinbaier AS, Abulafia-Lapid R. Clinical experience with therapeutic AIDS vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2005;4(3):289-304.



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda de bibliografía

### EMBASE

- #1 'human immunodeficiency virus'/exp/mj OR 'human immunodeficiency virus infection'/mj OR 'human immunodeficiency virus 1 infection'/mj OR 'human immunodeficiency virus 2 infection'/mj
- #2 hiv\*:ti OR 'human immunodeficiency virus':ti
- #3 #1 OR #2
- #4 hiv\*:ti OR 'human immunodeficiency virus':ti AND vaccin\*:ti AND therap\*:ab,ti
- #5 #3 AND #4
- #6 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR random\*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #7 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta' NEAR/2 'analysis' OR metaanalys\* OR 'systematic' NEAR/2 'review' OR 'systematic' NEAR/2 'overview' OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists' OR 'bibliography'/exp OR 'hand search' OR 'hand-searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals' OR 'data extraction':ab OR 'selection criteria':ab OR 'study selection':ab OR 'data synthesis':ab NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- #8 #5 AND (#6 OR #7) AND [embase]/lim

### MEDLINE

- #1 exp \*HIV/ or \*HIV Infections/  
#2 (hiv\* or "human immunodeficiency virus").ti.  
#3 1 OR 2  
#4 \*AIDS Vaccines/tu

#5 ((hiv\* or "human immunodeficiency virus") and  
vaccin\*).ti. and therap\*.ti,ab.  
#6 4 OR 5  
#7 3 AND 6  
#8 limit 7 to (clinical trial, all or controlled  
clinical trial or meta analysis or randomized  
controlled trial or systematic reviews)

**LILLACS, ECRI, Buscador AETS – AETSA, Buscador AETS – Brasil**

Términos: hiv AND vaccine AND therapeutic

**Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, Clinical Evidence**

Términos: ((hiv\* or "human immunodeficiency virus") and vaccin\*) and therap\*

**UptoDate**

Términos: HIV AND VACCINE

## Anexo 2. Diagrama de selección de la documentación







