

Los tratamientos antirretrovirales y los candidatos vacunales terapéuticos contra el VIH-1

Enrique Iglesias

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB
Ave. 31 entre 158 y 190, Cubanacán, Playa, CP 10 400, AP 6162, Ciudad de La Habana, Cuba
E-mail: enrique.iglesias@cigb.edu.cu

REVISIÓN

RESUMEN

Las terapias antirretrovirales que combinan tres o más compuestos, muchas veces reducen la carga viral en sangre a valores no detectables (< 50 copias de ARN/mL), por lo que se consideran muy efectivas. En contraste, más de 100 ensayos clínicos con diferentes candidatos vacunales contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), solo han alcanzado modestos resultados y algunos estudios han sido decepcionantes. No obstante, las terapias no eliminan la infección viral, por lo que deben administrarse de por vida. Al mismo tiempo, el consumo prolongado eleva la toxicidad a niveles que ponen en riesgo la salud de los pacientes. Por eso, muchos investigadores creen que una vacuna efectiva (incluso parcialmente efectiva) podría sustituir tales terapias. Esa vacuna eliminaría el virus o, al menos, mantendría la carga viral controlada mediante mecanismos inmunes. Sin embargo, los correlatos inmunológicos de protección se desconocen. Por ello, es necesaria una estrategia que permita evaluar la efectividad clínica de los candidatos vacunales. En tal sentido, la experiencia con las terapias antirretrovirales es de gran valor. Se analizaron algunos de los principales resultados de estas terapias y de la vacunación anti-VIH, para emitir recomendaciones en este segundo campo.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral, SIDA, vacuna terapéutica, VIH-1

Biotecnología Aplicada 2009;26:180-189

ABSTRACT

Therapies and clinical trials with vaccine candidates against HIV-1. Antiretroviral therapies combining three or more compounds frequently diminish the viral load (VL) in blood to undetectable levels (< 50 copies of RNA/mL), being considered as optimal. In contrast, more than 100 clinical studies with different vaccine candidates have barely achieved modest results and some studies have been discouraging. Therapies are, however, unable to eliminate viral infection. At the same time, they are a threat to the health of patients because of the accumulated toxicity derived from their prolonged use. Many researchers, therefore, believe that an effective (or even partially effective) vaccine might substitute therapies, eliminating the virus or at least controlling the VL through immune-mediated mechanisms. However, immune correlates for protection remain unknown requiring a strategy to evaluate the clinical effectiveness of vaccine candidates. Hence, the experience accumulated with therapies is highly valuable. This paper gives an update on some of the main results of antiretroviral therapies and therapeutic vaccination, giving recommendations in the field of vaccination against HIV-1.

Keywords: antiretroviral treatment, AIDS, Therapeutic vaccine, HIV-1

Introducción

En su reporte anual, publicado en el año 2008, el Programa de las Naciones Unidas para combatir el sida (ONUSIDA) estimó que hay entre 30 y 36 millones de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo [1]. Según los datos, ese año murieron entre 1.8 y 2.3 millones de personas infectadas, y los nuevos pacientes seropositivos están entre 2.2 y 3.2 millones. Es decepcionante que el esfuerzo desplegado en 2007 para aumentar el acceso a las terapias antirretrovirales (TAR), solo alcanzó para un número de personas 2.5 veces inferior al total de seropositivos detectados ese mismo año. Por lo tanto, cada año se acumula un déficit de proporciones geométricas, y la mayoría de las muertes se deben a la imposibilidad de acceder a tales terapias. El informe de ONUSIDA plantea que "Mientras que el porcentaje de personas que viven con el VIH se ha estabilizado a partir del 2000, el número total [...] ha ido aumentando de manera uniforme, debido a las nuevas infecciones que ocurren cada año, a los tratamientos que prolongan la vida y a que las nuevas infecciones aún superan [...] los fallecimientos provocados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)".

Todo ello explica por qué el escenario terapéutico cobra cada vez más importancia en la concepción de la lucha contra el sida y la transmisión del VIH.

La terapia antirretroviral constituye hoy la única herramienta eficaz contra la infección persistente del VIH-1 [2]. Por tanto, deben mantenerse las exigencias a los políticos y a las compañías farmacéuticas, para que hagan más accesibles estas drogas a los necesitados. No se puede obviar que el éxito de estos tratamientos es limitado, porque no erradican la infección viral [3, 4], y por las complicaciones metabólicas a largo plazo [5, 6], que determinan su interrupción. Cuando este momento llega, no hay otra opción terapéutica: el sida progresa irremediadamente, y los enfermos mueren. Una solución probable consiste en desarrollar inmunoterapias para controlar la infección, si no es posible la erradicación del virus. El objetivo de la inmunoterapia anti-VIH es sustituir las terapias antirretrovirales, para evitar las consecuencias negativas de su uso continuado.

Este es un artículo de revisión de los avances más significativos en el campo de las terapias antirretrovirales y de la vacunación contra el VIH, como punto

1. ONUSIDA/OMS. Informe sobre la epidemia mundial de sida. Ginebra: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS), diciembre 2008.

2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.

3. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.

4. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13193-7.

de partida para elaborar una estrategia de las pruebas clínicas a los candidatos vacunales contra el virus.

Las terapias contra el VIH-1

La terapia contra el sida es quizás el campo de la práctica médica que ha tenido los avances más impresionantes en los últimos tiempos. Desde el reconocimiento de la existencia del síndrome en el año 1981, hasta finales de la década de los años 80 del siglo pasado, la terapia se limitaba al tratamiento específico de las numerosas e inusuales infecciones oportunistas que a menudo provocaban la muerte de los pacientes. Un diagnóstico de sida equivalía a una sentencia de muerte y, ciertamente, el 85% de los seropositivos moría en un plazo no mayor de cinco años [7]. No obstante, en unos pocos años, con el vertiginoso estudio de la biología molecular del VIH-1, estuvo disponible el primer compuesto terapéutico: la zidovudina (AZT), un análogo de nucleótido que inhibe a la reverso transcriptasa (NRTI), aprobado en 1987 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) [8]. En los tres años siguientes se generó una gran expectativa que terminó en decepción. Los resultados del estudio CONCORDE demostraron que los efectos de la monoterapia no duraban mucho tiempo [9]. Algo similar sucedió en la década de los 90 con la introducción de otros análogos de nucleósidos: ddC, ddI y d4T. Sin embargo, se avanzó significativamente en el tratamiento de las enfermedades oportunistas, tras la introducción del cotrimoxazol, la pentamida, el ganciclovir, el foscarnet y el fluconazol, entre otros medicamentos.

A fines de 1995 se presentaron los resultados de dos estudios clínicos que marcaron un viraje definitivo en la terapia antiviral. Tanto el estudio DELTA como el ACTG 175 mostraron que la terapia que combinaba dos análogos de nucleósidos era mucho más efectiva que la monoterapia (pues aumentaba significativamente la sobrevida) [10, 11]. También en 1995 se introdujo una nueva clase de fármacos inhibidores de otra enzima viral, la proteasa [12, 13]. Estos inhibidores se unen al centro activo de la enzima e impiden los cortes que la proteasa debe realizar para que las nuevas partículas virales maduren, y por tanto, las hacen no infectivas [14, 15]. Entre diciembre de 1995 y marzo de 1996 la FDA aprobó casi de forma expedita, el saquinavir, el ritonavir y el indinavir. En junio de 1996, en la Conferencia Mundial de Sida, celebrada en Vancouver, se oyó por primera vez la expresión terapia antirretroviral superactiva (del inglés, *highly active antiretroviral therapy* [HAART]), que inmediatamente se difundió y aún se usa junto al término triterapia. Este se refiere a la terapia que combina tres compuestos antivirales, que reducen marcadamente la mortalidad [16] y suprimen la carga viral (CV) en plasma [17]. En ese mismo mes, junio de 1996, se introducía otra nueva clase de droga antiviral, los inhibidores no nucleosídicos de la reverso transcriptasa (NNRTI), con la aprobación de la nevirapina. Los NNRTI son compuestos estructuralmente diversos, que se unen a una región distante del centro activo de la enzima; pero que provocan cambios en su conformación, e impiden la catálisis. También en 1996 se licenció un nuevo inhibidor de la proteasa (PI): el nelfinavir.

Con la triterapia y una gama de nuevos compuestos, el panorama cambió radicalmente. En solo cuatro años, de 1994 a 1998, la incidencia de sida en Europa pasó de casi 31 casos por cada 100 pacientes, a menos de tres, y las enfermedades oportunistas virtualmente desaparecieron [18]. Sin embargo, esto no se logra en los países más pobres, donde los efectos de la pandemia son catastróficos, porque aunque ha habido acuerdos importantes para reducir los precios de las terapias antivirales, aún no se puede brindar la cobertura necesaria [19]. Además, el costo del conteo de células T CD4+ y la determinación de la carga viral en sangre es muy elevado, y los criterios de inicio y fracaso del tratamiento se basan en estos parámetros.

Los éxitos con las triterapias llevaron a muchos a soñar con la erradicación del virus. Entonces se descubrió que había reservorios virales. Se comprobó que hay células sanguíneas que se infectan de forma latente, en las cuales hay una baja tasa de replicación viral, aun luego de la triterapia [20-22], y que hay tejidos en los que esta no elimina el virus [23]. Todos los intentos por activar estos reservorios virales latentes para favorecer la actividad antiviral de las terapias, han fracasado [24, 25]. Peor aún, se ha estimado que son necesarios más de 70 años de tratamiento continuado para eliminar estos reservorios [26]. Algo poco probable, porque desde 1996 se evidenció que la triterapia también provocaba complicaciones metabólicas, a veces fatales, tales como acidosis láctica, diabetes mellitus, lipodistrofia, pancreatitis, y otras [5, 27-29].

Éxitos y fracasos luego de la triterapia

El objetivo de las terapias antivirales es prolongar la vida de los pacientes con un máximo de calidad. Su éxito o fracaso puede evaluarse mediante parámetros virológicos, inmunológicos y clínicos.

Actualmente, los métodos para medir la carga viral tienen un límite de detección de 50 copias de ARN viral/mL. Por eso, de modo arbitrario se ha establecido que una carga viral superior al límite de detección, es el criterio de fracaso virológico. No obstante, hoy nadie puede afirmar de modo concluyente que 100 o 400 copias de ARN viral/mL se traducen en un mayor riesgo que 50 copias de ARN viral/mL. Luego de iniciada la TAR, en 3 o 4 meses debería lograrse una carga viral por debajo del nivel de detección; aunque puede demorar un poco más en casos con elevadas cargas virales. Pero, si al cabo de seis meses, la carga viral no está por debajo del límite de detección, se considerará un fracaso, y probablemente los médicos valoren cambiar la terapia. La disminución de la carga viral con la triterapia sigue un patrón bifásico. Primero ocurre una disminución rápida entre las primeras 3 a 6 semanas, y luego se observa una caída más lenta [30]. Se ha reportado que una carga de 10^6 copias de ARN viral/mL demora aproximadamente cuatro meses para llegar a valores no detectables [31]. Es importante subrayar que durante el primer mes de la triterapia se generan virus mutantes que podrían limitar el efecto de algunas drogas en uso, hasta en aproximadamente el 40% de los pacientes [32]. Los factores más importantes en el fracaso virológico de una terapia son los virus resistentes, como resultado de terapias previas, y la pobre adherencia al tratamiento [33].

5. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* (London, England) 1998;12:F51-8.

6. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.

7. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987;317:1297-302.

8. Ezzell C. AIDS drug gets green light. *Nature* 1987;329:751.

9. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 1994;343:871-81.

10. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 1996; 348:283-91.

11. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335:1081-90.

12. Dorsey BD, Levin RB, McDaniel SL, Vacca JP, Guare JP, Darke PL, et al. L-735,524: the design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor. *J Med Chem* 1994;37:3443-51.

13. Vacca JP, Dorsey BD, Schleif WA, Levin RB, McDaniel SL, Darke PL, et al. L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4096-100.

14. Richman DD. HIV chemotherapy. *Nature* 2001;410:995-1001.

15. Venaut S, Yahi N, Fehrentz JL, Guetari N, Nisato D, Hirsch I, et al. Inhibition of HIV by an anti-HIV protease synthetic peptide blocks an early step of viral replication. *Res Virol* 1992;143:311-9.

16. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.

17. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, Mellors J, Scerpella E, Hirschel B, et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;180:659-65.

18. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.

Es normal que la carga viral de los pacientes que han recibido triterapia, se eleve de manera pasajera (transitoria), hasta 500 copias de ARN/mL aproximadamente, y que decaiga espontáneamente a valores no detectables. Este fenómeno puede presentarse en el 20 y hasta el 40% de los pacientes, y no se relaciona con terapia alguna [34]. Tampoco parece que aumente el riesgo de fracaso virológico [35].

Normalmente se define, de un modo bastante vago, que el éxito inmunológico es un aumento en el conteo de las células T CD4+ en sangre. Es difícil predecir el éxito inmunológico de una terapia, por las variabilidades de paciente a paciente. Se ha observado que la regeneración de células T CD4+ vírgenes del sistema inmune de pacientes mayores de 50 años, se afecta bastante [36, 37]. Curiosamente, la cinética del aumento de las células CD4+ también sigue un patrón bifásico. En los primeros 3 a 4 meses se pueden registrar incrementos de 20 células/ μ L cada mes, y luego habrá un aumento más discreto: de solo 5 células/ μ L cada mes [38].

El fracaso clínico se relaciona con la aparición del sida y la muerte. En la práctica, el éxito clínico es lo más importante; pero es difícil evaluarlo, y lleva mucho tiempo precisarlo sin que queden dudas. Sin embargo, varios estudios han evidenciado que el éxito clínico depende, a largo plazo, del virológico [39-41]. Por otro lado, se establecen relaciones interesantes entre el éxito virológico y el inmunológico. Se puede alcanzar el éxito inmunológico (aumento de las células T CD4+), aunque se mantengan valores detectables de carga viral [42-44]. Sin embargo, con el aumento de la carga viral, aumenta proporcionalmente el riesgo de disminución de células T CD4+ y de progresión a sida [45-47]. Es importante señalar que este riesgo se manifiesta a partir de determinados valores de carga viral. De hecho, las conteos de células T CD4+ no deben disminuir si la carga viral se mantiene por debajo de las 10 000 copias de ARN/mL o 1.5 log por debajo del valor de CV relativamente estable que se establece durante el período asintomático (en inglés, *viral setpoint*) [44]. Por todo ello, el éxito de las terapias se puede valorar por la respuesta virológica. En ese sentido, el médico tiene en sus manos una forma simple y rápida para arribar a conclusiones.

Vacunación terapéutica

El equilibrio entre los éxitos y fracasos de la terapéutica contra el VIH, establece el marco en el que la vacunación adquiere sentido práctico (Figura 1). Ello no sería así si se desarrollara una terapia para erradicar el virus o que, al menos, provocara una toxicidad baja, que evitara el desarrollo de virus mutantes de escape, y mantuviera una carga viral baja y controlada en la sangre. Muchas concepciones desarrolladas para las terapias antirretrovirales se han extrapolado al campo de la vacunación terapéutica contra el VIH (tales como los criterios de éxito y fracaso).

Las interrupciones programadas del tratamiento como autovacunación

La triterapia permite que el paciente recupere la inmunidad contra diversos agentes patógenos [48, 49]; pero la respuesta inmune contra el VIH-1 permanece baja [50-52]. Esto último pudiera deberse a la poca canti-

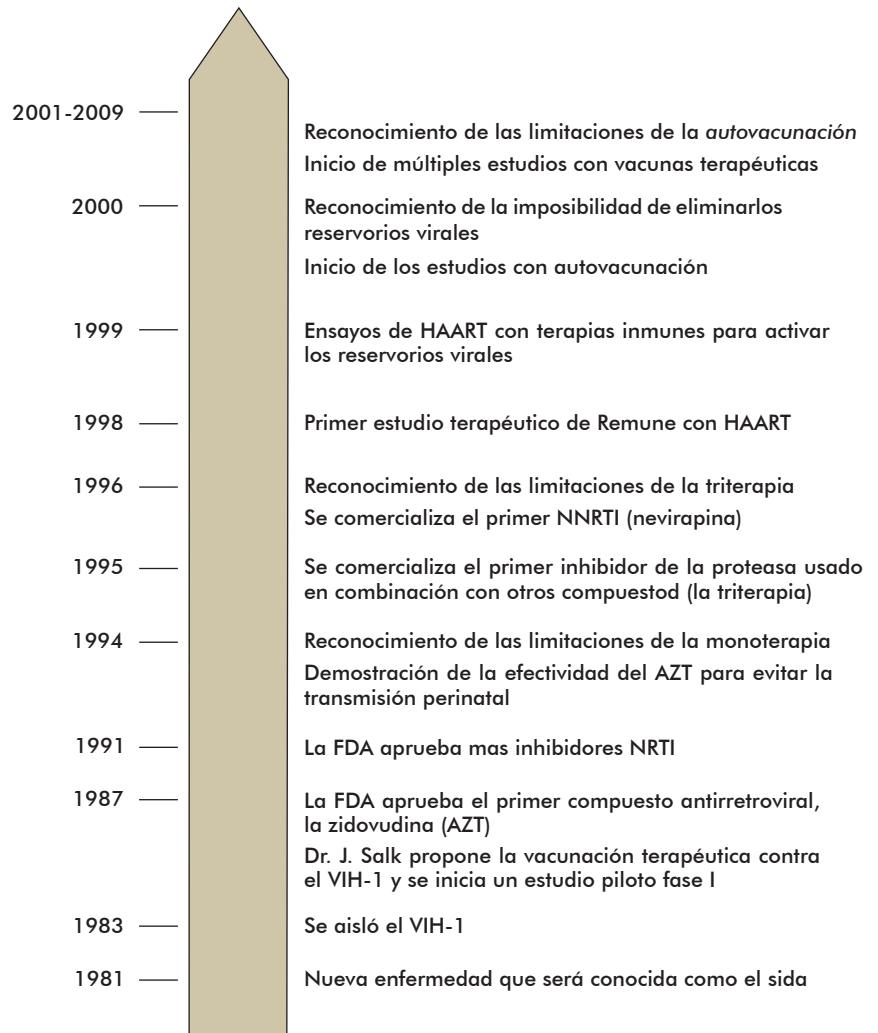


Figura 1. Hitos en el desarrollo de las terapias antirretrovirales y la vacunación terapéutica contra el VIH-1. FDA: Administración de Drogas y Alimentos (Estados Unidos); NRTI: Inhibidores nucleosídicos de la reverso transcriptasa; NNRTI: Inhibidores no nucleosídicos de la reverso transcriptasa; HAART: Terapia antiviral altamente eficiente; Remune: vacuna con el VIH-1 completo inactivado y depletado de la gp120 obtenida por la Immune Response Corporation (California, Estados Unidos).

dad de virus circulante, insuficiente para estimular al sistema inmune [53]. Por ello se ha investigado la posibilidad de la autovacunación, durante las interrupciones programadas de la TAR. Estas interrupciones ocasionan un aumento transitorio de la carga viral.

Varios estudios pilotos con muy pocos pacientes y animales reportaron resultados alentadores [54-58]; pero su principal deficiencia estuvo en que no tenían un grupo control. Además, fueron en pacientes o en modelos animales con infección aguda.

Cuando se diseñaron y ejecutaron los estudios SSITT y DART para comprobar los supuestos beneficios inmunológicos y virológicos de las interrupciones programadas del tratamiento durante períodos fijos a pacientes crónicos, no fueron reveladores [59-61]. Estas experiencias han demostrado que es posible una recuperación parcial de la respuesta inmune sin un control apreciable de la replicación viral [55, 61-64]. Esto podría deberse, entre otros factores, a que con la autovacunación solo se logra reestimar clo-

19. Hill A, Wood E. Balancing effectiveness and access to HIV treatment in the developing world. *AIDS* (London, England) 2007; 21:361-3.

20. Pomerantz RJ. Residual HIV-1 infection during antiretroviral therapy: the challenge of viral persistence. *AIDS* (London, England) 2001;15:1201-11.

21. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-300.

22. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.

23. Zhang H, Dornadula G, Beaumont M, Livornese L, Jr., Van Uiter B, Henning K, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:1803-9.

nes de células T generados en el proceso de infección [65], que no contienen el virus. El consenso es que las interrupciones programadas del tratamiento a los pacientes con VIH, durante periodos fijos, pueden ser prácticas clínicas peligrosas.

Otra práctica consiste en la interrupción de la triterapia basada en los conteos de células T CD4+ en sangre. Estos conteos, junto con la carga viral, son los marcadores indicativos más importantes de la progresión a sida [45-47, 66, 67]. En aquellos pacientes con conteos elevados de células T CD4+, se interrumpe la triterapia y se reinicia cuando estén por debajo de un valor de corte predefinido. Se han publicado los resultados de estudios que evalúan esta propuesta terapéutica. En general han sido ensayos no aleatorios, con distintos valores de corte, en poblaciones heterogéneas. Sus autores han concluido que tales interrupciones son seguras y permiten reducir la exposición a las terapias [68-71]. Sin embargo, los resultados más importantes provienen de los grandes estudios aleatorios TIBET, STACCATO, ACGT5170, LOTTI, TRIVACAN y SMART. Según los resultados del TIBET [72], STACCATO [73], ACGT5170 [74] y LOTTI [75], en 1127 pacientes, donde el criterio de reinicio de la terapia fue menor o igual que 350 células T CD4+/ μL , las interrupciones de las triterapias basadas en los conteos de células T CD4+ son seguras cuando la carga viral está controlada. Contradictoriamente, TRIVACAN [76] y SMART [77] apuntan en sentido contrario; pero en estos estudios, los criterios de reinicio de la terapia y receso fueron menores que 250 y mayores que 350 células T CD4+/ μL , respectivamente.

Los estudios aleatorios más grandes fueron el SMART y el LOTTI, por lo que precisan un análisis más detallado. Los resultados del estudio SMART, que involucró a más de 5000 pacientes de más de 50 países, han convencido a muchos médicos de que estas interrupciones no son seguras [78]. Un análisis cuidadoso de tales resultados muestra incongruencias. Por ejemplo, el aumento del riesgo de sida y muerte no se pudo relacionar con los conteos de células CD4+ de los pacientes al comenzar el estudio. Tampoco el nadir de los conteos de células CD4+, ni la incidencia de sida fueron predictivos. Por otra parte, el riesgo evaluado para devenir enfermo fue bajo; aunque muy significativo estadísticamente (debido a la elevada potencia estadística). El estudio LOTTI, que incluyó 329 pacientes, evidenció que si se reinicia la terapia cuando los conteos son menores o iguales que 350 células T CD4+/ μL , no se incrementa el riesgo de progresión, ni el desarrollo de virus mutantes resistentes a la terapia [75]. Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, las interrupciones guiadas por las células CD4+ no son perjudiciales en ciertos rangos de conteos de células T CD4+ y con la CV controlada, y podrían ser útiles para demorar la aparición o mitigar los efectos indeseables de las terapias [79, 80].

Riesgos asociados a las interrupciones del tratamiento contra el VIH-1

Los estudios de las interrupciones del tratamiento contra el VIH-1 han mostrado que tras el abandono de la terapia ocurre una rápida elevación de la carga viral. De hecho, la viremia se detecta en 2 o 3 semanas [64, 81, 82]; pero posteriormente retoma los valores

previos al tratamiento (en inglés se denomina, *viral setpoint*) [83]. De igual modo, los conteos de células CD4+ retornan a valores cercanos a los del inicio del tratamiento. En este caso, mientras más bajo sea el nadir de CD4+, más abrupta será la caída de los conteos tras el abandono de la terapia, y en pocas semanas se podrían alcanzar los niveles previos a esta [68].

Con la interrupción de las terapias, a menudo aparecen síntomas similares a los reportados en la infección aguda por el VIH-1. Pueden sobrevenir linfadenopatías, fiebre, astenia y malestar general [84-86]. También se ha reportado trombocitopenia [87], por lo que los parámetros sanguíneos se deben monitorizar.

Lo que más preocupa a los médicos tras las interrupciones de tratamientos es el desarrollo de virus resistentes a las terapias. Está ampliamente difundida la creencia de que mientras más alta sea la carga viral y menor el conteo de células CD4+, mayor es el riesgo de falla virológica (la aparición de virus mutantes resistentes a la terapia), de falla inmunológica y de aparición del sida. Esto es esencialmente cierto; pero debería acotarse para conteos por debajo de 350 células T CD4+/ μL (como se discutió en el acápite anterior). Por encima de esta cota y con una única interrupción del tratamiento, el riesgo virológico es prácticamente nulo. Uno de los primeros estudios que lo evidenció fue el Francés COMET [88]. Lamentablemente, este estudio no fue aleatorio, y ello limitó el alcance de sus resultados. Hay otros estudios con cohortes de pacientes vírgenes a las terapias que fueron tratados; el tratamiento se interrumpió, y al reiniciar la terapia, no presentaron una proporción de falla virológica más alta que la observada en pacientes tratados sin interrupciones [89-92]. Estos estudios indican que si los pacientes no han sido sometidos a tratamientos fallidos, difícilmente se pone en riesgo el éxito virológico. Además, el riesgo de que se desarrolle el sida también es bajo (para una única interrupción), como muestran los resultados de la cohorte SWISS [93, 94] y la cohorte AMELIA [71].

Las vacunas terapéuticas

La vacunación terapéutica para evitar el sida fue propuesta por el Prof. Jonas Salk en 1987 [95], y ese mismo año se inició el primer estudio piloto, fase I, con 25 pacientes inmunizados con Remune: vacuna con el VIH-1 completo inactivado y depletado de la gp120 [96]. Este estudio proporcionó resultados pobres pero alentadores en cuanto al control viral. Sin embargo, al no contar con un grupo control, la eficacia del tratamiento se ha puesto en duda. Se ejecutaron otros estudios con diferentes candidatos vacunales, pero tenían las mismas limitaciones del estudio pionero con Remune (revisado en [97]) y no ofrecieron resultados alentadores. Además, cuando no hay un control virológico, los pacientes corren un riesgo inaceptable frente a las inmunizaciones (se discute más adelante). En gran medida, esto provocó que se detuvieran los estudios con vacunas terapéuticas. Por fortuna, en un corto periodo se desarrollaron las terapias antirretrovirales, y los resultados del control viral fueron estimulantes. En la 12^{da} Conferencia mundial sobre el sida, desarrollada en Ginebra en 1998, unos investigadores demostraron que en un grupo de pacientes seropositivos sometidos a la HAART y luego inmunizados con

24. Pomerantz RJ. Reservoirs of human immunodeficiency virus type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002;34: 91-7.

25. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, Calarota S, Dornadula G, Zhang H, et al. Intensification and stimulation therapy for human immunodeficiency virus type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002;186:1403-11.

26. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003;9:727-8.

27. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS (London, England)* 2000;14:F25-32.

28. Safran S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS (London, England)* 1999;13:2493-505.

29. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.

30. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, Kessler H, Connick E, Landay A, et al. Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999;179:799-807.

31. Rizzardì GP, De Boer RJ, Hoover S, Tambussi G, Chapuis A, Halkic N, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000;105:777-82.

32. Metzner KJ, Allers K, Rauch P, Harrer T. Rapid selection of drug-resistant HIV-1 during the first months of suppressive ART in treatment-naïve patients. *AIDS (London, England)* 2007;21:703-11.

33. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S177-84.

34. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis* 2005;41: 1326-32.

35. Martínez V, Marcelin AG, Morini JP, Deleuze J, Krivine A, Gorin I, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS (London, England)* 2005;19:1065-9.

36. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS (London, England)* 2004;18: 2029-38.

Remune, se desarrolló una marcada respuesta proliferativa a la p24 [98]. Este resultado relanzó los ensayos con vacunas terapéuticas.

La vacunación terapéutica comenzó antes de que se desarrollara la triterapia y la autovacunación con interrupciones programadas del tratamiento contra el VIH-1. Las terapias antirretrovirales no erradicaron los reservorios virales: su efectividad se reduce cuando aparecen virus mutantes resistentes; y a largo plazo resultan tóxicas. Como las interrupciones del tratamiento para estimular una inmunidad protectora (autovacunación) han fracasado, en los últimos años ha habido un intenso trabajo por sustituir las terapias antirretrovirales, por la vacunación terapéutica en combinación con la triterapia. El objetivo de la vacunación terapéutica, en este nuevo escenario, sería estimular los componentes protectores de la inmunidad antiviral, mientras la triterapia mantiene muy baja la replicación viral, y así lograr el control del virus por mecanismos inmunes, una vez que se retire la terapia [99]. Al menos, dos estudios con el modelo de virus de la inmunodeficiencia de simios (SIV) sugieren que es factible [100, 101]. De hecho, muchos investigadores creen que la vacunación es la mejor opción para lograr el control virológico a largo plazo cuando se interrumpe la terapia antirretroviral [102-104].

Estudios muy recientes sugieren que la vacunación terapéutica podría contribuir a reducir la variabilidad de las cuasi-especies del VIH-1 intrapacientes [105] y expandir la respuesta funcional de las células T CD4+ y CD8+ antivirales [106, 107].

Numerosos estudios clínicos en humanos para fortalecer la inmunidad celular con regímenes terapéuticos diversos (revisado en [97]), esencialmente han evaluado cuatro tipos de candidatos vacunales: 1) desarrollados sobre la base de subunidades, que incluyen inmunógenos basados en las proteínas de la envoltura viral, Tat como toxoide, lipopéptidos, y VLP (del inglés *virus like particles*, partículas semejantes a virus) obtenidas con p24, entre otros; 2) virus inactivado como Remune; 3) vectores virales, como ALVAC, y 4) ADN desnudo. Todas estas estrategias han mostrado que es posible estimular nuevas especificidades en la respuesta anti-VIH-1 de las células T CD4+ y CD8+, sin ocasionar efectos secundarios serios [108-117]. Desafortunadamente, como se desconocen los mecanismos inmunes que median la protección anti-VIH-1, no es posible basarse en los resultados de las pruebas inmunológicas para predecir la eficacia de los candidatos vacunales.

Riesgos asociados a las vacunaciones en pacientes seropositivos

La vacunación a pacientes seropositivos al VIH-1, que no han recibido tratamiento antirretroviral, puede provocar un aumento temporal de la carga viral: de 2 a 30 veces la inicial. Este incremento alcanza su pico máximo entre 3 y 28 días (promedio 13 días), luego disminuye, y en aproximadamente seis semanas se recuperan los niveles iniciales de la carga viral. Ello se ha demostrado con vacunas contra influenza [118], neumococos [119, 120] y toxoide tetánico [121]. Se ha podido establecer que la estimulación de los linfocitos T CD4+ con vacunas provoca que los factores de transcripción celulares aumenten la tasa de replica-

ción viral [122, 123]. Llama la atención que otra serie de estudios han reportado que no ha habido aumento de la carga viral [124-126], lo cual podría explicarse, entre otros aspectos, por diferencias en los tiempos y frecuencias de las mediciones. No obstante, por tales resultados, la comunidad científica internacional ha concluido que es arriesgado vacunar pacientes seropositivos al VIH-1, que tengan una carga viral elevada (no controlada).

Posteriormente ha habido estudios similares en pacientes tratados con triterapia y con la carga viral controlada. Los resultados de Kolber y colaboradores en un número reducido de pacientes con carga viral menor que 200 copias de ARN viral/mL, vacunados contra la influenza, sugieren que la vacunación provoca un aumento de los virus en el plasma, a las 2 o 3 semanas siguientes, con una relativa alta frecuencia en pacientes vírgenes de tratamientos (5/26; 19%) y aún mayor en aquellos con tratamientos previos fallidos (3/8; 38%) [127]. En algunos pacientes se reportaron virus mutantes; pero los autores no ofrecen resultados que permitan evaluar el impacto de estos, y en la mayoría de estos casos, no pudieron discriminar si la mutación existía antes de la vacunación. Otra limitación importante del trabajo fue que no incluyó un grupo control de pacientes que recibieran la triterapia.

Otros dos estudios indicaron que la vacunación contra influenza provoca una reducción de los conteos de células T CD4+. Aunque en uno de ellos esta cifra fue significativa [128], en el otro no [125].

Un trabajo posterior sobre vacunación contra la influenza a un grupo de pacientes con una carga viral menor que 50 copias de ARN viral/mL, evidenció que la elevación de esta solo ocurrió en 3 de 11 pacientes (27%), fue transitoria (regresó a las cifras previas a la vacunación), y nunca rebasó las 100 copias de ARN/mL [129]. También se observó que los conteos absolutos de células T CD4+ y la proporción de células vírgenes en esos pacientes, eran similares a los de los grupos controles no infectados. En los otros grupos estudiados, con CV mayor que 50 copias de ARN/mL, no fue así. La respuesta inmune luego de la vacunación fue significativamente superior en el grupo donde hubo supresión total de la CV, con respecto a los otros grupos en los que solo se logró el control parcial de la CV. Otros investigadores lograron resultados similares [130]. La vacunación de seropositivos ha permitido establecer que no basta con que se alcancen conteos normales de las células T CD4+ luego de la TAR; sino que es necesario que el nadir de los conteos de células T CD4+ sea mayor que 350 a 400 células/ μ L, para que se generen nuevas especificidades y se alcance una respuesta T funcional [131].

Por otra parte, hay estudios con vacunas terapéuticas contra el VIH-1 en pacientes bajo triterapia, que reportan un incremento de la carga viral luego de la vacunación; pero son pocos. Ese incremento es infrecuente, no sobrepasa las 600 copias de ARN viral/mL y retorna a los niveles anteriores luego de pocas semanas [116, 117]. También muestran que solo se presentan eventos adversos leves y transitorios relacionados con la vacunación [109-117], incluso cuando de conjunto se administran moléculas inmunoestimulantes (Ej. citocinas y otros) [108, 132].

37. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, Cutrell A, Mellors J, Neisler M, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* (London, England) 2000;14:2635-42.

38. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, Lepout C, Cailleton V, Michelet C, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002; 185:471-80.

39. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine* (GECSA). *AIDS* (London, England) 2000;14:971-8.

40. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, Franzen C, Schwenk A, Jutte A, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy—a prospective cohort study. *Eur J Med Res* 1999;4:449-55.

41. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Jama* 1999;282:2220-6.

42. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Muratori DS, Di Sora F, Chiarotti F, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1423-30.

43. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Swiss HIV Cohort Study*. *Lancet* 1998;351:723-4.

44. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004;364:51-62.

45. Phillips A. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* (London, England) 2004;18:51-8.

46. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.

47. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *Multicenter AIDS Cohort Study*. *J Infect Dis* 2000;181: 872-80.

48. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998;178: 70-9.

Diseño de estudios clínicos

La eficacia clínica de un tratamiento contra el VIH puede evaluarse como 1) cura o eliminación del virus; 2) aumento significativo del tiempo de progresión al sida o 3) si las metas 1 y 2 no se alcanzan pues, al menos, debe evidenciarse un aumento en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, para saber la significación estadística de la eficacia clínica de ese tratamiento, entre grupos de pacientes tratados y no tratados, es preciso un estudio a muchas personas y mantener su observación un largo período. Por esto, la comunidad científica internacional y las agencias reguladoras (como la FDA) han aceptado la disminución de la carga viral en plasma como un indicador alternativo de eficacia clínica [133, 134]. Ello es válido para el estudio de candidatos vacunales que inducen inmunidad celular, porque el mecanismo de acción es análogo al de las terapias antirretrovirales. Los estudios con estas terapias ha mostrado que la carga viral predice eficientemente la velocidad de progresión al sida [45-47].

También se ha llegado a un consenso del diseño más eficiente de los estudios clínicos. Este permite valorar los indicios de eficacia clínica en un corto tiempo de observación [135, 136]. El diseño mínimo sería un grupo con terapia antirretroviral de alta eficiencia y un placebo (grupo control o GC), que se compararía con otro grupo también bajo terapia antirretroviral de alta eficiencia, al cual se le administraría inmunoterapia (grupo de estudio o GE). Terminada la inmunoterapia del GE, recesa la terapia antirretroviral en ambos grupos. Se evalúan periódicamente los parámetros de carga viral y el conteo de linfocitos T CD4+ para cuantificar los pacientes de ambos grupos que deben reiniciar la terapia. Esto último ocurriría siempre que el conteo estuviera por debajo de 350 células T CD4+/ μ L y si la CV fuera mayor que 50 000 copias de ARN viral/mL, luego de las primeras 4 semanas de la interrupción, o si la CV fuera mayor que 10 000 copias/mL pasadas las 8 semanas. Con estos criterios, la salud del paciente no corre gran riesgo durante el estudio. Si la inmunoterapia es eficaz, entonces podrá probarse estadísticamente que el tiempo de receso en los pacientes del GE fue significativamente superior con respecto al del GC. El control de la CV en plasma también es un parámetro muy útil, y la FDA otorga la aprobación acelerada de un fármaco si este efecto se mantiene durante 16 a 24 semanas [133]. Se han usado otros diseños en los que no se abandona la triterapia y no se evalúa la eficacia. Con el primer diseño referido se pueden ejecutar estudios a pequeña escala de tipo fase I, con 20 y hasta 30 pacientes (de 10 a 15 en cada grupo: el GC y el GE), que posibilitarían tomar decisiones estratégicas con un bajo costo. Los resultados podrían avalar el desarrollo de un producto o girar las investigaciones hacia nuevas direcciones.

Un estudio en el que se empleó el diseño que hemos discutido, fue el QUEST con el candidato vCP1452 (ALVAC) solo y en combinación con Remune. Este ensayo permitió establecer que la estrategia de inmunización ALVAC + Remune generó una respuesta celular anti-VIH-1; pero cuando se discontinuó la HAART, no hubo mejora en el control virológico [137]. Este resultado frenó las investigaciones en esta dirección. Otros estudios, como el STIR-2102 y el ANRS 093 lograron un mejor resultado [108, 114].

Estos trabajos demostraron que el grupo tratado se benefició, porque estuvo más tiempo sin falla virológica que el grupo que recibió el placebo.

La obtención de una vacuna terapéutica contra el sida es un objetivo prioritario. Walensky y colaboradores han predicho (con un modelo matemático) que, incluso, vacunas terapéuticas parcialmente eficaces podrían tener un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, y habría un ahorro sustancial (miles de dólares/paciente) en gastos por la triterapia [138]. Los países subdesarrollados la necesitan desesperadamente.

Perspectivas de la vacunación contra el VIH

La necesidad de obtener una vacuna contra el VIH-1 ha encontrado obstáculos infranqueables hasta hoy. Entre ellos, la carencia de un modelo animal que reproduzca de modo eficaz la enfermedad como en los humanos, y el desconocimiento de los mecanismos inmunes que median la protección. Sin embargo, no es absolutamente necesario vencer estos obstáculos para obtener la vacuna.

Es más difícil obtener una vacuna terapéutica que una profiláctica. Ello es así porque el VIH-1 ataca directamente el sistema inmune y provoca daños que muchas veces son irreparables, y se aloja en sitios inmunoprivilegiados. Es posible que un candidato vacunal que induzca una respuesta inmune capaz de controlar la CV temporalmente en el escenario terapéutico, sea efectivo como profilaxis, para evitar la infección o inducir una evolución más lenta hacia la enfermedad.

Clásicamente, cuando se habla de los estudios para obtener una vacuna profiláctica, se considera que es preciso vencer los ensayos de las fases I y II para arribar a la fase III, en la que se prueba la eficacia. Evidentemente, estos estudios requieren un financiamiento elevado y numerosos recursos humanos, lo cual demora el proceso de evaluación de los candidatos vacunales que se generan. Por consiguiente, se afectan la urgente necesidad de una vacuna contra el sida y los escasos recursos financieros de algunos países. Hay voluntad internacional para acelerar el proceso de evaluación de los candidatos vacunales anti-VIH-1, y se han elaborado diferentes propuestas [139, 140], así como regulaciones menos estrictas en muchos países (como la Regulación 27-2000 del Cemed, Cuba).

Teniendo en cuenta lo expuesto, se puede concebir un algoritmo en que todos los candidatos vacunales desarrollados (incluidos los profilácticos), los diseñados esencialmente para inducir respuesta celular anti-viral, pasen la primera prueba en humanos en el escenario terapéutico (Figura 2), luego de la fase preclínica (en animales de experimentación), donde se demuestre la seguridad y validez de la hipótesis (hasta donde sea posible). Estos estudios de vacunación terapéutica, para evaluar la seguridad y obtener indicios de eficacia, podrían ejecutarse con un diseño como el discutido en el acápite Diseño de estudios clínicos, donde debe haber un GC y un GE: se tratan los pacientes seropositivos con CV no detectable (o baja y controlada) bajo terapia, y cuando se retira la terapia, se evalúa el control de la CV.

49. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112-6.

50. Gray CM, Lawrence J, Schapiro JM, Altman JD, Winters MA, Crompton M, et al. Frequency of class I HLA-restricted anti-HIV CD8+ T cells in individuals receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Immunol* 1999; 162:1780-8.

51. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Moss P, Nowak MA, Monard S, et al. Decay kinetics of human immunodeficiency virus-specific effector cytotoxic T lymphocytes after combination antiretroviral therapy. *J Virol* 1999; 73:797-800.

52. Pitcher CJ, Quitner C, Peterson DM, Connors M, Koup RA, Maino VC, et al. HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nat Med* 1999;5:518-25.

53. Jin X, Ogg G, Bonhoeffer S, Safrin J, Vesanen M, Bauer D, et al. An antigenic threshold for maintaining human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocytes. *Mol Med* 2000;6:803-9.

54. García F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2001; 15:F29-40.

55. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, Binley J, Jin X, Bonhoeffer S, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 1999; 104:R13-8.

56. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, Larsson M, Cox WI, Manandhar R, et al. Strong human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis* 2000; 181:1264-72.

57. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martínez-Picado J, Paredes R, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003;188:977-85.

58. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE, Jr., Crabbs C, et al. Control of HIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000;290:1591-3.

59. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microL. *AIDS (London, England)* 2008; 22:237-47.

60. Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, Le Braz M, Gunthard H, Perneger T, et al. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. *AIDS (London, England)* 2005;19:439-41.

61. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, Dawson SJ, Fagard C, Perrin L, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13747-52.

Desde luego, se requeriría el compromiso de la comunidad de pacientes seropositivos de apoyar con su participación en los estudios clínicos. A su vez, representa un reto ético sin precedentes para la comunidad científica, que deberá garantizar la máxima seguridad posible a los voluntarios. Durante estos estudios deberán chequearse de manera estricta los parámetros hemoquímicos, virológicos e inmunológicos de los voluntarios.

Luego de este análisis, pensamos que los ensayos con candidatos vacunales contra el sida, en que se inmunice a los pacientes bajo TAR, y cuya CV no se detecte (o sea baja y controlada), en que luego se interrumpa la TAR, mientras los conteos no disminuyan por debajo de 350 de células T CD4+/ μ L, y si la CV es menor que 50 000 copias de ARN viral/mL (luego de las primeras cuatro semanas de la interrupción) o menor que 10 000 copias de ARN viral/mL (pasadas las 8 semanas), representan poco riesgo para la salud de los pacientes. En estas condiciones pueden obtenerse indicios de eficacia y descartar rápidamente los candidatos vacunales no promisorios.

Evidentemente, para obtener indicios confiables de la eficacia de tales candidatos vacunales, estos estudios deberían ser sin sesgos. Para ello, tendrán que implementarse estudios aleatorios y, en los primeros ensayos habrá que favorecer la inclusión de los voluntarios masculinos, porque no se conocen los efectos teratogénicos potenciales del candidato vacunal, y porque usualmente las mujeres presentan más reacciones indeseadas [141]. Además, debido a que el timo involucre con la edad [142-144] y que en pacientes seropositivos en estadios avanzados de inmunodisfunción (nadir de conteos de células T CD4+, menor que 100 por microlitros) este órgano también involucre marcadamente [145], lo cual compromete la capacidad regenerativa T del sistema inmune, también consideramos que deberían incluirse preferentemente sujetos con menos de 45 años de edad, y que sean inmunocompetentes. Esta inmunocompetencia implica un nadir de conteos de células T CD4+ mayor o igual que 350 por microlitros [146]. También habría que garantizar que no hubieran diferencias raciales ni étnicas significativas entre el grupo tratado y el grupo control, pues se han reportado diferencias en la respuesta inmune anti-VIH entre algunas razas [147]. También deberían tenerse en cuenta otros aspectos. Cuando se obtengan los primeros indicios de eficacia, sería conveniente ejecutar el estudio en pacientes de género femenino, para evaluar la respuesta inmune, así como la farmacodinámica y farmacocinética del candidato vacunal [148]. También podrían ejecutarse tales estudios con jóvenes adolescentes, niños y pacientes coinfectados con otros virus con alta incidencia en los pacientes VIH positivos, como el virus de la hepatitis C y de la hepatitis B, por ejemplo.

Si hubiera un candidato vacunal profiláctico, que indujera una respuesta inmune que controle la CV de manera temporal en el escenario terapéutico, se debería evaluar en personas seronegativas. Los primeros estudios deberán ser de tipo fase I para evaluar la seguridad. Luego, podrían optimizarse algunos parámetros de la inmunización, de ser necesario antes del ensayo en personas con alto riesgo de ser infectadas, para acelerar la obtención de resultados de eficacia (estudios fase IIb o “prueba de concepto”) [139].

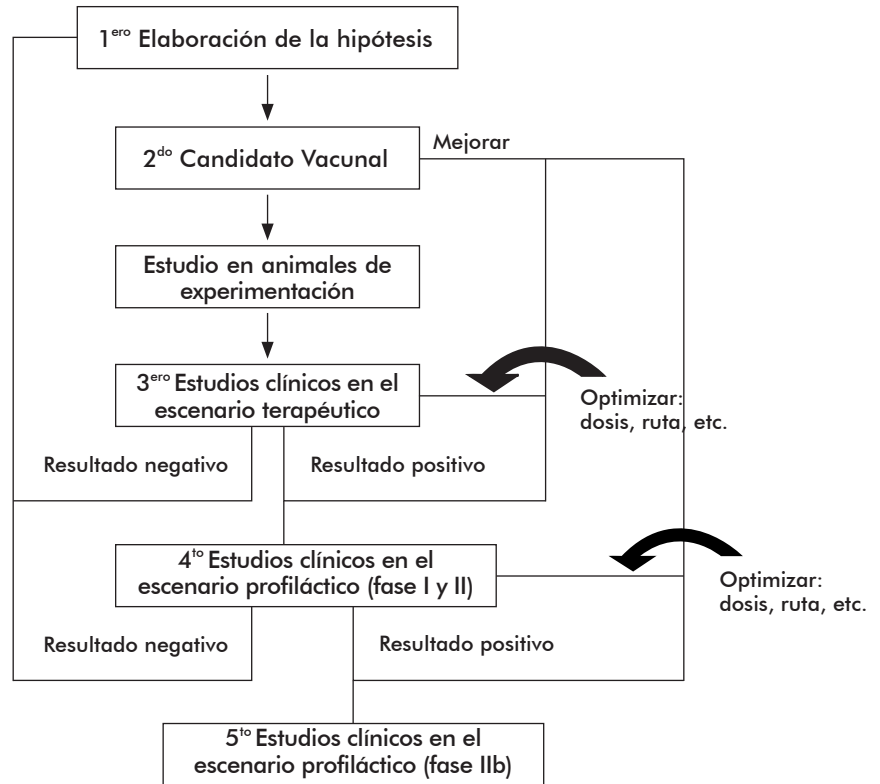


Figura 2. Algoritmo para la selección rápida de candidatos vacunales anti-VIH-1 promisorios, basado en los indicios de eficacia. Primero, se elabora una hipótesis plausible para generar un candidato vacunal. Segundo, este candidato se evalúa en animales de experimentación según los presupuestos de la hipótesis y se descartan posibles efectos tóxicos. En un tercer momento se realizaría un estudio clínico en el escenario terapéutico que evalúe la seguridad y permita obtener indicios de eficacia. Si los resultados son negativos, habrá que reconsiderar la hipótesis inicial; pero si son alentadores, se podrían organizar nuevos estudios donde se optimicen los parámetros de la administración e involucren otros grupos de pacientes, para obtener más información sobre el “efecto terapéutico”. Los candidatos que se consideren útiles para el escenario profiláctico podrían probarse en estudios de fase I y II en personas seronegativas, para evaluar seguridad y optimizar el esquema y la dosis de administración entre otros parámetros. Finalmente, se realizaría un estudio fase IIb para valorar la eficacia contra la infección y lograr un registro condicionado y acelerado, si se obtuvieran resultados positivos. Obviamente, habría que continuar los estudios de fase III y IV, aunque no aparezcan representados en el diagrama. Es importante notar que después de los indicios de eficacia en el primer estudio terapéutico, se podrían ejecutar varios estudios en paralelo o ligeramente desfasados, para acelerar los resultados parciales.

Tales personas serían los consumidores de drogas intravenosas, las trabajadoras del sexo y las parejas seronegativas de pacientes seropositivos, por ejemplo. Como son grupos con alta incidencia de infección, se requeriría la inclusión de menos personas en cada estudio.

En nuestra opinión, esta estrategia garantizaría un uso racional de los recursos humanos y financieros, y aceleraría los estudios para la obtención de una vacuna contra el VIH-1.

Conclusiones

La pandemia del sida se sigue extendiendo, y aún no se cree que aparezca una vacuna eficaz para combatir el VIH-1 en los próximos años. El fracaso del ensayo STEP, con el candidato vacunal de Merck Ad5, ha servido a algunos para justificar su pesimismo en cuanto a la posibilidad de obtener una vacuna. Sin embargo, este fracaso no descarta la racionalidad de las vacunas

62. Ruiz L, Carcelain G, Martínez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* (London, England) 2001; 15:F19-27.

63. Carcelain G, Tubiana R, Samri A, Calvez V, Delaugerre C, Agut H, et al. Transient mobilization of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4 T-helper cells fails to control virus rebounds during intermittent antiretroviral therapy in chronic HIV type 1 infection. *J Virol* 2001;75:234-41.

64. Davey RT, Jr., Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15109-14.

65. Mollet L, Li TS, Samri A, Tournay C, Tubiana R, Calvez V, et al. Dynamics of HIV-specific CD8+ T lymphocytes with changes in viral load. The RESTIM and COMET Study Groups. *J Immunol* 2000; 165:1692-704.

inductoras de respuesta de células T. Los resultados que indican que es posible una vacuna, no se han refutado. Debemos aprovechar los conocimientos en la implementación de las terapias, y extraer experiencias de los fracasos con los candidatos vacunales estudiados hasta hoy. Es necesario un mayor aporte financiero a las investigaciones en el sector público y, un uso más racional de los recursos.

Creemos que hay cuatro razones fundamentales que justifican el algoritmo que hemos discutido en este trabajo: 1) inexistencia de un modelo animal de la enfermedad; 2) desconocimiento de los correlatos inmunológicos de protección; 3) el sida es una afección humana de impacto global, y 4) el algoritmo vigente para la evaluación de la eficacia de las vacunas requiere demasiado tiempo. Por lo tanto, es necesario un algoritmo que descarte rápidamente cualquier

candidato vacunal no promisorio, y a la vez aporte los elementos necesarios para alcanzar el registro que permita extender rápidamente la vacunación a los más necesitados.

En este trabajo hemos discutido una propuesta que permitiría descartar un candidato vacunal no promisorio en un período de 4 a 5 años. Esto representa, tres veces menos tiempo de trabajo que el requerido en los procedimientos vigentes (de 11 a 14 años) [140]. Esperamos que estas ideas puedan resultar útiles no solo para el trabajo en el campo de la vacunación contra el VIH, sino contra otros agentes patógenos que cumplan las cuatro razones expuestas.

Agradecimientos

El autor agradece al Dr. Aristides Aguilar, por sus valiosas sugerencias.

66. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997;126:929-38.
67. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, Donnelly CA, Coutinho R, Miedema F, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:226-31.
68. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS (London, England)* 2004;18:439-46.
69. Mussini C, Bedini A, Borghi V, Guaraldi G, Esposito R, Barchi E, et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 10⁶ cells/l. *AIDS (London, England)* 2005;19:287-94.
70. Fernández Guerrero ML, Rivas P, Molina M, García R, De Gorgolas M. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:390-4.
71. Skiest DJ, Morrow P, Allen B, McKinsey J, Crosby C, Foster B, et al. It is safe to stop antiretroviral therapy in patients with preantiretroviral CD4 cell counts >250 cells/microL. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1351-7.
72. Ruiz L, Paredes R, Gómez G, Romeu J, Domingo P, Pérez-Alvarez N, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)* 2007;21:169-78.
73. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006;368:459-65.
74. Skiest D, Havlir D, Coombs R, Adams E, Cain P, Petersen T, et al. Predictors of HIV Disease Progression in Patients Who Stop ART with CD4 Cell Counts >350 cells/mm³ (Session 23 Oral Abstract # 101). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Colorado Convention Center, Denver, Colorado, 2006.
75. Maggiolo F, Airolidi M, Callegaro A, Martinelli C, Dalaria A, Bini T, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS (London, England)* 2009;23:799-807.
76. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:1981-9.
77. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
78. Ananworanich J, Hirschel B. Intermittent therapy for the treatment of chronic HIV infection. *AIDS (London, England)* 2007;21:123-34.
79. Camacho R. What Have we Learned from Recent CD4-Guided Treatment Interruption Studies? *AIDS Reviews* 2006;8:171-5.
80. Hirschel B, Flanigan T. Is it smart to continue to study treatment interruptions? *AIDS (London, England)* 2009;23:757-9.
81. García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13:F79-86.
82. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 1999;13:F59-62.
83. Hatano H, Vogel S, Yoder C, Metcalf JA, Dewar R, Davey RT, Jr., et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS (London, England)* 2000;14:1357-63.
84. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive antiretroviral therapy in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:430-4.
85. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, Gnann JW, Jr., Sillers M, Saag MS, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy in a patient with chronic HIV infection: A case report. *Ann Intern Med* 2000;133:435-8.
86. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, Bricaire F, Katlama C. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001;6:191-3.
87. Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, Apateerapong W, Rajnuckarin P, Ubolyam S, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:723-5.
88. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, Robert C, Li TS, Agut H, et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinstituted treatment. *Comet Study Group. AIDS (London, England)* 1999;13:677-83.
89. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS (London, England)* 2001;15:983-90.
90. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vezinet F, Piroth L, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS (London, England)* 2002;16:21-9.
91. Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ, Jr. Factors associated with maintenance of long-term plasma human immunodeficiency virus RNA suppression. *Clin Infect Dis* 2003;37:702-7.
92. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama* 2001;286:2560-7.
93. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, Opravil M, Furrer H, Janin P, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS (London, England)* 2002;16:747-55.
94. Wolf E, Hoffmann C, Procaccianti M, Mosthaf F, Gersbacher E, Ulmer A, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *Eur J Med Res* 2005;10:56-62.
95. Salk J. Prospects for the control of AIDS by immunizing seropositive individuals. *Nature* 1987;327:473-6.
96. Levine AM, Groshen S, Allen J, Munson KM, Carlo DJ, Daigle AE, et al. Initial studies on active immunization of HIV-infected subjects using a gp120-depleted HIV-1 immunogen: long-term follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1996;11:351-64.
97. Egan MA. Current prospects for the development of a therapeutic vaccine for the treatment of HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:794-806.

98. Valentine FT, DeGruttola V, M K. Effects of HAART compared to HAART plus an inactivated HIV immunogen on lymphocyte proliferative responses (LPR) to HIV antigens. Conference Supplement 12th World AIDS Conference; 1998 June 28-July 3; Geneva, Switzerland; 1998. p. abstr LB31227.
99. Autran B, Costagliola D, Murphy R, Katlama C. Evaluating therapeutic vaccines in patients infected with HIV. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:5169-77.
100. Trynieszewska E, Nacs J, Lewis MG, Silveira P, Montefiori D, Venzon D, *et al.* Vaccination of macaques with long-standing SIVmac251 infection lowers the viral set point after cessation of antiretroviral therapy. *J Immunol* 2002; 169:5347-57.
101. Hel Z, Venzon D, Poudyal M, Tsai WP, Giuliani L, Woodward R, *et al.* Viremia control following antiretroviral treatment and therapeutic immunization during primary SIV251 infection of macaques. *Nat Med* 2000; 6:1140-6.
102. Kalam SA, Goulder PJ, Shea AK, Jones NG, Trocha AK, Ogg GS, *et al.* Levels of human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T-lymphocyte effector and memory responses decline after suppression of viremia with highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 1999;73:6721-8.
103. Hoff R, McNamara J. Therapeutic vaccines for preventing AIDS: their use with HAART. *Lancet* 1999;353:1723-4.
104. Autran B, Carcelain G. AIDS. Boosting immunity to HIV—can the virus help? *Science* 2000;290:946-9.
105. Hoffmann D, Seebach J, Cosma A, Goebel FD, Strimmer K, Shtzil HM, *et al.* Therapeutic vaccination reduces HIV sequence variability. *FASEB J* 2008;22:437-44.
106. Yang H, Dong T, Turnbull E, Ranasinghe S, Ondondo B, Goonetilleke N, *et al.* Broad TCR usage in functional HIV-1-specific CD8+ T cell expansions driven by vaccination during highly active antiretroviral therapy. *J Immunol* 2007;179:597-606.
107. Valor L, Navarro J, Carbone J, Rodriguez-Sinz C, Gil J, Lopez F, *et al.* Immunization with an HIV-1 immunogen induces CD4+ and CD8+ HIV-1-specific polyfunctional responses in patients with chronic HIV-1 infection receiving antiretroviral therapy. *Vaccine* 2008; 26:2738-45.
108. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, Lascaux AS, Goujard C, Meiffredy V, *et al.* Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *AIDS (London, England)* 2005;19:279-86.
109. Robbins GK, Addo MM, Truong H, Rathod A, Habeeb K, Davis B, *et al.* Augmentation of HIV-1-specific T helper cell responses in chronic HIV-1 infection by therapeutic immunization. *AIDS (London, England)* 2003;17:1121-6.
110. Gahery H, Daniel N, Charmeteau B, Ourth L, Jackson A, Andrieu M, *et al.* New CD4+ and CD8+ T cell responses induced in chronically HIV type-1-infected patients after immunizations with an HIV type 1 lipopeptide vaccine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22:684-94.
111. Hejdeman B, Bostrom AC, Matsuda R, Calarota S, Lenkei R, Fredriksson EL, *et al.* DNA immunization with HIV early genes in HIV type 1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:860-70.
112. Sandstrom E, Wahren B. Therapeutic immunisation with recombinant gp160 in HIV-1 infection: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Nordic VAC-04 Study Group. Lancet* 1999; 353:1735-42.
113. Kundu SK, Katzenstein D, Moses LE, Merigan TC. Enhancement of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ and CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activities in HIV-infected asymptomatic patients given recombinant gp160 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:11204-8.
114. Fernández-Cruz E, Moreno S, Navarro J, Clotet B, Bouza E, Carbone J, *et al.* Therapeutic immunization with an inactivated HIV-1 Immunogen plus antiretrovirals versus antiretroviral therapy alone in asymptomatic HIV-infected subjects. *Vaccine* 2004; 22:2966-73.
115. Kran AM, Sommerfelt MA, Sorensen B, Nyhus J, Baksaas I, Bruun JN, *et al.* Reduced viral burden amongst high responder patients following HIV-1 p24 peptide-based therapeutic immunization. *Vaccine* 2005;23:4011-5.
116. MacGregor RR, Boyer JD, Ugen KE, Tebas P, Higgins TJ, Baine Y, *et al.* Plasmid vaccination of stable HIV-positive subjects on antiviral treatment results in enhanced CD8 T-cell immunity and increased control of viral "blips". *Vaccine* 2005;23:2066-73.
117. Tubiana R, Carcelain G, Vray M, Gourlain K, Dalban C, Chermak A, *et al.* Therapeutic immunization with a human immunodeficiency virus (HIV) type 1-recombinant canarypox vaccine in chronically HIV-infected patients: The Vacciter Study (ANRS 094). *Vaccine* 2005; 23:4292-301.
118. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, Ovcak-Derzic S, Wang HJ, Park J, *et al.* Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995;86:1082-9.
119. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1996;335:817; author reply 8-9.
120. Kroon FP, Van Furth R, Bruisten SM. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1996;335:817-8; author reply 8-9.
121. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, *et al.* Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-30.
122. Garcia JA, Wu FK, Mitsuyasu R, Gaynor RB. Interactions of cellular proteins involved in the transcriptional regulation of the human immunodeficiency virus. *Embo J* 1987; 6:3761-70.
123. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 1987; 326:711-3.
124. Yerly S, Wunderli W, Wyler CA, Kaiser L, Hirschel B, Suter S, *et al.* Influenza immunization of HIV-1-infected patients does not increase HIV-1 viral load. *AIDS (London, England)* 1994;8:1503-4.
125. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:1332-6.
126. Jackson CR, Vavro CL, Valentine ME, Pennington KN, Lanier ER, Katz SL, *et al.* Effect of influenza immunization on immunologic and virologic characteristics of pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:200-4.
127. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N, *et al.* Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS (London, England)* 2002; 6:537-42.
128. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, Weiss PJ, Olson PE, Kaplan AH, *et al.* Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42.
129. Gunthard HF, Wong JK, Spina CA, Ignacio C, Kwok S, Christopherson C, *et al.* Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:522-31.
130. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999;28:541-7.
131. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, *et al.* Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS (London, England)* 2003;17:2015-23.
132. Emery S, Workman C, Puls RL, Bloch M, Baker D, Bodsworth N, *et al.* Randomized, placebo-controlled, phase I/IIa evaluation of the safety and immunogenicity of fowlpox virus expressing HIV gag-pol and interferon-gamma in HIV-1 infected subjects. *Hum Vaccin* 2005;1:232-8.
133. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS (London, England)* 1999;13:797-804.
134. Follmann D, Duerr A, Tabet S, Gilbert P, Moodie Z, Fast P, *et al.* Endpoints and regulatory issues in HIV vaccine clinical trials: lessons from a workshop. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:49-60.
135. Smith KA. To cure chronic HIV infection, a new therapeutic strategy is needed. *Curr Opin Immunol* 2001;13:617-24.
136. Verrier B. Therapeutic vaccination for chronic infectious diseases: lessons from HIV-1. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1:S9-S12.
137. Kinloch-de Loes S, 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;192:607-17.
138. Walensky RP, Paltiel AD, Goldie SJ, Gandhi RT, Weinstein MC, Seage GR, 3rd, *et al.* A therapeutic HIV vaccine: how good is good enough? *Vaccine* 2004;22:4044-53.
139. Executive summary and recommendations from the WHO/UNAIDS/IAVI expert group consultation on Phase IIB-TOC trials as a novel strategy for evaluation of preventive HIV vaccines, 31 January-2 February 2006, IAVI, New York, USA. *AIDS (London, England)* 2007;21:539-46.
140. Excler JL, Rida W, Priddy F, Fast P, Koff W. A strategy for accelerating the development of preventive AIDS vaccines. *AIDS (London, England)* 2007;21:2259-63.
141. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001;2:349-51.
142. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles S. Decreased recovery of CD4

lymphocytes in older HIV-infected patients beginning highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2001;15:1576-9.

143. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, Koup RA, Badley AD, Hellerstein MK, *et al.* Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS (London, England)* 2001;15:1749-56.

144. Marimoutou C, Chne G, Merci P, Neau D, Farbos S, Morlat P, *et al.* Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy,

Aquitaine cohort, 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:161-7.

145. Fernández S, Nolan RC, Price P, Krueger R, Wood C, Cameron D, *et al.* Thymic function in severely immunodeficient HIV type 1-infected patients receiving stable and effective antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:163-70.

146. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, *et al.* Incomplete reconstitution of T cell subsets on

combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis* 2009;48:350-61.

147. Kolber MA, Saenz MO, Gmez-Marn O, Tamariz LJ. Race and ethnicity impact on the maximum proliferative response in peripheral blood lymphocytes from HIV-seropositive individuals. *HIV Med* 2007;8:401-5.

148. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:499-523.

Recibido en enero de 2009. Aprobado en septiembre de 2009.