



África, tragedia y esperanza

A la búsqueda de una vacuna contra el sida

Prostitutas africanas han permanecido inmunes al virus del sida a pesar de múltiples exposiciones a varones seropositivos. Distintos grupos de investigación están estudiando este exclusivo grupo de mujeres para comprender sus mecanismos de defensa. Este descubrimiento ha abierto nuevas líneas de investigación que aportarán valiosos hallazgos que, sin duda, serán clave para el desarrollo de una vacuna contra el sida, una de las enfermedades con más prevalencia en el mundo.



Pumwani es una de las zonas de prostitución de Nairobi, la capital de Kenia. Nadie sabe con exactitud cuándo llegó el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a Nairobi. En 1985, el investigador canadiense Frank Plumber estaba investigando los casos de gonorrea y *Chlamidia* entre 600 trabajadoras del sexo de Pumwani. Decidió someter a estas mujeres a la prueba del VIH y encontró, por sorpresa suya, que el 63% de las mujeres dieron positivo en el test, cuando se asociaba esta enfermedad sólo al colectivo de *gays* y enfermos de hemofilia.

Plumber y sus colaboradores, por un lado, se embarcaron en la investigación de los riesgos de las trabajadoras del sexo de presentar el sida y asociaron la prostitución como alto riesgo de ser infectadas por el VIH. Pero por otro lado, también hipotetizaron que algunas prostitutas eran resistentes al sida y decidieron estudiar una población mayor de 2.000 mujeres. Al cabo de 4 años encontraron que el 5% eran resistentes al VIH. Estas prostitutas presentaban otras enfermedades de transmisión sexual, prueba de que sus clientes no utilizaban preservativos, y sin duda habían estado expuestas

SANDRA TORRADES OLIVA

BIÓLOGA. MÁSTER EN COMUNICACIÓN MÉDICA.

al VIH. Pero en cambio, no habían contraído el sida. Desde entonces, Plumber y sus colaboradores están estudiando por qué estas mujeres están protegidas del VIH y cómo funciona su sistema inmunológico.

Distintos grupos de investigación han corroborado que estas prostitutas no tienen anticuerpos del VIH en la sangre (cuando estamos expuestos a un virus, nuestro cuerpo, normalmente, reacciona creando anticuerpos contra el virus extraño), pero sí que tienen una población elevada de linfocitos T (CTL: linfocitos citotóxicos que reconocen las células infectadas por el virus extraño y las destruyen) capaces de reconocer y destruir las células infectadas por el virus del sida.

Estas investigaciones también les han llevado a encontrar grupos familiares en los que las hermanas, madres e hijas, son resistentes. Esto permite hipotetizar que hay algún condicionante genético que puede inducir la resistencia al virus del sida.

Todos estos hallazgos han abierto distintas líneas de investigación, e incluso han permitido el desarrollo de algunas vacunas que —aunque aún están en fase de desarrollo, e incluso algunas no han superado las primeras fases de investigación clínica— abren nuevas perspectivas para encontrar una vacuna contra el sida que sea, al menos, efectiva ante determinados grupos de población.

Prostitutas africanas resistentes al VIH

Las investigaciones del sida ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad muy grave en la que, en la mayoría de los casos, el paciente acaba desarrollando la enfermedad con resultado de muerte. De ahí la gran importancia de las mujeres de Pumwani consideradas inmunes.

Al principio, se pusieron en duda estas investigaciones e incluso se llegó a cuestionar si realmente estas mujeres habían estado expuestas al VIH. Indudablemente, los test demostraban que no eran seropositivas, huella inequívoca de la infección. Pero en realidad, el virus deja otro tipo de huella.

El sistema inmunitario tiene 2 frentes de defensa: las células B que proporcionan un sistema de inmunidad humoral mediante los anticuerpos, y las células T que proporcionan un tipo de inmunidad celular.

Ya hemos explicado que las prostitutas no presentaban anticuerpos contra el VIH —y, por tanto, eran seronegativas—, pero sí un elevado grupo de linfocitos T, concretamente de células T *killer* o asesinas, que destruyen de forma específica las células infectadas por un virus. Las prostitutas presentaban un elevado número de estas células T, capaces de destruir las células infectadas por el virus del sida, de modo que las consideraron una huella patente de que habían estado en contacto con el VIH.

La clave de los linfocitos T

Las células de nuestro cuerpo, cuando son infectadas por un virus, presentan en la membrana exterior los determinantes antigénicos o epítomos (fragmentos del virus que la infectan). Los linfocitos T son capaces de reconocer estos epítomos y, consecuentemente, destruyen la célula infectada.

Ante una infección, el sistema inmunitario clona a millones de células T, correspondientes a estos epítomos extraños, a fin de eliminar todas las células infectadas y evitar la progresión del virus. Por tanto, un gran número de células T correspondientes al VIH delatan la presencia de este virus en el organismo.

Sarah Rowland-Jones y Andrew McMichel investigadores de la universidad de Oxford, confirmaron la hipótesis de Plumber. Han estudiado distintos casos de exposición múltiple a la infección del sida entre prostitutas de Gambia (África occidental) y muchas de ellas presentan un alto número de linfocitos T capaces de reconocer las células infectadas por el VIH. ¿Podrían ser las células T la clave del desarrollo de la inmunidad ante el VIH?

El ciclo vital del virus del sida, a modo general, es el siguiente. Durante la fase de invasión, el VIH es capaz de infectar cierto tipo de células de nuestro cuerpo que utilizará como máquina para fabricar hasta 10.000 nuevos virus. Las células infectadas del huésped se lisan y dejan en el exterior los nuevos virus que infectarán otras células. El ciclo se repite varias veces y la infección progresa de modo exponencial. Al cabo de 48 horas, los virus han avanzado hacia los ganglios linfáticos, y en sólo 3 días, consiguen infiltrarse en algunas células longevas donde pueden permanecer «escondidos» durante años, soportando el ataque de los fármacos. A la larga, el virus del sida resurge y la infección se reactiva.

Después de la fase de invasión, el sistema inmunológico se moviliza y el organismo comienza a producir millones de linfocitos T, y otros tipos celulares, que atacan las células infectadas por el VIH y pueden retener la infección. Al cabo de 2 semanas, a veces un par de meses, los linfocitos B son los encargados de la síntesis específica de los anticuerpos, aunque éstos no son capaces de frenar la infección ni de actuar ante una reinfección, en el caso del virus del sida. A la larga, el VIH supera y debilita al sistema inmunitario y el paciente queda vulnerable a las enfermedades oportunistas.

Por ahora, parece que las únicas células capaces de frenar la infección del VIH, al menos durante cierto tiempo, son los linfocitos T. Estas células pueden generar una respuesta inmunológica celular efectiva durante las primeras etapas de la invasión del VIH.



Diseño de una nueva vacuna

Las características propias del virus del sida han puesto en duda el desarrollo de una vacuna mediante las técnicas convencionales en las que el sistema inmunitario aprende (mediante los anticuerpos) a reconocer una versión modificada, y no infecciosa del virus, de forma que esté preparado para una infección real.

El Dr. McMichel y sus colaboradores centraron sus investigaciones en el desarrollo de una vacuna efectiva en los primeros días de la infección, cuando los linfocitos T son capaces de mantener una lucha contra el VIH. Para diseñar la vacuna utilizaron algunos de los epítomos que activaban la respuesta de las células T en las prostitutas de Pumwani expuestas al virus, pero no infectadas.

La estrategia de esta vacuna era estimular los linfocitos T. Cuando el organismo detecta la infección por el VIH, tarda un tiempo en reunir las células T suficientes y comenzar a atacar al virus, y en ese tiempo ya se ha extendido la infección. En otras palabras, la idea era reforzar al sistema inmunitario celular, de modo que se eliminara el virus antes de que se integrara de forma latente en el organismo. O en el peor de los casos, poder ayudar al propio sistema inmunitario a contener el virus, al evitar la transmisión horizontal y vertical, y al evitar la aparición de los síntomas clínicos.

Una de las ventajas que ofrece la vacuna basada en células T es poder hacer frente a la rápida mutación del virus —los anticuerpos resultan altamente específicos y no consiguen reconocer otros subtipos distintos—; las células T son más generalistas y pueden identificar células infectadas por distintos subtipos del VIH.

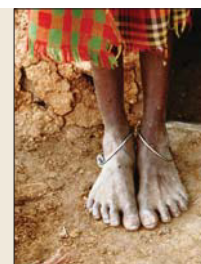
El problema surgió cuando algunas mujeres, expuestas al virus en múltiples ocasiones sin haberse contagiado, consideradas inmunes, de repente dieron positivo en la prueba del sida. Una de las causas había sido dejar, por un tiempo o definitivamente, la prostitución.

La explicación puede ser la siguiente: cuando se produce una infección, el organismo mantiene una alta concentración de células T durante un largo período. Por tanto, es posible que estas mujeres conservaran la inmunidad debido a su exposición constante, de bajo nivel, al VIH. Cuando las mujeres se tomaban un descanso de la prostitución, los linfocitos T declinaban y aumentaba la vulnerabilidad ante el virus del sida.

Este hallazgo no fue una buena noticia para los científicos que estaban investigando el desarrollo de una vacuna basada en la defensa de los linfocitos T, puesto que ello demostraba que la inmunidad contra el sida no era para toda la vida. De este modo, se necesitaría una vacuna con dosis de recuerdo.

Pero la historia no termina aquí. Plummer et al descubrieron que la resistencia al virus podía ser un rasgo hereditario, lo que sugiere que interviene algún factor genético. Algunos caucásicos también presentan este rasgo hereditario.

Algunos investigadores creen que vale la pena fomentar el desarrollo de vacunas contra el sida basadas en lograr la respuesta celular y no la humoral



Una variante genética puede «proteger» del VIH

Parece que unos cambios genéticos en los antígenos que activan la respuesta inmunitaria celular de las células T pueden ser fundamentales en la formación del escudo protector que poseen algunas prostitutas.

En estos años de investigación, los científicos han identificado algunas modificaciones genéticas en el complejo principal de histocompatibilidad de las prostitutas, la estructura que permite reconocer los agentes extraños para que sean destruidos por las defensas del cuerpo. Esto les llevó a pensar que podía haber una base genética en el diferente modo en que la enfermedad del sida progresa en distintas personas.

Por esto, los investigadores concluyen que, a pesar de la mala noticia de la infección de algunas de las prostitutas consideradas inmunes, éstas han sido clave para las investigaciones del sida.

Basándose en estas líneas de investigación, algunos investigadores creen que vale la pena fomentar el desarrollo de vacunas contra el sida basadas en lograr la respuesta celular y no la humoral, como la mayoría de las vacunas.

Bibliografía general

- Cao H, Mani I, Vincent R, Mugerwa R, Mugenyi P, Kanki P, Ellner J, et al. Cellular immunity to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clades; relevance to HIV-1 vaccine trials in Uganda. *J Infect Dis* 2000;182(5):1450-6.
- Haynes BF. HIV vaccines: where we are and where we are going. *Lancet* 1996;348(9032):933-7.
- Kaul R, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001;(1-2):3-13.
- Kelly S, McDonald, et al. Human leukocyte antigen supertypes and immune susceptibility to HIV-1, implications for vaccine design. *Immunol Lett* 2001;79(1-2):151-7.
- Plummer FA, Ball TB, Kimani J, Fowke KR. Resistance to HIV-1 infection among highly exposed sex workers in Nairobi: what mediates protection and why does it develop? *Immunol Lett* 1999;66(1-3):27-34.
- Rowland-Jones S, et al. HIV-specific T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambia women. *Nat Med* 1995;1(1):59-64.
- Rowland-Jones S, et al. The role of cytotoxic T-cells in HIV infection. *Dev Biol Stand* 1998;92:209-14.
- Schoofs M. Sida la agonía de África. Cap. 6. Poner fin a la epidemia [consultado 8/04/04]. Disponible en: <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/pulizer/capitulo6.html>
- Senior K. Basis of HIV resistance suggests new vaccine strategy. *Lancet* 2001;357(9268):1594.
- Square D. Kenyan sex workers key to AIDS vaccine? [consultado 8/04/04]. Disponible en: www.cma.ca/cgi/content/full/168/9/1168-a

Vacuna, única esperanza

Sin duda, el mayor obstáculo para el desarrollo de una vacuna contra el sida es el propio virus. Hay muchas cepas del VIH, llamadas subtipos. El principal subtipo presente en EE.UU. y Europa, el más empleado para las investigaciones sobre vacunas, es distinto de los subtipos dominantes en África.

Además, parece que los factores étnicos son clave en el modo de desarrollo de la enfermedad y, por tanto, una vacuna que sea efectiva para la raza blanca no será, posiblemente, efectiva para los asiáticos o los africanos, y al revés. Por esta razón, investigadores africanos, con la colaboración de investigadores extranjeros, han decidido no esperar a que la solución venga de fuera y han desarrollado una vacuna con 44 epítomos que incluye distintos subtipos para cubrir casi todas las cepas presentes en África oriental. Las investigaciones han demostrado que las prostitutas no contraen la enfermedad, de momento, y que tienen un anticuerpo especial en la zona donde se produce la invasión del virus, en las mucosas de la vagina. Éste es un ejemplo de que los científicos africanos participan activamente en la investigación mundial del sida: aportan ideas y realizan un importante trabajo de laboratorio y de campo, e insisten en que se realicen en sus países ensayos clínicos de las nuevas vacunas. Un ejemplo de ello es Uganda.

En definitiva, está claro que es necesaria la colaboración de todos los investigadores, sean de la raza que sean, para ayudar a esclarecer los mecanismos de acción de un virus tan cambiante. Afrontar conjuntamente el desarrollo de una, o varias vacunas, que puedan combatir una enfermedad que afecta por igual a ricos y pobres y que, en consecuencia, lleva consigo grandes problemas políticos, económicos y sociales, puede beneficiarnos a todos.

Las prostitutas han proporcionado a los investigadores valiosa información sobre el intrincado funcionamiento del sistema inmunológico humano y, en particular, han abierto una puerta para entender cómo podríamos combatir el virus del sida.

Por ahora, sólo una vacuna podría erradicar esta epidemia. Los nuevos y potentes medicamentos contra el sida, aparte de ser demasiado costosos para los países en desarrollo, no curan la enfermedad.

En teoría, un cambio de hábitos sexuales sería una buena estrategia para disminuir la incidencia de la enfermedad y, aunque algunos países africanos como Uganda emprendieron una agresiva campaña contra la epidemia en los años noventa que permitió disminuir la enfermedad de forma espectacular, lo cierto es que, hoy día, estos cambios de comportamiento no han sido capaces de poner freno a la epidemia, ni siquiera en los países ricos.

Roy Mugerwa, científico de Uganda y director del equipo de investigación que llevó a cabo uno de los primeros ensayos clínicos en África de una vacuna contra el sida, dice: «La historia nos ha enseñado que sólo las vacunas pueden detener las epidemias». ■

Enema Casen®

NOMBRE DEL PRODUCTO: Enema Casen. **FÓRMULA.** Fosfato monosódico monohidratado. %: 16.0- Frasco de 250 ml: 40.0g- Frasco de 140 ml: 22,4 g- Frasco 80 ml: 12.8 g. Fosfato bisódico dodecahidratado. %: 8.0- Frasco de 250 ml: 20.0 g- Frasco de 140 ml: 11.2 g- Frasco de 80 ml: 6.4 g. Nipagin sódico. %: 0.05- Frasco de 140 ml: 70.0 mg – Frasco de 80 ml: 40.0 mg. Agua c.s.p. %: 100.0 Frasco de 250 ml: 250.0 ml- Frasco de 140 ml- Frasco de 80 ml: 80.0 ml. **INDICACIONES:** En todos los casos en que sea necesario vaciar o limpiar el recto. Antes de radioscopia o radiografía. En pre y post cirugía. En el parto y post-parto. Y, en general, cuando con fines terapéuticos sea conveniente una completa limpieza del intestino grueso. **DOSIFICACIÓN:** Como norma orientativa: En adultos: 1-2 enemas de 140-250ml, según la naturaleza de la exploración o del cuadro clínico presente. En niños: 1 enema de 80 ml. Será el médico en cualquier caso, quien pueda modificar estas pautas. **CONTRAINDICACIONES:** No debe administrarse a paciente que tengan náuseas, vómitos, dolores abdominales y trastornos electrolíticos. En ningún caso, a enfermos con sospecha de oclusión intestinal, megacolon, estenosis anorrectal, enfermedad de Hirschprung o insuficiencia renal grave o moderada. **PRECAUCIONES:** Se administrará con precaución a pacientes efectos de insuficiencia renal leve y sólo bajo prescripción facultativa a niños menores de 2 años. **INCOMPATIBILIDADES E INTERACCIONES:** No se han descrito. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Aunque muy poco frecuentes, pueden darse casos de hipocalcemia e hiperfosforemia graves. Si se observa en el paciente irritabilidad, hipotensión, cianosis, tetania, taquicardia, convulsiones, obnubilación e, incluso, estado comatoso, debe consultarse inmediatamente al médico. **ADVERTENCIAS:** En condiciones normales, la mayor absorción de fósforo tiene lugar a nivel del intestino delgado, órgano que nunca alcanza un preparado administrado por vía rectal en forma de enema. La hiperfosforemia provocará una hipocalcemia para mantener el cociente Ca/P, pudiendo conducir a un grave estado de hipocalcemia, deshidratación hipernatrémica y compromiso hemodinámico, con la sintomatología descrita en el apartado Efectos Secundarios, que puede confundirse con un shock endotóxico. A nivel clónico, la absorción es mínima, lo que justifica la utilización de sales de fosfato para la preparación de enemas. Pero si existen alteraciones en el colon que aumenten la permeabilidad de la mucosa a la permanencia prolongada del preparado en la luz intestinal, puede provocarse una hipocalcemia e hiperfosferemia graves cuando se administra este medicamento si existe oclusión intestinal, megacolon, estenosis anorrectal, ano imperforado, colostomía de descarga, enfermedad de Hirschprung, en cuadros clínicos con trastornos hidroelectrolíticos o en pielonefritis e insuficiencia renal. **INTOXICACIONES Y SU TRATAMIENTO:** En los raros casos en que mayor absorción de fosfatos produzca un cuadro clínico dependiente de la alteración del equilibrio calcio-fósforo, secundaria a la administración de un enema de fosfatos, el tratamiento debe consistir en la corrección de las alteraciones electrolíticas por aporte de sales cálcicas y magnésicas al mismo tiempo se favorece la eliminación del fósforo exógeno mediante diálisis, si fuera necesario, todo ello bajo monitorización en una Unidad de Cuidados Intensivos. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica en el teléfono 91 562 04 20. **ADMINISTRACIÓN:** Vía rectal únicamente. **PRESENTACIONES:** Envases de 250, 140 y 80 ml de plástico flexible, herméticamente cerrados con cánula rectal prelubricada. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DEL PREPARADO:** Puede aplicarse a temperatura ambiente, sin necesidad de calentar. Quitar la funda protectora de la cánula prelubricada. El paciente debe estar reclinado sobre el lado izquierdo y con las piernas dobladas sobre el pecho. En la posición indicada, introduzcase la cánula en el recto y oprímase el envase de manera suave y continuada, hasta que penetre la cantidad de líquido requerida. Conviene que el paciente mantenga dicha posición hasta que sienta fuertes deseos de defecar. Generalmente, de 3 a 5 minutos son suficientes para obtener el efecto deseado. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN:** Sin receta médica. P.V.P Frasco de 250 ml: 2,29€ - Frasco de 140 ml: 2,03€- Frasco de 80 ml: 1,92€. P.V.P. IVA 4%. Frasco de 250 ml: 2,38€ - Frasco de 140 ml: 2,11€ Frasco de 80 ml: 1,99€ **NOMBRE O RAZON SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION:** Laboratorios Casen-Fleet, S.A. Autovía de Logroño, km. 13,300. 50180-Utebo (Zaragoza).