

26098

WHO/GPA/INF/89.8
Original: Inglés
Distr.: General

PROGRAMA
MUNDIAL SOBRE
EL **SIDA**

DECLARACION DE LA REUNION CONSULTIVA
SOBRE CRITERIOS PARA EL ENSAYO
INTERNACIONAL DE POSIBLES
VACUNAS CONTRA EL VIH

GINEBRA
27 DE FEBRERO – 2 DE MARZO DE 1989



ORGANIZACION
MUNDIAL
DE LA SALUD

Reunión consultiva sobre criterios para el ensayo internacional de posibles vacunas contra el VIH

Del 27 de febrero al 2 de marzo de 1989 se celebró en Ginebra una reunión consultiva sobre criterios para el ensayo internacional de posibles vacunas contra el VIH, convocada por el Programa Mundial sobre el SIDA (PMS) de la Organización Mundial de la Salud. Asistieron a la reunión consultiva 39 participantes de 17 países, entre los que figuraban especialistas en virología, inmunología, desarrollo de vacunas, epidemiología, bioética, y aspectos jurídicos y sociales del SIDA.

Introducción

La estrategia mundial de prevención y lucha contra el SIDA tiene tres objetivos: 1) evitar la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); 2) reducir las repercusiones personales y sociales asociadas a la infección por el VIH; y 3) unificar las actividades nacionales e internacionales dirigidas contra el SIDA. La Asamblea Mundial de la Salud y la Asamblea General de las Naciones Unidas han pedido a todo los países que establezcan programas nacionales de prevención y lucha contra el SIDA, de conformidad con la Estrategia Mundial.

La Estrategia Mundial sobre le SIDA reconoce que la inmunización representa uno de los procedimientos más eficaces para la lucha contra las enfermedades infecciosas y que una vacuna capaz de proteger contra la infección por el VIH sería la técnica ideal de prevención. Sin embargo, el desarrollo y la evaluación de posibles vacunas plantea cierto número de desafíos científicos, éticos, jurídicos y sociales, en particular en un contexto internacional. Por consiguiente, es importante establecer un consenso sobre los criterios para las pruebas internacionales de las posibles vacunas contra el VIH, basados en el análisis crítico de los conocimientos actuales sobre la biología del VIH y en la experiencia adquirida en el desarrollo anterior de vacunas.

La Reunión Consultiva tenía los siguientes objetivos:

- 1) examinar el estado actual del desarrollo de vacunas contra el VIH, incluido los aspectos básicos de laboratorio y los ensayos en curso en seres humanos;
- 2) examinar las cuestiones éticas, jurídicas y sociales que están implicadas en las pruebas prácticas internacionales de vacunas contra el VIH;
- 3) alcanzar un consenso sobre los criterios científicos y éticos generales que justifiquen someter las posibles vacunas a distintos niveles de pruebas en seres humanos, cuando esas pruebas se lleven a cabo en un contexto internacional;
- 4) formular recomendaciones dirigidas a la OMS/PMS sobre el modo de facilitar la colaboración internacional en los ensayos prácticos de posibles vacunas.

Los participantes en la Reunión Consultiva prepararon la siguiente declaración de consenso.

Se necesita con urgencia una vacuna inocua y eficaz para evitar las infecciones por el VIH y el SIDA, y su elaboración debe considerarse prioritaria. Aunque se reconoce que todavía quedan varios años para que se obtenga esa vacuna, es importante tener la seguridad de que se concede ahora suficiente apoyo a la planificación de la evaluación práctica para acelerar el desarrollo de las vacunas.

La mayoría de los trabajos actuales de desarrollo de una vacuna para el SIDA están orientados hacia la prevención de la infección por el VIH. Otra estrategia consistiría en elaborar vacunas que impidan el paso de la infección asintomática por el VIH a la enfermedad. Aunque son innegables los beneficios que podrían obtenerse con este segundo planteamiento, desde el punto de vista de la salud pública, es preferible una vacuna que evite la infección, porque tendría un efecto multiplicador al interrumpir la cadena de transmisión.

Por consiguiente, en el presente documento se utiliza el término "posible vacuna" para referirse tanto a las vacunas preparadas para impedir la infección por el VIH como a las destinadas a proteger contra las consecuencias de la infección por el VIH.

1. Investigaciones necesarias

Los conocimientos actuales sobre la inmunidad frente a las infecciones víricas indican que numerosos mecanismos efectores contribuyen a la prevención de la infección y a la recuperación ulterior. Se consideran de particular importancia los anticuerpos que tienen una alta eficacia en la neutralización de la infección y las células T citotóxicas que destruyen las células infectadas por el virus. Se sabe que las vacunas útiles contra las enfermedades víricas en el hombre estimulan uno o los dos mecanismos. Las respuestas provocadas por las vacunas atenuadas vivas o no infecciosas son policlonales y comprenden múltiples puntos antigénicos.

En el caso de la infección humana por el VIH, los conocimientos actuales muestran que la proteína de la envoltura vírica induce la formación de anticuerpos neutralizantes, inicialmente específicos de cepa, pero que con el tiempo se hacen más ampliamente reactivos. Se han señalado respuestas de las células T citotóxicas (CTL) restringidas por HLA clase I y reaccionan con las proteínas *env*, *gag* y *pol*. Están en curso de investigación otros aspectos de la inmunidad celular frente al VIH, como la proliferación linfocítica, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la función del complemento. Aunque los anticuerpos neutralizantes y las respuestas CTL se producen después de la infección por el VIH en la mayor parte de los sujetos, no se tienen actualmente datos concluyentes de que esas respuestas eviten el avance de la enfermedad.

Sobre la base de los conocimientos actuales, la mayor parte de los métodos para elaborar vacunas están basados en los antígenos que provocan esas respuestas inmunitarias. Ahora bien, la Reunión Consultiva reconoció que los conocimientos sobre la inmunidad contra el VIH son incompletos y que deben recibir alta prioridad en los programas de investigación los estudios experimentales de las respuestas antigénicas e inmunógenas con todas la proteínas del VIH.

Los obstáculos potenciales que impiden el desarrollo de una posible vacuna eficaz son el alto grado de variabilidad antigénica vírica, en particular en la proteína de la envoltura, y la ausencia de un modelo animal fácilmente disponible. Además se han señalado casos de exaltación inmunitaria de la infectividad del VIH, detectada *in vitro*, y posiblemente también de respuestas del tipo de la autoinmunidad. Sin embargo, no está clara la importancia de esas observaciones respecto a la infección, el paso a la enfermedad y el

desarrollo de la vacuna. La Reunión Consultiva recomendó que reciban atención prioritaria las investigaciones adicionales destinadas a aclarar la naturaleza y la importancia *in vivo* de esos obstáculos al desarrollo de la vacuna.

El chimpancé es un modelo animal pertinente para la infección por el VIH, pero queda por establecer su interés como modelo de la enfermedad. El suministro de esos animales es limitado y resultan costosos. Además se reconoce que son una especie en curso de desaparición en su hábitat natural. Los estudios del virus de la inmunodeficiencia simia (VIS) en monos permiten pensar que es un modelo pertinente y útil para la infección y la enfermedad; se examina a fondo en el informe de la OMS sobre modelos animales para el SIDA¹. También se ha observado que el VIH-2 infecta a ciertas especies de monos, ofreciendo otra oportunidad para las investigaciones y el desarrollo de vacunas.

La Reunión Consultiva impulsa al empleo del modelo VIS/mono y de otros modelos animales pertinentes para evaluar las estrategias aplicadas a las vacunas, como requisito previo para efectuar amplios estudios clínicos en el hombre. El modelo VIS/mono permite actuar con flexibilidad en la evaluación de estrategias imaginativas de concepción de la vacuna y de empleo de presentaciones antigénicas y adyuvantes innovadores. Además se facilitará el desarrollo de la vacuna mediante el aislamiento y la caracterización sistemáticas de los virus VIH-1 y VIH-2 procedentes de distintos emplazamientos geográficos en diferentes épocas. La Reunión Consultiva desea que se promueva la recogida de datos comparativos sobre la variabilidad del virus.

2. Cuestiones éticas, sociales y jurídicas

Los principios de orientación general que han de tomarse en cuenta en las pruebas internacionales de posibles vacunas contra el SIDA y la infección por el VIH deben ajustarse a la Declaración de Helsinki, revisada por la Asamblea de la Asociación Médica Mundial² y a las Directrices Internacionales Propuestas para las Investigaciones Biomédicas con participación de seres humanos³. Sin embargo, el desarrollo de posibles vacunas plantea consideraciones éticas, sociales y jurídicas especiales, que requieren aclaraciones y explicaciones adicionales.

Aunque algunos temas se tratan en el presente documento, se estima necesario preparar principios orientadores internacionales más detallados para los ensayos de posibles vacunas, que estarán a cargo de grupos de trabajo especialmente constituidos en los que se haga referencia especial a las necesidades y capacidades de los países desarrollados y en desarrollo. En los trabajos destinados a preparar tales directrices, la OMS seguirá desempeñando una función rectora.

2.1 Aspectos éticos

El desarrollo de vacunas se efectúa en fases que requieren la adopción de decisiones y enjuiciamientos basados en factores científicos, prácticos y políticos, así como en cuestiones éticas. Por ello no es factible establecer una sola fórmula para tales decisiones, que sólo pueden adoptarse sobre la base de las circunstancias reinantes en un determinado momento. Por ejemplo, es ahora marzo de 1989, el momento oportuno para debatir el problema del paso a los estudios clínicos preliminares de las posibles vacunas en seres humanos, en particular porque tales ensayos han empezado ya en algunos países.

1 *Animal models for HIV infection and AIDS: Memorandum from a WHO meeting*, Bulletin of the WHO - Bulletin de l'OMS, 66 (5): 561-574 (1988).

2 Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM, Helsinki, Finlandia, junio de 1964, modificada por la 29ª AMM, Tokio, Japón, octubre de 1975, y la 35ª AMM, Venecia, Italia, octubre de 1983.

3 Proyecto conjunto de la OMS y del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), Ginebra, 1982.

Existe una continuada discusión sobre cómo deben avanzar ahora los trabajos. Sin embargo, los ensayos de vacunas contra el SIDA deben ajustarse a tres principios éticos fundamentales de la investigación biomédica en seres humanos: **beneficio, justicia y autonomía**. En las citadas directrices internacionales se encuentran orientaciones autorizadas sobre la aplicación de tales principios. Se señalan a continuación algunas opiniones de la Reunión Consultiva sobre ciertas cuestiones concretas no tratadas específicamente en dichas orientaciones.

Beneficio se refiere a la obligación de no perjudicar, con un aumento al máximo de los beneficios y una reducción al mínimo de los riesgos. Así, el grado de confianza en la eficacia debe aumentar al pasar de la fase I a la fase III. Por otra parte, deben establecerse por anticipado directrices que determinen cuándo hay suficiente confianza en la eficacia para interrumpir los ensayos clínicos y recomendar el uso general de la vacuna.

La **justicia** exige la repartición equitativa, entre la población, de los riesgos implicados, y de los beneficios que se derivarán de la investigación. La población en la que se ensaya la vacuna tiene derecho a la prioridad absoluta en la aplicación de la vacuna después de establecidas su inocuidad y su eficacia.

La **autonomía** exige que los sujetos sean tratados como individuos libres e independientes y que se les conceda la oportunidad de elegir libremente si desean participar o no en la investigación. El consentimiento informado requiere como mínimo una exposición completa de las finalidades, los riesgos, las ventajas y las opciones. Debe señalarse claramente cualquier limitación en la posibilidad de proteger el carácter confidencial. Aunque los procedimientos de consentimiento deben adaptarse a las costumbres culturales, ha de existir siempre el requisito de pedir el consentimiento a cada individuo participante. En grupos tales como los militares y los presos, resulta especialmente necesario asegurar a los sujetos que tienen libertad para rechazar el consentimiento o retirarse sin perjuicio. En ciertas condiciones, el pago a un individuo por participar en un ensayo clínico es compatible con la autonomía.

2.2 Cuestiones sociales

Los ensayos de vacunas contra la infección por el VIH y el SIDA difieren notablemente de la mayoría de los restantes ensayos clínicos en el sentido de que llevan consigo un notable riesgo de discriminación o perjuicio social. Por consiguiente, los investigadores responsables de pruebas deben examinar los riesgos sociales asociados a la participación en las pruebas de vacunas antes de comenzar la planificación detallada. En todas las fases de la planificación deben prestar igual consideración a las consecuencias sociales adversas y a los posibles efectos médicos desfavorables de la vacuna en curso de examen.

La discriminación y/o el perjuicio social pueden plantearse en distintas etapas del ensayo, en particular en el momento de ofrecerse voluntariamente para participar, de recibir consejos antes de someterse a las pruebas de anticuerpos VIH, y después al adquirir la positividad a los anticuerpos VIH como resultado de la inmunización.

La discriminación puede surgir de la ignorancia o los prejuicios, por ejemplo, hostilidad de los vecinos o dificultades para mantener u obtener un empleo. En otras circunstancias, la discriminación puede proceder de organizaciones (por ejemplo, compañías de seguros que rechazan el establecimiento de un seguro de vida) o autoridades (los servicios de inmigración de algunos países rechazan la entrada).

Es necesario establecer estrategias para reducir al mínimo el daño social que pueden sufrir los participantes en los ensayos de vacunas contra el VIH y que resultará de la discriminación. Esas estrategias incluirán probablemente:

-
- a) el establecimiento como condición indispensable del ensayo que se disponga de pruebas de laboratorio fiables para distinguir entre las respuestas inmunitarias debidas sólo a la vacuna y las respuestas inmunitarias causadas por la infección natural con el VIH (o la inmunización seguida de la infección natural);
 - b) la obtención de garantías de entidades tales como las que representan a las compañías de seguros de que aceptarán datos del tipo de los mencionados en el apartado a);
 - c) la seguridad de que, estableciendo las debidas salvaguardias, los investigadores responsables de los ensayos estén dispuestos a proporcionar información confidencial acerca de cualquier participante en el ensayo a un organismo exterior, a petición del propio participante;
 - d) el mantenimiento de un registro confidencial de las personas que participan en los ensayos de vacunas contra el VIH y de documentación que explique su situación respecto al VIH. Deben ofrecerse a los participantes en el ensayo tarjetas de identidad confidenciales;
 - e) el mantenimiento de todos los registros de ensayos, mientras vivan los participantes, en condiciones de seguridad adecuada;
 - f) el examen de la posibilidad de promulgar una legislación contra la discriminación.

En todas las fases de la realización de los ensayos debe tenerse en cuenta la necesidad de dar consejos.

- a) Antes de la inscripción;
 - proporcionar información sobre el SIDA y el VIH;
 - facilitar consejos sobre el modo de evitar el compartamiento de riesgo;
 - proporcionar información respecto al ensayo, a sus finalidades y a lo que se requerirá de los participantes;
 - cuidar de que los participantes comprendan el riesgo de discriminación social;
 - evaluar la elegibilidad de los participantes frente a criterios previamente establecidos;
 - responder a preguntas que ayuden a las personas a solucionar sus preocupaciones.
- b) En el curso del ensayo:
 - estar disponible para las consultas de los participantes en el ensayo y sus familiares y asociados, a fin de examinar cualquier nueva preocupación;
 - actuar como defensor en caso de discriminación social.
- c) Después del ensayo:
 - disponibilidad continuada para las consultas.

El consejero, en asociación con el investigador principal, tendrá que determinar si un posible participante ha comprendido suficientemente todas las cuestiones planteadas y puede dar un consentimiento plenamente informado para participar en el ensayo.

Las personas VIH-positivas que no reúnan las condiciones de participación en los ensayos recibirán el mismo tipo de consejos que los individuos que resulten positivos en otras circunstancias.

En lo posible debe evaluarse la efectividad de los consejos en el curso de los ensayos. Es necesario pedir asesoramiento sobre la metodología a expertos idóneos en la etapa inicial. Los preparativos para esa evaluación pueden empezar ya.

En la fase III de los ensayos debe mantenerse el apoyo para evitar el comportamiento de riesgo. Aunque esta acción reducirá la incidencia de la infección por VIH en la población del ensayo, no sería realista esperar que sea totalmente eficaz, de modo que en la población de estudio es probable que siga existiendo cierta tasa mensurable de infecciones nuevas.

2.3 Cuestiones jurídicas

En la actualidad existen en algunos países varios organismos oficiales que rigen o efectúan las pruebas, la concesión de licencias y la reglamentación de las posibles vacunas; se ocupan también de los derechos y responsabilidades de todos los implicados en el desarrollo, la investigación y la distribución de vacunas, así como de los sujetos humanos de la investigación y de los receptores de una vacuna. En el caso de las posibles vacunas, la legislación existente tal vez proporcione a los receptores de la vacuna una protección ligeramente inferior de la que pueda considerarse conveniente conforme a los principios éticos. Será necesario como mínimo asegurar el cumplimiento de la legislación existente referente a cuestiones administrativas, reglamentarias, contractuales, constitucionales, de seguros, penales y otras. En algunas situaciones tal vez convenga dictar una legislación nueva o modificar la existente en el caso de que las leyes actuales no puedan aplicarse con facilidad para proteger a las personas vacunadas.

Entre los principios jurídicos de particular importancia para el desarrollo y la distribución de vacunas figuran los que rigen la realización de ensayos clínicos y las normas para que las vacunas reciban la licencia correspondiente. Puede ser útil examinar los deberes y funciones de los comités de revisión de las investigaciones en los países patrocinadores y en los países que pueden acoger los ensayos para tener la seguridad de que están al tanto de las consecuencias de sus decisiones.

En cualquier ensayo clínico de una posible vacuna, los fabricantes, los patrocinadores y los investigadores deben mantener la confidencialidad. Es preciso examinar la legislación y las reglamentaciones de los países participantes (tanto el país patrocinador como el país de acogida del ensayo) para tener la seguridad de que se mantendrá el carácter confidencial.

Un motivo importante de la confidencialidad consiste en asegurar la protección contra la discriminación de las personas que participan o están pensando en participar en los ensayos clínicos de la vacuna. Pueden hallarse salvaguardias adicionales en las leyes destinadas a proteger a las personas contra la discriminación en materia de vivienda, empleo, seguros y acceso a los servicios sociales. En ausencia de tal protección adecuada contra la discriminación, puede verse desalentada la participación en los ensayos de vacunas.

Un segundo factor jurídico decisivo que determina los avances en los ensayos clínicos de las vacunas consiste en establecer disposiciones para indemnizar las lesiones sufridas por los participantes en los ensayos. La Reunión Consultiva estimó que deberían aplicarse dos principios:

- a) adopción de directrices que dispongan el pago de indemnizaciones a los participantes en el ensayo clínico cuando se establezca la relación causal entre la lesión y el ensayo. La negligencia no debe considerarse un factor. Como se pide en las propuestas directrices del CIOMS, el participante debe ser plenamente indemnizado por la incapacidad temporal o permanente, incluyendo los gastos médicos y asociados y el reembolso de los sueldos perdidos en el curso de la incapacidad. En los tribunales puede pedirse el pago de una indemnización por daños y perjuicios cuando se hayan demostrado errores en la conducción del ensayo;
- b) el posible establecimiento de un fondo, de carácter nacional o internacional, que asegure que los participantes dispondrán de una indemnización en el caso de que el

sistema jurídico/administrativo no la proporcione de otro modo. Se estima que este enfoque de la indemnización disminuirá la preocupación por la responsabilidad de los fabricantes, las personas y cualesquiera organizaciones que produzcan vacunas contra el SIDA.

3. Criterios científicos para la marcha de los ensayos de posibles vacunas

La Organización Mundial de la Salud desarrolla importantes funciones de asesoramiento e información respecto a la introducción de vacunas en las distintas fases de los ensayos clínicos. Entre esas funciones figuran el examen de los protocolos para los que se pide el patrocinio de la OMS, el examen de los protocolos según petición de los Estados miembros y el desarrollo del intercambio de información a fin de ayudar a las autoridades de control locales en la adopción de decisiones. Se prevé que la OMS cumplirá una función primordial al facilitar ensayos internacionales de la eficacia de las posibles vacunas. Además se ha reafirmado el principio de que los estudios de una posible vacuna deben comenzar en general en el país de origen, antes que en otro país. No se recomienda que la OMS establezca requisitos para la introducción de las vacunas en los ensayos clínicos estos es, estudios de la Fase I, dentro de los diferentes Estados miembros. El presente informe comprende los principios recomendados que han de tener en cuenta la OMS o las autoridades nacionales al examinar los proyectos de estudios de posibles vacunas. Estas recomendaciones se formulan en ausencia de cualquier recomendación concreta relativa a los estudios de las Fases II y III, que se prepararán en el futuro a medida que se disponga de datos. La evaluación en curso de las preparaciones con vistas a la introducción en los ensayos clínicos debe considerarse un proceso científico evolutivo que responda a los resultados que vayan surgiendo.

La introducción de las posibles vacunas en las distintas fases de la evaluación clínica debe basarse en sólidos principios científicos. Igual que sucede con todas las vacunas, los estudios en modelos animales son una parte primordial de la identificación de tales preparaciones. El ideal es que puedan emplearse esos modelos animales para evaluar la inocuidad y la inmunogenicidad, incluidas la cantidad y calidad de las reacciones inmunitarias humorales y celulares, el potencial de acciones inmunopatológicas, la exaltación de la inmunidad y la protección contra la acción de virus vivos. Hasta la fecha, los modelos animales han mostrado un limitado valor para la evaluación de la inmunidad protectora contra la infección por el VIH y el SIDA. Aunque el mecanismo de la inmunidad puede ser distinto en los seres humanos, un método para evaluar el potencial de protección y la inocuidad de las posibles vacunas en el hombre consiste en los estudios de inmunización del chimpancé y de protección contra el virus. Por consiguiente, la necesidad de esas pruebas deben dejarse a la discreción de la autoridad de control nacional. También pueden ser admisibles otros métodos de evaluación del potencial protector y de la inocuidad de las posibles vacunas. Por ello deben fomentarse los estudios del VIH-2 y del VIS en otros primates no humanos, pues el empleo de tales modelos puede ser decisivo para adoptar decisiones respecto a la ampliación de los ensayos clínicos. Antes de emprender los estudios de las Fases II y III es razonable que las autoridades de control nacionales exijan indicios apreciablemente superiores de potencial de inocuidad y eficacia de las vacunas contra el VIH, en comparación con los estudios de la Fase I.

3.1 Posibles vacunas

Los estudios en distintas especies animales pueden proporcionar valiosa información respecto a las vacunas experimentales. En los estudios preliminares pueden emplearse roedores (por ejemplo, ratones y cobayos), conejos, ovejas y/o cabras. Tienen especial importancia los estudios en primates no humanos, como se ha indicado anteriormente. La

evaluación preclínica razonable de las vacunas experimentales incluirá habitualmente estudios limitados en chimpancés y una evaluación más amplia en monos, empleando el modelo de VIS.

En la actualidad es posible estudiar numerosas respuestas inmunológicas frente a las vacunas experimentales. Las pruebas que pueden ofrecer interés para la evaluación de tales vacunas en animales comprenden los siguientes elementos:

- anticuerpos fijadores;
- anticuerpos neutralizantes;
- citotoxicidad de mediación celular, dependiente de anticuerpos;
- anticuerpos de exalatación de la inmunidad;
- anticuerpos bloqueantes;
- respuestas en forma de proliferación de linfocitos; y
- respuestas en células T citotóxicas.

Convience determinar la especificidad de la respuesta inumunitaria. Además pueden examinarse los animales inmunizados para descubrir efectos adversos.

Los principios admitidos para el desarrollo, caracterización y pruebas de las vacunas son en general aplicables a las vacunas experimentales contra la infección por el VIH y el SIDA. Entre los ejemplos de esos principios se hallan los requisitos para lotes de virus de siembra y bancos celulares, así como otras recomendaciones relativas a las vacunas de virus vivos y muertos, los productos obtenidos por las técnicas de ADN recombinante y los anticuerpos monoclonales, y otros requisitos establecidos por las autoridades de control nacionales.

3.2 Ensayos clínicos

Las ventajas de los propuestos protocolos de estudio dependen en parte de su capacidad para arrojar datos que faciliten la ulterior adopción de decisiones. En ese sentido dos temas de especial importancia son la posible inocuidad para futuras poblaciones de estudio y el potencial de difusión de persona a persona de los virus recombinantes presentes en las vacunas. Los estudios de la Fase I se planearán de modo que proporcionen datos que faciliten el desarrollo del producto.

a) Fase I

Los ensayos de la Fase I se refieren a la primera introducción de la preparación de la posible vacuna en la población humana, con objeto de determinar inicialmente su inocuidad y sus efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. Esta fase puede comprender los estudios de la dosis y la vía de administración y abarca habitualmente menos de 100 voluntarios.

Las personas incluidas en este grupo deben estar sanas y ser individuos VIH-seronegativos que no han reconocido una conducta de riesgo respecto a la infección por el VIH. Se recomienda que las mujeres embarazadas queden excluidas de este grupo. Todos los participantes deben ser voluntarios plenamente informados. Por lo general, los ensayos iniciales de la Fase I deben realizarse en el país de origen de la vacuna. Deben darse a conocer públicamente los resultados de la Fase I, incluidos los que indiquen la presencia de una toxicidad que impide nuevos ensayos de la vacuna.

b) Fase II

Los ensayos de la Fase II son aquellos en los que se examina la posible eficacia en un número limitado de voluntarios habitualmente de 200 a 500. En el caso de las posibles vacunas, esta fase se halla centrada en la inmunogenicidad.

El grupo destinatario debe estar formado por voluntarios plenamente informados VIH-seronegativos. Incluirá una representación de todos los grupos de población que tal vez se incluyan en un ensayo de la Fase III. Por otra parte, dado que en los ensayos de la Fase III pueden recibir la vacuna individuos VIH-positivos, tal vez resulte conveniente incluir un pequeño grupo de tales personas en los ensayos de la Fase II. Los participantes han de estar dispuestos a evitar conductas que les expongan a la adquisición de la infección por el VIH. No deben iniciarse estudios de la Fase II en personas que no hayan alcanzado la edad de consentimiento, hasta que no se hayan evaluado los estudios efectuados en adultos.

c) Fase III

Los ensayos de la Fase III están destinados a proporcionar una evaluación más cabal de la inocuidad y la eficacia de prevención de la enfermedad, comprendiendo un mayor número de voluntarios en un estudio multicéntrico que sea objeto de un control apropiado.

Estos ensayos deben satisfacer las normas más altas de la investigación científica. El plan del estudio debe ser adecuado a la vacuna y a la población estudiada. El ideal será un ensayo controlado por el método doble ciego, totalmente aleatorizado. Se efectuará en grupos de individuos que representen todas las vías principales de infección por el VIH (sexual, parenteral y de la madre al niño). Estos ensayos deben realizarse de preferencia en forma simultánea. Las poblaciones incluidas en estos ensayos deben tener una incidencia suficiente de seroconversión para satisfacer los requisitos del tamaño de la muestra. El emplazamiento geográfico de tales ensayos dispondrá de:

- recursos apropiados para la educación respecto a la prevención de la infección por el VIH;
- personal nacional bien preparado y experimentado;
- la infraestructura necesaria en términos de laboratorios y capacidad de estudios sobre el terreno, que incluya personal epidemiológico, administrativo y clínico con experiencia en ensayos de vacunas.

4. Función de la OMS

En virtud de su carácter internacional, de su Constitución y de su prestigio en el mundo, la Organización Mundial de la Salud tiene una situación única para facilitar y coordinar el ensayo internacional de posibles vacunas contra el VIH garantizando las normas científicas y éticas más altas. En lo que respecta a los ensayos clínicos de posibles vacunas, la OMS puede desempeñar una función de extrema importancia en el intercambio de datos científicos, éticos, sociales y jurídicos, y en el asesoramiento a los Estados miembros y a otras organizaciones respecto a esas cuestiones. Ello puede exigir la creación de grupos de trabajo especializados. Asimismo, la función tradicional de la OMS de normalización de reactivos y de suministro de los mismos a los investigadores de todo el mundo será muy útil para evaluar las respuestas a las posibles vacunas y los nuevos modelos animales del SIDA, y para vigilar la variabilidad genética y antigénica del VIH.

El SIDA es uno de los desafíos más graves con los que se han enfrentado las ciencias médicas. La Reunión Consultiva estima que no hay mejor organismo que la OMS para establecer directrices generales de introducción y avance de posibles vacunas en las distintas fases de los ensayos clínicos y para actuar de foro que permita examinar los resultados de los distintos ensayos de vacunas a fin de llegar a un consenso.

En lo que respecta a los países en desarrollo, los participantes en la reunión recomiendan que cada ensayo efectuado en un país en desarrollo sea considerado como una oportunidad para fortalecer las capacidades institucionales del país y apoyar las investigaciones relacionadas con la evaluación de vacunas. A petición de los Estados Miembros, la OMS puede prestar asesoramiento sobre las medidas que han de adoptarse en previsión de los ensayos clínicos de posibles vacunas en curso de aparición, por ejemplo, ofrecer oportunidades para la formación de investigadores de países en desarrollo.

La Reunión Consultiva estima que la OMS tiene que desempeñar una función especial logrando la cooperación de la industria, no sólo para el desarrollo de vacunas inocuas y eficaces sino para conseguir que estén disponibles a precios asequibles en los países en desarrollo, y para facilitar la transferencia de tecnología sobre fabricación de vacunas a países en desarrollo seleccionados en los que es probable su utilización. En este sentido, la OMS, en colaboración con otras organizaciones de las Naciones Unidas, como el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), ha sido capaz de suministrar vacunas y de facilitar su fabricación local en los países de desarrollo.

5. Recomendaciones dirigidas a la OMS

La OMS debe desempeñar una función importante en la facilitación y coordinación de ensayos internacionales de posibles vacunas contra el VIH en los siguientes aspectos:

- a) actuar de foro para el intercambio y comprobación de información científica mediante la organización de reuniones y consultas científicas sobre diferentes facetas del desarrollo de vacunas contra el VIH;
- b) proporcionar asesoramiento a los Estados miembros sobre aspectos científicos, éticos, jurídicos y sociales relacionados con los ensayos de vacunas que se llevan a cabo en un contexto internacional;
- c) promover y apoyar las investigaciones relacionadas con los aspectos operativos de los ensayos de vacunas en los países en desarrollo, incluyendo el desarrollo y comprobación de métodos epidemiológicos, de laboratorio y de otros tipos de apoyo que sean apropiados, y la formación del personal necesario para la evaluación práctica de las vacunas;
- d) trabajar en asociación con los Estados Miembros en lo que respecta a la identificación, evaluación y preparación de ensayos sobre el terreno y de bases institucionales para los futuros ensayos, inclusive la formación de personal y el fortalecimiento de las actividades relacionadas con la prevención y lucha contra el SIDA;
- e) facilitar la colaboración internacional entre científicos en sectores relacionados con las vacunas, como la normalización de reactivos y técnicas para evaluar la respuesta inmunitaria a las posibles vacunas, la identificación y evaluación de nuevos modelos animales, y la vigilancia de la variabilidad genética de cepas de VIH procedentes de distintas zonas geográficas;
- f) promover y facilitar el consenso internacional para el análisis y la evaluación de los resultados de ensayos de vacunas en seres humanos, incluidos los futuros estudios en colaboración para evaluar las diferentes posibles vacunas. La planificación de la concepción y el emplazamiento de extensos ensayos sobre la eficacia de las vacunas será un proceso amplio y complejo que debe considerarse como un objetivo primordial.

-
- g) promoción de las estrategias que sean necesarias para garantizar la disponibilidad y suministro de las vacunas en todo el mundo, una vez desarrolladas una o más vacunas admisibles. Se considera indispensable que la vacuna o las vacunas desarrolladas o evaluadas por medio de la colaboración científica internacional estén disponibles para los países en desarrollo en las condiciones más ventajosas que sea posible; la Reunión Consultiva pide a la OMS que busque el establecimiento de mecanismos que logren esa meta mediante la colaboración con investigadores, instituciones, organizaciones no gubernamentales, Estados Miembros y otras organizaciones de las Naciones Unidas.

Lista de participantes

- Dr G.L. Ada, Departamento de Inmunología y Enfermedades Infecciosas, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Md 21205, Estados Unidos de América
- Dr Z. Bankowsky, Secretario Ejecutivo, Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Ginebra
- Sir Cecil Clothier, c/o Secretaría para el SIDA, Consejo de Investigaciones Médicas, Londres W1N 4AL, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Dr J. Cope, c/o Secretaría para el SIDA, Consejo de Investigaciones Médicas, Londres W1N 4AL, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Profesor A. Cruchaud, Director de Inmunología y Alergia, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Ginebra, 1211 Ginebra 4, Suiza
- Dr F. Deinhardt, Instituto Max von Pettenkofer, D-8000 Munich 2, República Federal de Alemania
- Dr J. Eichberg, Fundación del Sudoeste para Investigaciones Biomédicas, San Antonio, TX 78284, Estados Unidos de América
- Dr R. Fernández, Programa de Lucha contra el SIDA, Ministerio de Salud, Caracas, Venezuela
- Dr R. Gallo, Jefe del Laboratorio de Biología de Células TumORAles, Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional del Cáncer, Bethesda, MD 20892, Estados Unidos de América
- Dr A. Georges, Director, Instituto Pasteur, Bangui, República Centroafricana
- Dr M. Girard, Departamento de Vacunas del Instituto Pasteur, 92430 Marnes-La-Coquette, Francia
- Dr J. Goudsmit, Laboratorio de Retrovirus Humanos, Centro Médico Académico 1105 AZ Amsterdam, Países Bajos
- Sir James Gowans, Cell Tech Ltd. Slough SL1 4EN, Berkshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Dr A. Hall, Laboratorio del Consejo de Investigaciones Médicas, Fajara, Banjul, Gambia
- Dr M. Hilleman, Director, Instituto Merck de Investigaciones Terapéuticas, Laboratorio de Investigación Merck, Sharp and Dohme, West Point, PA 19486, Estados Unidos de América
- Dr R. Horsburge, Centros de Lucha contra las Enfermedades, Programa sobre el SIDA, Atlanta, GA 30333, Estados Unidos de América
- Profesor L. Kallings, Ministerio de Salud y Asuntos Sociales, S-103 33 Estocolmo, Suecia
- Dr W.C. Koff, Jefe de la Sección de Investigación y Desarrollo de Vacunas, Programa sobre el SIDA, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Instituto Nacional de Salud, Bethesda, MD 20892, Estados Unidos de América
- Dr R. Krause, Centro Internacional Fogarty, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD 20892, Estados Unidos de América

-
- Dr Kai Krohn, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Tampere, SF-33101 Tampere, Finlandia
- Dr R.J. Levine, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT, Estados Unidos de América
- Dr Z. Lurhuma, Universidad de Kinshasa, c/o Representante de la OMS Kinshasa, Zaire
- Dr W.K. Mariner, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston, Escuela de Medicina, Boston, MA 02118-2394, Estados Unidos de América
- Profesor S.M'Boup, Jefe del Servicio de Bacterio-Virología, Facultad de Medicina de la Universidad de Dakar, Dakar, Senegal
- Dr F. Mhalu, Departamento de Microbiología, Centro Médico de Muhimbili, Dar-es-Salaam, Tanzania
- Profesor L. Montagnier, Jefe del Servicio de Oncología Vírica, Instituto Pasteur, 75724 París Cedex 15, Francia
- Dr M. Mukunyandela, Director del Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Tropicales, Ndola, Zambia ZA 30180
- Dr B. N'Galy, Director, Comité Nacional sobre el SIDA, c/o Representante de la OMS, Kinshasa, Zaire
- Dr B.O. Osuntokun, Facultad de Medicina, Universidad de Ibadan, Ibadan, Nigeria
- Dr J. Petricciani, Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos, Washington, D.C. 20005, Estados Unidos de América
- Profesor R.V. Petrov, Vicepresidente de la Academia de Ciencias de la URSS, Moscú, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas
- Dr G. Quinnan, División de Virología, Centro Nacional de Medicamentos y Sustancias Biológicas, Bethesda, MD 20892, Estados Unidos de América
- Dr V. Ramalingaswami, UNICEF, 3 United Nations Plaza, Nueva York, N.Y. 10017, Estados Unidos de América
- Dr G. Schild, Director, Instituto Nacional de Patrones y Control Biológicos, Blance Lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire EN6 3QG, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Dr R.E. Stein, Abogado, Washington, D.C. 20006, Estados Unidos de América
- Dr J. Weber, Real Escuela de Medicina para Postgraduados, Universidad de Londres, Hospital Hammersmith, Londres W12 ONN, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Dr D. Zagury, Universidad Pierre et Marie Curie-U.E.R.61, 75005 París, Francia
- Dr V.V. Zverev, Jefe, Laboratorio de Inmunología Experimental, Moscú, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas

Secretaría de la OMS

Dr J. Mann, Director, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr P. Brès, Servicio de Investigaciones Sociales y Conductuales, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr J.F. Dunne, Jefe, Productos Farmacéuticos, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas

Dr J. Esparza, Jefe Interino, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Sr S. Fluss, Jefe, Legislación Sanitaria, Programa de Información Sanitaria y Biomédica

Dr J. Homsy, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr A. Jurado, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr D. Magrath, Jefe, Sustancias Biológicas, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas

Dr B. Nkowane, Servicio de Apoyo y Estudios Epidemiológicos, Programa Mundial sobre el SIDA

Sra C. Norton, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr S. Osmanov, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr H. Osore, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Dr H. Tamashiro, Servicio de Investigaciones Biomédicas, Programa Mundial sobre el SIDA

Sr T. Topping, Funcionario Jurídico Superior, Oficina del asesor Jurídico

Dr G. Torrigiani, Director, División de Enfermedades Transmisibles

Dr C.H. Vignes, Asesor Jurídico

Sra D. Zeegers, Funcionaria Técnica, Legislación Sanitaria