

# vax

## en español

BOLETÍN DEL IAVI REPORT

[www.iavi.org](http://www.iavi.org)

*HIV/AIDS VAX* es un boletín mensual que ofrece una versión condensada y accesible de los artículos del *IAVI Report*, un boletín sobre la investigación en vacunas de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA. *HIV/AIDS VAX* está disponible en versión electrónica y en documento pdf. Los grupos que deseen publicar sus propias ediciones combinando los artículos de VAX con noticias locales pueden también pedir una plantilla del *HIV/AIDS VAX*. Para más información, se puede enviar un mensaje a [vax@iavi.org](mailto:vax@iavi.org).

Invitamos a reproducir y distribuir los artículos de *HIV/AIDS VAX* por entero, con el mensaje de crédito siguiente: *Este artículo ha sido reproducido a partir del número mes/año de HIV/AIDS VAX, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (www.iavi.org/iavireport).*

OCTUBRE 2004

Vol.2 ■ Núm.9

## En este número

### INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

- ◆ Kenia prueba un nuevo test de carga viral
- ◆ Las vacunas contra el cáncer cervical muestran protección

### NOTICIAS INTERNACIONALES

- ◆ El Fondo Global anda escaso de fondos
- ◆ Europa insta a la cooperación internacional en investigación de la vacuna del SIDA

### LO MÁS DESTACADO

- ◆ Las mujeres en los ensayos clínicos de vacunas del SIDA: asegurarse de que se sienten a gusto

### CUESTIONES BÁSICAS

- ◆ Entender los adyuvantes en vacunas

## INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

### ◆ Kenia prueba un nuevo test de carga viral

Trece organizaciones de asistencia sanitaria en Kenia van a utilizar un nuevo método para medir la carga viral en personas infectadas por VIH. La compañía que fabrica la prueba, Cavid Tech AB con sede en Suecia, afirma que se trata de un test "asequible". Las pruebas de carga viral miden la cantidad de VIH que está presente en una persona infectada. El nuevo test se llama ExaVir Load y mide la cantidad que hay en una muestra de sangre de una proteína del VIH, la transcriptasa inversa, la cual está relacionada con el número de partículas de virus.

Los recuentos de carga viral son importantes a la hora de definir el estadio de infección por VIH, y determinar si una infección se está tratando con éxito con los fármacos antirretrovirales o si el virus se ha hecho resistente al tratamiento. Por desgracia, en muchos lugares estos tests son prohibitivamente caros. El equipo para el test ExaVir Load está siendo proporcionado a los centros sanitarios de forma gratuita durante un año a través de una colaboración con la Agencia Sueca de Cooperación Internacional para el Desarrollo.

### ◆ Las vacunas contra el cáncer cervical muestran protección

Dos compañías que trabajan en vacunas, Merck & Co. y GlaxoSmithKline (GSK), se han lanzado a la carrera por conseguir la aprobación de sus vacunas contra el virus de papiloma humano (VPH). El VPH se transmite por vía sexual y provoca verrugas genitales en hombres y mujeres, y puede provocar cáncer cervical en mujeres. Alrededor del 99% de todos los casos de cáncer cervical tienen su origen en el VPH. El 50% de los cánceres cervicales procede de una cepa viral llamada VPH 16, mientras que otro 25% procede del VPH 18. Una vacuna que proteja contra el VPH 16, 18 y otras cepas tiene

probabilidades de casi erradicar el cáncer cervical si se distribuye de forma generalizada a las mujeres que no están infectadas.

En octubre los investigadores de Merck informaron de que su vacuna contra el VPH 16 protegió al 95% de las mujeres vacunadas contra la infección. Merck está desarrollando otra versión de la vacuna que protegerá contra el VPH 18 y otras cepas.

La vacuna del VPH de GSK abarca las dos cepas principales del VPH, la 16 y la 18. En los ensayos clínicos la vacuna proporcionó a las mujeres una protección del 100% contra la infección con estas dos cepas.

A más de medio millón de mujeres en todo el mundo se les diagnostica cada año cáncer cervical, y cada año casi 300.000 mujeres mueren por causa de este cáncer. En la mayor parte del mundo no se lleva a cabo regularmente la exploración del cáncer cervical. Una vacuna contra múltiples cepas del VPH que se suministrara a una joven antes de llegar a ser sexualmente activa podría impedir que se infectase con el VPH. Es probable que todavía transcurran unos cuantos años antes de que esté a la venta una vacuna contra el VPH.

## NOTICIAS INTERNACIONALES

### ◆ El Fondo Global anda escaso de fondos

Se teme que el Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria no alcance los casi 2.000 millones de dólares estadounidenses en su objetivo de financiación de proyectos nuevos en 2005. Richard Feachem, director ejecutivo del Fondo Global ha señalado que tal déficit sería catastrófico. Hasta la fecha, el Fondo apunta que "se ha comprometido con 3.000 millones para más de 300 programas en 28 países". Más del 50% de este dinero está destinado a programas de VIH/SIDA.

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[ El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA ]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

La financiación no ha alcanzado en parte su objetivo este año dado que el gobierno estadounidense no concedió 120 millones de dólares destinados a su contribución al Fondo y redujo también su promesa de donación para 2005 en 200 millones de dólares respecto a su donación de 2004. Su contribución total para 2005 será ahora de 350 millones de dólares. Alemania ha doblado su promesa de donación al Fondo hasta 108,5 millones de dólares para 2005.

#### ◆ **Europa insta a la cooperación internacional en investigación de la vacuna del SIDA**

A mediados de octubre, representantes de siete países europeos y la propia Unión hicieron un llamamiento a la coordinación internacional y la colaboración para el desarrollo de una vacuna contra el VIH. Preocupados por la escalada de la epidemia y la "necesidad" de una vacuna, los ministros de sanidad (o sus representantes) del Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, Holanda, España, Suecia y Estados Unidos animaron a los investigadores a trabajar en cooperación para acelerar la aparición de posibles vacunas contra el SIDA mediante la investigación y los ensayos clínicos. Aunque no prometieron dedicar financiación adicional a la empresa, el grupo se mostró dispuesto a adoptar una postura unánime antes de asistir a la reunión de G8 de Washington, DC, a finales de esa semana. Francia abogó por que Europa asumiera una posición de liderazgo en el desarrollo de una vacuna contra el SIDA.

### **LO MÁS DESTACADO**

#### ◆ **Las mujeres en los ensayos clínicos de vacunas del SIDA: asegurarse de que se sienten a gusto**

En los más de 20 años transcurridos desde que se identificó por primera vez, la epidemia del VIH/SIDA ha cambiado. La que fue primero descrita como una infección de homosexuales en naciones desarrolladas se ha convertido en una enfermedad que afecta cada vez más a las mujeres de todo el mundo. Hoy en día, las

mujeres jóvenes tienen más probabilidades de infectarse que los hombres jóvenes. En África Subsahariana, las mujeres constituyen en la actualidad más de un 57% de las personas infectadas por VIH, y un 76% de las comprendidas entre los 15 y los 24 años.

Hay factores biológicos y sociales que pueden aumentar la vulnerabilidad de las mujeres frente a la infección por VIH/SIDA. Algunos estudios han indicado que debido a las diferencias biológicas en el tracto genital de mujeres y hombres, ellas pueden infectarse con más facilidad que los hombres. Pero las cuestiones sociales pueden ser incluso más importantes a la hora de aumentar la vulnerabilidad de las mujeres ante la infección por VIH, en especial la de las mujeres jóvenes. En muchas sociedades, las mujeres tienen desigualdad de poder en las relaciones sexuales por lo que no suelen poder negociar el uso del condón, pueden ser obligadas a mantener relaciones con hombres mayores y pueden ser víctimas de violencia doméstica y violación. Por tanto, es esencial que cualquier vacuna eficaz contra el SIDA sirva para proteger a mujeres y niñas de la infección, al igual que a los hombres.

#### **Probar para saber**

La única manera de saber si una vacuna funcionará de igual forma en mujeres y hombres consiste en probar la vacuna en ambos. Hay que incluir un número de mujeres suficiente en los ensayos clínicos de las vacunas contra el SIDA para que, en caso de que existan diferencias de protección entre hombres y mujeres, resulte evidente a partir de los resultados del ensayo. Existen indicios que señalan que algunas vacunas contra otras enfermedades pueden tener un funcionamiento diferente en hombres y mujeres. Una vacuna contra el herpes simple 2 (causante de lesiones genitales) manifestó una eficacia del 75% en la prevención de los síntomas del herpes genital en mujeres en un ensayo clínico de Fase III, pero no tuvo ningún efecto protector en hombres. Se están llevando a cabo estudios adicionales para ver si estamos ante un efecto real o se trata de un sesgo debido a que había un número de mujeres demasiado bajo.

Una vacuna contra el virus del papiloma humano (posible causante del cáncer cervical) sólo se está probando en mujeres en este momento (véase *Lo más destacado, agosto 2003*).

Es importante saber que para que una vacuna contra el SIDA sea aprobada por las autoridades gubernamentales debe existir suficiente información sobre la respuesta inmunitaria en ambos sexos. Probar las posibles vacunas en mujeres y en hombres también ayudará a mejorar la aceptabilidad y la accesibilidad de estos productos.

#### **Problemas para el reclutamiento**

Algunos estudios realizados en África sobre la **prevalencia** del VIH en la población tienen más participación de mujeres que de varones. Pero los ensayos clínicos sobre una vacuna contra el SIDA no se tratan de lo mismo. En un estudio de prevalencia, un profesional sanitario sólo tiene que tomar una muestra de sangre y luego se analizan los anticuerpos frente al VIH. En los ensayos sobre las vacunas contra el SIDA, se administra el producto candidato y luego se estudian las respuestas inmunitarias de la persona voluntaria a lo largo del tiempo. Por motivos de seguridad, se pide a las voluntarias que no se queden embarazadas o amamanten durante el ensayo. Ésta es una práctica estándar para la mayoría de ensayos tanto en fármacos como en vacunas. También se asesora a los/as participantes para que utilicen métodos barrera, como condones, para protegerse del VIH u otras infecciones sexualmente transmisibles.

Pedir a las mujeres que no se queden embarazadas durante un ensayo es una petición enorme para muchas de ellas. Evitar el embarazo no es una

**Prevalencia:** *El número de casos de infección en una población en un momento determinado. La cantidad se suele dar como porcentaje o como el número de casos por 100.000 personas.*

decisión que las mujeres en muchas culturas puedan tomar por sí mismas. La capacidad de una mujer para concebir un bebé y su rol como madre pueden ser primordiales y pueden estar relacionadas con su valor dentro de la sociedad o la familia: la decisión puede residir en su marido, otros miembros varones de la familia o la familia en su conjunto. Ésta es probablemente una de las principales barreras a la hora de reclutar más mujeres para los ensayos de las vacunas contra el SIDA.

En algunos casos, las mujeres expresan su preocupación sobre la propia vacuna: si es segura para ellas y si afectará a futuros embarazos. También es posible que les preocupe que la participación en un ensayo sobre vacunas contra el SIDA pueda estigmatizarlas en su comunidad. Puede que sea imposible mantener la confidencialidad de su participación, especialmente en aldeas rurales y pequeñas comunidades donde todo el mundo se conoce.

Otro tema importante en muchas sociedades para convencer a las mujeres de que participen en un ensayo sobre vacunas contra el SIDA es su falta de empoderamiento, lo que puede implicar que no pueden tomar tales decisiones por sí mismas. Sus relaciones desiguales con los hombres pueden extenderse fuera de la familia a toda la sociedad, por lo que un miembro adulto de la comunidad puede influir en su decisión de participar en un ensayo. Y debido a que las mujeres pueden no ser consideradas como iguales a un hombre en su sociedad, es posible que les resulte difícil cuestionar o mostrar desacuerdo con el equipo médico que dirige el ensayo, sobre todo si está compuesto predominantemente por varones, en cuyo caso es posible que no pueda dar un verdadero consentimiento informado.

La pobreza puede ser un problema añadido. En algunos casos, como ocurre en países desarrollados como Estados Unidos, la pobreza puede hacer que una mujer se vea trasladada a una área alejada del centro donde se lleva a cabo el estudio, en cuyo caso puede estar demasiado lejos para mantener el

contacto con quienes llevan a cabo el ensayo o puede que no haya dejado su nueva dirección, por lo que no se puede contactar con ella. En un país en desarrollo, su estatus socioeconómico más bajo podría significar que está realizando un trabajo migratorio o que no puede permitirse perder su sueldo diario para acudir a la clínica. Puede que tenga responsabilidades añadidas de atención a los hijos, miembros ancianos de la familia o de cuidado del hogar que podrían dificultar sus visitas a la clínica. Puede que no tenga la posibilidad de visitar el centro del ensayo a menos que exista un servicio de guardería en el centro.

La información recogida durante los ensayos clínicos siempre es confidencial, pero puede que la mujer siga teniendo miedo a que alguien descubra su estado serológico al VIH (que será analizado varias veces a lo largo del ensayo), su infección con otras ITS o información sobre sus parejas sexuales.

### Creación de un área comfortable

Las mujeres han mostrado su interés en participar en ensayos sobre vacunas contra el SIDA en Estados Unidos. Mujeres que tienen bajo riesgo de infectarse con el VIH, que pueden estar en relaciones estables de larga duración y no son usuarias de drogas inyectables, entran en los ensayos porque desean ayudar a otras personas. Tanto en países en desarrollo como en países desarrollados, las mujeres que están en un mayor riesgo de contraer el VIH lo hacen por razones similares, pero también porque aprecian la ayuda que obtienen para sus problemas de salud y la información y el consejo sobre cómo protegerse del VIH y otras infecciones sexualmente transmisibles.

Para las mujeres de países en desarrollo o en entornos en los que la atención sanitaria no es óptima, la participación en ensayos clínicos tiene ciertas ventajas. Las participantes tienen acceso a médicos con más formación y a información de mejor calidad.

Una estrategia única que al tiempo que consigue atraer con éxito a

mujeres hacia los ensayos clínicos sobre vacunas contra el SIDA ofrece participación en el ensayo a mujeres que no están infectadas con el VIH cuyos compañeros sí lo están. Estas parejas se conocen como serodiscordantes y suelen tener relaciones muy estrechas y de apoyo, y están dispuestas a asistir a realizarse la prueba del VIH y recibir información juntos.



**EDITOR** Dr. Simon Noble

**PRODUCCIÓN** Michael Hariton

**EDITOR DE LA PÁGINA WEB**

Dr. Roberto Fernández-Larsson

Todos los artículos han sido escritos por la Dra. Myrna Watanabe

**TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN**

**EN ESPAÑOL** Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt). Barcelona, España. [www.gtt-vih.org](http://www.gtt-vih.org)

*HIV/AIDS VAX* es un boletín mensual del *IAVI Report*, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. La versión española de *HIV/AIDS VAX* se puede recibir suscribiéndose por correo electrónico en [www.gtt-vih.org/BOLETIN](http://www.gtt-vih.org/BOLETIN).



La Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA es una organización mundial que trabaja para acelerar el desarrollo y distribución de vacunas preventivas contra el SIDA –la mayor esperanza para poner fin a la epidemia del SIDA en el mundo–. La labor de IAVI se concentra en cuatro aspectos: movilizar apoyos a través de educación y promoción, acelerar los avances científicos, favorecer la participación de la industria en el desarrollo de vacunas contra el VIH y asegurar el acceso global a las vacunas.

Copyright © 2004

## Buen trato hacia las participantes

En lugares donde las mujeres no son tratadas como iguales o donde la infección por VIH conlleva estigma es especialmente importante que las mujeres sean tratadas como iguales por el personal de la clínica. La formación en sensibilización de género para los miembros del personal puede ayudarles a entender las realidades de las vidas de las mujeres y a crear un entorno confortable para ellas. También puede ser útil para facilitarles las cosas tener mujeres como miembros del personal.

La localización y la infraestructura de la clínica también debe tenerse en consideración. Debe estar en un lugar de fácil acceso para las participantes y que las ayude a sentirse cómodas. Debería tener áreas para mujeres y niños, así como guardería. Las citas deben ofrecerse a horas convenientes

para las participantes.

Los miembros del personal deben estar atentos a otros problemas aparte de la infección por VIH, como si la mujer ha sido víctima de violencia doméstica o tiene otros problemas en casa.

En algunos casos, hacer que una mujer se sienta importante y cuidada puede requerir que se le dé una pequeña aportación para cubrir los gastos de transporte, o disponer de comida o bebida en la clínica.

El trabajo con la comunidad es muy importante para asegurar la cooperación. Los líderes comunitarios deberían ser informados desde el principio para que exista una buena cooperación. El trabajo con grupos comunitarios (equipos deportivos, clubes, agrupaciones sociales) puede aumentar la participación comunitaria.

Aunque unas 5-10.000 mujeres han participado en ensayos sobre vacunas contra el SIDA en todo el mundo, en algunos lugares estos ensayos son relativamente nuevos. Con la realización de más investigación social sobre los factores que animan a las mujeres a participar en estos ensayos y a medida que se lleven a cabo más ensayos, los científicos tendrán una mejor idea de lo que hacer para asegurar que las mujeres estén bien representadas en los ensayos de las vacunas contra el SIDA. Animar a las mujeres a participar asegurará el desarrollo y la aceptabilidad de una vacuna que ayudará a proteger tanto a mujeres como a hombres y facilitar su acceso a ambos.

## ¿CÓMO SE REFUERZAN LAS RESPUESTAS INMUNES DE UNA VACUNA?

Las vacunas funcionan estimulando el sistema inmunitario para que produzca anticuerpos y células inmunitarias que reconozcan los antígenos –proteínas ajenas– presentes en la vacuna. Estos antígenos se encuentran normalmente en patógenos dañinos (virus y bacterias) que causan enfermedad. El propósito es preparar el sistema inmunitario para que si una persona se expone con posterioridad al patógeno, el sistema inmunitario pueda responder y prevenir que se desarrolle una enfermedad.

El sistema inmunitario tiene dos brazos distintos (véase *Cuestiones Básicas, marzo 2004*). Uno es el responsable de la respuesta celular. En este brazo, se producen ciertos tipos de células inmunitarias, llamadas células T asesinas, que pueden destruir las células infectadas. Estas células T asesinas son llamadas a veces células T CD8+. Otro tipo de célula inmunitaria es la célula T cooperante, las cuales ayudan a coordinar los otros elementos que intervienen en la respuesta inmunitaria. A las células T cooperantes a veces

se les llama células T CD4+ y sirven de medición cuando en la infección por VIH se habla de "recuentos de células CD4".

El segundo brazo de la respuesta inmunitaria se conoce con el nom-

### CUESTIONES BÁSICAS ENTENDER los adyuvantes EN VACUNAS

bre de respuesta humoral o de anticuerpos. Aquí, las células B reconocen el antígeno y producen anticuerpos que pueden atacarlo. Cuando estos anticuerpos se unen al antígeno sobre el patógeno, lo "neutralizan", lo que significa que el patógeno ya no puede infectar las células y causar infección.

Una vez que las células T o B se han expuesto a un antígeno extraño, producen células de memoria

que recuerdan el antígeno (véase *Cuestiones Básicas, febrero 2004*). Si el patógeno con ese antígeno entra en el cuerpo más tarde, las células de memoria pueden responder de forma rápida y firme con el fin de interrumpir cualquier infección y enfermedad. De manera que si, por ejemplo, alguien que se ha vacunado contra el sarampión se expone al virus del sarampión, su cuerpo reconocerá inmediatamente el virus y lo destruirá.

### Echar una mano

No obstante, la mayoría de anticuerpos presentes en vacunas no estimulan suficientemente el sistema inmunitario por sí solos y necesitan una mano que les ayude. Esta ayuda extra la pueden recibir de unos componentes llamados adyuvantes. Diversos adyuvantes pueden aumentar la fuerza de la respuesta inmunitaria de diferentes maneras. Tras inyectar una vacuna, ésta se elimina del cuerpo a lo largo del tiempo. Algunos adyuvantes pueden incrementar la cantidad de tiempo que el antígeno de la



vacuna permanece en el lugar de la inyección, lo que permite al sistema inmunitario responder durante más tiempo y de forma más firme. Se trata de un mecanismo de liberación sostenida, por lo que se ha llamado 'efecto prolongado'.

Otros adyuvantes pueden causar que las células T cooperantes y otras células inmunitarias se activen al "mostrar" o "presentar" el antígeno de la vacuna de un modo mejor. Dado que las células T cooperantes ayudan a coordinar muchas otras partes de la respuesta inmunitaria, los adyuvantes que actúan de este modo pueden fortalecer las células T asesinas y las respuestas de los anticuerpos ante el antígeno de la vacuna. Otros adyuvantes funcionan causando la formación de un granuloma. Se trata de una masa de células cargada con otras células del sistema inmunitario llamadas macrófagos. Los macrófagos actúan presentando antígenos extraños a otras células inmunitarias para que puedan reconocerlos y provocar una respuesta inmunitaria. Además, algunos adyuvantes pueden estimular las células inmunitarias para que produzcan factores llamados citoquinas. Estas citoquinas pueden a continuación actuar sobre una variedad de células inmunitarias con el fin de que produzcan más anticuerpos o respuestas más fuertes de las células inmunitarias.

### Los adyuvantes y las vacunas del SIDA

Aunque los científicos desconocen si una vacuna del SIDA necesitará un adyuvante, es probable que así sea. Algunas vacunas comercializadas contra otras enfermedades contienen

virus enteros o bacterias enteras. No obstante, el tipo de vacunas que se utilizará contra el VIH contendrá sólo porciones del material genético del VIH, para asegurar su seguridad (véase *Cuestiones Básicas, septiembre 2004*). Estas porciones probablemente no serán tan buenas para provocar una respuesta inmunitaria como lo sería el virus entero intacto. A causa de ello, las vacunas del SIDA necesitarán probablemente adyuvantes que hagan más fuerte la respuesta inmunitaria.

## CUESTIONES BÁSICAS ENTENDER los adyuvantes EN VACUNAS

La mayoría de adyuvantes que se utilizan frecuentemente son componentes basados en el aluminio (alum), por ejemplo el hidróxido de aluminio. Éste se ha utilizado en miles de millones de dosis de vacunas para otras enfermedades y se ha mostrado eficaz a la hora de aumentar el tiempo que un antígeno está presente, de días hasta incluso semanas. Estudios recientes sobre el hidróxido de aluminio como adyuvante muestran que éste estimula la producción de tipos específicos de células inmunitarias llamadas células presentadoras de antígeno (CPA). Estas CPA recogen el antígeno y lo presentan a las células T.

En la actualidad, diversos adyuvantes están siendo probados y considerados para su uso con las candidatas a vacunas del SIDA. Éstos com-

prenden desde adyuvantes diseñados para actuar sobre partes específicas de la respuesta inmunitaria a adyuvantes de proteínas bacterianas que estimularán las células inmunitarias de forma más general.

Mezclas de componentes de adyuvantes están siendo cada vez más populares. Entre ellos hay un compuesto de MPL (monofosforil lípido A) más aluminio, llamado AS04. Se está probando en la actualidad en ensayos clínicos de Fase III, los ensayos clínicos más grandes que prueban la seguridad y la eficacia de una vacuna. El AS02 es un adyuvante que contiene una mezcla de aceite en agua y MPL más saponina, un extracto de planta. Una vacuna de la malaria con AS02 se ha mostrado prometedora en un ensayo reciente de eficacia, un estudio que mostró protección precisa contra la enfermedad.

Los receptores "tipo peaje" (TLR) son áreas sobre varias células inmunitarias que "perciben" la presencia inicial de patógenos uniéndose a ellos. Una vez que los TLR se han unido a un patógeno, una cadena entera de respuestas inmunitarias e inflamatorias con muchas células implicadas se pone en marcha. Los nuevos adyuvantes que se están desarrollando tendrán como objetivo diferentes TLR, y activarán sólo ciertas partes de la respuesta inmunitaria. Dado que las vacunas del SIDA no serán diferentes a la mayoría de vacunas que se han comercializado, especialmente a las que se han centrado en adyuvantes, podrían inducir una inmunidad más fuerte y mucho más perdurable.