



Visión general sobre los microbicidas

El VIH/sida se sitúa entre las enfermedades más devastadoras del planeta debido a su rápida propagación y al hecho de que afecta, principalmente, a personas jóvenes en sus años más productivos. En todo el mundo, más de 33 millones de personas viven con VIH/sida y, por su causa, ya han fallecido 30 millones (ONUSIDA/OMS, noviembre de 2010). Cada día, unas 7.000 personas más -entre mujeres, hombres y niños- se infectan por VIH, el virus responsable del sida. A nivel mundial, más de 16 millones de niños de entre 0 y 17 años de edad -que viven en su mayoría en el África subsahariana- han perdido a sus progenitores debido a la epidemia (ONUSIDA/OMS, noviembre de 2010).

Esta epidemia supone una carga especialmente elevada para las mujeres, al ser las principales responsables de atender a los enfermos y por su mayor riesgo de infección a causa de su vulnerabilidad por motivos biológicos, económicos y sociales. Los últimos datos exhaustivos de la OMS evidencian que el VIH/sida constituye la principal causa de muerte en todo el planeta en mujeres de entre 15 y 44 años de edad, sobre todo en el África subsahariana, donde la epidemia ha golpeado con más fuerza. Las relaciones heterosexuales constituyen la principal vía de transmisión del VIH en los países en vías de desarrollo.

Aunque existe un abanico de estrategias preventivas contra el VIH, no basta para detener la propagación del virus, particularmente entre las mujeres. Muchas de ellas pueden ser incapaces de convencer a sus parejas masculinas de que utilicen preservativos o les sean fieles. La abstinencia sexual no es una opción válida para las mujeres casadas, las que desean tener hijos o las que corren el riesgo de sufrir violencia sexual.

Por este motivo, es urgente contar con nuevas estrategias de prevención que puedan usar las propias mujeres. Una de dichas estrategias serían los microbicidas, productos médicos que se están desarrollando para proteger a las personas de la infección por VIH durante la práctica del sexo. Algunos microbicidas se están diseñando sólo para las mujeres como productos vaginales, mientras que otros serían productos de aplicación rectal, que podrían utilizar tanto hombres como mujeres.

La organización International Partnership for Microbicides (Partenariado Internacional por los Microbicidas, IPM) es una de las diversas organizaciones sin ánimo de lucro centradas en el desarrollo de microbicidas para proteger a las mujeres de la infección por VIH durante el sexo con una pareja masculina. Los microbicidas podrían adoptar muchas formulaciones, incluyendo geles que se aplicarían en torno al momento de la relación sexual, geles de una aplicación diaria, películas y anillos vaginales de uso mensual. Los microbicidas vaginales cubrirían uno de los principales huecos en el espectro de las opciones de prevención existentes, al ofrecer un método discreto que podrían emplear las propias mujeres para protegerse frente al VIH.

¿Cómo funcionarían los microbicidas?

A diferencia de los regímenes de *tratamiento* contra el VIH/sida, que ayudan a manejar la infección por el virus una vez se ha asentado en el organismo, los microbicidas están diseñados para *prevenir* que dicha infección tenga lugar.

En los últimos años, diversas organizaciones han estudiado una clase de productos microbicidas de alta potencia, que contienen fármacos antirretrovirales formulados como geles para su uso en torno al momento de la relación sexual -como es el caso de geles y películas de uso diario- y también como anillos vaginales de aplicación mensual. Estos microbicidas se basan en los mismos medicamentos que se emplean para tratar a

continúa

IPM Headquarters

8401 Colesville Road, Suite 200
Silver Spring, MD 20910 USA
TEL +1-301-608-2221
FAX +1-301-608-2241

IPM Belgium

Rue du Trône/Troonstraat 98
1050 Brussels, Belgium
TEL +32(0)2-507-1231
FAX +32(0)2-507-1222

IPM South Africa

PO Box 3460
Paarl 7620, South Africa
TEL +27-21-860-2300
FAX +27-21-860-2308

IPM CTM Facility

3894 Courtney Street, Suite 170
Bethlehem, PA 18017 USA
TEL +1-484-893-1050
FAX +1-484-893-1057

www.ipmglobal.org



las personas que viven con VIH/sida y para prevenir la transmisión del virus de madre a hijo. Actúan de forma específica contra el VIH interfiriendo en alguna de las distintas etapas del ciclo vital del virus. Los antirretrovirales han prolongado y salvado millones de vidas en todo el planeta y la adaptación de estos fármacos para evitar que adultos sanos se infecten por VIH podría transformar la respuesta mundial a la epidemia. De hecho, los microbicidas basados en antirretrovirales siguen el camino abierto por otros métodos de prevención salvadores que han sido adaptados de forma exitosa a partir de tratamientos contra enfermedades como la malaria, la gripe y la neumonía.

Recientemente, dos ensayos clínicos han arrojado nuevas pruebas que evidencian el gran potencial que ofrecen los antirretrovirales para prevenir la transmisión del VIH.

En julio de 2010, se anunciaron los resultados del primer ensayo de eficacia de un microbicida vaginal basado en un antirretroviral. Este ensayo clínico de fase IIb, denominado CAPRISA 004, estableció la prueba de concepto de un gel con tenofovir. En general, el gel con tenofovir redujo en un 39% el riesgo de adquirir la infección por VIH y demostró ser seguro tal y como se probó al ser aplicado hasta 12 horas antes de la relación sexual y, de nuevo, en las 12 horas posteriores. Tenofovir es un antirretroviral que evita que el VIH realice copias de su material genético una vez dentro de la célula, ya que inhibe la acción de la enzima viral conocida como transcriptasa inversa. Se están llevando a cabo más estudios para desarrollar microbicidas que actúen contra el VIH a través de distintas vías, incluyendo compuestos novedosos que interfieren en el proceso de fusión y entrada del virus en sus células diana.

Asimismo, en diciembre de 2010, se hicieron públicos los resultados de otro ensayo que estableció una prueba de concepto de la profilaxis preexposición (PPRE) basada en antirretrovirales. El estudio demostró que la administración diaria de una dosis oral del antirretroviral Truvada[®] (formulación aprobada por la FDA para tratar el VIH y que combina tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina), acompañada por unos servicios integrales de prevención del VIH, fue capaz de reducir en un 44% el riesgo de infección por VIH-1 entre la población del estudio clínico. Este ensayo de fase III, denominado iPrEx, fue realizado por los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH), y contó con la cofinanciación de la Fundación Bill y Melinda Gates. Por su parte, los fármacos empleados en el estudio fueron donados por Gilead Sciences, Inc. En 2006, esta empresa farmacéutica concedió tanto a IPM como a CONRAD los derechos para desarrollar tenofovir como microbicida tópico para ser usado por las mujeres de los países en vías de desarrollo.

Algunos científicos creen que la combinación de antirretrovirales en un único producto microbicida puede aumentar la eficacia de los fármacos aislados, pero se necesitan más evaluaciones clínicas. Un producto combinado ideal sería activo contra objetivos independientes del proceso de replicación viral y tendría distintos mecanismos de acción.

Formulaciones, aplicación y aceptabilidad

Las formas en que se presenten los microbicidas -tales como geles, películas o anillos vaginales- pueden tener un impacto crucial sobre su eficacia, coste y aceptabilidad por parte de las personas que los vayan a usar. Una ventaja de los microbicidas basados en antirretrovirales es que pueden formularse en productos de acción prolongada que se utilizarían una vez al día (geles y películas) o una vez al mes, o incluso con menos frecuencia (anillos vaginales). Dado que estas formulaciones se emplearían de forma independiente al momento de realizar la actividad sexual, ofrecerían protección frente a la infección por VIH hasta en el caso de mantener relaciones sexuales imprevistas.

Aunque ningún microbicida ha obtenido todavía la aprobación para su uso, un producto basado en un fármaco antirretroviral ya ha demostrado ser capaz de reducir el riesgo de infección por VIH en mujeres. Se han identificado otros fármacos anti-VIH que, actualmente, están siendo sometidos a estudio y pruebas de forma exhaustiva para su utilización como microbicidas. Además de realizar ensayos clínicos para probar la seguridad y eficacia de los microbicidas en la prevención de la infección por VIH, IPM y otras organizaciones sin ánimo de lucro llevan a cabo estudios de aceptabilidad de producto para ayudar a determinar qué tipos de microbicidas desean y estarían dispuestas a emplear realmente las mujeres.

¿Cómo se prueba la seguridad y eficacia de los microbicidas?

Todos los productos candidatos a microbicidas deben pasar, en primer lugar, por un riguroso programa de cribado y pruebas en el laboratorio a fin de garantizar que presentan un perfil de seguridad adecuado antes de

ser probados en humanos. Estas pruebas preclínicas intensivas pueden requerir de uno a varios años para completarse. Cuando el candidato a microbicida supera de forma satisfactoria éstas y otras pruebas adicionales de seguridad en animales, puede avanzar hacia la realización de una serie de ensayos clínicos en humanos. Este proceso lo deben seguir todos los nuevos productos antes de que pueda aprobarse su uso.

Los microbicidas vaginales pondrían en manos de las mujeres la capacidad de protegerse frente al VIH, lo que podría salvar millones de vidas en todo el mundo.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo de forma secuencial: En primer lugar, se determina la seguridad del producto (es decir, que no presente efectos secundarios de importancia) y, más adelante, se prueba su eficacia (la capacidad del producto para prevenir la infección por VIH). Los ensayos de seguridad iniciales implican la participación de números reducidos de mujeres, bajo unas condiciones clínicas estrechamente controladas. Después, se realizan los ensayos de seguridad de mayor tamaño, en donde se administra el microbicida a una muestra más amplia de mujeres a lo largo de períodos de tiempo más prolongados, para obtener unos datos de seguridad más completos.

Sólo cuando se han completado los ensayos de *seguridad* pueden efectuarse los ensayos de *eficacia*, con objeto de comprobar la capacidad del microbicida para prevenir la infección por VIH. Estos ensayos implican la participación de grandes cantidades de mujeres y tienen que realizarse en lugares donde exista una elevada tasa de infecciones por el virus. Esto permite a los investigadores valorar mejor la diferencia en las tasas de infección entre las mujeres que utilizan el microbicida activo y las que emplean un placebo (similar al microbicida pero sin ningún fármaco activo). Si un número *significativamente menor* de mujeres adquiere el virus en el grupo que usó el microbicida, entonces los investigadores sabrán que el producto ayuda a prevenir la infección por VIH.

Los ensayos clínicos de seguridad pueden requerir un total de uno o dos años para completarse, mientras que los de eficacia pueden prolongarse tres años o más e implican la participación de miles de voluntarias. En consecuencia, los costes totales de desarrollo de producto pueden ascender a cientos de millones de dólares en el caso de los microbicidas.

Los microbicidas vaginales pondrían en manos de las mujeres la capacidad de protegerse frente al VIH, lo que podría salvar millones de vidas en todo el mundo. Los hallazgos del ensayo CAPRISA 004 resultan alentadores y constituyen un buen motivo para el optimismo. En 2011, se prevé la realización de ensayos adicionales confirmatorios/complementarios para el gel con tenofovir. Un microbicida capaz de reducir el riesgo de transmisión sexual del VIH promete tener un impacto significativo sobre el futuro de la epidemia.

¿Por qué estándares éticos se guían los ensayos clínicos?

Todos los ensayos clínicos, incluyendo los de microbicidas, deben ejecutarse atendiendo a unas directrices reguladoras y éticas tanto internacionales como locales, con el objeto de proteger el bienestar de las personas que participan en los estudios y de garantizar la integridad ética y científica de los resultados. Los desarrolladores de productos microbicidas también se rigen por sus propias directrices para la realización de ensayos clínicos (las directrices de IPM pueden consultarse en su sitio web: www.IPMglobal.org). Estas directrices son documentos vivos que deben integrar de forma continua la nueva información y descubrimientos científicos, y ser sensibles a un panorama cambiante en cuanto a investigación y políticas.

El consentimiento informado es la piedra angular para la realización ética de los ensayos. Los equipos de investigación clínica deben garantizar que todos los participantes en ensayos de microbicidas hayan dado de forma voluntaria su consentimiento informado basado en una comprensión clara del ensayo, incluyendo los riesgos y beneficios que conlleva participar en él. El proceso de consentimiento informado debe ser coherente con las Buenas Prácticas Clínicas de ICH (siglas en inglés de Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano), así como con las directrices locales del país. Este consentimiento es un proceso constante que exige debates periódicos con las personas participantes para asegurarse de que entienden el ensayo de forma continua.

Además, como parte de las directrices sobre el estándar de atención en los ensayos clínicos, a las participantes se les ofrece, de forma constante, consejo asistido (*counselling*) sobre reducción de riesgo de adquirir el VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS), preservativos, *counselling* previo y posterior a la

continúa

realización de la prueba del VIH, *counselling* sobre planificación familiar, así como tratamiento para las ITS curables que se hayan identificado. Las participantes también son derivadas a servicios de apoyo, atención y tratamiento en el caso de que se infecten por VIH o precisen atención médica debido a cualquier otro problema de salud.

¿Cómo se apoya a las comunidades locales?

Los desarrolladores de productos microbicidas tienen el compromiso de implementar ensayos clínicos que tengan un amplio apoyo por parte de las comunidades que los albergan. Estos ensayos pueden proporcionar beneficios duraderos, como la construcción de nuevos centros de investigación, la formación del personal local para realizar investigación, la educación de las participantes en los ensayos tanto en temas de salud general como específica de las mujeres, la promoción de mensajes preventivos del VIH en la comunidad, así como otras iniciativas que busquen mejorar en general la salud y la sensibilidad de las comunidades.

El desarrollo de unos microbicidas seguros y eficaces para las mujeres que viven en los países en vías de desarrollo promete ser uno de los grandes logros de nuestra generación en el campo de la salud pública.

En los países donde se llevan a cabo los ensayos clínicos, IPM y otros desarrolladores de microbicidas han implementado programas de base amplia para conseguir la participación comunitaria. Se ofrece información sobre microbicidas y ensayos a partes interesadas destacadas, como grupos de mujeres locales, profesionales médicos, medios de comunicación, líderes y curanderos tradicionales, ministerios de salud, etc. Asimismo, se proporciona formación y apoyo continuos a las personas implicadas en el proceso de prueba clínica, como investigadores clínicos, científicos investigadores, personal de enfermería, personal de *counselling*, trabajadores sanitarios comunitarios y personal de gestión del proyecto.

¿Cómo se garantizará el acceso de las mujeres a los microbicidas?

Una vez desarrollados y aprobado su uso, debe hacerse que los microbicidas sean ampliamente disponibles y asequibles. Históricamente, se ha comprobado que pueden pasar décadas antes de que los beneficios de la innovación científica lleguen al mundo en vías de desarrollo. Sin embargo, IPM y el campo más amplio de los microbicidas tienen el compromiso de agilizar la disponibilidad y acceso de cualquier producto eficaz, de modo que llegue primero a las personas que más lo necesitan. Garantizar el acceso a los microbicidas es una responsabilidad que deben compartir los patrocinadores del ensayo, los equipos de investigación, donantes, agencias multilaterales y bilaterales y gobiernos nacionales.

Conclusión

Las lecciones extraídas a través de años de investigación científica han ayudado a establecer en 2010 un hito histórico mundial en la investigación del VIH/sida: La prueba de que un microbicida de aplicación tópica puede disminuir el riesgo de infección por VIH. Los microbicidas constituirán un elemento crítico de cualquier respuesta integral al VIH/sida -una que tenga en cuenta el impacto desigual de la epidemia sobre las mujeres- y una herramienta muy necesaria para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio de Naciones Unidas.

Los microbicidas no sólo ayudarán a reducir la carga de muerte y enfermedad entre las mujeres -e, indirectamente, entre hombres y niños-, sino que también podrían respaldar el desarrollo económico y ayudar a erradicar la pobreza en el mundo en vías de desarrollo.