



**I**NTERNATIONAL  
**P**ARTNERSHIP *for*  
**M**ICROBICIDES

DOCUMENTO  
INFORMATIVO

# Investigación y desarrollo de microbicidas



FEBRERO DE 2008  
3<sup>a</sup> Edición



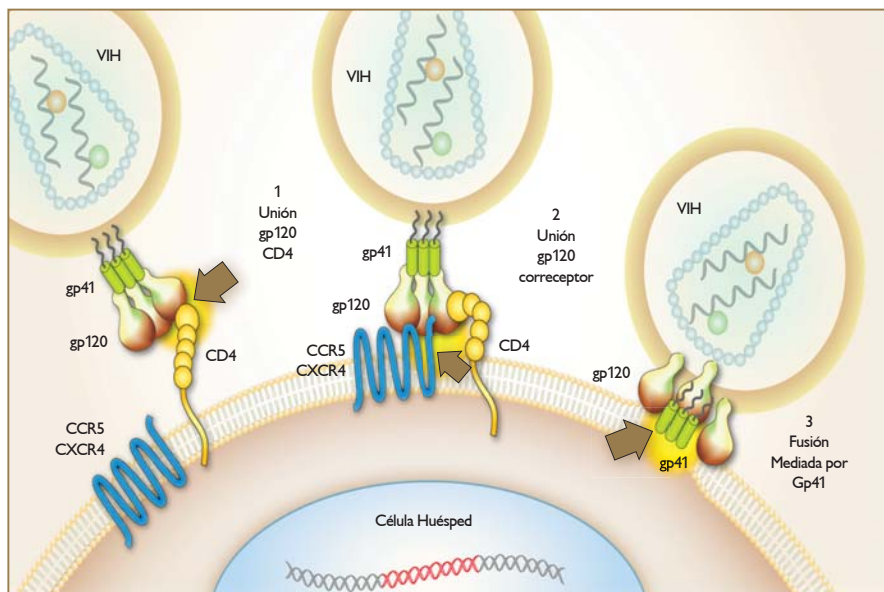
## ¿Por qué microbicidas?

El VIH/SIDA se sitúa entre las enfermedades más devastadoras del mundo debido a su rápida propagación y al hecho de que afecta, principalmente, a personas jóvenes en sus años más productivos. Se estima que, en todo el mundo, hay 33,2 millones de personas que viven con VIH/SIDA. Unos 25 millones ya han muerto por el síndrome y, en 2005, más de cuatro millones de mujeres, hombres y niños se infectaron por el virus.<sup>1,2,3</sup>

Las mujeres, en especial aquéllas que viven en los países pobres en recursos, soportan cada vez con mayor intensidad el peso de esta epidemia, tanto como cuidadoras de las personas enfermas como por su mayor vulnerabilidad a la infección debido a motivos fisiológicos, económicos y sociales. En el África subsahariana, casi el 61% de los adultos que viven con VIH son mujeres.<sup>1</sup> En muchos países africanos, chicas y mujeres con edades comprendidas entre 15 y 24 años tienen tres veces más probabilidades de tener VIH que sus iguales masculinos.<sup>4</sup>

Tradicionalmente, los esfuerzos de prevención del VIH/SIDA se han centrado en la denominada “estrategia ABC”: abstinencia y posposición del inicio sexual, fidelidad a una pareja sexual y uso correcto y constante de los condones<sup>5</sup> [Nota: las siglas ABC vendrían de las palabras en inglés “**a**bstinence”, “**b**eing faithful”, “**c**ondoms”]. Sin embargo, en muchas culturas, las mujeres carecen de la autoridad necesaria como para insistir en que sus parejas masculinas empleen condones en las relaciones sexuales o que se mantengan fieles.

**Figura 1:** Mecanismo de unión y fusión del VIH con la célula huésped



Hace poco, se ha demostrado que la circuncisión masculina reduce de forma significativa la transmisión del VIH de mujeres a hombres.<sup>6,7,8</sup> No obstante, sigue sin estar claro su impacto sobre la reducción de la infección en mujeres.<sup>9</sup>

Así, todas las intervenciones de prevención del VIH actualmente disponibles requieren la cooperación de la pareja masculina, algo que no siempre puede asegurarse. Por este motivo, es esencial desarrollar estrategias de prevención adicionales que las mujeres puedan iniciar y controlar por sí mismas. Una vacuna del VIH supondría una opción eficaz de prevención iniciada por la mujer; ya se están realizando esfuerzos en este sentido, aunque la mayoría de los expertos considera que aún pasará una década antes de que se pueda contar con un producto de este tipo en el mercado. Otra estrategia es el desarrollo de microbicidas, productos vaginales que podrían prevenir la transmisión del VIH a las mujeres durante las relaciones sexuales. Por supuesto, estos productos deberían ser aceptables por parte de ellas.

## Cómo infecta el VIH a las mujeres

Un microbicida podría prevenir la infección por VIH actuando en una o más de las distintas etapas del ciclo vital del virus. Se cree que la infección se produce de distintos modos, incluyendo la transmisión entre células o el uso de los receptores CCR5 y CXCR4 de las células huésped. Lo que se presenta aquí es lo que se considera la ruta más probable de transmisión vaginal del VIH: la vía mediada por el correceptor CCR5. En primer lugar, el virus entra en el cuerpo a través del epitelio vaginal o cervical (el recubrimiento de la superficie interna de la vagina y la cervix o cuello

uterino) y alcanza una célula huésped denominada linfocito CD4 (una célula inmunológica clave que es diana del VIH). En la **fase de unión**, el virus se fija a la célula huésped. Una glicoproteína (gp120) de la superficie del virus se une con el CD4, y entonces, tras un cambio que depende de esa unión, se enlaza también a un segundo receptor de la superficie de la célula huésped, el CCR5. A continuación, durante la **fase de fusión**, la unión del VIH a sus dos receptores celulares permite que la glicoproteína viral gp41 se funda con la membrana de la célula huésped, permitiendo así que el

## El papel de IPM en el desarrollo de los microbicidas

El Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM) fue establecido en 2002 para facilitar el desarrollo, aprobación y distribución de microbicidas para las mujeres en el mundo en vías de desarrollo. Su mandato es acelerar este proceso y maximizar las opciones de éxito.

Dentro de esta tarea, es fundamental el programa de Investigación y Desarrollo (I+D) de IPM. Como partenariado de desarrollo de producto (PDP), IPM ha incorporado en su actuación elementos provenientes de diversos modelos organizativos, para llevar a cabo la estrategia más funcional posible adaptada al desarrollo de microbicidas. La flexibilidad, piedra angular del programa de I+D de IPM, sólo es posible gracias a que muchos donantes proporcionan fondos para el plan central de trabajo, lo que permite a IPM tomar decisiones en tiempo real respecto a la distribución de los recursos.

IPM apoya el proceso de investigación y desarrollo de microbicidas, asumiendo proyectos directamente y financiando esfuerzos ideados y ejecutados por terceros. El enfoque general de IPM es derivar el trabajo hacia organismos externos, en la medida de lo posible, y crear su propia infraestructura sólo cuando el beneficio de la misión está claro. Así, IPM funciona de forma similar a una pequeña empresa farmacéutica o biotecnológica.

virus libere su contenido (ARN viral y enzimas) en la célula huésped (véase figura 1). Seguidamente, durante la **fase de la transcripción** inversa, el virus emplea una enzima denominada transcriptasa inversa para transcribir el ARN viral (su material genético) en ADN. Este ADN viral penetra en el núcleo celular y pasa a formar parte del genoma de la célula huésped, en un proceso denominado **integración**. Desde este momento, el ADN viral pasa a controlar los recursos de la propia célula para producir copias del virus. En el organismo de una persona que no recibe tratamiento se producen millones de copias virales cada día. También es posible que se origine la infección mediante una transmisión entre células, utilizando para ello un correceptor alternativo (CXCR4).

## Cómo funcionan los microbicidas

Los **candidatos a microbicidas de primera generación** (actualmente, hay dos en ensayos de eficacia) funcionan adhiriéndose de forma electrostática al virus, lo que impide que se una a las células diana en la vagina, o bien modificando las condiciones de la vagina, de modo que se inhibe la infección.

Los microbicidas de segunda generación, hoy en fase de desarrollo, emplean compuestos antirretrovirales (ARV) que actúan de forma específica sobre el VIH o sus células diana (para más detalles sobre los microbicidas de primera y segunda generación, véase la tabla 2 en la página 8). Se espera que los microbicidas que actúen sobre el ciclo vital del virus antes de la fase de integración tengan más posibilidades de

prevenir la infección, ya que actúan antes de que se produzca la inserción permanente del genoma viral en el de la célula huésped. Por lo general, las familias de microbicidas en desarrollo se dividen en dos grandes categorías: inhibidores de la entrada e inhibidores de la transcriptasa inversa.<sup>11</sup>

En la tabla 1 se puede ver un resumen de los posibles candidatos a microbicidas en distintas etapas de desarrollo. La figura 2 presenta los diferentes mecanismos de acción de los distintos microbicidas en preparación.

### Inhibidores de la entrada

La ventaja de los inhibidores de la entrada es que intentan actuar en las primeras etapas del ciclo vital del VIH, evitando que se una a la superficie de sus células diana o que entre en dichas células una vez unido a éstas.

**Polianiones** (moléculas con carga eléctrica negativa). Son microbicidas de primera generación y, por tanto, inhibidores de la entrada no específicos. Los polianiones portan una carga eléctrica negativa que atrae al VIH (que presenta numerosas cargas positivas en su superficie), previniendo así que el virus se una a las células huésped. Carraguard<sup>®</sup> y PRO2000, dos productos de primera generación, forman parte de esta familia. El ensayo de eficacia de Carraguard<sup>®</sup> finalizó en marzo de 2007 y los resultados finales se difundieron en febrero de 2008. Por su parte, se espera que el ensayo de PRO2000 finalice en 2009.

**Potenciadores de las defensas vaginales.** También son microbicidas de primera generación, que actúan manteniendo un entorno ácido en la vagina que la convierte en inhóspita para el VIH. Buffergel® es un producto de esta familia que, actualmente, se encuentra en fase de ensayos de eficacia. Se trata también de un polianión. Hay otros dos candidatos a microbicidas que emplean este mecanismo de acción (Acidform y Lactin-V) y que ahora mismo están sometidos a ensayos de seguridad.

**Inhibidores de la gp120.** Actúan uniéndose de forma selectiva a la proteína gp120 de la superficie del VIH, interfiriendo en el proceso de unión del virus a la célula huésped. Este grupo de compuestos antirretrovirales es específico del VIH. Bristol Myers Squibb (BMS) ha concedido a IPM la licencia de un inhibidor de la gp120 (BMS 599793 [DS003]) que se encuentra hoy en día en fase de estudios preclínicos.

Un cuarto grupo de inhibidores de la entrada actúa bloqueando los receptores de la célula huésped (CCR5 y CXCR4), evitando así que el virus se una a esta célula. Se cree que, durante la transmisión sexual, el CCR5 es significativamente más importante que el CXCR4. Este grupo de antirretrovirales se conoce como antagonistas del CCR5. Merck ha concedido a IPM la licencia de uno de estos fármacos (Merck L 860,167 [DS001]), que en la actualidad se halla en fase de estudios preclínicos. A principios de 2008, Pfizer otorgó a IPM una licencia libre de regalías para desarrollar un microbicida a partir de otro antagonista del CCR5, maraviroc (que, recientemente, fue aprobado para el tratamiento del VIH).

Finalmente, los inhibidores de la gp41 (como T1249 de Trimeris) actúan bloqueando la proteína viral gp41 y previniendo así que la cubierta del VIH se fusione de forma adecuada con la membrana de la célula huésped.

## Inhibidores de la transcriptasa inversa

Existen dos tipos principales de inhibidores de la transcriptasa inversa: **los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN)** y **los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ITINt).**

Los ITINN cuentan con un buen historial de eficacia como antirretrovirales. Inhiben la replicación viral uniéndose a la transcriptasa inversa del VIH (una enzima esencial en el proceso de replicación del virus<sup>9</sup>). Algunos ITINN se unen de forma permanente a la transcriptasa inversa y tienen una gran potencia y una larga vida media (es decir, permanecen estables y activos durante mucho tiempo una vez dentro del organismo). Asimismo, existen indicios de que, además de inhibir la replicación del VIH dentro de la célula huésped, los ITINN también podrían inhibir la infección actuando sobre el virus libre circulante<sup>12</sup>, lo que sugiere que estos fármacos podrían desactivar el virus en la propia cavidad vaginal. Entre los ejemplos de no análogos de nucleósido cuyo desarrollo como microbicidas está actualmente en marcha estarían: el principal candidato de IPM, dapivirina (TMC129), MIV 150 de Population Council, UC 781 de CONRAD y S-DABO de Idenix.<sup>10,13,14</sup>

Los ITINt imitan a los nucleótidos endógenos (es decir, los componentes del ADNc viral). Uno puede imaginarse los fármacos de esta familia como una especie de eslabón defectuoso de una cadena que, una vez incorporados a ésta, impiden que pueda seguir creciendo. Así, una vez dentro del ADN viral, evitan que éste crezca más.<sup>15</sup> PMPA de CONRAD e IPM constituye un ejemplo de los microbicidas basados en ITINt hoy en producción.

## Inhibidores de la integrasa

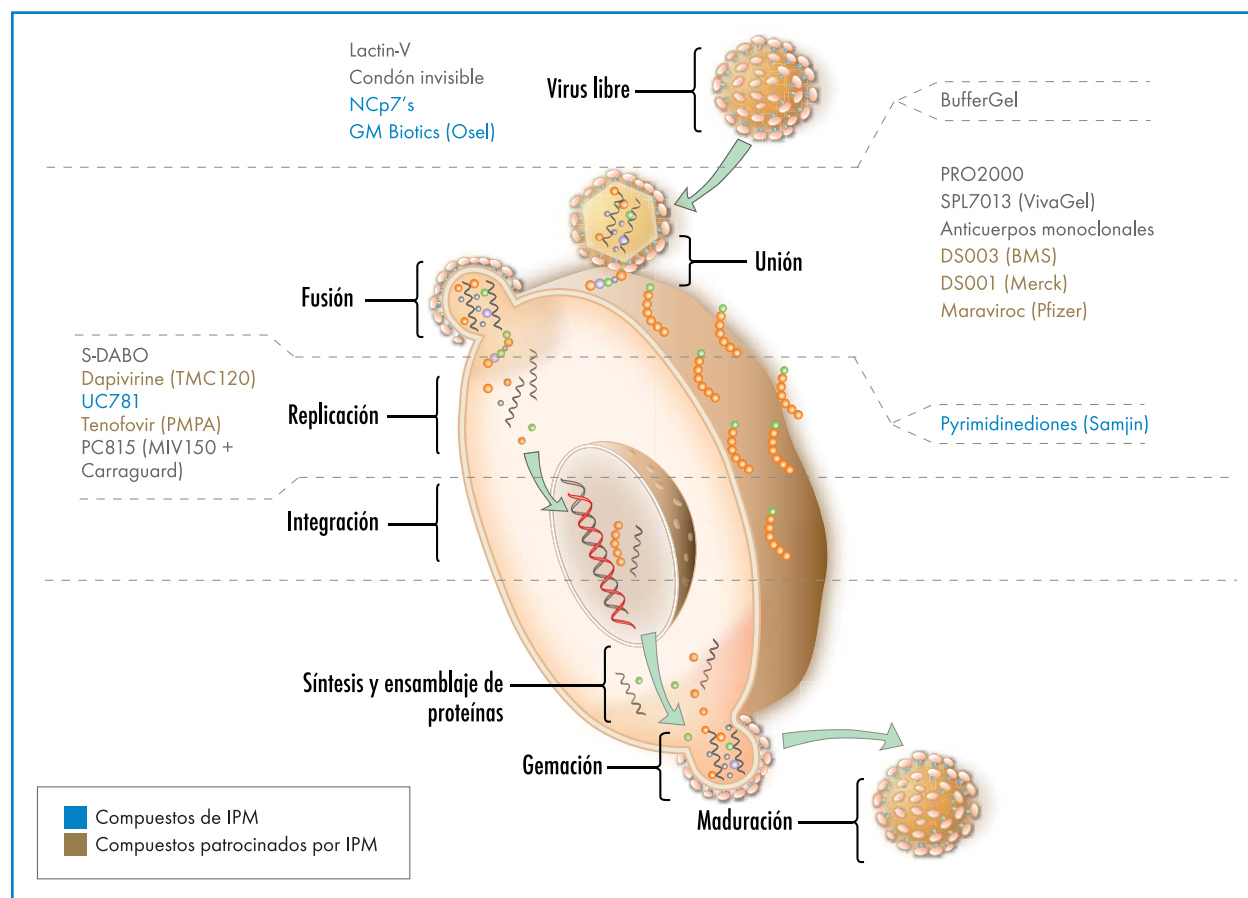
La integración del ADN viral en el de la célula huésped es un proceso que supone numerosos pasos intermedios, catalizados por la enzima "integrasa" del VIH. Los inhibidores de la integrasa son una nueva familia de fármacos que evitan esto, lo que, a su vez, impide la replicación viral. Una desventaja potencial de estos inhibidores como posibles microbicidas es que su mecanismo de acción se produce después de la transcripción del ARN viral a ADN, que tiene lugar en una etapa relativamente tardía en el ciclo vital del virus.

**Tabla 1:** Posibles microbicidas candidatos por categoría, etapa de desarrollo y promotor/patrocinador\*

Categoría	Estudios preclínicos	Promotor/patrocinador	Ensayo clínico de seguridad	Promotor/patrocinador	Ensayo clínico de eficacia	Promotor/patrocinador
<b>Inhibidores de la entrada</b>						
<b>No específicos:</b>						
Polianión			Condón invisible	Universidad Laval/ Gobierno canadiense	Carraguard®	Population Council/ Gates/ USAID
			SPL7013 (Vivagel)	Starpharma Ltd./ NIH	PRO2000	Indevus Pharmaceuticals Inc./ DFID/ NIH
Potenciador de las defensas vaginales			Lactin-V	Osel Technologies, Inc.	BufferGel®	ReProtect, Inc. /NIH
			ACIDFORM™ / Amphora™	CONRAD/ Instead, Inc.		
<b>Específicos:</b>						
Inhibidor de la gp120	BMS 599793 (DS003)	IPM				
			Anticuerpos monoclonales			
				EMPRO (Proyecto Europeo de Microbicidas) / Comisión Europea		
Acción sobre la gp41	T1249	Trimeris				
	Pequeñas moléculas	Locus Pharmaceuticals Ltd/IPM				
Antagonistas del CCR5	Merck L 860,167 (DS001)	IPM				
	Merck L 860,872 (DS004)	IPM				
	Merck L 860,882 (DS005)	IPM				
	Merck L 644 (Péptido FI)	IPM				
	Análogos de RANTES	Universidad de Ginebra/ Fundación Mintaka/IPM/ NIH/ USAID				
	Maraviroc (DS006)	Pfizer/IPM				
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa</b>						
ITINN	S-DABO	Idenix/Comisión Europea	Dapivirina (TMC120)	IPM		
	Pirimidinedionas (Samjin) (también presentan actividad como inhibidores de la entrada)	Imquest /IPM	UC 781	CONRAD/ USAID		
ITINT			Tenofovir (PMPA)	CONRAD/ IPM	Tenofovir	CONRAD/ Gobierno Surafricano
<b>Combinaciones</b>						
ITINN/ polianión			PC 815 (MIV 150 + Carraguard®)	Population Council/ USAID		
ITINT + otro(s) compuesto(s)	Tenofovir en combinación	IPM				
ITINN + antagonistas del CCR5	Dapivirine + Merck L-860,167 (DS001)	IPM				

\*Datos de febrero de 2008. El desarrollo de microbicidas es un campo que cambia con rapidez y el contenido de esta tabla está sujeto a cambios.

**Figura 2:** Microbicidas en desarrollo, atendiendo al momento de intervención en el ciclo vital del VIH (datos de febrero de 2008)



## Microbicidas de primera y segunda generación

En ocasiones, a los microbicidas basados en ARV se les denomina microbicidas de segunda generación. Las diferencias entre los primeros productos microbicidas y la segunda generación de los mismos están resumidas en la tabla 2.

### Entender los problemas que supone la resistencia a fármacos

En determinadas circunstancias, podría ser posible que los microbicidas basados en antirretrovirales actúen seleccionando mutaciones naturales del VIH que conduzcan a la aparición de resistencias (véase el recuadro de la página 10 "¿Cómo emerge la resistencia?").

Hay dos cuestiones respecto a la posible emergencia de resistencias que deben abordarse en los estudios de microbicidas basados en antirretrovirales:

**Tabla 2:** Comparación entre microbicidas de primera y segunda generación

Microbicidas de primera generación	
Son los primeros microbicidas desarrollados y, actualmente, se encuentran en ensayos de eficacia.	
NActúan sobre el VIH de forma no específica.	
Formulaciones en gel.	
Requieren una aplicación vaginal en las horas previas a la práctica del sexo (dependientes del coito).	
No plantean problemas respecto a la aparición de posibles resistencias.	
Microbicidas de segunda generación	
Son productos más novedosos que se encuentran en diferentes etapas de ensayos preclínicos y clínicos de seguridad y aceptabilidad.	
Actúan de forma específica sobre el VIH (basados en fármacos antirretrovirales).	
Cuentan con diversas formulaciones: geles, películas, anillos y pastillas vaginales.	
Su acción es de larga duración (protección prolongada), por lo que pueden aplicarse una vez al día. En el caso de un anillo, puede aplicarse una vez al mes o incluso menos (no depende del coito).	
La aparición de resistencias es un posible problema que debe ser investigado.	

- Si una mujer se expone a una cepa del VIH resistente al fármaco presente en el microbicida que emplea, ¿seguirá éste teniendo eficacia en la prevención de la infección por el virus?
- Si una mujer que no sabe que es seropositiva utiliza un microbicida con un antirretroviral, ¿provocaría la aparición de resistencias en el virus? De ser así, ¿podrían las mujeres beneficiarse del uso del mismo fármaco en un régimen de tratamiento antirretroviral posterior?

En général, la compréhension des problèmes de pharmacorésistance exige des études de suivi des patients qui utilisent un certain médicament pendant une certaine durée. Dans le cadre d'un traitement ARV, la pharmacorésistance est étudiée par l'intermédiaire d'un suivi à long terme de personnes infectées par le VIH à la fois sous et hors traitement ARV, afin d'examiner la réceptivité du virus par rapport à l'ARV utilisé.

Les questions concernant la possibilité d'une résistance aux microbicidas à base d'ARV peuvent être abordées le mieux pendant et après un essai d'efficacité. Ces essais cliniques serviront de base à des études de suivi examinant la question de résistance. Les femmes qui séroconvertissent (deviennent infectées par le VIH) pendant un essai d'efficacité seront suivies pendant un certain temps après la clôture de l'essai, afin en général, la compréhension de los temas concernientes a la resistencia a fármacos requiere plantear estudios en los que se realice el seguimiento de aquellos pacientes que empleen un determinado fármaco durante un periodo de tiempo. En el caso de la terapia antirretroviral (TARV), se estudia la resistencia a los fármacos mediante el seguimiento a largo plazo de personas que tienen VIH con y sin tratamiento para examinar la susceptibilidad del virus al fármaco usado.

Las cuestiones referentes a la posibilidad de aparición de resistencias a los microbicidas basados en antirretrovirales pueden abordarse mejor durante y después de un ensayo de eficacia. Estos ensayos clínicos proporcionarán la base

### ¿Cómo emerge la resistencia?

Cada vez que un virus basado en ARN (como es el caso del VIH) se replica, se puede producir un error en su material genético. Estos errores se conocen como mutaciones. En las células animales existe un mecanismo que corrige los errores en la replicación del ADN, por lo que es poco habitual que se produzcan mutaciones duraderas en el organismo. Sin embargo, el VIH carece de este mecanismo de reparación y, dado el tamaño de la molécula de ARN, se estima que tiene lugar una mutación cada vez que el virus se replica. Esto significa que cada persona con VIH que no recibe TARV produce cerca de un millón de virus mutantes cada día. Dada la variedad de mutaciones que tienen lugar a diario, no es sorprendente que algunas de ellas provoquen la aparición de virus no susceptibles a un fármaco determinado (es decir, resistentes al fármaco).

Es importante señalar que las mutaciones virales se producen con independencia de si la persona infectada toma o no TARV. Si se desarrolla un virus resistente en una persona que recibe terapia, los virus que carecen de esa mutación de resistencia seguirán siendo susceptibles a los fármacos anti-VIH. No obstante, los virus mutantes podrán sobrevivir y proliferar hasta convertirse en la cepa predominante en la persona infectada. Este proceso se conoce como "selección".

En algunos casos, un fármaco antirretroviral puede producir la selección de virus mutantes que sean resistentes a otros fármacos de la misma familia (por ejemplo, los ITINN). Esto se conoce como "resistencia cruzada".

Aunque la resistencia asociada al uso de los microbicidas basados en antirretrovirales podría suponer un motivo de preocupación, existen casos de otros programas de prevención del VIH que han seguido adelante a pesar de enfrentarse a problemas similares. Por ejemplo, en los programas de prevención de la transmisión de madre a hijo, se ha descubierto que el uso de nevirapina (un ITINN que se da a la madre) puede producir la aparición de resistencias en el virus de algunas mujeres, a pesar de lo cual se sigue empleando, reservándose la utilización de otros ITINN distintos para el tratamiento antirretroviral. Se trata de establecer un equilibrio entre los potenciales riesgos y beneficios del uso de antirretrovirales para prevenir la transmisión del VIH.



para realizar estudios de seguimiento que investiguen los temas de la resistencia. Las mujeres que se infecten por VIH durante un ensayo de eficacia recibirán seguimiento durante un tiempo después de finalizar el ensayo, a fin de determinar la cepa específica del virus que han adquirido y si ésta es susceptible a distintos fármacos antirretrovirales. Hay que mencionar que, antes de su inscripción en los ensayos clínicos de microbicidas, todas las personas voluntarias reciben counselling respecto a la protección frente a la infección por VIH, incluyendo el uso de condones. IPM se compromete a proporcionar una terapia antirretroviral adecuada a todos los voluntarios de un estudio que se infecten durante el transcurso del mismo. IPM abonará la TARV durante y después del ensayo clínico hasta que los programas nacionales del VIH puedan hacerse cargo de la misma.

### Microbicidas combinados

El empleo de combinaciones de fármacos antirretrovirales de gran actividad constituye el estándar de oro del tratamiento del VIH/SIDA<sup>16</sup>, ya que su uso conjunto ha demostrado ser mucho más eficaz que su utilización de forma individual, ya que así actúan en distintas etapas del ciclo vital del virus. Por otro lado, es menos probable que la TARV combinada genere resistencias<sup>17</sup>. De manera similar, los microbicidas combinados podrían ofrecer una eficacia superior que la de los productos que constan de un único componente activo. Esta hipótesis parece lógica, pero aún no está demostrada.

En la actualidad, se están investigando numerosos microbicidas combinados (véase tabla 1).

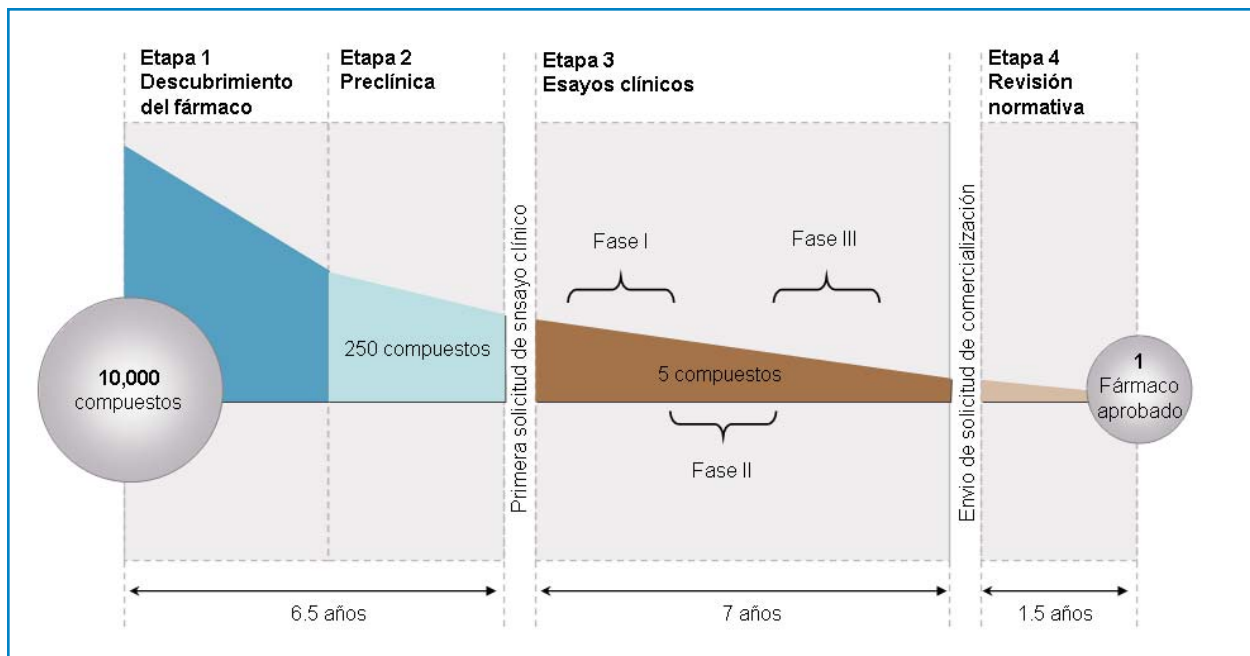
### Programa de investigación y desarrollo (I+D) de IPM

El programa de I+D de IPM se centra en cinco áreas clave: 1) línea de expansión y desarrollo de microbicidas, 2) formulación/aplicación, 3) modelos para realizar pruebas con animales y tejidos, 4) producción para los primeros ensayos clínicos y 5) biología y transmisión mucosales.

### Línea de expansión y desarrollo de microbicidas

Pour que le secteur des microbicides puisse adéquatement protéger ses efforts de développement, les universités, partenariats de développement de produits sans but lucratif, ainsi que les compagnies biotechnologiques et pharmaceutiques travaillant sur le développement de microbicides ont besoin d'avoir de nouveaux microbicides candidats et de nouvelles catégories d'ARV dans le pipeline d'essai. Para que el campo de los microbicidas pueda llevar a buen término sus esfuerzos para desarrollar productos, es necesario que las universidades, los partenariados de desarrollo de producto (PDP) sin ánimo de lucro y las empresas farmacéuticas implicadas en esta tarea cuenten con

Figura 3: El proceso de descubrimiento desarrollo y revisión de los fármacos



Adaptado de: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2006

nuevas sustancias candidatas a microbicidas y nuevas familias de antirretrovirales para probar. Esto es esencial, dada la limitada tasa de éxito asociada al desarrollo de nuevos fármacos.<sup>19</sup> (véase figura 3).

Afortunadamente, en los últimos años este campo ha sido testigo de un aumento de los posibles compuestos para evaluar<sup>20</sup>, aunque muchos de ellos se encuentran en la fase de pruebas preclínicas.

IPM está concentrado en los microbicidas de segunda generación basados en antirretrovirales y cuenta con licencias de varios compuestos con diversos mecanismos de acción concedidas por cinco grandes compañías farmacéuticas: Tibotec Pharmaceuticals, S.A. (una filial de Johnson & Johnson), Merck & Co., Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Inc. y Pfizer.

Asimismo, IPM respalda la realización de un programa de examen de fármacos que proporciona una valoración inicial *in vitro* de la seguridad y eficacia a desarrolladores e investigadores del campo de los microbicidas. Dicho examen incluye la valoración de la actividad frente a diversos tipos de VIH, incluyendo cepas y virus de laboratorio aislados del tracto genital. El modelo puede evaluar también la toxicidad (el efecto dañino no deseado sobre las células) de los microbicidas. Además, se ha desarrollado un modelo humano empleando tejido del cuello uterino de mujeres sometidas a histerectomías para evaluar si los posibles microbicidas son eficaces en la prevención de la infección por VIH de ese tejido.

### Formulación/distribución

La formulación de un fármaco ayuda a determinar su eficacia, coste, estabilidad ante distintas condiciones climatológicas y de almacenamiento y aceptabilidad por parte del usuario final, por lo que constituye un aspecto crítico que cabe considerar para conseguir un microbicida eficaz.

Las variaciones regionales e individuales en las preferencias culturales y las prácticas sexuales sugieren que un único tipo de producto no tendrá una aceptación universal. Por este motivo, los desarrolladores de microbicidas investigan distintas formulaciones de aplicación, entre ellas: películas, dispositivos intravaginales como los anillos, formas sólidas como pastillas vaginales de rápida disolución y polímeros novedosos (liberación de fármaco estimulada biológicamente).



FOTO: Foto cortesía de PhotoShare, un servicio de The INFO Project

En la actualidad, todos los productos candidatos a microbicidas en ensayos de eficacia a gran escala están formulados como geles que deben ser aplicados poco antes de que se produzcan las relaciones sexuales, motivo por el cual se les denomina “dependientes del coito”. Una ventaja importante de los microbicidas actualmente estudiados es que pueden formularse en mecanismos de aplicación de acción prolongada, “no dependientes del coito”, que pueden aplicarse una vez al día o, incluso, con menor frecuencia, con independencia del momento en que se produzca la actividad sexual.

IPM respalda una considerable labor en torno al tema de la formulación, centrada en el uso de semisólidos (geles, cremas, lociones). Asimismo, ha montado una instalación con capacidad para producir cantidades limitadas de dichas formulaciones de microbicidas, siguiendo los protocolos de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, en sus siglas en inglés), suficientes para satisfacer las necesidades de los ensayos clínicos de seguridad. La instalación de IPM está a disposición de otros desarrolladores de microbicidas, a fin de ayudarles a reducir los costes y acelerar el desarrollo de sus productos. Los geles de dapivirina han sido sometidos a pruebas de seguridad y de farmacocinética. Otros ensayos adicionales evaluarán nuevas formulaciones en gel.

Por otra parte, IPM también apoya el desarrollo de anillos vaginales que puedan administrar un fármaco o combinación de fármacos durante periodos de 30 días o más. Se han completado los primeros ensayos de seguridad con anillos vaginales con dapivirina (el principal candidato a microbicida de IPM) y existen más en marcha. El plan es hacer pasar esta tecnología a la fase de ensayos clínicos adicionales lo antes posible. En previsión de los ensayos de eficacia a gran escala, IPM ha desarrollado su propia capacidad para fabricar anillos vaginales con la adecuación de una prensa especial en

su instalación de producción clínica de Pensilvania (EE UU). Esta nueva prensa permitirá a IPM disponer de miles de anillos cada mes para sus estudios clínicos.

Finalmente, para que un microbicida sea eficaz, las mujeres que lo van a emplear deben encontrarlo aceptable. IPM ha completado el primero de varios estudios de aceptabilidad previstos, con el objetivo de determinar las preferencias y opiniones de las mujeres africanas y sus parejas masculinas respecto a diversos tipos de formulaciones en gel. Los resultados de éstos y otros estudios, incluyendo estudios de aceptabilidad de geles, anillos vaginales, películas, pastillas y cápsulas de gel blando, permitirán que los desarrolladores de microbicidas puedan abordar mejor las preferencias de las mujeres por las distintas formulaciones.

## Modelos para realizar pruebas con animales y tejidos

Desgraciadamente, el campo de los microbicidas aún carece de un modelo animal validado y estandarizado para la evaluación de sus productos. En ocasiones, los desarrolladores de microbicidas han empleado modelos animales para realizar una valoración inicial del grado de seguridad y eficacia. Sin embargo, los modelos animales de microbicidas adolecen de varias limitaciones. Por ejemplo, los modelos con monos prueban la eficacia del microbicida sobre el virus de la inmunodeficiencia símica (VIS) o el VIH<sub>S</sub> (un virus creado en el laboratorio a caballo entre el VIH y el VIS) y no sobre el VIH directamente. Además, existen diferencias histológicas (referidas a la composición celular) y de otros parámetros fisiológicos entre la vagina de los simios y la de los humanos. Debido a estas limitaciones, actualmente no se puede conocer el valor de predicción de estos modelos de eficacia con animales. Por otra parte, debido a los distintos mecanismos de acción de los microbicidas, un modelo útil para probar un microbicida puede no serlo para probar otro.

Dado que aún existe un margen de mejora en los modelos actuales, IPM ha iniciado varios estudios para ayudar a depurarlos y está financiando el desarrollo de otros.

## Producción para los primeros ensayos clínicos

El proceso de organizar la producción, conseguir las transferencias técnicas, producir, empaquetar y etiquetar formulaciones de microbicidas atendiendo a las GMP para su uso en los primeros ensayos clínicos puede suponer

varios meses, incluso si se trata de cantidades modestas. Este factor supone un cuello de botella; para abordarlo, IPM ha construido una pequeña unidad productora capaz de producir y empaquetar productos semisólidos para los ensayos de seguridad, siempre siguiendo las GMP. Hasta la fecha, esta unidad ha elaborado todo el gel de dapivirina empleado en los ensayos de IPM desde la adquisición de la licencia por parte de Tibotec. IPM prevé que la necesidad de esta instalación aumente entre los desarrolladores de microbicidas y ofrece este servicio a terceros.

Los ensayos de eficacia, que cuentan con la participación de miles de mujeres, requieren una capacidad de producción superior. IPM planea invertir en el aumento de dicha capacidad y transferir, bajo contrato, los grandes procesos de fabricación necesarios a otras organizaciones para cubrir las necesidades de producción de sus propios ensayos de eficacia.

## Biología y transmisión mucosales

Une conception rationnelle de médicaments et le développement de meilleurs modèles exigent une compréhension plus approfondie des mécanismes exacts selon lesquels le Tanto el diseño racional de fármacos como el desarrollo de un mejor modelo para las pruebas son tareas que requieren una comprensión más profunda de los mecanismos exactos a través de los cuales se transmite el VIH. A pesar de los recientes avances en el conocimiento del ciclo vital del virus y de cómo éste invade las células huésped, siguen existiendo lagunas a la hora de entender exactamente cómo se transmite el VIH durante las relaciones sexuales. Por ejemplo, se desconoce en qué medida la infección se debe al propio virus libre o a las células infectadas incluidas en el semen (como los linfocitos CD4).



IPM respalda la investigación en este campo. Mediante el uso, por ejemplo, de tecnología basada en ARNsi (pequeña molécula de interferencia con el ARN, una estructura de ácido ribonucleico que bloquea el desarrollo del ARN viral), grupos de expertos patrocinados por IPM esperan averiguar de forma precisa qué células están implicadas en la transmisión mucosal del VIH. Además, IPM promueve una investigación, que se realizará en la Universidad Johns Hopkins (EE UU), para describir la distribución y aclaramiento de los linfocitos CD4 administrados en el tracto genital femenino.

## Retos en la realización de los ensayos clínicos

En los últimos años, se han producido progresos sustanciales en la búsqueda de un microbicida seguro y eficaz, pero siguen existiendo diversos obstáculos a la hora de realizar ensayos clínicos, aparte del mencionado cuello de botella en la fase de I+D, del que IPM se está ocupando. Entre los retos existentes se pueden contar:

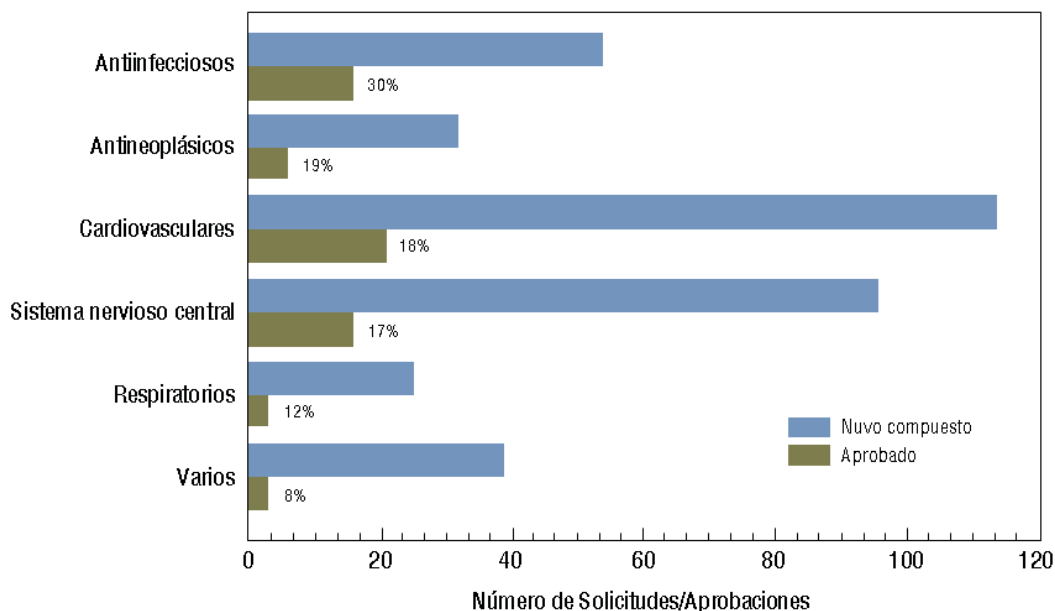
**Costes:** Efectuar ensayos clínicos en países en vías de desarrollo es caro. Un ensayo de eficacia necesario para justificar la licencia de un producto requiere inscribir a miles de mujeres y realizar un seguimiento de las mismas durante un año, de modo que los investigadores puedan comparar las tasas de infección entre las participantes que recibieron el candidato a microbicida y las que tomaron el placebo. Según su

diseño, un ensayo de eficacia puede suponer entre 70 y 120 millones de dólares, aproximadamente.

**Criterios de población específicos para los ensayos de microbicidas:** Es difícil someter a prueba las estrategias preventivas, como por ejemplo los microbicidas, ya que requiere contar con poblaciones elevadas de personas que se encuentren en una situación de riesgo y que vivan en zonas con una alta incidencia de infección por VIH (se entiende por incidencia de VIH el número o tasa de nuevas infecciones producidas en un periodo determinado). No obstante, la incidencia puede ser un parámetro difícil de medir, y ya se han dado casos en que algunas sedes de ensayo han tenido que cerrarse debido a que las tasas de incidencia fueron menores de las previstas en las poblaciones examinadas. IPM pretende evitar este problema efectuando estudios de incidencia en posibles zonas de realización de ensayos. Actualmente, hay varios estudios de incidencia de VIH en marcha en Kenia, Mozambique, Nigeria y Suráfrica. En su tarea, IPM identifica y ayuda a desarrollar la capacidad investigadora en hasta 20 sedes de ensayos en zonas con alta incidencia, de modo que puedan ser capaces de albergar futuros ensayos de eficacia.

**La eficacia de los microbicidas sólo queda probada en los ensayos de eficacia expandida:** La evaluación del efecto de un fármaco sobre un pequeño número de pacientes antes de iniciar los ensayos de eficacia expandida (Fase III) constituye una práctica estándar en el desarrollo de los medicamentos,

**Figura 4:** Tasa de éxito de nuevos compuestos cuya SNI\* se presentó por primera vez entre 1981 y 1992, según familia terapéutica



\*IND = Solicitud de nuevo fármaco en investigación

Fuente: J.A. DiMasi, "Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs", *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69, no. 5 (May 2001): 301.

con lo que se determina si merece la pena seguir evaluando el fármaco. Sin embargo, cuando se trata de un fármaco preventivo, como es el caso de los microbicidas, el único modo de saber si funcionará es probándolo en un número elevado de personas sin infectar que vivan en comunidades con altas tasas de incidencia del VIH. Existen pocos indicios respecto a la probabilidad de que un microbicida tenga éxito hasta que este tipo de ensayos de eficacia muestre si hay diferencias significativas en el número de nuevas infecciones por VIH entre las participantes que emplean el candidato a microbicida y las que toman un placebo.

**Adhesión:** La adhesión es una medida del grado en que una persona que participa en un ensayo usa de forma correcta y constante el producto probado. En los ensayos clínicos, la adhesión se mide a partir de las declaraciones de los propios participantes. Sin embargo, es un hecho bien sabido que no se puede asegurar la exactitud de esas declaraciones, ya que, en ocasiones, se exagera el nivel de adhesión. En cualquier caso, a pesar de esta exageración, el nivel de uso de gel en los ensayos actualmente en marcha es inferior al que se había supuesto en un inicio. Esto tiene repercusiones en el modo en que se pueden interpretar los datos a la hora de determinar la eficacia. Las nuevas formulaciones 'no dependientes del coito', que pueden emplearse de forma independiente de la actividad sexual (como por ejemplo los anillos vaginales, desarrollados por IPM), podrían ayudar a resolver algunos de estos problemas de adhesión. Por otro lado, pueden probarse algunas medidas innovadoras, como la observación directa (adaptada a partir de la estrategia DOT [siglas en inglés de Terapia de Observación Directa], usada en el tratamiento de la tuberculosis), empleando para ello técnicas no invasivas. Además, IPM está intentado desarrollar "aplicadores inteligentes" que puedan utilizarse para la aplicación vaginal de geles y que registren la hora, la fecha y el medio (vaginal o no) de la aplicación del gel.

**Marcar expectativas realistas sobre los resultados de los ensayos clínicos:** En general, el desarrollo de un nuevo fármaco eficaz es un proceso largo, complejo y costoso. Además, la proporción de nuevos medicamentos que reúnen suficientes datos como para merecer una aprobación normativa es muy baja. Como se puede ver en la figura 3, se consideran y descartan hasta 10.000 compuestos por cada fármaco que obtiene una licencia de uso. En promedio, sólo uno de cada cinco compuestos que entran en fase de ensayos clínicos demuestra ser suficientemente seguro y eficaz como para recibir una aprobación normativa.<sup>21</sup>

Bien que le besoin du développement d'un microbicide efficace soit urgent, il est important de réaliser que les microbicides

sont une nouvelle catégorie de composé médical sans antécédents établis permettant aux développeurs de prédire les taux de succès des microbicides actuellement en cours de développement. Il est important d'établir des attentes réalistes concernant le degré d'efficacité des microbicides de la première et de la prochaine génération.

## Conclusión

La necesidad de disponer de un microbicida seguro y eficaz sigue siendo tan apremiante como siempre. Hay más de 15 millones de mujeres en todo el mundo viviendo con VIH y miles de ellas más se infectan a diario.<sup>22</sup> La prevención, junto con el tratamiento y la atención, constituye el mejor modo de poner fin a la epidemia de VIH, y un microbicida seguro y eficaz podría ser una herramienta vital para ello. Sin embargo, el proceso de desarrollo de estos productos es complejo y costoso. Deben mantenerse las aportaciones económicas y el trabajo para apoyar la investigación que permita desarrollar nuevos candidatos a microbicidas y, posteriormente, probar su seguridad y eficacia. Un microbicida eficaz significaría que las mujeres, al fin, contarían con una herramienta que podría ayudarlas a reducir el riesgo de adquirir el VIH.

---

*Este documento será revisado con regularidad para reflejar la última información producida en el terreno de la I+D de microbicidas. Si quieres obtener más información, puedes visitar nuestra página web: [www.ipm-microbicides.org](http://www.ipm-microbicides.org) o contactar con nosotros en [info@ipm-microbicides.org](mailto:info@ipm-microbicides.org).*



# Glosario

**Antagonistas del CCR5** (familia de microbicidas): Un tipo de microbicida de la familia de los inhibidores de la entrada que actúa evitando que el virus se una a la célula huésped (linfocito) mediante el bloqueo de los receptores CCR5 de la superficie celular.

**ARN (ácido ribonucleico)**: Es la macromolécula en la que el VIH almacena su material genético.

**ARNsi (pequeña molécula de interferencia con el ARN):**

Una estructura de ARN creada artificialmente para bloquear la expresión del ARN natural en proteínas.

**CCR5 y CXCR4**: Receptores presentes en la superficie de la célula huésped (linfocito) a los que se une la glicoproteína gp120 de la superficie viral.

**Dependiente del coito**: Aplicado justo antes del momento de practicar sexo.

**Eficacia**: Se refiere a la capacidad de un producto para lograr un efecto deseado. En el caso de los microbicidas, la eficacia hace referencia a la capacidad del producto para proteger a las personas de la infección por VIH y, quizá también, de otros patógenos.

**Etapas de fusión** (ciclo vital del VIH): Esta etapa del ciclo vital del virus se produce después de la unión. La envoltura viral se fusiona con la membrana de la célula huésped (linfocito) y el contenido del virus se libera en la célula.

**Etapas de integración** (ciclo vital del VIH): Es la última etapa del ciclo vital del virus, cuando el ADNc viral (copiado a partir del ARN viral durante la infección) entra en el núcleo de la célula huésped y se incorpora al material genético de ésta, "infectándola" de forma permanente.

**Etapas de replicación** (ciclo vital del VIH): Se refiere a la etapa del ciclo vital del VIH que tiene lugar tras la fusión. La enzima transcriptasa inversa realiza la copia del material genético del virus.

**Etapas de unión** (ciclo vital del VIH): Es la primera etapa del ciclo de infección del VIH, cuando el virus se une a la célula huésped, por lo general un linfocito. La glicoproteína de la envoltura viral, denominada gp120, se une primero al CD4 en la superficie celular y, a continuación, se fija a uno de los dos posibles correceptores, el CCR5 o el CXCR4.

**GMP (siglas en inglés de Buenas Prácticas de Fabricación):**

Un conjunto de directrices internacionales que especifican las condiciones necesarias para fabricar fármacos y dispositivos médicos. Según las GMP, cada aspecto del proceso de fabricación, actividades y operaciones implicadas en la fabricación del fármaco debe quedar documentado.

**gp120**: Glicoproteína presente en la superficie del VIH que se une con los receptores diana de la superficie de la célula huésped (linfocito).

**gp41**: Glicoproteína presente en la envoltura del VIH que facilita el proceso de fusión del virus con la célula huésped.

**Histológicas**: Tipo de células incluidas en un determinado órgano o tejido.

**In vitro**: Prueba en un sistema biológico establecido en el laboratorio (es decir, "en tubo de ensayo").

**In vivo**: Prueba en organismos vivos (animales o humanos).

**Inhibidor de la transcriptasa inversa** (familia de microbicidas):

Familia de microbicidas que previene la acción de la enzima transcriptasa inversa.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ITINt)** (familia de microbicidas):

Familia de compuestos basados en antirretrovirales que actúa imitando los nucleótidos empleados para copiar el material genético viral y bloqueando así la producción de ADNc.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótido (ITINN)** (familia de microbicidas):

Familia de compuestos basados en antirretrovirales que inhibe la replicación viral uniéndose a la enzima transcriptasa.

**Polyanion (catégorie microbicide)**: Composés chargés électriquement. Les microbicides polyanioniques transportent une charge électrique négative qui attire le VIH chargé positivement, l'empêchant ainsi de se lier aux cellules cibles et d'y pénétrer pour provoquer une infection.

**No dependiente del coito**: Aplicado a intervalos regulares no relacionados con el momento en que se producen las relaciones sexuales.

**Polianión** (familia de microbicidas): Compuestos cargados eléctricamente. Los microbicidas polianiónicos portan una carga eléctrica negativa que atrae al VIH (que tiene numerosas cargas positivas en su superficie), previniendo así que éste se una y penetre en sus células diana y evitando la infección.

**Polímeros**: Compuestos, por lo general de elevado peso molecular, cuya estructura se asemeja a una cadena de moléculas más pequeñas (las denominadas monómeros).

**PTMH**: Prevención de la transmisión de madre a hijo de la infección por VIH.

**Resistencia cruzada**: Se produce cuando la resistencia del virus a un fármaco de una familia terapéutica provoca resistencia a todos los fármacos de esa familia.

**Resistencia**: Una cepa de VIH resistente a fármacos es aquella que, por su configuración genética, es menos susceptible a los efectos de uno o más medicamentos antirretrovirales.

**Transcriptasa inversa**: Una enzima empleada por el VIH para hacer una copia de ADNc a partir del ARN, para poder incorporarlo en el código genético de la célula huésped (también ADN).

**Vida media**: Cantidad de tiempo necesaria para que la mitad de la cantidad de fármaco administrada se elimine del torrente sanguíneo.

# Referencias

- 1 UNAIDS and WHO. *AIDS Epidemic Update: December 2007*. Geneva: UNAIDS and WHO. [http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007\\_epiupdate\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf)
- 2 UNAIDS and WHO. *UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: December 2006*. Geneva: UNAIDS and WHO. [http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006\\_EpiUpdate\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf)
- 3 UNAIDS and WHO. *Global Facts and Figures*. 2006. Geneva: UNAIDS and WHO. [http://www.who.int/hiv/mediacentre/200605-FS\\_globalfactsfigures\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/mediacentre/200605-FS_globalfactsfigures_en.pdf)
- 4 UNAIDS, UNFPA and UNIFEM. *Women and HIV/AIDS – Confronting the Crisis*. 2004. Geneva and New York: UNAIDS, UNFPA and UNIFEM. [www.unfpa.org/upload/lib\\_pub\\_file/308\\_filename\\_women\\_aids1.pdf](http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/308_filename_women_aids1.pdf)
- 5 Cohen SA. "Beyond slogans: lessons from Uganda's experience with ABC and HIV/AIDS." *Guttmacher Report on Public Policy* 2003; 6(5): 1-3. <http://www.guttmacher.org/pubs/tgr/06/5/gr060501.html>
- 6 Gray RH, et al. "Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomized trial." *Lancet* 2007; 369(9562): 657-66.
- 7 Bailey RC, et al. "Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomized controlled trial." *Lancet* 2007; 369(9562): 643-56.
- 8 Auvert B, et al. "Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial." *PLoS Medicine* 2005; 2(11): e298.
- 9 Rakai Health Sciences Program. March 6, 2007 Press Release. "Study Presents New Information on Male Circumcision to Prevent Spread of HIV in Africa." Montreal: Rakai Health Sciences Program.
- 10 D'Cruz OJ and Uckun FM. "Dawn of non-nucleoside inhibitor-based anti-HIV microbicides." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57(3): 411-23.
- 11 Balzarini J and Van Damme L. "Intravaginal and intrarectal microbicides to prevent HIV infection." *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172(4): 461-4.
- 12 Motakis D and Parniak MA. "A tight-binding mode of inhibition is essential for anti-human immunodeficiency virus type 1 virucidal activity of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(6): 1.851-66.
- 13 VVan Herrewege Y, et al. "In vitro evaluation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors UC-781 and TMC-120-R147681 as human immunodeficiency virus microbicides." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48(1): 337-9.
- 14 Fernández-Romero JA, et al. "Carrageenan/ MIV-150 (PC-815), a combination microbicide." *Sexually Transmitted Diseases* 2006; 34(1):9-14.
- 15 Bradshaw PC, Li J, Samuels DC. "A computational model of mitochondrial AZT metabolism." *Biochemical Journal* 2005; 392(Pt 2): 363-73.
- 16 Colebunders R, Zolfo M, Lynen L. "Severe dyshidrosis in two patients with HIV infection shortly after starting highly active antiretroviral treatment." *Dermatology Online Journal* 2005; 11(2): 31.
- 17 Palella FJ Jr, et al. "Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators." *New England Journal of Medicine* 1998; 338(13): 853-60.
- 18 Martínez J, Coplan P, Wainberg MA. "Is HIV drug resistance a limiting factor in the development of anti-HIV NNRTI and NRTI-based vaginal microbicide strategies." *Antiviral Research* 2006; 71(2-3): 343-50.
- 19 Dimasi JA. "Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001; 69(5): 297-307.
- 20 Stone A. "Microbicides: a new approach to preventing HIV and other sexually transmitted infections." *Nature Reviews. Drug Discovery* 2002; 1(12): 977-85.
- 21 United States Government Accountability Office. *New Drug Development: Science, Business, Regulatory, and Intellectual Property Issues Cited as Hampering Drug Development Efforts*. November 2006. Washington, DC: Government Accountability Office.
- 22 UNAIDS and WHO. *AIDS Epidemic Update: December 2007*. Geneva: UNAIDS and WHO.



## MISIÓN DE IPM:

La misión de IPM es prevenir la transmisión del VIH acelerando el desarrollo y disponibilidad de un microbicida seguro y eficaz para su uso por las mujeres en los países en desarrollo.

---

### OFICINA CENTRAL:

8401 Colesville Road  
Suite 200  
Silver Spring, MD 20910  
EE UU

### IPM BÉLGICA:

Rue du Trône, 98  
3rd floor  
1050 Brussels  
Bélgica

### IPM SURÁFRICA:

Zomerlust Estate  
PricewaterhouseCoopers Building  
Bergriver Boulevard, Paarl, 7646  
P.O. Box 3460, Paarl, 7620  
Suráfrica

### IPM – INSTALACIÓN CTM

3894 Courtney Street  
Suite 170  
Bethlehem, PA 18017  
EE UU

[www.ipm-microbicides.org](http://www.ipm-microbicides.org)