INTERNATIONAL PARTNERSHIP *for* MICROBICIDES

Identificación de las mejores estrategias para la distribución de microbicidas en la India y en Sudáfrica:

Análisis de modelización y rentabilidad

Un documento de orientación preparado por IPM junto con el Grupo de Investigación HIVTools de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres

Diciembre de 2008

Autores de los informes

Charlotte Watts, Anna Foss, Lilani Kumaranayake, Andrew Cox, Fern Terris-Prestholt y Peter Vickerman.

Agradecimientos

En este informe se resumen los resultados de un proyecto de investigación conjunto entre el Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM) y el grupo de investigación HIVTools de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (EHMTL). El objetivo del proyecto, subvencionado por la Unión Europea (UE), era realizar una serie de "Análisis Regionales para Acelerar el Acceso a los Microbicidas de las Mujeres de Países en Desarrollo".

El proyecto fue coordinado por el Partenariado Internacional por los Microbicidas. En particular, la EHMTL agradece el continuo apoyo, asesoramiento y contribución de Thomas Mertenskoetter, Céline Mias, Saul Walker (ahora en el Departamento de Desarrollo Internacional (DDI) del Gobierno británico), Youssef Tawfik y Vimala Raghavendran. Los autores de los informes del Grupo de Investigación HIVTools de la EHMTL dirigieron los análisis. El proyecto se realizó con la colaboración de socios en la India y Sudáfrica, que proporcionaron asesoramiento y análisis de modelización en cada uno de los emplazamientos.

En la India, los análisis se realizaron en colaboración con el Servicio de Promoción de la Salud de Karnataka, Bangalore, India, la Universidad de Manitoba, Canadá, y el Centre hospitalier affilie universitaire de Québec, Canadá. A la EHMTL le gustaría agradecer a las siguientes personas su contribución en los análisis realizados en la India: Sudha Chandrashekar, BM Ramesh, Sushena Reza-Paul, Eric Demers, Seema Vyas, Stephen Moses, Michel Alary y Catherine Lowndes. Los datos de la India fueron recopilados bajo la supervisión y evaluación del Avahan, la Iniciativa contra el SIDA de la India, subvencionada por la Fundación Bill & Melinda Gates. Queremos expresar nuestro agradecimiento especial a Ashodaya Samithi, Karnataka, India, que nos permitió utilizar los datos de la India para este proyecto.

En Sudáfrica, la investigación se llevó a cabo en colaboración con la Unidad de Salud Reproductiva e Investigación del VIH, Johannesburgo. La EHMTL está inmensamente agradecida a Chiweni Chimbwete, Emeka Okonji, Sinéad Delany-Moretlwe, Jocelyn Moyes, Mags Beksinska, Sibongile Walaza, Claire von Mollendorf, Jennifer Smit y Helen Rees por su apoyo y contribuciones.

La EHMTL quiere agradecer de un modo especial al Departamento Nacional de Salud Sudafricano la aportación de los datos sobre las Encuestas Demográficas y de Salud, así como a Catherine MacPhail por su ayuda en la interpretación de los datos de la campaña 'LoveLife' (Ama la vida) de Sudáfrica.

La EHMTL también está sinceramente agradecida a todos los participantes que asistieron a los talleres relacionados con el proyecto que se celebraron en Londres, Sudáfrica, Tanzania y la India, incluidos los miembros de nuestro comité asesor internacional:

Anandi Yuvaraj, Ananta Nanoo, Ananthy Thambinayagam Asha George, Aylur Srikrishna, B Jaya Krishnan, Billy Scott, B.M. Ramesh, Carol Bradford, Catherine Montgomery, Cindy Ngidi, Claire von Mollendorf, David Bishai, Fauzdar Ram, G.V. Nagaraj, Gajanan, Gian Gandhi, Guy Stallworthy, Helen Rees, Hera Raikar, Itumeleng Funani, Jane Rowley, Jeff O'Malley, Jonathan Stadler, K.T. Rajamma, Kavitha Puthuri, Kim Tetteh-Dickson, Dr. Krishnamurthy, Linda-Gail Bekker, Lori Heise, Lucky Molefe, M.V. Rudrappa, Mahajan Murthy, Mala Ramanathan, Martha Brady, Mdu Mntambo, Mirriam Visser, Mitzy Gafos, Naomi Lince, Naomi Rutenberg, Navendu Shekhar, Ntokozo Madlala, Pamela Norick, Paramita Kundu, Phare Mujinja, B.S Pradeep, Pretty Kgoadi, Reynold Washington, Robert Hecht, Sanghamitra Iyengar, Sethu Lakshmi, Sikhonjiwe Masilela, Sundari Ravindran, Sunithi Solomon, Sushena Rezapaul, Themba Nodada y Tilly Sears.

El modelo de transmisión del VIH entre la población utilizado en el proyecto se diseñó en función de un modelo de transmisión del VIH entre la comunidad ya existente, que fue desarrollado por primera vez en el año 2000 con la subvención del ONUSIDA y del Departamento Británico de Desarrollo Internacional. La Campaña Global de Microbicidas ya había subvencionado la incorporación de un microbicida a este modelo así como el desarrollo de una interfaz de fácil utilización. El modelo se perfeccionó y desarrolló aún más en este proyecto de modo que se pudieran considerar estrategias enfocadas por edad y permitir cambios temporales en el uso de los microbicidas.

Los autores de la EHMTL también son miembros del Consorcio del Programa de Investigación subvencionado por el Departamento de Desarrollo Internacional (DDI) sobre Investigación y Desarrollo de Capacidades en Salud Sexual y Reproductiva y VIH en Países en Desarrollo de la LSHTM.

El proyecto se realizó con fondos de la Comunidad Europea. Las opiniones expresadas en este informe no pueden ser utilizadas en modo alguno para reflejar las opiniones de la Unión Europea y tampoco representan necesariamente las del Partenariado Internacional por los Microbicidas, el DDI o la EHMTL.

Esta publicación se encuentra disponible en francés y en inglés en **www.ipm-microbicides.org**

Ninguna sección de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación ni transmitida de ninguna forma o por cualquier medio ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, registro o cualquier otro, sin el consentimiento previo de IPM.

Resumen ejecutivo 4

Introducción 4

Métodos 4

Resultados 5

Resultados clave de los talleres regionales y de la reunión consultiva de expertos 5

Estrategias de introducción modeladas en la India y en Sudáfrica 6

Resultados del impacto de los microbicidas, India 7

Resultados del impacto de los microbicidas, Sudáfrica 8

Resultados de rentabilidad en la India 9

Resultados de rentabilidad en Sudáfrica 10

Debate 10

Conclusión 11

Introducción 12

Objetivos del proyecto 14

Sección 1

Detalles de los talleres regionales y exámenes de la experiencia adquirida con la introducción de otras tecnologías de la salud 18

Resultados clave de los talleres regionales y de la reunión consultiva de expertos 18

Resumen y debate: desarrollo de escenarios de introducción 22

Sección 2

Modelación del impacto en la comunidad de la Introducción de los microbicidas en Karnataka, sur de la India y Gauteng, Sudáfrica 26

Resumen general de los emplazamientos considerados y de las adaptaciones del modelo 28

Distrito de Mysore, Karnataka 28

Resumen general de los datos y del modelo más adecuado de Gauteng, Sudáfrica 28

Resultados del impacto de los microbicidas, India 29

Impacto del VIH en el año 15 en la India 31

Resultados del impacto en Sudáfrica 33

Impacto del VIH en el año 15 en Gauteng, Sudáfrica 34

Sección 3

Análisis económico de las estrategias de distribución de microbicidas 38

Métodos para estimar los costes del suministro de microbicidas 38

Evaluación de la rentabilidad 39

Resultados de rentabilidad en la India 40

Resultados de rentabilidad en Sudáfrica 42

Sección 4

Debate 48

Conclusión 49

Notas finales 50

Apéndices

Disponible en **www.ipm-microbicides.org**, haga clic en "Publicaciones"

Resumen ejecutivo

Introducción

Se han realizado considerables inversiones en la búsqueda de herramientas de prevención del VIH para mujeres. Los microbicidas son productos en fase de investigación que las mujeres podrían utilizar por vía vaginal para impedir la transmisión sexual del VIH. Si el desarrollo clínico demuestra que los microbicidas poseen un efecto preventivo, su potencial sólo podrá ser aprovechado si estos pueden introducirse con éxito y de manera adecuada en los programas de prevención del VIH y pueden ser utilizados de manera eficaz por las mujeres y sus parejas. Más del 97% de las personas afectadas por el VIH reside en países de bajos ingresos, de las cuales, el 68% vive en el África subsahariana. Las mujeres representan la mitad de la población mundial con VIH/SIDA y casi el 60 por ciento de las infecciones por VIH en el África subsahariana. Llegar hasta estas mujeres y darles la oportunidad de que puedan acceder al beneficio potencial de los microbicidas requiere una planificación previa y la movilización oportuna de una red de socios y recursos. Han de tratarse una serie de cuestiones importantes para asegurarse de la futura aprobación del producto y del éxito de su introducción. ¿Qué grado de impacto podría alcanzarse si se añadiera un microbicida eficaz a las medidas preventivas actuales en un emplazamiento particular? Si las existencias y los recursos son limitados, ¿debería estar un producto disponible de forma generalizada, o sería mejor centrarse en que llegue a grupos vulnerables específicos? ¿Cuál es el impacto potencial de un producto en la salud pública de un emplazamiento específico? ¿Será rentable, en comparación con otras áreas de inversión en salud?

De forma generalizada, se han utilizado una serie de análisis de modelación matemática y económicos como ayuda para informar sobre estas complejas cuestiones relativas a las políticas. En este informe se presentan los resultados de un estudio que hace uso de análisis de modelación epidemiológica y económicos para explorar el impacto potencial y la rentabilidad de diferentes estrategias de introducción de microbicidas en el sur de la India y en Sudáfrica. Concretamente, el objetivo del proyecto fue:

- estimar el impacto de la introducción de microbicidas sobre la epidemia del VIH en dos emplazamientos contrastantes (sur de la India y la Sudáfrica urbana)
- explorar la relación del impacto con la eficacia y uso del producto; estrategia de introducción de los microbicidas; aceptación, velocidad de aprobación y posibles restricciones en el suministro del producto
- estimar, en función de los ejercicios de estimación de costes y estudios de costes previamente realizados, el coste total de cada una de las diferentes estrategias de introducción de microbicidas en cada emplazamiento, explorar qué estrategia es la más rentable y evaluar si los escenarios de suministro con el impacto más elevado son también los más rentables.

Métodos

En la India y en Sudáfrica se organizaron talleres regionales para tratar las posibles estrategias para la introducción del producto en el futuro. Se realizaron exámenes de evidencia sobre la tasa de introducción de nuevas tecnologías de la salud para informar sobre la posible velocidad de introducción del producto. Se analizaron datos basados en la población de cada país para estimar el grado en el que accedieron las mujeres a los distintos servicios de cada emplazamiento. Esto se utilizó para desarrollar los escenarios potenciales de introducción con supuestos de alta y baja aceptación. Se consideraron 120 y 156 combinaciones diferentes de escenarios en la India y en Sudáfrica respectivamente.

Se adaptó un modelo epidemiológico ya existente para evaluar el impacto de cada una de las estrategias de introducción sobre la transmisión del VIH, teniendo en cuenta cambios temporales en el uso del producto. En el análisis de modelación se consideraron dos emplazamientos contrastantes: el Distrito de Mysore, Karnataka, en el sur de la India, y la Provincia de Gauteng, en Sudáfrica. Se parametrizaron modelos dinámicos de VIH coincidentes en cada escenario y se adaptaron a los datos específicos de los emplazamientos relativos al VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

El Distrito de Mysore cuenta con una población en edad reproductiva de unos 1,6 millones, con aproximadamente 810.000 mujeres y 839.000 hombres. En Mysore la epidemia de VIH se encuentra enormemente concentrada entre los grupos más vulnerables; la prevalencia del VIH en la población en general es del 1% aproximadamente, frente al 26% entre las mujeres profesionales del sexo (MPS). El modelo reproduce

exactamente la prevalencia del VIH y de otras ITS tanto entre las profesionales del sexo como entre los clientes.

En la Provincia de Gauteng, la población en edad reproductiva asciende a unos 5,7 millones, con aproximadamente 2,7 millones de mujeres y 2,9 millones de hombres. En Gauteng la epidemia del VIH está generalizada, con una prevalencia del VIH en la población general de un 10,8% aproximadamente, con un 8,2% de hombres y un 13,3% de mujeres infectadas; un 10,3% de la población de entre 15 y 25 años está infectada con el VIH y un 15,6% pertenece al grupo de mayores de 25 años. Las estimaciones sobre la prevalencia del VIH entre las MPS variaron considerablemente, en función del lugar y del año del estudio. En este trabajo las prevalencias utilizadas son de entre un 40 y un 67%. De nuevo, el modelo reproduce exactamente la distribución del VIH y otras ITS en este emplazamiento, incluidas las diferencias en la infección por edad y por sexo.

En un análisis económico paralelo se estimaron los costes de suministro de un microbicida, para cada una de las estrategias de distribución modeladas. Se desarrollaron una serie de estimaciones relativas al coste unitario potencial de una gama de productos tras consultar a los expertos en la materia. Como caso base para el análisis, consideramos un producto microbicida de uso diario, cuyo precio es de 0,10 $. También se exploró la sensibilidad de los resultados en diferentes supuestos de coste y utilización, incluidos los supuestos de alto y bajo coste para un uso diario de 0,05 $ y 1,00 $ y también se consideraron unos escenarios de alto y bajo coste para un producto de uso mensual, de 1 $ y 5 $ respectivamente.

Además de los costes del producto, en el cálculo de los costes también se estimaron los costes de los servicios para el suministro del producto. Para ello, la intervención se conceptualizó como un añadido a los servicios existentes. Haciendo uso de otros estudios sobre el cálculo de costes, las proyecciones sobre los costes incluyeron los costes potenciales requeridos para suministrar un producto, como formación, tiempo de los proveedores, la oferta de asesoramiento voluntario, pruebas de VIH y promoción del producto. Como viene siendo habitual en los análisis económicos, se utilizó una tasa de descuento del 3% para convertir los futuros costes y beneficios a su valor actual. Los costes de la distribución del producto en diferentes escenarios se estimaron utilizando un modelo de hoja de cálculo que relacionó las proyecciones del modelo del número anual de mujeres incluidas de las distintas poblaciones (donde fuera pertinente) con estimaciones de costes. A continuación se estimó el coste por infección por VIH prevenida durante 15 años utilizando las proyecciones del modelo sobre las infecciones por VIH prevenidas.

Para considerar si una estrategia de distribución particular resulta 'rentable' o no, es necesario compararla con otras intervenciones posibles. En el Informe sobre el Desarrollo del Banco Mundial de 1993 se incluyen valores genéricos de corte de la rentabilidad. Ajustado a las cifras de 2008, la reducción de la rentabilidad es de 1.425 $ por infección por VIH prevenida en la India y de 3.005 $ por infección por VIH prevenida en Sudáfrica. Así, se considera que las intervenciones destinadas a prevenir las infecciones por VIH por un coste inferior a estas cifras son 'rentables'. Estas cifras se utilizaron entonces para evaluar la rentabilidad de cada uno de los escenarios de distribución.

Resultados

Resultados clave de los talleres regionales y de la reunión consultiva de expertos

Hubo tanto similitudes como diferencias en los temas tratados en Sudáfrica y en la India. En ambos emplazamientos, a las mujeres sexualmente activas o casadas se les identificó como grupo clave que debía ser considerado como objetivo, si bien se debatió acerca del grado en que las mujeres pueden ser consideradas en peligro de contraer el VIH. A los jóvenes también se les identificó como grupo vulnerable en ambos emplazamientos y las discusiones se centraron en todos los jóvenes sexualmente activos en Sudáfrica y en los hombres recién casados y las mujeres no esterilizadas en la India. También se habló sobre el grado en el que puede ser o no deseable centrarse en las profesionales del sexo. El tema se discutió más en la India, donde hay unos niveles relativamente bajos de población infectada por el VIH. Se reconoció que los microbicidas pueden proporcionar una protección adicional en las relaciones sexuales tanto comerciales como no comerciales, si bien había algunos temores sobre el impacto del posible

descenso del uso de preservativos tras la introducción de los microbicidas. En todos los emplazamientos, la eficacia de un microbicida fue identificada como una cuestión central que afecta a la aceptabilidad del producto y su mercado potencial, si bien también se discutieron otros temas relacionados con el coste (en especial, si un producto debería ser gratuito en el punto de suministro o no), placer, accesibilidad y eficacia anticonceptiva. Las conversaciones sobre el posible índice de aceptación y ejemplos de una introducción con éxito del producto variaron de un emplazamiento a otro.

Una serie de reuniones consultivas con expertos internacionales en microbicidas también ayudaron a informar acerca del desarrollo de escenarios para la distribución del producto. Destacaron que la aprobación de un producto a través de los mecanismos reguladores locales puede tardar algún tiempo y que, una vez aprobado, habría que considerar la velocidad potencial y probabilidad de que un producto pase de ser prescrito por el personal sanitario a otros métodos de distribución más amplios.

Escenarios considerados

En función de los exámenes y las recomendaciones de los talleres, se alcanzaron acuerdos sobre los niveles de eficacia y regularidad de uso de los microbicidas, posibles planteamientos que perseguir y posibles estrategias y plazos de introducción, tal como se muestra en las tablas siguientes.

Eficacia de los microbicidas y regularidad:
(Combinaciones acordadas para utilizar en los escenarios)

Eficacia contra el VIH por acto sexual	Porcentaje de actos sexuales con protección (Regularidad)
Bajo - 35%	Moderado - 50%
Bajo - 35%	Alto - 80%
Medio - 60%	Moderado - 50%
Medio - 60%	Alto - 80%
Alto - 85%	Moderado - 50%
Alto - 85%	Alto - 80%

En el análisis sólo se consideró un microbicida capaz de ofrecer protección a mujeres no infectadas con el VIH. Para una serie de planteamientos objetivo y estrategias de introducción, se compararon en cada emplazamiento seis combinaciones de eficacia baja, media y alta por acto sexual y estrategias de regularidad de uso moderada y alta.

Estrategias de introducción modeladas en la India y en Sudáfrica

En el sur de la India se comparó la distribución por la población frente a un suministro más enfocado a las profesionales del sexo mediante programas para dichos profesionales. En la Sudáfrica urbana se compararon tres escenarios de distribución: distribución solo a la población, distribución a la población con un suministro mayor a los jóvenes y distribución a la población con un mayor suministro para las profesionales del sexo.

Área urbana del sur de la India

1. Distribución entre la población a todas las mujeres sexualmente activas
2. Suministro enfocado a las mujeres profesionales del sexo (MPS) a través de programas para profesionales del sexo

Área urbana de Sudáfrica

1. Distribución entre la población a todas las mujeres sexualmente activas
2. Distribución entre la población con un suministro mayor a los jóvenes 3 años después de la aprobación
3. Distribución entre la población con un suministro mayor a las MPS mediante programas para profesiones del sexo

Fases de introducción del producto

Se reconoció que un producto no se proporcionaría ampliamente de forma inmediata, sino que la introducción del producto pasaría por varias fases. Mientras que un producto esperaba la aprobación reglamentaria de las autoridades, se supuso que sería proporcionado a escala limitada a los participantes de los ensayos. Se compararon dos posibles velocidades de aprobación: un escenario lento de tres años y un escenario rápido de un año.

La siguiente fase de introducción del producto se conceptualizó como si fuera un tiempo de suministro restringido, donde el suministro sería para mujeres VIH negativas con prescripción médica por parte de los centros sanitarios públicos. La cobertura dependería del grado en el que las mujeres tuvieran acceso a estos servicios. En un plazo más largo (tres años para el objetivo del análisis), se previó que algunos productos podrían estar potencialmente disponibles a un nivel más amplio a través de otros puntos de distribución.

Esto llevó a la consideración de 120 y 156 combinaciones de escenarios diferentes para la India y Sudáfrica respectivamente.

Resultados del impacto de los microbicidas, India

De los 120 escenarios de distribución diferentes modelados en los análisis de la India, el escenario con un mayor impacto ('nº 1') fue un producto de gran eficacia (85%), que obtuvo rápidamente la aprobación reglamentaria de las autoridades (1 año) y después fue distribuido con un suministro enfocado a las MPS, con una transición relativamente rápida de un programa de introducción del microbicida restringido a uno no restringido (3 años tras la aprobación), progresando a un alto nivel de aceptación (80% tras 10 años desde la aprobación) y regularidad de uso (80%).

Parametrización de las etapas de introducción del producto en las áreas urbanas de la India y de Sudáfrica

Etapa	India	Sudáfrica
Aprobación reglamentaria de las autoridades y aprobación comercial: producto proporcionado a escala limitada a participantes en ensayos	Hasta un 1% de las MPS tiene acceso a los microbicidas Lenta – 3 años Rápida – 1 año	Hasta un 0,1% de las mujeres de la población general tiene acceso a los *microbicidas* Lenta – 3 años Rápida – 1 año
Suministro restringido durante 3 años: producto disponible únicamente con prescripción médica, a través de los centros sanitarios públicos	34% de la población general tiene acceso a los centros sanitarios públicos 68% de las MPS tiene acceso a los centros sanitarios públicos	50% de la población general tiene acceso a los centros sanitarios públicos 70% de los jóvenes (3 años después de la aprobación) tiene acceso a los centros sanitarios públicos 70% de las MPS (3 años después de la aprobación) tiene acceso a los centros sanitarios públicos
Suministro no restringido potencialmente, ej. supermercados, tiendas, marketing social, médicos, farmacias	Cobertura 10 años después de la aprobación: Población gen. Baja – 3% Med. – 15% Alta – 30% MPS: Baja – 30% Alta – 80%	Cobertura 10 años después de la aprobación Pob. gen. / jóvenes Baja – 3% Med. – 15% Alta – 30% MPS: Baja – 30% Alta – 80%
Posible saturación del mercado	Niveles estables de distribución	

En el modelo se previó que se producirían 91.000 infecciones por VIH durante un período de 15 años si no se introducía ningún microbicida o cualquier otra intervención nueva. En el escenario con el mayor impacto, el modelo predijo que se prevendrían 17.390 (margen de 6.638 – 28.672) infecciones por VIH a lo largo de un período de 15 años. Nueve de los diez primeros escenarios incluían el suministro de microbicidas orientado a los profesiones del sexo y a sus clientes. De hecho, este objetivo es tan importante que incluso en el escenario de distribución general nº 1, muchas de las infecciones prevenidas se dieron entre clientes y MPS (el 69% de la infecciones prevenidas en hombres fueron entre clientes y el 38% de las infecciones prevenidas entre mujeres fueron entre MPS). Tras el escenario de impacto nº 1, los cuatro escenarios de impacto siguientes coinciden de cerca con el primero, con solo otro aspecto a un nivel inferior del ideal. En el caso del escenario nº 1, un descenso de una alta eficacia por acto sexual del 85% a una baja eficacia por acto sexual del 35% reduce el impacto previsto a un 39% del impacto del escenario nº 1.

Este impacto general refleja lo que se puede esperar de manera realista de un aumento gradual de la distribución del producto. En los diez primeros escenarios, el impacto en el año final es por término medio unas 2,4 veces la media de infecciones por VIH prevenidas al año a lo largo de los 15 años de intervención. Tras 15 años, el modelo más adecuado prevé una reducción relativa de la incidencia por persona vulnerable del 49% en toda la población y de un 70% entre las MPS por sí solas.

10 primeros escenarios de impacto en el análisis de la India, utilizando el modelo más adecuado

Escenario de distribución	Infecciones prevenidas	Infecciones prevenidas / 100.000 personas	Porcentaje relativo del escenario nº 1
MPS nº 1 - todo alta / rápida / buena	17,390	1,054	100%
MPS nº 1, pero siempre restringida	12,560	762	72%
MPS nº 1, pero aprobación lenta	12,095	733	70%
MPS nº 1, pero eficacia media	12,015	728	69%
MPS nº 1, pero regularidad moderada	10,564	641	61%
MPS nº 1, pero siempre restringida Y aprobación lenta	8,965	544	52%
MPS nº 1, pero siempre restringida Y eficacia media	8,701	528	50%
MPS nº 1, pero aprobación lenta Y eficacia media	8,368	507	48%
MPS nº 1, pero siempre restringida Y regularidad moderada	7,661	464	44%
Pob. gen. nº 1 - todo alta / rápida / buena	7,415	450	43%

Resultados del impacto de los microbicidas, Sudáfrica

De los 156 escenarios de distribución diferentes modelados en los análisis de Sudáfrica, el escenario con un mayor impacto ('nº 1') vino de la obtención rápida de la aprobación reglamentaria de las autoridades (1 año) y de la distribución posterior de microbicidas a la población en general y a las MPS. En el modelo se previó que se producirían unos 2,5 millones de infecciones por VIH durante un período de 15 años si no se introducía ningún microbicida o cualquier otra intervención nueva. En el escenario con el mayor impacto se prevendrán 167.223

(143.255 – 193.381) infecciones de VIH durante 15 años, lo cual equivale a 2.930 infecciones por VIH prevenidas por cada 100.000 personas[1]. Este impacto general refleja lo que se puede esperar de un aumento gradual de la distribución del producto. Tras 15 años, en los diez primeros escenarios, el número de infecciones por VIH prevenidas por cada 100.000 personas será como media dos veces tan alto como la media de infecciones por VIH prevenidas al año durante el período de 15 años más o menos. El escenario más eficaz reduce la incidencia por persona vulnerable en un 15% tras 15 años.

Aunque el mayor suministro a las profesionales del sexo mejora el impacto, el modelo también sugiere que una estrategia de distribución basada en la población únicamente podría seguir teniendo un impacto considerable. Entre los escenarios con una distribución general y una distribución mayor a los jóvenes (entre los que se consideró que el suministro seguiría siendo siempre restringido), el escenario de mayor impacto obtuvo el puesto número 11 de los 156 escenarios considerados.

Resulta interesante contrastar esto con los análisis de la India. En Sudáfrica, se proyectó que el impacto de los microbicidas sobre el número de infecciones por VIH prevenidas por cada 100.000 personas sería mayor que en la India, pero el porcentaje de reducción de incidencia de VIH fue menor. Estos resultados son coherentes con las proyecciones modeladas del impacto de otras intervenciones de prevención del VIH en diferentes emplazamientos epidemiológicos.

Resultados de rentabilidad en la India

Todas las estrategias objetivo serán consideradas rentables, suponiendo un caso base de un producto microbicida utilizado a diario y a un precio de 0,10 $ con un punto de corte de 1.425 $ por infección por VIH prevenida y utilizando los valores de rentabilidad sin aplicar los descuentos. Utilizando los valores de descuento del 3%, los cinco primeros escenarios son rentables, mientras que los otros cinco son casi rentables. En comparación con los umbrales aceptados, el escenario de distribución entre la población no resultaba rentable.

En un estudio realizado sobre cómo pueden variar los costes y la rentabilidad en el escenario nº 1 en función del precio del microbicida, o de si el producto se puede utilizar mensualmente, se descubrió, según lo esperado,

10 primeras estrategias de impacto en el análisis de Sudáfrica, utilizando el modelo más adecuado

Escenario de distribución	Infecciones prevenidas	Infecciones prevenidas / 100.000 personas	Porcentaje relativo del escenario nº 1
Pob. gen. + MPS nº 1 - todo alta / rápida / buena	167,223	2,930	100%
Pob. gen. nº 1 - todo alta / rápida / buena	130,444	2,286	78%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero aprobación lenta	124,333	2,179	74%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero eficacia media	115,392	2,022	69%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero regularidad moderada	101,544	1,779	61%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero siempre restringida	98,110	1,719	59%
Pob. gen. nº 1, pero aprobación lenta	97,887	1,715	59%
Pob. gen. nº 1, pero eficacia media	90,973	1,594	54%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero aprobación lenta Y eficacia media	86,089	1,508	51%
Pob. gen. nº 1, pero regularidad moderada	80,281	1,407	48%

1. Los límites de confianza se calcularon por predicción del impacto de todas las adaptaciones de modelo e indicando el rango abarcado por el 95% de las adaptaciones.

que un producto utilizado mensualmente a un precio relativamente bajo sería el más rentable, mientras que un coste unitario mayor para un microbicida reduce sustancialmente la rentabilidad del suministro del producto.

Resultados de rentabilidad en Sudáfrica

De los 156 escenarios modelados, se descubrió que 40 eran rentables utilizando un punto de corte de 3.005 $ por infección por VIH prevenida. De estos, 24 eran intervenciones combinadas entre la población y las MPS, 10 eran escenarios con solo población en general, incluido el suministro en centros no sanitarios, dos eran intervenciones combinadas entre la población y los jóvenes y cuatro eran escenarios de población en general basados en centros.

Reducir a la mitad el precio del microbicida llevaría a una reducción del 19% en el coste por infección por VIH prevenida. Un aumento a 1,00 $ pondría enormemente en peligro la rentabilidad de un microbicida, calculada aquí como de 6.563 $ por infección por VIH prevenida, muy por encima de los valores umbral actuales. El uso de un producto mensual, a un precio de 0,10 $ llevaría a una reducción del 36% en el coste por infección por VIH prevenida. Incluso a un precio de 1,00 $, los costes todavía seguirían siendo menores para un producto mensual, con una mejora en el coste del 25% por infección prevenida. A un precio de 5,00 $ al mes, para nuestro escenario nº 1, utilizando una tasa de descuento del 3%, un producto mensual resultaría rentable.

Debate

Tras numerosas consultas, en el análisis se consideraron diversos escenarios potenciales de introducción en el área urbana del sur de la India y en el área urbana de Sudáfrica, intentando identificar las estrategias óptimas para la introducción del producto. Los resultados indicaron que distintos enfoques y velocidades de suministro pueden conducir a diferentes niveles de impacto, desde decepcionantes hasta impresionantes. Nuestros resultados ilustran el grado en el que el impacto de un producto puede verse influido no solo por las características del producto, sino también por la velocidad a la que puede ser introducido y las restricciones a las que hay que enfrentarse para su distribución. En la práctica, la cobertura general de un producto queda fundamentalmente determinada por el acceso de la población objetivo a los mecanismos de distribución. Mientras que las estrategias basadas en la población que se extienden más allá del suministro por parte de los servicios sanitarios pueden ser consideradas las ideales, en la práctica estas estrategias pueden tardar años en alcanzarse, con una introducción inicial posiblemente restringida al suministro solo con prescripción médica, especialmente en el caso de los productos basados en ARV.

Consideradas por sí solas, las proyecciones de modelación proporcionan detalles sobre los métodos de distribución que mayor impacto pueden tener sobre la transmisión del VIH. En ambos emplazamientos, ilustran la importancia potencial de un microbicida y la urgencia de distribuir productos seguros y eficaces de la manera más rápida y amplia posible. También reafirman la importancia de garantizar que los microbicidas sean utilizados por quienes son más vulnerables a la infección por VIH en emplazamientos con epidemias de VIH tanto concentrados como generalizados, así como la importancia de que las profesionales del sexo tengan acceso a los microbicidas. Pero el problema que esto implica es asegurarse de que el producto no se convierta entonces en algo estigmatizado, lo que podría limitar su uso potencial en relaciones sexuales no comerciales, incluidas las relaciones entre profesionales del sexo y sus parejas sexuales no comerciales. Los análisis de rentabilidad complementarios ilustran que hay una serie de escenarios plausibles en los que la distribución de microbicidas resultaría enormemente rentable en los dos emplazamientos.

En general, nuestros resultados ilustran que los microbicidas pueden llegar a ser una importante incorporación a nuestro arsenal de opciones de prevención en emplazamientos epidémicos tanto establecidos como generalizados. El éxito y el uso eficaz de los recursos depende de la toma rápida e informada de decisiones sobre su distribución. Las cifras de cobertura en el suministro de anticonceptivos deben servir como puntos de referencia mínimos de lo que puede conseguirse. No debemos perder de vista la realidad epidémica en distintos emplazamientos ni lo que esto significa en términos de establecer prioridades para la introducción de

los microbicidas. Las expectativas deben ser realistas en cuanto a los posibles retos y barreras, pero también deben ser lo suficientemente visionarias como para asegurarse que el listón no se coloque demasiado bajo. Por último, el éxito en el campo de los microbicidas no solo depende de la identificación de un producto eficaz, sino también de la capacidad de contar con sistemas y bases financieras y políticas adecuadas, para fomentar su rápida aprobación y eficaz introducción.

Conclusión

A partir de la modelación epidemiológica, llegamos a la conclusión de que, dependiendo del emplazamiento epidemiológico específico, los microbicidas pueden proporcionar unas reducciones importantes y rentables de las nuevas infecciones por VIH, y probablemente constituirán una incorporación importante a nuestro arsenal actual de prevención combinada. Para aprovechar plenamente el potencial protector de los microbicidas será importante garantizar que sean accesibles y utilizados por quienes son más vulnerables a la infección por VIH, tanto en epidemias concentradas como generalizadas, incluidas las profesionales del sexo.

En todos los emplazamientos, la eficacia probable contra el VIH de un microbicida ha sido identificada como una cuestión central que afecta a la aceptabilidad del producto y su mercado potencial, si bien cuestiones de coste (en especial, si un producto debe ser gratuito o no en el punto de suministro), placer, accesibilidad y eficacia contraceptiva son también importantes.

Aparte de la eficacia preventiva del microbicida y su facilidad de uso por las mujeres, las estrategias de distribución y el ritmo de introducción del producto y su aceptación determinarán el impacto del potencial sobre la epidemia de VIH de esta nueva técnica de prevención. Este análisis ayuda a comprender la interrelación de los diversos parámetros de las características del producto, así como el acceso a él y su uso, y puede proporcionar información para la optimización de las estrategias de introducción de producto, identificando para ello aquellos escenarios en los que se consigue un impacto preventivo y rentable.

El impacto preventivo potencial de los microbicidas sobre la epidemia de VIH justifica la inversión en este nuevo enfoque de prevención y señala la futura necesidad de una planificación minuciosa y con visión de futuro en la implementación del producto.

Introducción

Durante los últimos 25 años, el VIH/SIDA se ha cobrado un elevado número de víctimas. Aproximadamente 60 millones de hombres, mujeres y niños se han visto infectados, y unos 25 millones de personas han muerto [1]. La carga del VIH sigue recayendo con mucho en el África subsahariana, si bien la epidemia también está asolando Asia, algunas regiones de Latinoamérica, además de Europa y América del Norte.

No obstante, estas cifras enmascaran logros importantes. Se han movilizado cientos de millones de dólares en recursos globales para hacer frente a la epidemia del VIH. Se ha desarrollado un tratamiento eficaz con antirretrovirales (ARV), que es capaz de reducir rápidamente la morbilidad del VIH y mejorar espectacularmente la esperanza de vida. Se han cumplido ambiciosos objetivos de proporcionar un tratamiento contra el SIDA a 3 millones de personas, respondiendo a los temores sobre la viabilidad de ampliar el tratamiento en los países en desarrollo. La prevención se ha implementado a una escala que ha llevado a considerables reducciones en la propagación del VIH entre la población en países como Tailandia y Uganda. Una serie de fármacos económicos y sencillos reduce ahora la posibilidad de que una mujer embarazada le contagie el VIH a su hijo.

Aún así, sigue habiendo muchas lagunas en la respuesta global al VIH/SIDA. Un número desproporcionado de infecciones por VIH ocurre entre las mujeres, mientras que la mayoría de las opciones de prevención del VIH siguen en manos de los hombres, incluida la circuncisión masculina y el uso de preservativos masculinos. Las desigualdades de género y de poder pueden limitar a menudo el grado en el que niñas y mujeres pueden negociar estrategias de sexo más seguro con sus parejas. Aunque el preservativo femenino supone un añadido importante, su uso ha sido limitado hasta la fecha.

En respuesta a esta vulnerabilidad, se ha realizado una inversión importante para hallar una prevención efectiva del VIH para las mujeres, incluyendo microbicidas. Los microbicidas son productos en fase de investigación que la mujer puede utilizar por vía vaginal para impedir la transmisión sexual del VIH. Actualmente se han formulado en una amplia variedad de formas, incluidos geles, películas, comprimidos vaginales y anillos intravaginales [2]. Se han ensayado varios microbicidas de primera generación, o se están ensayando en estos momentos, en ensayos clínicos de fase III. Los productos de primera generación son compuestos no específicos que actúan enlazando electrostáticamente el virus y evitando que interactúe con sus células meta en la vagina (a saber, inhibidores de entrada, como los polianiones) [3]. Todos estos compuestos se han formulado en forma de geles transparentes y han sido concebidos para ser aplicados en la vagina inmediatamente antes de practicar el sexo (a saber, son dependientes del coito). Hasta la fecha, ninguno de los productos de primera generación ha demostrado ser eficaz[2].

Actualmente se está desarrollando una nueva generación de microbicidas que consiste principalmente en productos basados en antirretrovirales (ARV), que actúan específicamente contra el VIH, ya esté este fuera o dentro de las células que infecta. Estos incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de entrada y antagonistas de los receptores de quimiocina [4]. El ensayo actual de estos candidatos incluye regímenes de dosificación que son independientes del coito.

Es importante señalar que los microbicidas no han sido concebidos como sustitutos de otras estrategias de prevención, sino más bien un añadido a las opciones existentes y un medio para aumentar la eficacia de la prevención del VIH en general, además de tratar algunas lagunas existentes en la prevención. Por ejemplo, la abstinencia no resulta una opción viable para las mujeres casadas, mujeres que desean quedarse embarazadas o mujeres que intervienen en un sexo coercivo. Además, el hecho de ser fiel en una relación monógama no protege a las mujeres con parejas infieles contra una exposición al VIH. De hecho, en muchos países, ser una mujer casada y monógama es uno de los mayores factores de riesgo para la infección por VIH [5]. Aunque el uso continuo de preservativos masculinos y femeninos resulta enormemente eficaz en la prevención de la infección [6-8],

2. En el momento de conclusión de este informe hay en marcha dos ensayos con candidatos de primera generación (PRO2000 y BufferGel). La finalización de los ensayos y sus informes correspondientes se esperan para el 2009.

las mujeres de muchos países en desarrollo no pueden insistir en que sus parejas utilicen un preservativo [9]. La capacidad de una mujer de dar a luz hijos a veces resulta de vital importancia para su estatus dentro del matrimonio y dentro de la sociedad [10], lo que hace que ni la abstinencia ni los preservativos sean una opción práctica.

Si el desarrollo clínico demuestra que los microbicidas poseen un efecto preventivo, deben ser introducidos con éxito y de manera adecuada en los programas de prevención del VIH y ser utilizados de manera eficaz por las mujeres y sus parejas para desarrollar al máximo su potencial. Más del 97% de las personas afectadas por el VIH reside en países de bajos ingresos, de las cuales, el 68% vive en el África subsahariana. Las mujeres representan la mitad de la población mundial con VIH/SIDA y casi el 60 por ciento de las infecciones por VIH en el África subsahariana [11]. Llegar hasta estas mujeres requerirá una planificación previa y la movilización oportuna de una red de socios y recursos. Los microbicidas tendrán que estar disponibles en cantidades suficientes para satisfacer la demanda, estar accesibles geográficamente en los puntos de distribución apropiados, ser aceptables para las mujeres (y para los responsables de las políticas gubernamentales y profesionales de la salud) y asequibles (tanto para los usuarios finales como para aquellos que financian su uso). Como punto de comparación, se calcula que solo el 20% de las personas que viven en los países en desarrollo tienen actualmente acceso a los servicios de prevención del VIH existentes [12].

Entre las preguntas importantes sobre la aprobación e introducción futuras del producto cabe incluir: ¿cuál será la magnitud del impacto que se podrá alcanzar si se añade un microbicida eficaz al conjunto de prevenciones actual en un emplazamiento particular? Si las existencias o los recursos son limitados, ¿debería estar un producto disponible de forma generalizada? ¿Deberían centrarse los programas en llegar a grupos vulnerables específicos? Preguntas sobre ¿cuál sería el impacto potencial de un producto en la salud pública de un emplazamiento específico? ¿Asequibilidad y rentabilidad en comparación con otras áreas potenciales de inversión en la salud? Los modelos epidemiológicos y económicos pueden ayudar a contestar tales cuestiones complejas sobre las políticas.

La modelación epidemiológica matemática se ha utilizado de manera generalizada para predecir las trayectorias futuras de la epidemias de enfermedades infeccionas y para calcular el impacto de las intervenciones. En el campo del VIH, se utilizaron una serie de modelos matemáticos para examinar el efecto de diferentes formas de intervención, incluidos el aumento progresivo de la circuncisión masculina [13-18]; el suministro generalizado de ARV [19, 20]; y el efecto de diferentes formas de modificaciones en la conducta [21, 22]. En esta modelación se ha considerado la implementación de intervenciones específicas en un emplazamiento particular, además de numerosos tipos de intervención concurrente en muchos países simultáneamente [28].

La modelación matemática también se ha utilizado para explorar el impacto potencial de diferentes tecnologías nuevas de prevención del VIH, incluidos diagnósticos rápidos de ITS, vacunas contra el SIDA, tratamiento de herpes y microbicidas [23-27]. Con la modelación de microbicidas se ha explorado el impacto potencial de un microbicida con diferentes propiedades y se han identificado los umbrales potenciales de los niveles de migración del preservativo que podrían ocurrir tras la introducción de los microbicidas sin aumentar el riesgo de contraer el VIH [23-27]. La modelación epidemiológica se ha utilizado para considerar tanto el impacto de productos similares utilizados en diferentes emplazamientos epidemiológicos, como el impacto general de la introducción generalizada de microbicidas en muchos países simultáneamente.

De igual modo, cada vez se están utilizando más los análisis económicos para informar sobre las inversiones en cuestiones de salud. Dentro del campo del VIH, varios exámenes han tratado de clasificar diferentes formas de prevención del VIH según su rentabilidad en distintos emplazamientos y de comparar la rentabilidad de diferentes opciones de intervención [21, 22, 31-33]. Con estos exámenes normalmente se ha descubierto que la rentabilidad de cualquier planteamiento de intervención depende enormemente del contexto epidemiológico, ya que una prevención dirigida a grupos específicos resulta más rentable en aquellos emplazamientos en los que la epidemia está concentrada [34].

Aunque la modelación matemática y los análisis económicos se han utilizado durante mucho tiempo para informar sobre decisiones acerca de las políticas y debates sobre nuevas tecnologías de prevención del VIH, todavía hay cabida para mejorar el trabajo realizado. Solo unos pocos modelos centrados en la introducción del producto han incluido explícitamente un aumento gradual de la cobertura de intervención con el tiempo [13-15] como característica esencial para una estimación realista. Dado que las modelaciones anteriores no siempre se han parametrizado claramente en un emplazamiento particular, puede que el contexto al que se refieren las conclusiones no esté claro. Algunas estimaciones de costes se centran sobre todo en los costes unitarios de tecnologías y no incluyen los costes de otros insumos que se necesitarán para garantizar el suministro eficaz de una tecnología particular. Además, dentro de la modelación de microbicidas, la mayoría de los modelos anteriores dan por supuesto que los microbicidas ofrecen la misma protección a los hombres que a las mujeres [23-27] cuando puede que esta suposición no sea adecuada. Los ensayos de microbicidas de fase III han sido diseñados para medir el impacto del uso de microbicidas en el riesgo de contraer el VIH que corren las mujeres VIH negativas y, por tanto, una suposición más apropiada sería que un microbicida sólo protegerá directamente a las mujeres.

Así, mientras que la modelación epidemiológica y los análisis económicos son potentes herramientas, es importante que tales ensayos de investigación, además de ser prácticos, consideren opciones realistas sobre las políticas y los escenarios, y que se parametricen de modo que reflejen situaciones epidemiológicas específicas.

Objetivos del proyecto

En este informe se presentan los resultados de un estudio que hace uso de análisis epidemiológicos y económicos para explorar el impacto potencial y la rentabilidad de diferentes estrategias de introducción de microbicidas en el sur de la India y en Sudáfrica. Concretamente, el objetivo del proyecto es:

1. Estimar el impacto de la introducción de un microbicida preventivo en la incidencia y prevalencia del VIH en dos emplazamientos contrastantes (sur de la India y área urbana de Sudáfrica).
2. Explorar cómo está relacionado el impacto con los puntos siguientes:
   - eficacia del producto
   - velocidad de aprobación
   - posibles restricciones en el suministro de los productos
   - estrategia de introducción de los microbicidas (a saber, a través de los centros sanitarios públicos o de puntos de suministro del sector privado)
   - aceptación
   - regularidad de uso
3. Estimar, en función de los ejercicios de estimación de costes y estudios de costes previamente realizados, el coste total de cada una de las diferentes estrategias de introducción de microbicidas en cada emplazamiento, explorar qué estrategia es la más rentable y evaluar si los escenarios de suministro con el impacto más elevado son también los más rentables.

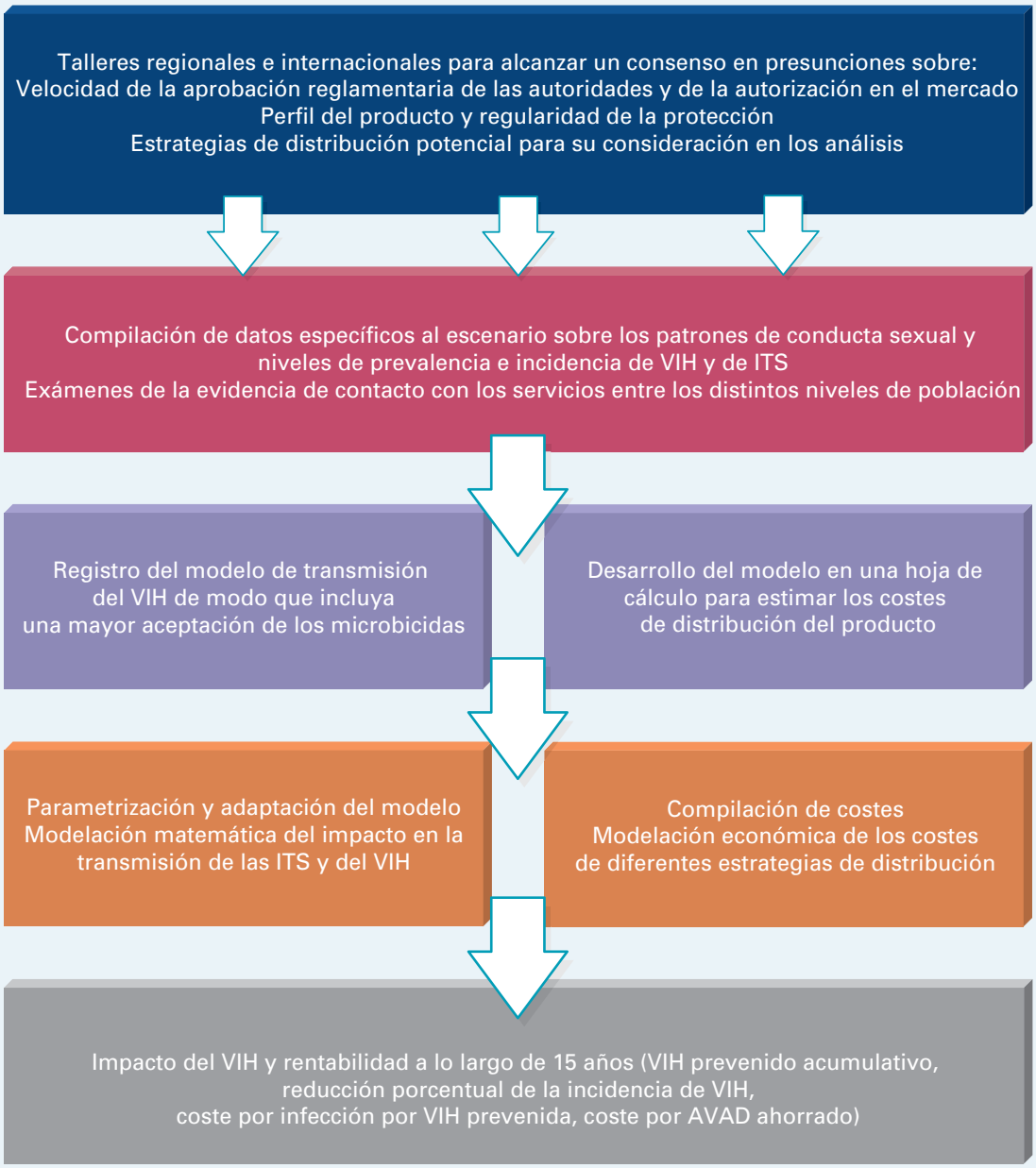
El proyecto tiene varios componentes complementarios y paralelos, que se incorporarán en los análisis de modelación y económicos finales (Figura 1.1).

Tanto en la India como en Sudáfrica ser organizaron talleres regionales para hablar sobre las posibles estrategias para la introducción futura de los productos, incluidos los grupos objetivo potenciales si los recursos son limitados; las posibles estrategias para la introducción de microbicidas, emplazamientos clave, oportunidades y limitaciones específicas, y para identificar ejemplos de introducciones con éxito de los productos.

Se han llevado a cabo exámenes de los datos actuales sobre la velocidad de introducción[3] de nuevas tecnologías de la salud. Se analizaron los datos basados en la población de las áreas urbanas y rurales de cada país para generar estimaciones del grado en el que, en cada emplazamiento,

3. Este término se utiliza en el documento con el mismo sentido que 'aceptación'

Figura 1.1: Actividades del proyecto



las mujeres en edad reproductiva estaban accediendo a los diferentes servicios. Estas cifras, junto con la información recopilada de la documentación existente, y los talleres regionales, se utilizaron entonces para desarrollar unos escenarios de introducción potencialmente viables (con presunciones de alta y baja aceptación para cada uno). Estos escenarios de introducción incluían 120 combinaciones de escenarios en la India y 156 escenarios en Sudáfrica.

Se adaptó un modelo epidemiológico ya existente para determinar el impacto de las distintas estrategias de introducción de los microbicidas en la epidemia del VIH. Los nuevos aspectos clave de este modelo son la inclusión de una estructura por edades explícitas y el potencial del modelo para cambiar los niveles de cobertura de los microbicidas con el tiempo. Esto permitió que en el análisis de modelación se consideraran estrategias enfocadas a la edad y se incluyeran proyecciones sobre cómo el impacto de un microbicida puede verse afectado por las demoras en la introducción del producto o por la lentitud en la aceptación del mismo.

El modelo matemático se parametrizó a un emplazamiento urbano de Sudáfrica (Gauteng[4]) y a un emplazamiento urbano en el sur de la India (Distrito de Mysore, Karnataka), y se ajustó a los datos sobre la prevalencia de infección por VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) específicos a los emplazamientos. En cada emplazamiento, el modelo se utilizó entonces para simular el impacto potencial de los distintos escenarios de introducción de los microbicidas y para identificar en qué escenarios el impacto es mayor.

Mediante unos análisis económicos paralelos se estimaron los costes asociados a cada escenario. Se modelaron los costes de diferentes estrategias potenciales de distribución a través de una serie de suposiciones sobre los costes unitarios potenciales de la introducción de microbicidas y de los datos existentes sobre los costes de diferentes actividades que pudieran estar asociadas al suministro del producto. De este modo, estas proyecciones no solo incluían los costes del producto mismo, sino también los costes de formación de los proveedores, el tiempo del personal para la comunicación interpersonal sobre el uso del producto, costes de Asesoramiento y Análisis Voluntarios (AAV) para asegurarse de que los usuarios sean VIH negativos y campañas en los medios de comunicación con objeto de sensibilizar a las comunidades sobre la disponibilidad de una nueva tecnología de prevención. Todo esto se utilizó entonces, junto con las proyecciones modeladas del impacto del VIH, para calcular los costes potenciales y la rentabilidad de las distintas estrategias de distribución.

En este informe se resumen los resultados clave y las implicaciones políticas de esta investigación. En la Sección uno se presentan los asuntos principales resultantes de los talleres consultivos regionales e internacionales organizados en la India y en Sudáfrica[5] y los resultados de una revisión detallada de las lecciones sobre la posible velocidad de aceptación y cobertura tras la introducción de otras tecnologías de salud reproductiva.

Los resultados se utilizaron para desarrollar una serie de escenarios plausibles sobre los puntos siguientes:

- Características de los productos microbicidas.
- Velocidad de la aprobación reglamentaria de las autoridades y de introducción de los productos.
- Enfoque en la distribución de los productos.
- Cobertura potencial alcanzada a largo plazo.

En la Sección dos se presentan los métodos y los resultados de los análisis de modelación, con los que se estimó el impacto del VIH en cada escenario de la India y de Sudáfrica. En la Sección tres se describen los métodos y resultados de los análisis sobre el coste complementario y la rentabilidad. Sobre las implicaciones de las estrategias futuras para la introducción de los microbicidas se habla en la Sección cuatro. En cada caso, en los apéndices en línea puede encontrarse más información sobre las metodologías.

4. Gauteng es la provincia más urbana de las 11 de las que se compone Sudáfrica e incluye tanto Johannesburgo como Pretoria.

5. Este proyecto incluía Tanzania en un principio. Sin embargo, los datos encontrados eran insuficientes para completar los análisis de modelación en Dar Es Salaam. Los resultados de las reuniones consultivas y de otros análisis preliminares no se presentarán en este informe.

"El impacto preventivo potencial de los microbicidas en la epidemia de VIH respalda la inversión en este nuevo planteamiento de prevención"

Sección 1

Detalles de los talleres regionales y exámenes de la experiencia adquirida con la introducción de otras tecnologías de la salud

Resultados clave de los talleres regionales y de la reunión consultiva de expertos

Un componente importante del proyecto fue la realización de una serie de consultas a nivel nacional para acordar las estrategias de introducción que modelar en cada emplazamiento. En cada país, unos talleres reunieron a investigadores familiarizados con los microbicidas y el VIH, profesionales con experiencia en la prestación de varios servicios de salud y expertos en marketing social. En Sudáfrica también había representantes familiarizados con los procedimientos reguladores locales. Tras proporcionar información sobre los microbicidas y experiencias con los productos a nivel nacional, se habló sobre los posibles escenarios de distribución además de la cuestión de si se debería dar prioridad a grupos particulares, del papel potencial del sector público y privado y de las oportunidades y limitaciones que cabía esperar en la futura distribución del producto. También se identificaron y se comentaron ejemplos sobre la introducción con éxito o con menos éxito del producto.

Hubo similitudes y diferencias en los temas tratados en Sudáfrica y en la India. En ambos emplazamientos, a las mujeres sexualmente activas (casadas o solteras) se les identificó como grupo clave que debía ser considerado como objetivo, si bien hubo se debatió acerca del grado en que las mujeres pueden ser o no ser consideradas en peligro de contraer el VIH. A los jóvenes también se les identificó como grupo vulnerable en ambos emplazamientos y las discusiones se centraron en todos los jóvenes sexualmente activos en Sudáfrica y en los hombres recién casados y las mujeres no esterilizadas en la India. En Sudáfrica se habló de la importancia de un microbicida no anticonceptivo para parejas serodiscordantes que intentaran concebir. También se habló del grado en el que puede ser o no deseable enfocar el suministro de microbicidas a profesionales del sexo. Este asunto fue especialmente importante en la India, donde la epidemia de VIH se concentra en este grupo de alta prevalencia. Se reconoció que un microbicida puede representar un medio adicional de protección tanto en las relaciones sexuales comerciales como en las no comerciales, aunque hubo una cierta preocupación sobre la desinhibición del riesgo, ej. potenciales reducciones del uso del preservativo, resultante de la introducción de los microbicidas.

En todos los emplazamientos, la eficacia preventiva de un microbicida fue identificada como una cuestión central que afecta a la aceptabilidad del producto y los mercados potenciales, si bien también se discutieron otros temas relacionados con el coste (especialmente si un producto debería ser gratuito en el punto de suministro o no), placer, accesibilidad y eficacia anticonceptiva. En Sudáfrica también se habló de si los microbicidas siempre serían proporcionados junto con preservativos (como en los ensayos) y sobre las implicaciones de esto en los costes.

Un asunto común sobre el que se habló en cada uno de los emplazamientos fue la importancia de no estigmatizar los microbicidas. Los participantes de la India estaban preocupados sobre la cuestión de que los microbicidas no deberían estar demasiado relacionados directamente con el sexo y que si se utilizaba una estrategia de distribución dirigida a las profesionales del sexo, ello podría tener un impacto negativo en su potencial de un uso más amplio. En lugar de eso, estaban a favor de estrategias de promoción que resaltaran temas como la limpieza o higiene vaginal.

En cada país se habló sobre el papel potencial del gobierno y de los sectores público y privado. En general, en cada emplazamiento se acordó que la introducción y distribución del producto debería contar con el apoyo del gobierno, si bien se reconoció que el papel del gobierno en cuanto a su suministro puede variar. En Sudáfrica, donde la mayoría de los preservativos son proporcionados por los servicios gubernamentales, se consideró que el suministro de microbicidas por parte del sector público era muy importante, si bien otras formas de distribución también

podrían ayudar a mejorar el acceso. De hecho, según una investigación reciente del mercado, las mujeres estaban particularmente interesadas en acceder a los microbicidas desde clínicas y farmacias, o desde lugares en los que su privacidad podía quedar garantizada [35]. En la India, se hizo especial hincapié en el papel del sector privado, con proveedores clave que potencialmente podrían ser clínicas u otros centros donde las mujeres pueden acudir sin ser estigmatizadas, en lugar de en lugares como farmacias, donde las mujeres van con menos frecuencia.

Las conversaciones sobre el posible índice de aceptación y ejemplos de una introducción con éxito del producto variaron de un emplazamiento a otro. En Sudáfrica, entre los ejemplos con los que se podía tener éxito estaban los anticonceptivos inyectables y los teléfonos móviles. Los productos con un menor índice de aceptación incluían el preservativo femenino y el marketing social del preservativo masculino. En la India, se consideró muy importante el marketing de los microbicidas como producto de higiene femenina en lugar de como producto de protección contra el VIH. Los participantes de los talleres resaltaron el éxito de las compresas en este respecto, y también hablaron del fracaso de productos como tampones y diafragmas (Tabla 1.1).

En cada emplazamiento, en las conversaciones sobre las oportunidades y limitaciones para el suministro de microbicidas se identificó una serie de partes interesadas clave que podrían ejercer una fuerte influencia en el proceso, entre las que cabría incluir a políticos, periodistas, instituciones de enseñanza, organizaciones religiosas y curanderos tradicionales. Las limitaciones que se identificaron estaban relacionadas con una débiles infraestructuras sanitarias, retos logísticos y posibles limitaciones en los precios. Otros asuntos potenciales fueron si el uso de los microbicidas podría llevar de alguna manera a mayores niveles de actividad sexual, por ejemplo, aumentando el placer sexual. Del mismo modo, hubo una cierta preocupación sobre la promoción de los microbicidas a mujeres con posibilidades de utilizar preservativos con altos niveles de regularidad, en caso que ello llevara a una reducción del uso del preservativo. No obstante, en general los participantes de los talleres se mostraron muy entusiasmados sobre el futuro potencial para los microbicidas, y de manera generalizada se reconoció la necesidad de contar con microbicidas para ayudar a solventar las lagunas actuales en las opciones de prevención del VIH. Del taller también surgieron las ventajas de agrupar a investigadores familiarizados con los microbicidas, responsables de políticas gubernamentales y profesionales de la salud en cada emplazamiento.

Tabla 1.1: Ejemplos ilustrativos de aceptación alta y baja de productos en la India y en Sudáfrica

País	Aceptación baja	Aceptación alta
India	*Tampones* Menos de un 10% de penetración en el mercado en las áreas urbanas	*Compresas* Desde 1997, rápido crecimiento de las ventas, tasas de crecimiento anual del 6%. Velocidades de cobertura estimadas de un 20-25% alcanzadas después de 10 años en las áreas urbanas.
Sudáfrica	*Preservativos de marketing social* Menos de un 10% de penetración en el mercado	*Anticonceptivos inyectables* Cobertura de más del 50% alcanzada en menos de 20 años

Las reuniones consultivas de expertos también nos ofrecieron la oportunidad de presentar los métodos propuestos y los progresos realizados hasta la fecha a una serie de expertos internacionales en el campo de los microbicidas. Los participantes resaltaron la necesidad de reconocer que puede que haya que esperar algún tiempo antes de que un producto sea aprobado por los mecanismos reguladores locales y que, incluso una vez aprobado, puede que no fuera apropiado asumir su inminente distribución a nivel general. Los participantes describieron los pasos probables de introducción del producto. En un principio, los productos posiblemente serían distribuidos en las comunidades de ensayo. Tras la aprobación reglamentaria de las autoridades, los productos serían distribuidos a nivel más general, pero todavía a escala limitada, para asegurarse de que se pudiera llevar a cabo una investigación y control de seguimiento. Se supuso que el siguiente paso, la distribución del producto sin prescripción médica, llevaría algún tiempo. Se consideró que la velocidad potencial y la posibilidad de que un producto dejara de ser suministrado bajo prescripción facultativa para pasar a métodos de distribución más amplios dependía posiblemente de las características del microbicida mismo y, en particular, de si había preocupaciones sobre el desarrollo de una tolerancia a los fármacos. Por último, los expertos resaltaron que esto sería una decisión que deberían tomar los organismos reguladores locales, y que para los fines de este proyecto, se debería determinar el impacto de un microbicida si su suministro seguía estando restringido, pero habría que considerar también cuáles podrían ser las posibles ventajas si, pasados unos años, el producto estuviera disponible a un nivel más amplio. Los expertos con una experiencia considerable en la distribución de anticonceptivos y de otros productos sanitarios también confirmaron la necesidad de ser realitas respecto al tiempo que puede durar y la cobertura que podría alcanzarse.

Antecedentes sobre la velocidad de introducción de diferentes tecnologías de la salud en países con ingresos bajos y medios (PIBM) y factores influyentes

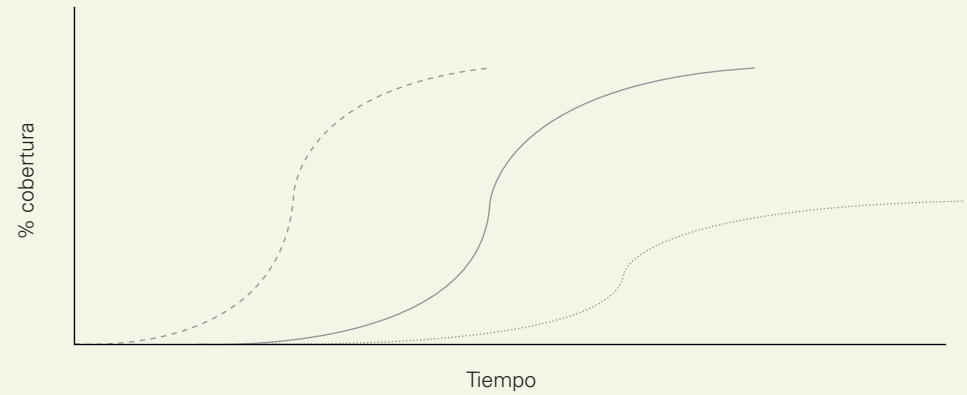
Para complementar estos talleres de trabajo, se revisó detalladamente la documentación disponible para compilar la experiencia internacional en la introducción de nuevos productos (especialmente anticonceptivos). También se revisó la experiencia nacional en la introducción de nuevos productos, incluidos los preservativos y anticonceptivos masculinos y femeninos.

La documentación teórica sobre la introducción de productos sugiere que se trata de una curva de trayectoria S doblada hacia atrás, con una velocidad relativamente baja de aceptación al principio, seguido de una fase de despegue y, a continuación, una fase de maduración donde la velocidad de aceptación sigue aumentando a velocidad descendente. También resalta que hay varios asuntos clave a la hora de pensar en las posibles trayectorias de introducción de los microbicidas, incluidos el tiempo que transcurre hasta que el producto entra en la fase de despegue, el nivel de cobertura o ventas alcanzadas en las distintas etapas y la cantidad de tiempo necesario para la maduración en el mercado.

Los resultados empíricos resaltan:

- La gran variación en la aceptación por producto y emplazamiento. Esta variación parece verse afectada por una amplia serie de factores, incluidos el precio y los canales de distribución (máquinas expendedoras, sin prescripción médica, uso de mayoristas, marketing y destino de la publicidad, capacidad de discreción del personal en los centros sanitario).
- El alcance más alto para las velocidades de cobertura es de un 70% aproximadamente (ej. preservativos para parejas casadas en Japón), pero esto, no obstante, se trata de un caso excepcional. El éxito de la introducción de los tampones en los Estado Unidos tuvo una aceptación gradual, donde sólo el 25% de las mujeres los utilizaban 10 años después de su introducción en el mercado.

Figura 1.2: El típico modelo de difusión [36]



- La fase de despegue normalmente dura 5 años (ej. a lo largo de un período de 6 años, el uso del preservativo masculino aumentó de un 1% a un 16% en Uganda).
- La fase de maduración también puede variar, pero es probable que sea de unos 10-15 años (ej., en Tailandia, los anticonceptivos orales aumentaron de un 26% a un 45% de la cuota de mercado durante un período de 18 años)

Datos de Sudáfrica y la India sobre el grado de contacto de las mujeres en edad reproductiva con los distintos servicios sanitarios

Al considerar las estrategias óptimas para la distribución de microbicidas, una consideración clave es el grado en el que las mujeres tienen acceso a los diferentes proveedores potenciales de microbicidas en los distintos emplazamientos. Como ya se ha indicado anteriormente, los grupos objetivo potenciales para el suministro de los microbicidas identificados en los talleres regionales incluían los jóvenes (identificados en todos los países), parejas serodiscordantes (Sudáfrica), mujeres en edad reproductiva (todos los países) y profesionales del sexo (India y Sudáfrica).

Para obtener información detallada sobre este tema, analizamos los datos de población recogidos de mujeres en edad reproductiva como parte de encuestas demográficas y de salud (EDS) nacionales. Aunque estas encuestas no fueron específicamente concebidas para este fin, pudieron utilizarse para obtener estimaciones basadas en la población del grado en el que las mujeres de cada emplazamiento tienen contacto con los distintos servicios. Se obtuvieron conjuntos de datos de las EDS para la India (2005/6) y Sudáfrica (2003).

In Gauteng, el 50% de las mujeres sexualmente activas[6] con una edad de entre 15 y 49 años utilizaron un método moderno de anticoncepción[7]. El uso de anticonceptivos era el más alto en el grupo de los 15 a los 24 años (59%) y el más bajo en el grupo de los 35 a 49 años (41%). Los anticonceptivos inyectables eran los más populares, ya que representaban el 46% de todos los anticonceptivos utilizados, seguidos de la píldora (21%). Los preservativos eran los más populares en el grupo de

6. Definidas como sexualmente activas durante el año pasado. Téngase en cuenta que esto difiere de la definición más conservadora de sexualmente activa como mujer que ha practicado el sexo en las últimas 4 semanas. Entre este grupo, el uso de anticonceptivos es del 63%.

7. Esto excluye la esterilización ya que estas cifras se utilizan para poder tener un acceso regular a los servicios sanitarios. Incluida la esterilización, el 59% de las mujeres hace uso de métodos anticonceptivos modernos.

edad más joven (26%, frente al 8% y el 10% en lo grupos de mayor edad). Este uso elevado de los anticonceptivos también ilustra los altos niveles de acceso a la atención sanitaria. Los centros sanitarios más populares eran las clínicas gubernamentales (21%) y los médicos privados (17,2%). No obstante, el conjunto de los hospitales/clínicas privados, centros sanitarios comunitarios y químicos/farmacéuticos constituyó otro 20%, con unas cuotas aproximadamente iguales. También se encontraron datos de unos niveles relativamente altos de aceptación del AAV: El 47,4% de las mujeres se sometieron a pruebas. Este porcentaje era mayor que en las áreas rurales, dónde sólo el 25,6% afirmaron haberse realizado la prueba del VIH.

En la India, entre un tercio (área urbana de Karnataka) y el 44% (Delhi) de las mujeres afirmaron haber visitado un centro sanitario o un campamento de rehabilitación en los últimos 3 meses. Pocas afirmaron, no obstante, haber accedido a una planificación familiar o a un cuidado prenatal / postnatal. La proporción de mujeres que utilizaba algún método moderno de anticoncepción era alto tanto en los emplazamientos urbanos como en los rurales (40% en Delhi, 44% en el área urbana de Karnataka y 51% en el área rural de Karnataka), con un aumento del uso de anticonceptivos por edad en los 3 emplazamientos. El mayor aumento se daba entre los grupos de edad de 15-24 años y 25-34 años. No obstante, el método más corriente de anticoncepción moderna era la esterilización femenina: el 55% de las mujeres con edades comprendidas entre los 25 y los 49 años se habían esterilizado en el área urbana de Karnataka, el 72% en el área rural de Karnataka y el 26% en Delhi. Esto sugiere que, en la práctica, estos niveles relativamente altos de uso de anticonceptivos no están relacionados con una visita regular a un servicio sanitario[8]. Muy pocas mujeres dijeron haber recibido asesoramiento o tratamiento en relación en las ITS en los últimos 3 meses.

Al revisar los niveles actuales de cobertura y hablar sobre las posibles opciones de distribución con los participantes de los talleres regionales, quedó claro que es muy poco probable que se alcance altos niveles de cobertura si solo nos centramos en los mecanismos de suministro de anticonceptivos. Por ejemplo, si se ignoran las limitaciones adicionales del lado del suministro y se excluye a las mujeres esterilizadas, la integración potencial de un microbicida en un suministro de anticonceptivos alcanzaría como mucho a un 6% de las mujeres del área urbana de Karnataka y hasta un 21% en Delhi. En Sudáfrica puede haber una cobertura potencial incluso mayor, pues allí es mayor la proporción de mujeres tanto de las áreas urbanas como rurales que utiliza métodos modernos de anticoncepción, lo que asegura un contacto regular con algún tipo de proveedor de planificación familiar.

Aunque nuestro proyecto se centró en un principio en el uso de la modelación para informar sobre las futuras estrategias de distribución, el proceso demostró que puede obtenerse información detallada importante de este paso intermedio, en el que se explora la cobertura potencial de los servicios existentes. Esta es una actividad que podría ser respaldada a nivel más general, si se utilizan los resultados para proporcionar información en los debates sobre el acceso a los microbicidas.

A partir de las conversaciones con nuestros colaboradores de la India y de Sudáfrica, se acordó que las mujeres profesionales del sexo (MPS) tenían un mayor nivel de acceso a los servicios de prevención del VIH que otras mujeres, debido a su vulnerabilidad reconocida al VIH, y el grado de suministro de servicios relacionados con el VIH en marcha en cada emplazamiento. En estas consultas, se estimó que aproximadamente el 70% de las profesionales del sexo de cada emplazamiento tenía acceso a la intervenciones de prevención del VIH.

Resumen y debate: desarrollo de escenarios de introducción

A partir de los exámenes y las recomendaciones de los talleres, se acordaron los siguientes escenarios ilustrativos sobre la eficacia y regularidad de uso de los microbicidas, posibles planteamientos que perseguir y posibles estrategias y plazos de introducción.

8. Los resultados sobre la cobertura de los servicios en la India muestran datos de una esterilización masculina y femenina. No obstante, prácticamente todos los casos supusieron una esterilización femenina. El número dado de esterilizaciones masculinas fue de 5 de entre 791 en el área urbana de Karnataka; 3 de entre 1638 en el área rural de Karnataka y 22 de entre 583 en Delhi.

Tabla 1.2: Escenarios seleccionados para la eficacia y cobertura de los microbicidas

Eficacia contra el VIH por acto sexual	Porcentaje de actos sexuales protegidos
Bajo - 35%	Moderado - 50%
Bajo - 35%	Alto - 80%
Medio - 60%	Moderado - 50%
Medio - 60%	Alto - 80%
Alta – 85%	Moderado - 50%
Alta – 85%	Alto - 80%

Se acordó que en el análisis se considerarían tres niveles posibles de eficacia contra el VIH por acto sexual (35%, 60% y 85%), y se utilizarían dos valores potenciales para representar la proporción de actos sexuales en los que el microbicida ofrece protección, a saber, el microbicida se utiliza (moderada de 50% y alta de 80%) (Tabla 1.2). Además, se resolvió que en los análisis solo se consideraría un microbicida que proporcionara protección a mujeres no infectadas por el VIH, y que no consideraríamos ningún efecto protector asociado a una mujer VIH positiva utilizando un microbicida con una pareja no infectada. También se acordó que el análisis se centraría en estimar el impacto de un microbicida efectivo contra el VIH únicamente y que aunque ha habido algún que otro debate sobre si algunos productos a base de gel pueden proteger contra otras ITS, no lo incluiríamos en el análisis. Dado que se ha reconocido que puede haber posibilidades de que el uso de los preservativos se vea reducido tras la introducción de los microbicidas, en el análisis se presupone una reducción teórica del 5% en el uso de los preservativos.

Los participantes sugirieron que comparáramos una variedad de estrategias de introducción contrastantes en cada emplazamiento: comparando la distribución por niveles de población frente a un suministro más enfocado a las profesionales del sexo a través de programas para profesionales del sexo en el sur de la India, y solo una distribución entre la población, distribución entre la población con un mayor suministro a los jóvenes; y un suministro entre la población con un suministro mayor a las profesionales del sexo en el área urbana de Sudáfrica (Tabla 1.3).

Tabla 1.3: Estrategias de introducción seleccionadas para modelar en la India y en Sudáfrica

Área urbana del sur de la India
1. Distribución entre la población a todas las mujeres sexualmente activas 2. Suministro enfocado a las mujeres profesionales del sexo (MPS) a través de programas para profesionales del sexo
Área urbana de Sudáfrica
1. Distribución entre la población a todas las mujeres sexualmente activas 2. Distribución entre la población con un suministro mayor a los jóvenes 3 años después de la aprobación 3. Distribución entre la población con un suministro mayor a las MPS mediante programas de información social para profesionales del sexo

Además, se considerarían una serie de escenarios sobre el proceso de introducción del producto en cada emplazamiento que considerar (Tabla 1.4). Se propuso que consideráramos dos escenarios potenciales relativos a la velocidad de aprobación reglamentaria de las autoridades y a la autorización del mercado, en cuyo tiempo se proporcionaría un producto a escala limitada a los participantes del ensayo. Aunque se reconoció que podría haber una amplia variación en el tiempo que esto podría durar, para los fines del análisis se sugirió que un escenario lento de 3 años y un escenario rápido de un año serían razonables.

La siguiente fase de introducción del producto se conceptualizó como un tiempo restringido de suministro de un producto, con la presunción de que esta fase puede durar tres años. Se sugirió que durante este período consideráramos el suministro de un microbicida a mujeres VIH negativas con prescripción médica, a través de los centros sanitarios públicos.

La etapa final que considerar era entonces aquella en la que un producto puede estar disponible de manera más amplia a través de otros puntos de suministro, determinándose los niveles de cobertura alcanzables a través de los niveles existentes de contacto que las distintas poblaciones tienen con los servicios, y con la presunción de que los niveles de cobertura se estabilizarían finalmente a un nivel de saturación de la distribución.

Para cada emplazamiento, se parametrizaron los niveles de cobertura asociados a cada etapa mediante el uso de datos específicos al emplazamiento, en combinación con los datos sobre los éxitos de otras tecnologías (Tabla 1.4).

Estos factores diferentes llevaron a la consideración de 120 combinaciones de escenarios diferentes en la India y de 156 escenarios diferentes en Sudáfrica. Para ilustrar cómo funcionó esto, en la Figura 1.3 se ofrece un ejemplo de las trayectorias de alta aceptación consideradas en los análisis de la India para el suministro de microbicidas a mujeres profesionales del sexo.
De forma parecida, en la Figura 1.4 se muestran los escenarios de alta aceptación considerados en Sudáfrica.

Tabla 1.4: Parametrización de las etapas de introducción del producto en las áreas urbanas de la India y de Sudáfrica

Etapa	India	Sudáfrica
Aprobación reglamentaria de las autoridades y aprobación comercial: producto proporcionado a escala limitada a participantes en ensayos	Hasta un 1% de las MPS tiene acceso a los microbicidas Lenta – 3 años Rápida – 1 año	Hasta un 0.1% de las mujeres de la población general tiene acceso a los microbicidas Lenta – 3 años Rápida – 1 año
Suministro restringido durante 3 años: producto disponible únicamente con prescripción médica, a través de los centros sanitarios públicos	34% de la población general tiene acceso a los centros sanitarios públicos 68% de las MPS tiene acceso a los centros sanitarios públicos	50% de la población general tiene acceso a los centros sanitarios públicos 70% de los jóvenes (3 años después de la aprobación) tiene acceso a los centros sanitarios públicos 70% de las MPS (3 años después de la aprobación) tiene acceso a los centros sanitarios públicos
Suministro no restringido potencialmente ej. supermercados, tiendas, marketing social, médicos, farmacias	Cobertura 10 años después de la aprobación: Población gen. Baja – 3% Med. – 15% Alta – 30% MPS: Baja – 30% Alta – 80%	Cobertura 10 años después de la aprobación Pob. gen. / jóvenes MPS Baja – 3% Med. – 15% Alta – 30% MPS: Baja – 30% Alta – 80%
Posible saturación del mercado	Niveles estables de distribución	

Figura 1.3: Ejemplo de trayectorias de alta aceptación modeladas en los análisis de la India

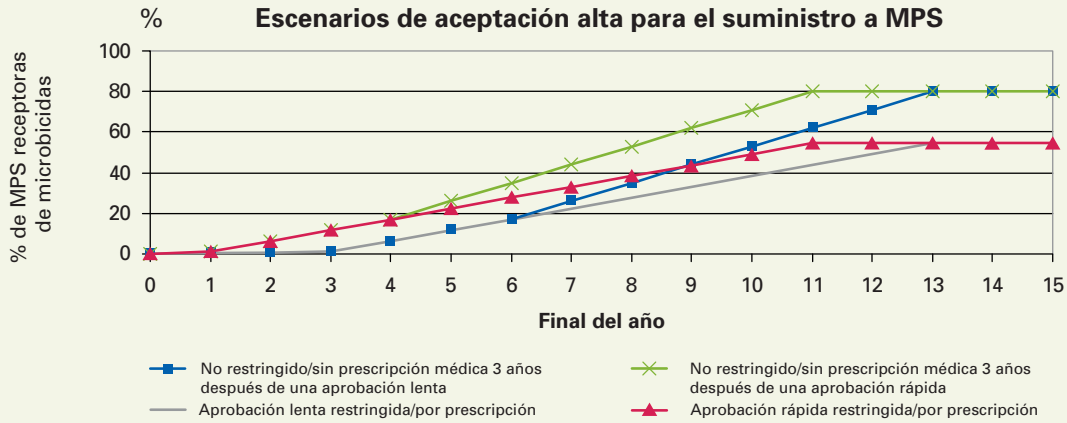
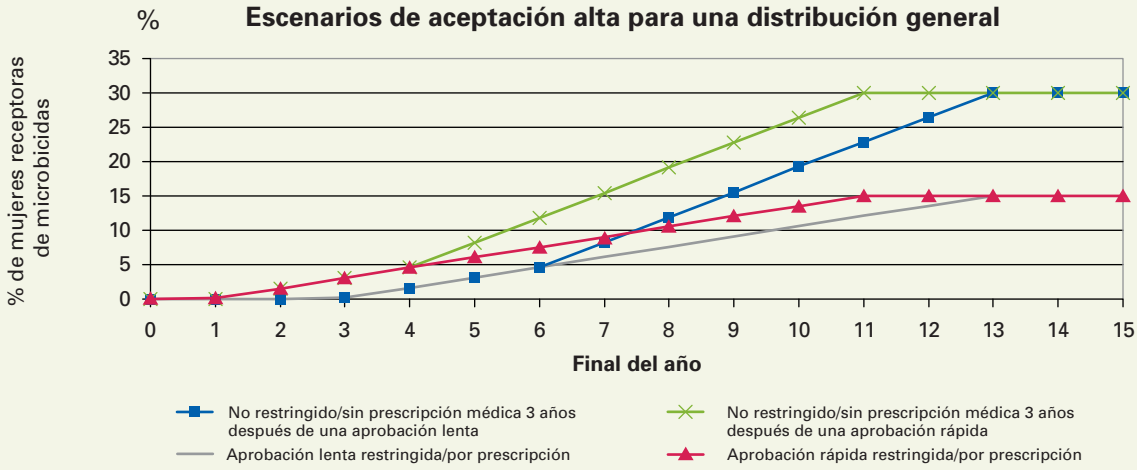


Figura 1.4: Ejemplo de trayectorias de alta aceptación modeladas en los análisis de Sudáfrica



- La línea gris representa las presunciones sobre la proporción de mujeres profesionales del sexo que utiliza microbicidas cada año, suponiendo una aprobación lenta (3 años), y que el suministro del producto permanece restringido al sector privado.
- La línea roja representa el mismo escenario de introducción, pero suponiendo una aprobación más rápida (1 año).
- La línea azul representa la cobertura alcanzada suponiendo una aprobación lenta, con el producto disponible con prescripción médica tres años después de la introducción del producto.
- La línea verde representa la máxima cobertura alcanzada, con un escenario de introducción óptimo de aprobación rápida y suponiendo que el producto puede encontrarse disponible rápidamente sin prescripción.

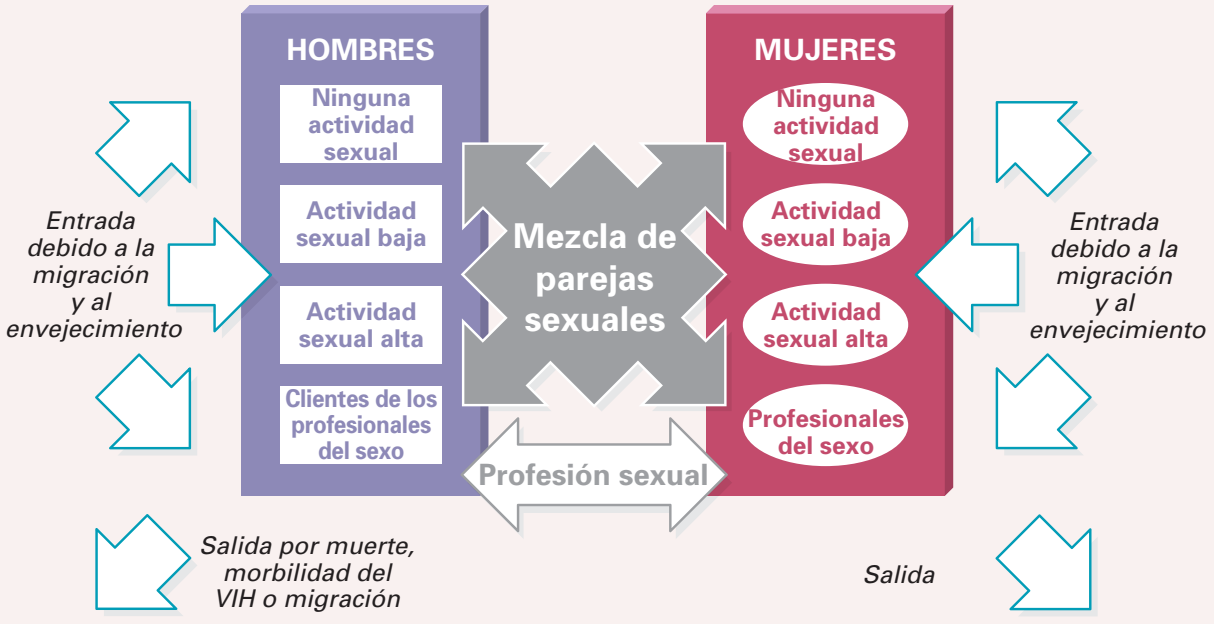
Sección 2

Modelación del impacto en la comunidad de la introducción de microbicidas en Karnataka, Sur de la India y Gauteng, Sudáfrica

En esta sección se describen los métodos utilizados para calcular el impacto en la salud pública de los diferentes productos microbicidas para las diferentes estrategias de distribución objetivo e introducción descritas anteriormente. Además, en esta sección se muestra cómo encaja el modelo en los dos emplazamientos considerados y se presentan las proyecciones de impacto del modelo.

Para este análisis, se desarrollaron dos modelos determinísticos coincidentes de la transmisión del VIH en la comunidad. En los modelos se divide a la población en subgrupos, con estratificaciones por nivel de conducta sexual y estatus de VIH/ITS, y por edad para el modelo de Sudáfrica. En los modelos se simula la transmisión de VIH resultante de un contacto heterosexual entre estos subgrupos dentro de la población masculina y femenina. También se simularon la transmisión heterosexual del virus Herpes simplex tipo 2 (VHS-2), sífilis y una tercera infección de transmisión sexual entre estos subgrupos. Los modelos incluyen el efecto facilitador de la transmisión de ITS en el VIH y la mayor infectividad por VIH asociada a la infección por VIH primaria y en la fase tardía. Los 'individuos' modelados de diferentes niveles de actividad sexual forman diferentes tipos de asociaciones sexuales con duraciones, frecuencias de sexo y niveles de uso de preservativos y microbicidas definidos (Figura 2.1). El modelo se parametrizó utilizando datos detallados específicos al emplazamiento y científicos y consultando muy de cerca a las organizaciones que poseen un conocimiento y experiencia detallados de cada lugar. En colaboración con el Servicio de Promoción de la Salud de

Figura 2.1: Estructura básica de los modelos de VIH



Karnataka (KSAPS / Universidad de Manitoba), el modelo se parametrizó para Mysore, Karnataka, utilizando datos conductuales y epidemiológicos de referencia detallados recopilados como parte del control y evaluación del programa de prevención del VIH Avahan[9]. En Sudáfrica, en colaboración con la Unidad de Salud Reproductiva e Investigación de la Universidad de Witwatersrand, se parametrizó un modelo detallado de población para representar Gauteng, la provincia urbana donde se encuentra la capital. En ambos casos, los valores de los parámetros detallados se proporcionan en el Apéndice 2.

Para este análisis de modelación supusimos que un microbicida sólo protegerá directamente a las mujeres. Además, en lugar de suponer que ocurrirían niveles de saturación
del uso de microbicidas inmediatamente después de la introducción de los microbicidas, el modelo se refinó de modo que se pudieran considerar niveles de cambio en el uso de los microbicidas. Esta revisión supone una mejora sustancial ya que nos permite simular un aumento gradual del uso de microbicidas con el tiempo, proporcionándose información sobre la forma de las trayectorias de aceptación a través de la revisión de las velocidades de aceptación de otras tecnologías de salud antedichas. Tal y como se ha descrito anteriormente, en los análisis de modelación, la curva de aceptación se compuso de cuatro etapas, para imitar las diferentes etapas de la aceptación de los productos.

Los modelos se formularon en Borland C++ y se ejecutaron dentro del entorno de Microsoft Windows. Cada modelo específico al emplazamiento consta del mismo grupo de ecuaciones diferenciales ordinarias determinísticas que describen el movimiento de los individuos entre subgrupos discretos (y con una estratificación por edades adicional en Sudáfrica). Los modelos hacen uso de técnicas matemáticas establecidas para calcular cómo se propaga el VIH y otras ITS entre los subgrupos con el tiempo[10] [37-39]. El modelo básico anterior a las modificaciones realizadas para este proyecto de IPM se detalla en Williams et al. (2006) [40] (Figura 2.1). La descripción matemática del modelo se ofrece en el Apéndice 4.

Dada la complejidad del modelo, durante el desarrollo resultó necesario implementar un amplio procedimiento de verificación. El modelo se desarrolló a través de un proceso por etapas, de modo que en las etapas clave de desarrollo del modelo, las salidas del modelo recién revisado se comparaban con las salidas de modelo de la etapa anterior. Dos modeladores matemáticos/programadores con experiencia verificaban concienzudamente cada sección del código del modelo.

Para reflejar la incertidumbre contenida en los datos conductuales, demográficos y epidemiológicos de apoyo, el modelo se desarrolló de modo que se permitiera un nivel predeterminado de incertidumbre asociado a los 68 parámetros de entrada del modelo aproximadamente. Se ejecutaron diferentes combinaciones de estos parámetros por todo el modelo. Cualquier combinación que proporcionara una proyección del modelo que coincidiera con los datos sobre la prevalencia de VIH e ITS para cada subgrupo de ese emplazamiento, se retenía como una posible 'adaptación' de los datos. Cada una de estas 'adaptaciones' diferentes se utilizaban entonces en las simulaciones de introducción de los microbicidas, utilizándose la gama de proyecciones generada para reflejar la incertidumbre en los resultados finales.

9. La Iniciativa contra el SIDA de la India está patrocinada por la Fundación Bill & Melinda Gates.

10. Las referencias para parámetros modelo pueden encontrarse online en www.ipm-microbicides.org y haciendo clic en "Publicaciones".

Resumen general de los emplazamientos considerados y de las adaptaciones del modelo

Distrito de Mysore, Karnataka

En el análisis de modelación se consideraron dos emplazamientos contrastantes. En la India, en el análisis se consideró el Distrito de Mysore, en el sur de la India. El Distrito de Mysore cuenta con una población en edad reproductiva de unos 1,6 millones, con aproximadamente 810.000 mujeres y 839.000 hombres. La primera vuelta de encuestas conductuales sugirió que hay unas 7.000 mujeres profesionales del sexo (MPS) y unos 51.000 clientes. Los preservativos se utilizan en más o menos la mitad de los actos sexuales comerciales (51%) y en menos de un 7% de los actos sexuales no comerciales.

En Mysore la epidemia de VIH se encuentra enormemente concentrada entre los grupos más vulnerables, es decir, la prevalencia en las MPS es de un 26% aproximadamente, mientras que la prevalencia en la población en general de Mysore es de un 1% aproximadamente. Otras infecciones de transmisión sexual prevalentes eran el VHS-2, con una prevalencia del 64% en las mujeres profesionales del sexo (MPS) y entre un 11 y un 13% en la población en general. Había presencia de Trichomonas vaginalis y de sífilis activa, con prevalencias de más o menos un 33% y un 25%, respectivamente, en MPS. Las prevalencias de sífilis, clamidia y gonorrea en la población en general fueron en todos los casos inferiores al 2%.

En la Tabla 2.1 se muestran las mejores adaptaciones del modelo a estos datos epidemiológicos. Como puede verse, el modelo se ajusta muy de cerca a la prevalencia del VIH y de otras ITS tanto entre las profesionales del sexo como entre los clientes.

En el modelo quedó reflejado que la incidencia de VIH por año era del 13% para MPS, 4% para clientes, 0,2% para mujeres de la población en general y 0,3% para hombres de la población en general.

Resumen general de los datos y del modelo más adecuado de Gauteng, Sudáfrica

En Sudáfrica, el modelo simuló la transmisión de VIH en la provincia de Gauteng. Gauteng tiene una población con edades comprendidas entre los 15 – 45 años de unos 5,7 millones, con aproximadamente 2,8 millones de mujeres y 2,9 millones de hombres. Las encuestas conductuales sugieren que hay unas 55.000 MPS y unos 408.000 clientes, y que se utilizan preservativos en la mayoría de los actos sexuales comerciales (60-90%) y en menos de la mitad de los actos sexuales no comerciales.

Tabla 2.1: Adaptación del modelo para datos locales del Distrito de Mysore, Karnataka, India

ITS	Grupo de Riesgo	Datos de Prevalencia*		Modelo más adecuado
		Rango utilizado en la adaptación	Fuente**	
VIH	TS Clientes	22 – 33% < 24%	[80] [80]	26% 12%
Trichomonas vaginalis	MPS	28 – 37%	[76]	37%
Treponema pallidum	MPS Clientes	21 – 29% < 16%	[76] [79]	26% 14%
HSV-2	MPS Clientes	60– 69% < 40%	[76] [80]	64% 40%

*Datos de la primera vuelta (preintervención) **Ver Apéndice 3 para lista de citas

En Gauteng la epidemia de VIH está generalizada, con una prevalencia de VIH en la población en general de un 10,8%, con un 8,2% y un 13,3% de hombres y mujeres infectados por el VIH, respectivamente. También había grandes diferencias en cuanto a la edad, ya que un 10,3% de las personas infectadas por el VIH tenían una edad comprendida entre los 15 y los 25 años, y un 15,5% de las personas más de 25 años. Las estimaciones sobre la prevalencia del VIH en las mujeres profesionales del sexo variaron considerablemente en función del lugar de estudio y del año. Para este trabajo se utilizó una prevalencia del VIH en el rango de un 40 - 67% para las MPS.

Otras infecciones de transmisión sexual prevalentes (distintas del VIH) eran el VHS-2 con una prevalencia del 84% en MPS. Había presencia de Trichomonas vaginalis y de sífilis activa, con una prevalencia en las MPS de aproximadamente un 41% y un 26%, respectivamente. La prevalencia de sífilis, clamidia y gonorrea en la población en general fue en todos los casos inferior al 10%.

En la Tabla 2.2 se muestra el modelo más adecuado para Gauteng. De nuevo, las adaptaciones del modelo reproducen exactamente la distribución del VIH y otras ITS en este emplazamiento, incluidas las diferencias en la infección por edad y por sexo. Utilizando esta adaptación, en el modelo quedó reflejado que la incidencia de VIH por año era del 8% para clientes, 5% para mujeres de la población en general y 2% para hombres de la población en general.

Resultados del impacto de los microbicidas, India

En los análisis de la India se modelaron 120 escenarios de distribución diferentes. En la Tabla 2.3 se muestran los diez escenarios con el mayor impacto de VIH proyectado (el conjunto completo de las proyecciones de impacto se incluye en el Apéndice 5). Según lo esperado, el escenario con un mayor impacto ('nº 1') de este emplazamiento fue un producto de gran eficacia (85%), que obtuvo rápidamente la aprobación reglamentaria de las autoridades (1 año) y

Tabla 2.2: Modelo más adecuado para datos epidemiológicos de Gauteng, Sudáfrica

ITS	Grupo de Riesgo	Datos de Prevalencia*		Modelo más adecuado
		Rango utilizado en la adaptación	Fuente	
VIH	Todos varones (15 – 25)	0.03 – 0.07	[74]	0.04
	Todos varones (>25-49)	0.11 – 0.192	[74]	0.128
	Todas mujeres (15 – 25)	0.13 – 0.185	[74]	0.177
	Todas mujeres (>25-49)	0.185 – 0.23	[74]	0.23
	MPS	0.4 – 0.67	[69][81]	0.66
	Clientes	<0.425	[82]	0.41
Trichomonas vaginalis	MPS	0.17 – 0.55	[83]	0.54
Treponema pallidum	MPS	0.1 – 0.35	[69]	0.33
	Clientes	<0.45		0.2
HSV2	MPS	0.66 – 0.87	[81][84]	0.83
	Clientes	<0.6	[85]	0.58

*Datos de la primera vuelta (preintervención) Ver Apéndice 3 para consultar la lista de citas

después fue distribuido con un suministro enfocado a las MPS, con una transición rápida de un programa de introducción del microbicida restringido a uno no restringido (3 años tras la aprobación) y asegurando un alto nivel de aceptación (80% tras 10 años desde la aprobación) y regularidad de uso (80%). Este nivel de impacto ocurre cuando se consideran los niveles más deseables para cada una de las entradas del modelo y la distribución de microbicidas se centra en las secciones vulnerables de la población.

En el modelo se previó que se producirían 91.000 infecciones por VIH durante un período de 15 años si no se introducía ningún microbicida o cualquier otra intervención nueva. En el escenario con el mayor impacto, el modelo predijo que se prevendrían 17.390 (6.638 – 28.672[11]) infecciones por VIH a lo largo de un período de 15 años. Lo importante que se debe tener en cuenta en este emplazamiento es la importancia de enfocar el suministro de microbicidas a MPS, donde el objetivo de nueve de los diez primeros escenarios es el suministro de microbicidas a las profesionales del sexo y a sus clientes. De hecho, este objetivo es tan importante que incluso en el escenario de distribución general nº 1, muchas de las infecciones prevenidas se dieron entre clientes y MPS (el 69% de la infecciones prevenidas en hombres fueron entre clientes y el 38% de las infecciones prevenidas entre mujeres fueron entre MPS).

Lo que también ilustra esta tabla es que tras el escenario de impacto nº 1, los cuatro escenarios de impacto siguientes coinciden de cerca en cuanto a situación con el primero, con solo otro aspecto a un nivel inferior al ideal. Por ejemplo, el modelo proyecta que podrían prevenirse 762 infecciones por cada 100.000 personas si la eficacia y regularidad de uso fueran altas, la aprobación rápida, la aceptación alta, pero la distribución del producto siempre permaneció restringida. En otras palabras, para alcanzar más de 640 infecciones prevenidas por cada 100.000 personas, una dimensión puede alejarse de lo ideal siempre y cuando el resto de las dimensiones permanezcan altas / rápidas / buenas. De modo parecido, la siguiente agrupación de escenarios se refiere al supuesto de que dos factores se hayan desviado del escenario nº 1 y previenen entre 464 y 544 infecciones por VIH por cada 100.000 personas.

La única excepción a esto se refirió a las presunciones sobre la aceptación del producto: en los 10 primeros escenarios la aceptación tenía que ser alta. En parte, este

Tabla 2.3: Resumen de los 10 primeros escenarios de impacto en el análisis de la India, utilizando el modelo más adecuado

Escenario de distribución	Infecciones prevenidas	Infecciones prevenidas / 100.000 personas	Porcentaje relativo del escenario nº 1
MPS nº 1 - todo alta / rápida / buena	17,390	1,054	100%
MPS nº 1, pero siempre restringida	12,560	762	72%
MPS nº 1, pero aprobación lenta	12,095	733	70%
MPS nº 1, pero eficacia media	12,015	728	69%
MPS nº 1, pero regularidad moderada	10,564	641	61%
MPS nº 1, pero siempre restringido Y aprobación lenta	8,965	544	52%
MPS nº 1, pero siempre restringido Y eficacia media	8,701	528	50%
MPS nº 1, pero aprobación lenta Y eficacia media	8,368	507	48%
MPS nº 1, pero siempre restringido Y regularidad moderada	7.661	464	44%
Pob. gen. nº 1 - todo alta / rápida / buena	7,415	450	43%

11. Los límites de confianza se calcularon por predicción del impacto de todas las adaptaciones del modelo e indicando el rango abarcado por el 95% de las adaptaciones.

resultado se derivó de las maneras en que se parametrizaron los escenarios: la diferencia entre la aceptación alta y al baja fue relativamente grande. En los escenarios de distribución a MPS (de un 80% a un 30% 10 años después de la aprobación), el modelo sólo predice que se prevendrían 6.310 (2.349 – 10.118) infecciones (383 por cada 100.000 personas) tras dicha reducción de la aceptación. Esto sólo representa el 36% del impacto del escenario nº 1 (puesto 14 de 120 escenarios) (Véase el Apéndice 5).

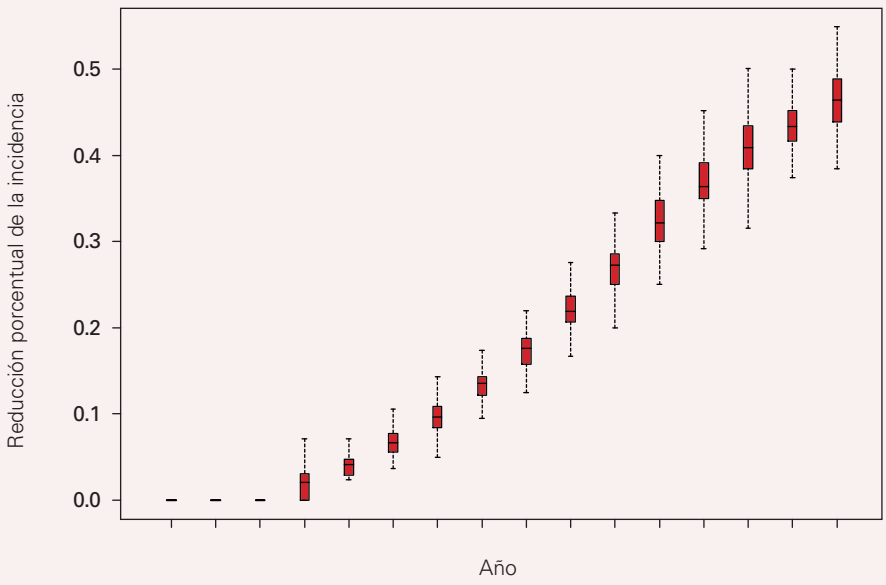
Igualmente, un descenso de una eficacia alta por acto sexual del 85% a una eficacia baja por acto sexual del 35% reduce el impacto a un 39% respecto al impacto del escenario nº 1, reduciendo el número de infecciones prevenidas a 6.818 (2.539 – 10.948), suponiendo que el microbicida se distribuya a MPS y que el resto de los factores sean altos / rápidos / buenos (puesto 13 de 120 escenarios).

Impacto del VIH en el año 15 en la India

Las proyecciones anteriores proporcionan un cálculo general del impacto de la introducción gradual de un microbicida durante 15 años. Para obtener información importante sobre el potencial a largo plazo de un microbicida para cada una de las estrategias de distribución, también es útil considerar cómo puede ejercer un impacto en los patrones de incidencia del VIH a lo largo del tiempo y cuál puede ser el impacto a quince años vista cuando los niveles de distribución empiecen a estar saturados.

En la Figura 2.2 se muestran las tendencias temporales en la reducción de la incidencia de VIH para el escenario más eficaz, ilustrando cómo el número de infecciones anuales prevenidas sigue aumentando a lo largo del tiempo. Curiosamente, la reducción de la incidencia continúa a una tendencia creciente cuando la intervención modelada finaliza pasados los 15 años. Esto sugiere que cabe esperar que ocurran más reducciones de la incidencia después del período de quince años, incluso aunque se haya alcanzado la cobertura de saturación de la población. La reducción continuada de la incidencia pasado este tiempo es el resultado de la prevención de futuras 'cadenas de infección'.

Figura 2.2: Reducción porcentual de la incidencia de VIH en el área urbana del sur de India, en el escenario más efectivo[12].



12. El diagrama de caja muestra el rango de resultados del modelo respecto a la reducción porcentual de la incidencia en el emplazamiento de la India para cada año de la intervención. Los valores medios se indican con la barra negra dentro del área roja de la caja, la extensión de la caja roja indica el área en la que se sitúa el 50% de las proyecciones del modelo, y las prolongaciones indican el área en que se sitúa el 95% de las proyecciones del modelo. La extensión de la caja y las prolongaciones indican el grado de incertidumbre sobre el valor medio.

Tabla 2.4: Resumen del impacto alcanzado en el año 15 en el área urbana del sur de la India utilizando el modelo más adecuado

Escenario de distribución	Número de Escenario	Reducción de la incidencia alcanzada en el año 15 – población general (%)	Reducción de la incidencia alcanzada en el año 15 – MPS (%)	Media de infecciones prevenidas por cada 100.000 personas por año durante 15 años	Infecciones prevenidas por cada 100.000 personas el año 15
MPS nº 1 - todo alta / rápida / buena	118	48.8	69.6	70	163
MPS nº 1, pero siempre restringida	94	32.6	51.5	51	110
MPS nº 1, pero aprobación lenta	106	41.9	65.9	49	141
MPS nº 1, pero eficacia media	119	32.6	52.4	49	112
MPS nº 1, pero regularidad moderada	117	30.2	47.2	43	98
MPS nº 1, pero siempre restringida Y aprobación lenta	82	27.9	48.2	36	96
MPS nº 1, pero siempre restringida Y eficacia media	95	23.3	37.7	35	75
MPS nº 1, pero aprobación lenta Y eficacia media	107	27.9	49.0	34	97
MPS nº 1, pero siempre restringida Y regularidad moderada	93	20.9	33.7	31	66
Pob. gen. nº 1 - todo alta / rápida / buena	70	20.9	29.2	30	67

En la Tabla 2.4 se muestra la media de las infecciones prevenidas anualmente por cada 100.000 personas y las infecciones prevenidas por cada 100.000 logradas en el año final de la intervención modelada. En todos y cada uno de los 10 primeros escenarios, el impacto en el año número 15 es por término medio unas 2,4 veces el impacto medio durante los 15 años de la intervención. Tras 15 años, el modelo más adecuado prevé una reducción relativa de la incidencia por persona vulnerable del 49% en toda la población y de un 70% entre las MPS por sí solas. Al comparar las proyecciones de impacto a través de los escenarios, nuestros resultados muestran cómo factores tales como los retrasos en la aprobación de los productos y/o el no poder garantizar que los microbicidas los utilicen aquellos más vulnerables a la infección por VIH puede minar el impacto. Por ejemplo, una posibilidad es que se descubra que un producto tiene una alta eficacia contra el VIH y esto lleve a una alta aceptación y alta regularidad de uso [41]. No obstante, la aprobación reglamentaria de las autoridades y la autorización en el mercado son lentas y, después, la distribución del producto siempre queda restringida a los centros sanitarios públicos. Los responsables de las políticas gubernamentales son los que eligen a qué parte de la población se debe distribuir el producto y, así, solo una proporción relativamente pequeña de actos sexuales comerciales adquiere una protección contra el VIH adicional. Dado que la epidemia de VIH en la India se encuentra enormemente concentrada entre los grupos vulnerables, tales como las MPS, nuestra modelación sugiere que esto hará que solo 2.284 (943 – 3.788) infecciones por VIH serán prevenidas a lo largo de 15 años (138 por cada 100.000 personas). Esto contrasta con las 12.560 infecciones por VIH proyectadas (762 por cada 100.000) que podrían haberse prevenido si el mismo producto se hubiese introducido a través de proyectos para profesionales del sexo, incluso si su suministro siguiera estando restringido.

Resultados del impacto en Sudáfrica

En los análisis de Sudáfrica se modelaron 156 escenarios de distribución diferentes. En la Tabla 2.5 se muestran los diez escenarios con el mayor impacto de VIH proyectado (el conjunto completo de las proyecciones de impacto se incluye en el Apéndice 6). En este caso, el escenario ('nº 1') con el mayor impacto para este emplazamiento de Sudáfrica vino de la obtención rápida de la aprobación reglamentaria de las autoridades (1 año) y de la distribución después de los microbicidas a la población en general, en combinación con un mayor suministro para las MPS (a través de programas para profesionales del sexo) de un microbicida con una alta eficacia preventiva contra el VIH (85%), a través de un programa de introducción del microbicida no restringido (3 años después de la aprobación). En este escenario se da por supuesto que se consiguieron un alto nivel de aceptación (un 80% para las MPS y un 30% para la población en general, 10 años tras la aprobación) y una regularidad de protección (80%). El modelo proyectó que durante 15 años se producirían unos 2,5 millones de infecciones por VIH si no se se introducía ningún microbicida o cualquier otra intervención nueva y que en este escenario con el mayor impacto se prevendrían 167.223 (143.255 – 193.381[13]) infecciones por VIH a lo largo de 15 años. Utilizando el modelo más adecuado, esto equivale a 2.930 infecciones por VIH por 100.0000 infecciones prevenidas.

Resulta interesante contrastar esto con los análisis de la India. En Sudáfrica, proyectamos que los microbicidas podrían tener un impacto más alto en el número de infecciones por VIH prevenidas por cada 100.000 personas, pero una menor reducción porcentual de la incidencia del VIH en este emplazamiento. Estos resultados son coherentes con las proyecciones modeladas del impacto de otras intervenciones de prevención del VIH en diferentes emplazamientos epidemiológicos. Hay una menor reducción porcentual de la incidencia del VIH porque la epidemia de VIH está altamente generalizada en estos emplazamientos, haciendo que resulte más difícil no infectarse por el VIH durante largos períodos de tiempo, ya que cualquier conducta sexual no segura puede estar asociada a un riesgo sustancial de contraer el VIH.

Proyectamos que podrían prevenirse 2.022 infecciones por cada 100.000 personas con una distribución

Tabla 2.5: Resumen de las 10 primeras estrategias de impacto en el análisis de Sudáfrica, utilizando el modelo más adecuado

Escenario de distribución	Infecciones prevenidas	Infecciones prevenidas / 100.000 personas	Porcentaje relativo del escenario nº 1
Pob. gen. + MPS nº 1 - todo alta / rápida / buena	167,223	2,930	100%
Pob. gen. nº 1 - todo alta / rápida / buena	130,444	2,286	78%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero aprobación lenta	124,333	2,179	74%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero eficacia media	115,392	2,022	69%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero regularidad moderada	101,544	1,779	61%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero siempre restringido	98,110	1,719	59%
Pob. gen. nº 1, pero aprobación lenta	97,887	1,715	59%
Pob. gen. nº 1, pero eficacia media	90,973	1,594	54%
Pob. gen. + MPS nº 1, pero aprobación lenta Y eficacia media	86,089	1,508	51%
Pob. gen. nº 1, pero regularidad moderada	80,281	1,407	48%

13 . Los límites de confianza se calcularon por predicción del impacto de todas las adaptaciones del modelo e indicando el rango abarcado por el 95% de las adaptaciones.

generalizada de microbicidas con un suministro mayor de microbicidas a través de programas para MPS en caso de que bien la autorización reglamentaria de las autoridades y la autorización en el mercado sea lenta pero la eficacia y regularidad de la protección sean altas; o bien la eficacia de los microbicidas sea media, pero la regularidad y la aceptación sean altas, y el producto no se vea restringido 3 años después de su aprobación.

Igualmente, la modelación sugirió que puede alcanzarse un gran impacto con un producto con una eficacia contra el VIH media si la regularidad de uso es alta, la aceptación alta, la aprobación rápida y finalmente el suministro del producto no se ve restringido.

Aunque el mayor suministro a las profesionales del sexo mejora el impacto, el modelo también sugiere que una estrategia de distribución entre la población únicamente podría tener un impacto considerable. Con la distribución generalizada de microbicidas podrían prevenirse más de 2.286 infecciones por cada 100.000 personas, sin un mayor suministro de microbicidas a través de programas para MPS, siempre y cuando la eficacia y la regularidad de uso sean altas, la aceptación alta, la aprobación rápida y la distribución del producto no restringida (3 años después de la aprobación). También en este caso nuestras proyecciones sugirieron que se daba un número desproporcionado de infecciones prevenidas entre clientes y MPS (el 37% de las infecciones masculinas prevenidas eran entre clientes y el 15% de las infecciones femeninas prevenidas era entre las MPS). No obstante, estos porcentajes son muy inferiores a los de los análisis de la India, debido a las diferentes epidemias en estos dos emplazamientos.

Al igual que en los análisis de la India, la aceptación ha de ser alta en los 10 primeros escenarios, ya que el descenso relativo a una aceptación baja es muy acusado (de un 80% a un 30% entre las MPS y de un 30% a un 3% entre la población en general, 10 años después de la aprobación). Por ello, el modelo predice que solo se prevendrían 29.902 (25.988 – 35.348) infecciones si la aceptación es baja (524 por cada 100.000 personas), el 18% del impacto del escenario nº 1 (puesto 58 de entre 156 escenarios). Para los escenarios de distribución general (sin un mayor suministro para las MPS), el modelo predice que en un escenario de aceptación media (cobertura del 15% 10 años después de la aprobación) se prevendrían 64.044 (52.936 – 79.581) infecciones, es decir, 1.122 por cada 100.000 personas, (puesto 19 de entre los 156 escenarios y 7 de entre los 72 escenarios de distribución general).

Un descenso de una eficacia alta del 85% a una eficacia baja 35% reduce el impacto proyectado a un 39% respecto al impacto del escenario nº 1, reduciendo el número previsto de infecciones prevenidas a 65.837 (56.621 – 77.075), 1.154 por cada 100.000 personas, suponiendo que el microbicida se distribuya a MPS y que el resto de los factores sean altos / rápidos / buenos (puesto 18 de entre 156 escenarios).

Entre los escenarios con una distribución general y una distribución mayor a los jóvenes (en los que se consideró que el suministro seguiría siendo siempre restringido), el escenario de mayor impacto obtuvo el puesto número 11 de los 156 escenarios considerados. En este escenario, el modelo predijo que se prevendrían 79.977 (66.064 – 99.794) infecciones a lo largo de 15 años (1.401 por cada 100.000 personas).

Impacto del VIH en el año 15 en Gauteng, Sudáfrica

De nuevo, es interesante considerar las tendencias temporales en la reducción de la incidencia del VIH a lo largo del tiempo. En la Figura 2.3 se muestra la reducción anual de la incidencia lograda en el escenario más eficaz. La reducción anual de la incidencia aumenta rápidamente del año tres al año 12. Después del año doce, la reducción sigue aumentando, aunque a un ritmo más gradual. Esto coincide con el momento en que la aceptación alcanza sus niveles máximos en el año doce (en este escenario). El aumento continuado se debe una vez más al efecto de prevenir cadenas de infección en el futuro, por lo que la tendencia mostrada en ese terreno sugiere que cabe esperarse otras reducciones más modestas de la incidencia tras el período de 15 años considerado. El escenario más eficaz reduce la incidencia por persona vulnerable en un 15% tras 15 años.

Figura 2.3: Reducción porcentual de la incidencia de VIH en el área urbana de Sudáfrica, en el escenario más efectivo[14]

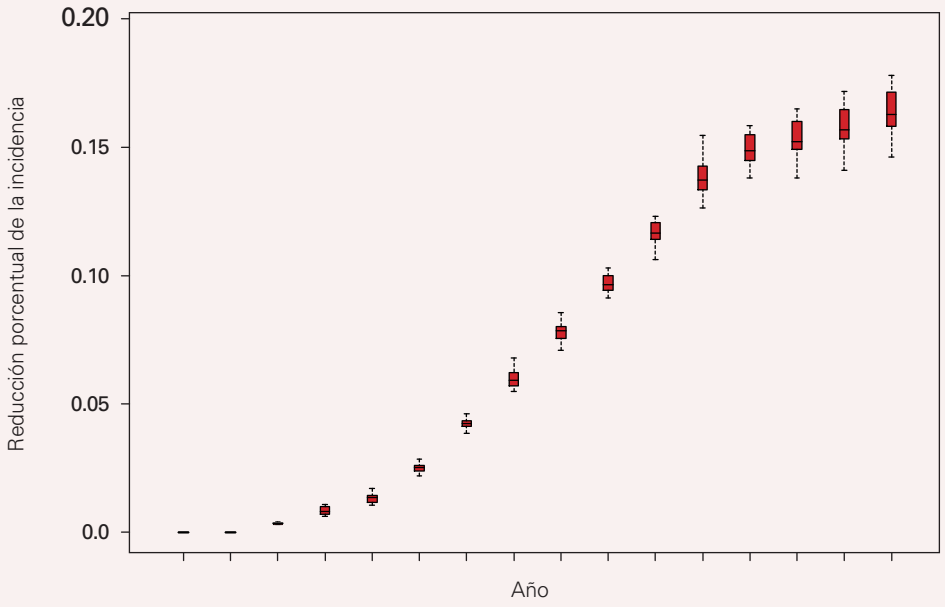


Tabla 2.6: Resumen del impacto alcanzado en el año 15 en el área urbana de Sudáfrica utilizando el modelo más adecuado

Escenario de distribución	Número de Escenario	Reducción de la incidencia alcanzada en el año 15 – población general (%)	Reducción de la incidencia alcanzada en el año 15 – MPS (%)	Media de infecciones prevenidas por cada 100.000 personas por año durante 15 años	Infecciones prevenidas por cada 100.000 personas el año 15
Pob. gen. + MPS nº 1 - todo alta / rápida / buena	154	14.6	26.3	195	373
Pob. gen. nº 1 - todo alta / rápida / buena	70	6.6	7.4	152	293
Pob. gen. + MPS nº 1, pero aprobación lenta	142	13.7	25.4	145	359
Pob. gen. + MPS nº 1, pero eficacia media	155	10.1	18.7	135	254
Pob. gen. + MPS nº 1, pero regularidad moderada	153	9.0	16.6	119	223
Pob. gen. + MPS nº 1, pero siempre restringido	130	6.3	7.0	115	283
Pob. gen. nº 1, pero aprobación lenta	52	8.1	17.8	114	205
Pob. gen. nº 1, pero eficacia media	71	4.6	5.2	106	203
Pob. gen. + MPS nº 1, pero aprobación lenta Y eficacia media	143	9.6	18.0	101	246
Pob. gen. nº 1, pero regularidad moderada	69	4.0	4.6	94	179

14 . El diagrama de caja muestra el rango de resultados del modelo respecto a la reducción porcentual de la incidencia en el emplazamiento de Sudáfrica para cada año de la intervención. Los valores medios se indican con la barra negra dentro del área roja de la caja, la extensión de la caja roja indica el área en la que se sitúa el 50% de las proyecciones del modelo, y las prolongaciones indican el área en que se sitúa el 95% de las proyecciones del modelo. La extensión de la caja y las prolongaciones indican el grado de incertidumbre sobre el valor medio.

En la Tabla 2.6 se muestra la media anual de infecciones prevenidas por cada 100.000 personas y el número de infecciones prevenidas por cada 100.000 personas alcanzado en el año 15. En todos los diez primeros escenarios, el impacto en el año final es por término medio dos veces el impacto medio a lo largo de los 15 años de intervención.

Aunque hemos considerado una serie de combinaciones de escenarios que combinan diferentes permutaciones de variables, en la práctica, muchas pueden estar relacionadas. Por ejemplo, la demanda y el uso de productos de alta eficacia puede ser mayor que las opciones de menor eficacia. En el ejemplo siguiente se muestra cómo pueden actuar estos factores si se combinan. Si consideramos un producto con una alta eficacia contra el VIH, una alta aceptación y una alta regularidad de uso [41]. Incluso si la aprobación reglamentaria de las autoridades y la autorización en el mercado son lentas, y el producto sólo es proporcionado a través de canales de distribución entre la población, sin un mayor suministro a los jóvenes o a las MPS, y el suministro del producto a través de centros sanitarios públicos sigue siendo restringido, el modelo sigue prediciendo, no obstante, que se prevendrían 54.213 (44.668 – 66.751) infecciones por VIH a lo largo de 15 años (950 por cada 100.000 personas). Por contra, si un producto tiene una eficacia media contra el VIH (50%), y esto lleva a una baja aceptación y a una regularidad de uso moderada [5], incluso si la aprobación reglamentaria de las autoridades y la autorización en el mercado son rápidas, el producto deja de estar restringido 3 años después de la aprobación, y el microbicida es distribuido a la población en general, con un mayor suministro a las MPS, el modelo predice que alcanzaríamos menos de un tercio del impacto del escario con una alta eficacia y un alto uso. Esto ilustra la importancia que tiene en el desarrollo del producto el hecho de considerar no solo qué formulaciones pueden tener una alta eficacia, sino también cuáles pueden ser las más eficaces a la hora de asegurar una alta regularidad de protección y que, a largo plazo, podrían ser potencialmente suministradas sin intervención del sector sanitario o con una intervención limitada.

"Se produce un número desproporcionado de infecciones por VIH entre las mujeres, pero la mayoría de las opciones para la prevención del VIH siguen bajo el control de los hombres"

Sección 3

Análisis económico de las estrategias de distribución de microbicidas

En esta sección se presentan los métodos utilizados y los resultados del análisis económico de la distribución de microbicidas. El objetivo de este análisis fue triple:

- Calcular los costes de la introducción de microbicidas en función de los distintos escenarios de distribución considerados en cada emplazamiento.
- Calcular el coste medio y la rentabilidad de los distintos escenarios de distribución.
- Evaluar si los escenarios de suministro de mayor impacto son también los más rentables.

Métodos para estimar los costes del suministro de microbicidas

En el cálculo de costes de los distintos escenarios de distribución considerados se utilizaron métodos establecidos para el cálculo de costes de las intervenciones de prevención del VIH [42]. En el análisis se utilizan ***costes*** económicos, lo que incluye el valor de todos los artículos utilizados en la implementación de servicios, aunque no hayan sido pagados o hayan sido donados, para tener en cuenta todos los recursos requeridos para la implementación. Esto contrasta con los costes financieros, que incluyen solo los gastos pagados realmente, pero ignoran los artículos donados o subvencionados. Los costes incluidos se consideran desde la ***perspectiva*** del proveedor, lo que comprende todos los costes en que incurre el proveedor de la intervención, pero excluye los costes de terceros. Por ejemplo, no se incluyen los costes a cargo de las mujeres usuarias de los servicios, como el tiempo de desplazamiento para recoger el producto. Para el análisis, la intervención se conceptualiza como si fuera añadida a los servicios existentes, y no como un nuevo servicio vertical. En tales casos, los ***costes*** incrementales y la efectividad servirán para responder a la pregunta de si vale la pena añadir microbicidas a los programas existentes. Los costes incluidos en el análisis incremental se limitan a los costes extra en que se incurra con el nuevo producto, en lugar de los costes totales de establecimiento de una nueva instalación, lo que incluiría una infraestructura y un mayor nivel de costes programáticos.

Los costes incrementales incluidos son los costes del producto microbicida, de las pruebas anuales de VIH, de la distribución del producto, de las comunicaciones interpersonales, de la información mediante los medios de comunicación y de los costes de formación. En Sudáfrica, los dos últimos se modelan como costes fijos por programa o por centro sanitario, mientras que los restantes se modelan en función del número de mujeres incluidas, generado por el modelo epidemiológico. En la India, se obtuvo y utilizó el coste medio de la formación en los centros.

Como es norma en los análisis de rentabilidad, ***se emplea*** el descuento para convertir costes y beneficios futuros a su valor actual. A efectos del análisis, se utilizan tanto los valores descontados como los no descontados, utilizando una tasa de descuento del 3%.

Los cálculos de los potenciales márgenes de coste unitario de las distintas formas de productos fueron elegidos conjuntamente con IPM. Como caso base para el análisis consideramos un producto microbicida de uso diario, cuyo precio es de 0,10 $. Exploramos entonces la sensibilidad de los resultados a distintas suposiciones de coste y uso (Tabla 3.1). Las suposiciones de coste alto y bajo para un uso diario fueron de 5 centavos y 1,00 $. Se consideraron también escenarios de alto y bajo coste para un producto de uso mensual, de 1 $ y 5 $ respectivamente.

Los cálculos del volumen de microbicidas requerido se modelaron en función del número anual de mujeres incluidas, la regularidad de la protección del producto, y la frecuencia requerida de uso del producto (uso diario o mensual) supuesta. Es corriente modelar con cierto nivel de pérdidas. Para este análisis se asumió una pérdida de producto del 10%, debido al no uso o caducidad del producto.

Tabla 3.1: Suposiciones sobre costes unitarios de productos (2008 $ EE.UU.)

Escenario	Precio ($)
Uso diario	
Medio (Caso base)	0.10
Bajo	0.05
Alto	1.00
Uso mensual	
Bajo	1.00
Alto	5.00

El cálculo de costes modeló también los restantes costes requeridos para el suministro de un producto. Para ello, se recopilaron los costes unitarios de distintos insumos procedentes de diferentes proyectos de los países pertinentes. En la India, el cálculo de costes se apoyó en particular en un cálculo de costes que se está realizando de la intervención del Avahan [43]. En Sudáfrica, el cálculo de costes se apoyó en otros estudios de cálculo de costes realizados por el equipo, así como en la más amplia documentación sobre cálculo de costes.

Como consideramos un escenario en el que los microbicidas son proporcionados a mujeres VIH negativas, así como los costes del producto, en todos los escenarios, partimos del supuesto que los AAV son suministrados anualmente a todas las mujeres incluidas, para garantizar que el producto se proporciona sólo a mujeres VIH negativas.

Para la distribución basada en centros, se supuso que el personal recibía formación sobre cómo presentar el producto a los clientes, y cómo enseñar a los clientes a utilizar los productos de forma efectiva. Se supuso que esta formación se extendería a todos los centros a lo largo del periodo de acceso restringido de tres años. Posteriormente, se supuso que el personal recibiría una breve formación de reciclaje (a 1/3 de la intensidad de la formación inicial) cada 3 años.

Para la distribución no basada en centros, se consideró que el producto se distribuía mediante puntos de suministro que no eran centros sanitarios tras la fase de restricción. Esto es a partir del año 4, si la aprobación de las agencias es rápida, y a partir del año 7 si es lenta. Para esta distribución no basada en centros sanitarios, partimos de la base de una mayor dependencia de los medios de comunicación, con unos costes un 30% superiores por programa. Las mujeres deben seguir teniendo AAV anualmente. A los proveedores no se les proporciona ninguna formación especial para la dispensación del producto (adviértase que todo el personal clínico fue formado durante el periodo inicial con restricción, pero no se le impartieron cursos de reciclaje).

Como apoyo al suministro basado en la población de un microbicida, se parte del supuesto de que durante 5 años, tras los 3 años de acceso restringido, se emplean los medios de comunicación de masas para informar acerca del producto y promocionarlo entre la población general, reduciéndose esta actividad de los medios a lo largo del tiempo.

En Sudáfrica, los costes del mayor suministro a la juventud, además de la estrategia de distribución a la población en general basada en centros, se modelaron incluyendo una campaña adicional de los medios de comunicación y los costes de financiación de educadores por pares. De forma similar, la estrategia de un incremento del suministro a las MPS incluye los costes de educadores por pares, para educar a las MPS y animarlas a acudir al centro para recoger el producto. Los costes unitarios utilizados para este análisis se resumen en el Apéndice 10.

Evaluación de la rentabilidad

Los costes de la distribución del producto en los distintos escenarios se calcularon utilizando un modelo de hoja de cálculo, para relacionar las proyecciones del modelo del número anual de mujeres incluidas de las distintas poblaciones (donde fuera pertinente) con estimaciones de costes. El coste por infección por VIH prevenida se calculó dividiendo estas estimaciones de coste por las proyecciones de modelo epidemiológico del número acumulado de infecciones por VIH prevenidas (Sección 2). Para considerar si una estrategia concreta de distribución es 'rentable' o no, es preciso compararla con otras posibles intervenciones. Pueden emplearse dos resultados para comparar la rentabilidad entre intervenciones sanitarias:

Infecciones por VIH prevenidas y Disability Adjusted Life Years (DALY, o Años de Vida Ajustados por Discapacidad, AVAD)[15] ahorrados. El uso de las infecciones por VIH prevenidas permite la comparación de la rentabilidad de otras intervenciones de prevención del VIH, mientras que los AVAD ahorrados permiten la comparación con intervenciones sanitarias más amplias. En el análisis de rentabilidad, los AVAD son específicos de cada emplazamiento, ya que utilizan una cifra para la edad media en el momento de la infección, la duración de la enfermedad y la edad de fallecimiento. En la India, se calcula que se ahorra una media de 27 AVAD por infección por VIH prevenida. En Sudáfrica, se calcula que evitar una infección por VIH se traduce en aproximadamente 25 AVAD.

En el Informe sobre el Desarrollo del Banco Mundial de 1993 [44] se sugerían algunos puntos de corte genéricos de rentabilidad. En los países de renta media, como la India y Sudáfrica, esto fue de 100 $ por AVAD en dólares USA de 1993. Ajustado a 2008, esto se convierte en 173 $ dólares por AVAD. Esto se traduce entonces en un punto de corte de rentabilidad en la India de 1.425 $ por infección por VIH prevenida, y en Sudáfrica de 3.005 $ por infección por VIH prevenida, alcanzándose con las intervenciones una rentabilidad inferior a las cifras que se consideran 'rentables'. En Sudáfrica, el coste de la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo es del orden de 2.029 $ -4.728 $ por infección por VIH prevenida (81 $ -189 $ por AVAD), y el tratamiento de ITS para MPS es aproximadamente de 2.574 $ por infección por VIH prevenida (103 $ por AVAD ahorrado).

Resultados de rentabilidad en la India

Suponiendo un caso base de un producto microbicida usado diariamente, con un precio de 0,10 $, la Tabla 3.2 muestra los diez escenarios de distribución principales en términos de rentabilidad, dando las cifras descontadas y no descontadas. Los resultados completos se presentan en el Apéndice 8. Todas estas estrategias van asociadas a la distribución dirigida a las trabajadoras del sexo, y comprenden una combinación de estrategias de suministro basadas en centros y fuera de centros. Revisando los valores no descontados de rentabilidad, utilizando un punto de corte de 1.425 $ por infección por VIH prevenida, todas las estrategias dirigidas serían consideradas rentables. Empleando los valores descontados, los cinco primeros escenarios son rentables, y los restantes cinco están próximos a ser rentables.

Comparando el ranking por rentabilidad con el ranking por impacto, en general los resultados fueron muy similares, puesto que las nueve primeras estrategias de impacto fueron también las nueve estrategias de rentabilidad principales, aunque el orden varió ligeramente. La principal diferencia se refería a las estrategias de distribución a nivel de población. Si bien las proyecciones de impacto calificaron en décimo lugar la distribución a la población de un producto eficaz utilizado con alta regularidad, al compararlo con los umbrales aceptados esto sería considerado como no rentable. Esto es debido a que las estrategias de distribución a la población general tienen unos costes significativamente superiores, asociados al alcance a un gran número de personas y al suministro de un microbicida. Considerando los bajos niveles de VIH en la población general, este enfoque es relativamente ineficiente, y no tiene como resultado que se eviten muchas infecciones por VIH.

En el perfil de los componentes de coste asociados a cada uno de los anteriores escenarios, en cada caso el componente más importante de los costes es el coste del microbicida (60%-73%), lo que refleja que estamos considerando la naturaleza incremental del análisis de costes. A continuación, siguieron los costes de la comunicación interpersonal y la promoción (11%-18%), formación (6%-11%), AAV (5%-9%) y suministro (1%-12%). Lo que resultó interesante comprobar, al comparar

15 . Los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) fueron usados por primera vez por el Banco Mundial en el Informe sobre el Desarrollo de 1993: Invertir en Salud. Esta medida representa una suma de valores descontados y ponderados, calculados para representar los años de distintos niveles de morbilidad y los años de vida ganados previniendo o tratando un problema sanitario específico. Para el VIH, la medida incluye cálculos de la duración de la morbilidad relacionada con el VIH, y la media de años de vida ganados previniendo una infección por VIH.

los perfiles de costes entre estrategias, fue que la mayor regularidad de los escenarios de protección estaba asociada a un mayor empleo de microbicidas, y por ello a una superior proporción de costes del producto.

La Tabla 3.3 muestra los costes de distribución totales y de media. En las estrategias para MPS, los costes no descontados totales proyectados a lo largo de los 15 años van de 9,6 millones $ a 10,2 millones $, con una media de 213 $ y 378 $ por mujer incluida por año. Para las primeras estrategias basadas en la población, el coste total es mucho mayor - aproximadamente 48 millones $ a lo largo de los 15 años - con una media de 42 $ por mujer incluida y año.

La Tabla 3.4 muestra cómo varían las evaluaciones de costes y rentabilidad del escenario nº 1 en función del precio del microbicida, o de si el producto puede ser

Tabla 3.2: Los diez primeros escenarios de rentabilidad en la distribución de microbicidas en el Distrito de Mysore, la India (2008 $ EE. UU.)

		Descontados		No descontados	
Ranking	**Enfoque de distribución y atributos**	**Infecciones por VIH prevenidas**	**C-E***	**Infecciones por VIH prevenidas**	**C-E**
1	MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia alta regularidad	10,696	788	17,.390	585
2	MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	7,879	1,048	12,560	790
3	MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, eficacia media, alta regularidad	7,408	1,138	12,015	846
4	MPS, no centro, aprobación lenta, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	6,984	1,154	12,015	803
5	MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, baja regularidad	6,520	1,236	10,564	915
6	MPS, centro, aprobación lenta, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	5,313	1,499	8,965	1,067
7	MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	5,473	1,509	8,701	1,141
8	MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, eficacia media, alta regularidad	4,823	1,656	7,661	1,249
9	MPS, no centro, aprobación lenta, elevada aceptación, eficacia media, alta regularidad	4,846	1,664	8,368	1,161
10	MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, eficacia media, baja regularidad	4,534	1,777	7,327	1,320
Estrategia más Rentable en la Población General					
44	General, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	4,584	7,959	7,415	6,470

*C-E = Rentabilidad (coste por infección por VIH prevenida), MPS = Mujeres profesionales del sexo

empleado mensualmente. Como cabía esperar, un producto mensual con un precio relativamente bajo sería el más rentable, mientras que un coste unitario superior reduce sustancialmente la rentabilidad del suministro del producto.

Resultados de rentabilidad en Sudáfrica

De los 156 escenarios modelados, se comprobó que 37 eran rentables utilizando el punto de corte del Banco Mundial de 3005 $ por infección por VIH prevenida. De estos escenarios rentables, 23 eran intervenciones combinadas de población y MPS, nueve solo fueron escenarios de población general a la que se incluía por suministro fuera del centro sanitario, otro consistió en intervenciones combinadas de población y jóvenes, y

Tabla 3.3: Costes medios de distribución por microbicida distribuido y por mujer-año incluida en el Distrito de Mysore, Karnataka, India

Enfoque de distribución: Suministro grupo objetivo, divergencia con los mejores	Costes totales no descont-ados ($)	Microbicidas distribuidos	Mujeres incluidas	Coste por microbicida distribuido ($)	Coste por mujeres incluidas ($)
MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	10,165,997	13,258,414	45,406	0.77	224
MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	9,926,236	9,586,198	32,829	1.04	302
MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, eficacia media, alta regularidad	10,165,997	13,258,414	45,406	0.77	224
MPS, no centro, aprobación lenta, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	9,712,097	10,004,020	34,260	0.97	283
MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, baja regularidad	9,668,806	8,286,509	45,406	1.17	213
MPS, centro, aprobación lenta, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	9,562,562	7,379,759	25,273	1.30	378
MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	9,926,236	9,586,198	32,829	1.04	302
MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, eficacia media, alta regularidad	9,566,754	5,991,374	32,829	1.60	291
MPS, no centro, aprobación lenta, elevada aceptación, eficacia media, alta regularidad	9,712,097	10,004,020	34,260	0.97	283
MPS, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, eficacia media, baja regularidad	9,668,806	8,286,509	45,406	1.17	213
General, no centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad	47.977.279	336,715,319	1,153,135	0.14	42

Tabla 3.4: Análisis de sensibilidad del efecto del precio del microbicida y la frecuencia de uso en los resultados de la India

Enfoque de distribución:		Coste por microbicida distribuido ($)*	Coste por mujeres incluidas ($)	Coste por infección por VIH prevenida ($)	% de cambio en $ por infección prevenida en relación con el caso base
Escenario de CE nº 1: **MPS, centro, aprobación rápida, elevada aceptación, alta eficacia, alta regularidad**	**Precio ($)**				
Uso diario (caso base)	0,10	0.77	224	585	
Bajo	0.05	0.72	209	546	-7%
Alto	1.00	1.67	487	1,271	+217%
Uso mensual					
Bajo	1.00	0.70	204	533	-9%
Alto	5.00	0.63	243	634	+108

* Se presentan costes no descontados

cuatro fueron escenarios de población general basada en el centro (ver Apéndice 8).

La Tabla 3.5 presenta el coste descontado y no descontado por infecciones por VIH prevenidas para los cuatro primeros escenarios de población, así como el escenario principal de distribución a población solo y a juventud. Es interesante advertir que es el escenario más rentable con un coste descontado por infección por VIH prevenida de 1.678 $, no es un escenario en que todo se suministre óptimamente, sino que es un escenario donde se suministra un microbicida altamente eficaz a la población general mediante suministro basado en centro sanitario, en combinación con el suministro a MPS basado en el centro, y suponiendo una baja aceptación del producto. La posterior investigación de estos inesperados resultados

Tabla 3.5: La rentabilidad de los escenarios de distribución de microbicidas en Sudáfrica

			Descontados (3%)		No descontados	
Rank-ing	**Escenario**	**Escenario de distribución: divergencia con los primeros**	**Infecciones por VIH prevenidas**	**C-E**	**Infecciones por VIH prevenidas**	**C-E**
1	124	Pob. + MPS basado en el centro, baja aceptación	13,977	1,678	19,262	1,570
2	148	Pob. + MPS no basado en centro, baja aceptación	21,585	1,786	29,902	1,716
3	112	Pob. + MPS basado en el centro, lenta aprob. y baja aceptación	10,289	1,881	14,540	1,790
4	136	Pob. + MPS no basado en centro, lenta aprob. y baja aceptación	15,694	1,930	22,306	1,870
9	70	Pob., no basado en centro, los mejores	94,574	2,182	130,444	2,150
27	34	Pob. basado en centro, los mejores	51,559	2,738	70,142	2,695
35	106	Pob. + Juventud, los mejores	58,583	2,948	79,977	2,887

demostró que esta estrategia presentaba la proporción más elevada de infecciones prevenidas por mujer incluida (0,05)[16]. No obstante, esto tiene una escala limitada de impacto - previniendo un total de 13.977 infecciones por VIH descontadas [17] - ya que la cobertura de la estrategia está limitada por el enfoque en un suministro basado en el centro. La intervención a mucha mayor escala dirigida a las MPS mediante un programa de información social, además de la intervención en la población general, sigue siendo rentable, pero a un nivel inferior, ya que proporcionalmente los recursos requeridos para alcanzar el nivel de distribución entre la población son mucho mayores. No obstante, el ranking de los programas más amplios mejoraría potencialmente si se consiguieran algunas economías de escala.

En este emplazamiento, cuando comparamos qué proporción de costes se utiliza para distintos insumos del proyecto, observamos que hay una gran variación en los perfiles de costes entre escenarios (Apéndice 8). De nuevo los costes unitarios de los microbicidas fueron en general el motor de coste más importante, con una media del 46% en todos los escenarios considerados, pero variando del 19% al 74% entre todos los escenarios considerados. La proporción de costes totales para medios de comunicación fue de media de un 18%, pero varió del 3% al 53% entre estrategias. Los costes relativos de AAV y suministro de producto fueron relativamente uniformes(17% y 15% de media, respectivamente), y los costes proporcionales de formación y comunicación interpersonal fueron relativamente reducidos en todos los escenarios.
La Tabla 3.6 muestra los costes de distribución totales y de media para las primeras estrategias. Para las cuatro primeras estrategias de MPS, los costes totales no descontados proyectados durante los 15 años van de 26 millones $ a 51 millones $, con una media de 76 $ a 87 $ por mujer incluida y año.

Las pequeñas estrategias tienen unos cortes unitarios relativamente altos por microbicida distribuido y por mujeres-año incluidas, ya que los costes fijos del programa se distribuyen entre costes variables relativamente

Tabla 3.6 Costes medios de distribución por microbicida distribuido y por mujer-año incluida en Gauteng, Sudáfrica

Escenario	Enfoque de distribución: Grupo objetivo, divergencia con los mejores	Costes Totales no descontados ($)	Microbicidas distribuidos	Mujeres-años incluidas	Coste por microbicida distribuido ($)	Coste por mujeres-año incluidas ($)
124	Pob. + MPS basado en centro, baja aceptación	30,238,917	108,051,237	370,038	0.28	81.72
148	Pob. + MPS no basado en centro, baja aceptación	51,302,590	195,677,600	670,129	0.26	76.56
112	Pob. + MPS basado en centro, baja aceptación aprob. lenta	26,025,145	86,896,902	297,592	0.30	87.45
136	Pob. + MPS no basado en centro, aprob. lenta y baja aceptación	41,707,972	152,639,470	522,738	0.27	79.79
70	Pob. gen., no basado en centro, los mejores	280,394,302	1,920,667,735	6,577,629	0.15	42.63
34	Pob. gen. basado en centro, los mejores	189,035,433	1,044,404,113	3,576,726	0.18	52.85
106	Juventud, los mejores	230,877,744	1,166,325,060	3,994,264	0.20	57.80

16. El Apéndice 6 muestra el número de infecciones prevenidas por mujer incluida en todos los escenarios.

17. Mujeres-años se refiere al hecho de que el número anual de mujeres incluidas se modela y luego se suma por 15 años. Pueden ser las mismas mujeres repetidas, o mujeres distintas cada año.

Tabla 3.7 Comparación de los rankings de impacto y rentabilidad en Gauteng, Sudáfrica

Escenario	Población y distribución, en relación con los mejores	Ranking de impacto (no descontado)	Ranking CE (descontado)
124	MPS basado en centro, baja aceptación	79	1
148	MPS no basado en centro, baja aceptación	58	2
112	MPS basado en centro, aprob. lenta y baja aceptación	92	3
136	MPS no basado en centro, aprob. lenta y baja aceptación	71	4
154	MPS basado en centro, los mejores	1	5
130	MPS, restringido	6	6
142	MPS, no restringido, aprob. lenta	3	7
118	MPS, restringido, aprob. lenta	13	8
70	Pob. gen., los mejores	2	9
52	Pob. gen., aprob. lenta	7	10

pequeños. No obstante, de lo anterior podemos extraer también que algunas de esas pequeñas estrategias siguen siendo altamente rentables debido a las elevadas cifras de infecciones por VIH prevenidas por mujer incluida.

La comparación entre rankings de impacto y rankings de rentabilidad pone de relieve la importancia de los perfiles de riesgo de las mujeres en la rentabilidad (Tabla 3.7). Aunque los 3 primeros escenarios de rentabilidad son de bajo impacto, son los tres principales en el ranking por infecciones prevenidas por mujer incluida. No obstante, los 3 escenarios de impacto principales siguen estando entre los 10 primeros escenarios rentables.

En el análisis anterior, el microbicida fue modelado como un producto de uso diario con un precio de 0,10 $ por aplicación. Una reducción a la mitad del precio conduciría a una reducción del 20% en el coste por infección por VIH prevenida, mientras que un aumento en el precio a 1 $ supondría un riesgo importante para la rentabilidad de los microbicidas, calculado aquí como 7.123 $por infección por VIH prevenida (Tabla 3.8). Un producto de uso mensual conduciría a una reducción del 38% en el coste por infección por VIH prevenida. Incluso a un precio de 1 $, los costes seguirían siendo más bajos, con una mejora en el coste del 26% por infección prevenida. Un microbicida mensual con un precio de 3,01 $ tendría la misma rentabilidad que un producto diario con un precio de 0,10 $.

Tabla 3.8 Análisis de sensibilidad del precio del microbicida y la frecuencia de uso

Basado en el escenario más rentable (Enfoque de distribución: MPS basado en centro, baja aceptación (escenario 124) y rentabilidad no descontada.

Precio	Coste por ($)	Divergencia del cálculo central	Coste por ($)	Divergencia del cálculo central
Coste por microbicida distribuido ($)*				
Frecuencia de uso	**Diario**	**Mensual**		
$0.05	0.11	*-60%*	0.09	*-69%*
$0.1	0.28	*0%*	0.17	*-38%*
$1.00	12.70	*4438%*	2.06	*636%*
$5.00	283.49	*101199%*	17,53	*6165*
Coste por mujeres incluidas ($)				
Frecuencia de uso	**Diario**	**Mensual**		
$0.05	65.66	*-20%*	50.13	*-39%*
$0.1	81.72	*0%*	50.65	*-38%*
$1.00	370.80	*354%*	60.16	*-26%*
$5.00	1,656	*1926%*	102.40	*25%*
Coste por infección por VIH prevenida ($)				
Frecuencia de uso	**Diario**	**Mensual**		
$0.05	1,261	*-20%*	963	*-39%*
$0.1	1,570	*0%*	973	*-38%*
$1.00	7,123	*354%*	1156	*-26%*
$5.00	31,806	*1926%*	1967	*25%*

* Se presentan costes no descontados

"Se ha realizado una inversión importante para hallar una prevención efectiva del VIH para las mujeres, incluyendo microbicidas"

Sección 4

Debate

Tras numerosas consultas, hemos simulado diversos escenarios potenciales de distribución en el área urbana del sur de la India, y en el área urbana de Sudáfrica, intentando identificar las estrategias óptimas para la introducción del producto. Lo que encontramos es que distintos enfoques y ritmos de suministro pueden conducir a diferentes niveles de impacto - que van de lo decepcionante a lo impresionante. En especial, nuestros resultados ilustran la medida en que el impacto de un producto se verá influido no solamente por las características del producto en sí, sino también por la velocidad con que se pueda introducir y la medida en que su distribución se mantenga restringida o no. En la práctica, la cobertura total de un producto vendrá determinada básicamente por la medida en que las poblaciones objetivo tengan acceso a los mecanismos de distribución propuestos. Si bien las estrategias basadas en la población que van más allá del suministro en el servicio de salud pueden ser las ideales, en la práctica es posible que no puedan ser utilizadas durante muchos años - ya que es probable que la introducción inicial se vea limitada por un suministro de productos únicamente con prescripción médica.

Consideradas aparte, las proyecciones de impacto modeladas indican lo que pueden ser los métodos de distribución que puedan tener el mayor impacto en la salud pública. En ambos emplazamientos, ilustran la importancia potencial de un microbicida y la urgencia de distribuir productos seguros y eficaces de la manera más rápida y amplia posible. También reafirman la importancia de garantizar que los microbicidas sean utilizados por quienes son más vulnerables a la infección por VIH – y en emplazamientos con epidemia de VIH tanto concentrados como generalizados, la importancia de que las profesionales del sexo tengan acceso a los microbicidas. Pero el problema que esto implica es asegurarse de que el producto no se convierta en algo estigmatizado, lo que podría limitar el potencial de que sea utilizado en relaciones sexuales no comerciales, incluidas las profesionales del sexo con sus parejas sexuales no comerciales.

Los análisis de rentabilidad complementarios ilustran que, en ambos emplazamientos considerados, existen diversas situaciones posibles en las que la distribución de microbicidas es probable que resulte altamente rentable, de donde también se desprende que lo mayor no es siempre lo mejor. En la India, solamente son rentables estrategias de distribución a las profesionales del sexo. En Sudáfrica, además de algunos programas de distribución a gran escala que son rentables, estrategias más dirigidas, que pueden no tener como resultado un gran impacto absoluto sobre el VIH, pueden resultar no obstante altamente rentables, y justifican por ello la inversión.

En conjunto, nuestros resultados indican que es probable que los microbicidas constituyan una importante incorporación al arsenal actual de prevención combinada y, en especial, que ayuden a proporcionar a las mujeres unas opciones de prevención más amplias. Los microbicidas tienen un importante papel tanto en emplazamientos epidémicos establecidos como generalizados, y la distribución rápida e informada de un producto efectivo marcará una importante diferencia. No obstante, también existe un riesgo potencial de demoras burocráticas y de distribución ineficiente y lenta. Las cifras de cobertura en el suministro de contraceptivos deben servir como puntos de referencia mínimos de lo que puede conseguirse. No debemos perder de vista la realidad epidémica en distintos emplazamientos ni lo que esto significa en los lugares donde debe darse prioridad a la introducción. Las expectativas deben ser lo bastante realistas como para reconocer estos posibles problemas y barreras, pero también lo bastante visionarias como para no colocar el listón excesivamente bajo. En último término, el éxito en el campo de los microbicidas no se alcanzará solamente identificando un producto efectivo, sino también garantizando que una vez se haya hallado un producto, se cuente con los sistemas, la financiación y el apoyo político necesarios para conseguir su rápida aprobación y su efectiva introducción.

Conclusión

A partir de la modelación epidemiológica, llegamos a la conclusión de que, dependiendo del emplazamiento epidemiológico específico, los microbicidas pueden proporcionar unas reducciones importantes y rentables de las nuevas infecciones por VIH, y probablemente constituirán una incorporación importante a nuestro arsenal actual de prevención combinada. Para aprovechar plenamente el potencial protector de los microbicidas será importante garantizar que sean accesibles y utilizados por quienes son más vulnerables a la infección por VIH, tanto en epidemias concentradas como generalizadas, incluidas las profesionales del sexo.

En todos los emplazamientos, la eficacia probable contra el VIH de un microbicida ha sido identificada como una cuestión central que afecta a la aceptabilidad del producto y su mercado potencial, si bien cuestiones de coste (en especial, si un producto debería ser gratuito o no en el punto de suministro), placer, accesibilidad y eficacia contraceptiva son también importantes.

Aparte de la eficacia preventiva del microbicida y su facilidad de uso por las mujeres, las estrategias de distribución y el ritmo de introducción del producto y su aceptación determinarán el impacto del potencial sobre la epidemia de VIH de esta nueva técnica de prevención. Este análisis ayuda a comprender la interrelación de los diversos parámetros de las características del producto, así como el acceso a él y su uso, y puede proporcionar información para la optimización de las estrategias de introducción de producto, identificando para ello aquellos escenarios en los que se consigue un impacto preventivo y rentable.

El impacto preventivo potencial de los microbicidas sobre la epidemia de VIH justifica la inversión en este nuevo enfoque de prevención y señala la futura necesidad de una planificación minuciosa y con visión de futuro en la implementación del producto.

NOTAS finales

1. Merson M, et al., HIV Prevention 1: *The history and challenge of HIV prevention.* The Lancet, (Aug 2008.): p. P7-20.

2. Nutall, J., et al., *Anti-HIV Microbicides: Paving the Way Foward, in From the Ground Up: Building Comprehensive HIV/AIDS Care Programs in Resource-Limited Settings,* M.a. Richard G. Marlink and M. Sara J. Teitelman, Editors. 2008, Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation.

3. Balzarini, J. and L. Van Damme, *Intravaginal and intrarectal microbicides to prevent HIV infection.* CMAJ 2005. 172(4): p. 461-4.

4. Scholand, S.J., J.A. DeSimone, and R.J. Pomerantz, *Anti-HIV-1 microbicides – 'chemical condoms' designed to limit the scourge of the HIV-1 pandemic.* Curr Pharm Design, 2005. 11: p. 3747-56.

5. Nuttall, J, et al, *The Future of HIV Prevention: Prospects for an Effective Anti-HIV Microbicide.* Infect Dis Clin N Am, 2007. 21 p. 219-239.

6. Cohen, J. *Till death do us part*. Science, 2004. 304(5670): p. 513.

7. Weller, S. and K. Davis, *Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library, Issue 2. 2004, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

8. Holmes, K., R. Levine, and M. Weaver, *Effectiveness of condoms in preventing STIs.* Bulletin of the World Health Organization 2004. 82(6): p. 399-478.

9. PATH, U. *Female condom: A powerful tool for protection*. 2006, Seattle: UNFPA, PATH.

10. Ulin, P.R.M. Cayemittes, and R. Gringle, *Bargaining for life: women and the AIDS epidemic in Haiti, in Women's Experiences with HIV/AIDS.* L.D. Long and M.E. Ankrah, Editors. 1997, Columbia University Press: New York. p. 91-111.

11. UNAIDS. AIDS epidemic update : 2007 [cited 2007 December]; Available from: www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp.

12. (WHO), W.H.O. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS epidemic update: December 2005. Special report on HIV prevention.* 2005 [cited; Available from: http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epi-update2005_en.pdf.

13. Hallett, T.B. et al. *Understanding the impact of male circumcision interventions on the spread of HIV in southern Africa.* PLoS ONE, 2008. 3(5): p. e2212.

14. Nagelkerke, N. et al. Modeling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa. BMV Infectious Diseases, 2007. 7(16).

15. White, R.G. et al. *Male circumcision for HIV prevention in sub-Saharan Africa: who, what and when?* AIDS, 2008. 22(14): p. 1841-50.

16. Desai, K. et al. *The role of sexually transmitted infections in male circumcision effectiveness against HIV–insights from clinical trial simulation.* Emerg Themes Epidemiol, 2006. 3: p. 19.

17. Kahn, J.G. E. Marseille, and B. Auvert, *Cost-effectiveness of male circumcision for HIV prevention in a South African setting.* PLoS Med, 2006. 3(12): p. e517.

18. Gray, R.H. et al. *The impact of male circumcision on HIV incidence and cost per infection prevented: a stochastic simulation model from Rakai, Uganda.* AIDS, 2007. 21(7): p. 845-50.

19. Baggaley, R.F., G.P. Garnett, and N.M. Ferguson, *Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings.* PLoS Med, 2006. 3(4): p. e124.

20. Wilson, D.P, et al, *The paradoxical effects of using antiretroviral-based microbicides to control HIV epidemics.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. 105(28): p. 9835-40.

21. Phillips, K.A. and S. Fernyak, *The cost-effectiveness of expanded HIV counselling and testing in primary care settings: a first look.* AIDS, 2000. 14(14): p. 2159-69.

22. Pinkerton, S.D., et al., *Cost-effectiveness of a community-level HIV risk reduction intervention.* Am J Public Health, 1998. 88(8): p. 1239-42.

23. Vickerman, P., et al., *The importance of context: model projections on how microbicide impact could be affected by the underlying epidemiologic and behavioral situation in 2 African settings.* Sex Transm Dis, 2006. 33(6): p. 397-405.

24. Watts, C.H. and P. Vickerman, *The impact of microbicides on HIV and STD transmission: model projections.* AIDS, 2000. 15 (Suppl 1): p. S43-S44.

25. Foss, A., et al., *Shifts in condom use following microbicide introduction: should we be concerned?* AIDS, 2003. 17: p. 1227-1237.

26. Smith, R.J., et al., *Evaluating the potential impact of vaginal microbicides to reduce the risk of acquiring HIV in female sex workers.* AIDS, 2005. 19(4): p. 413-21.

27. Karmon, E., M. Potts, and W.M. Getz, *Microbicides and HIV: help or hindrance? J Acquir Immune* Defic Syndr, 2003. 34(1): p. 71-5.

28. Stover, J., et al., *The global impact of scaling up HIV/AIDS prevention programs in low- and middle-income countries.* Science, 2006. 311(5766): p. 1474-6.

29. Williams, J.R., et al., *What is the achievable effectiveness of the India AIDS Initiative intervention among female sex workers under target coverage? Model projections from southern India.* Sex Transm Infect, 2006. 82: p. 372-80.

30. Rottingen, J.A., D.W. Cameron, and G.P. Garnett, *A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known?* Sex Transm Dis, 2001. 28(10): p. 579-97.

31. Kumaranayake, L., et al., *The cost-effectiveness of HIV preventive measures mong injecting drug users in Svetlogorsk,* Belarus. Addiction, 2004. 99: p. 1665 - 1576.

32. Freedberg, K.A., et al., *Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second-line therapy.* Aids, 2007. 21 Suppl 4: p. S117-28.

33. Fang, C.T., et al., *Cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy for HIV infection in Taiwan.* J Formos Med Assoc, 2007. 106(8): p. 631-40.

34. Wilson, D.P. and P.M. Coplan, *Mathematical models and health economic aspects of microbicides.* Current Opinion in HIV and AIDS, 2008. 3: p. 587 - 592.

35. Terris-Prestholt, F., et al. *Using Women's Preferences to Design A Microbicide Distribution Strategy In South Africa.* Poster number A-072-0171-14623. in 17th International AIDS Conference. 2008. Mexico City.

36. 1., N., Adopted from Rogers EM, Diffusion of Innovations. 1995, New York: Free Press and p11, and Markus, M.L. (1987). Toward a *"critical mass" theory of interactive media: Universal access, interdependence and diffusion. Communication Research,* 14, 491-511.

37. Garnett, G.P. and R.M. Anderson, *Strategies for limiting the spread of HIV in developing countries: conclusions based on studies of the transmission dynamics of the virus.* J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995. 9(5): p. 500-13.

38. Rehle, T.M., et al., AVERT: *a user-friendly model to estimate the impact of HIV/sexually transmitted disease prevention interventions on HIV transmission. Aids, 1998.* 12 Suppl 2: p. S27-35.

39. Weinstein, M.C., et al., *Cost-effectiveness analysis of AIDS prevention programs: concepts, complications and illustrations, in Confronting AIDS*, C.F. Turner, H.G. Miller, and L.E. Moses, Editors. 1989, National Academy Press: Washington DC. p. 471-499.

40. Williams, J.R., et al. *The AVAHAN HIV-prevention intervention programme in India: preliminary modelling results on potentially achievable levels of effectiveness* in XVI International AIDS Conference. 2006. Toronto, Canada.

41. Terris-Prestholt, F., et al. *Determinants of South African Women's Demand for New Barrier Methods and their Distribution:* Analysis of a Discrete Choice Experiment. in IAEN. 2008. Cuernavaca.

42. Kumaranayake, L., et al., *Costing Guidelines for HIV/AIDS Prevention Strategies. UNAIDS Best Practice Collection - Key Materials.* 2000, UNAIDS: Geneva.

43. Steen, R., et al., *Pursuing scale and quality in STI interventions with sex workers: Initial results from Avahan India AIDS Initiative.* Sex Transm Infect 2006. 82: p. 381-385.

44. Bank, W., 1993 World Development Report: *Investing in Health.* 1993, World Bank: Washington.

45. Bowden, F.J. and G.P. Garnett, *Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions.* Sex Transm Infect, 2000. 76(4): p. 248-256.

46. Krieger, J.N. and J.F. Alderete, *Chapter 43: Trichomonas vaginalis and Trichomoniasis, in Sexually Transmitted Diseases*, K.K. Holmes, et al., Editors. 1999, McGraw-Hill: USA. p. 479-485.

47. Van Der Pol, B., et al., *Prevalence, Incidence, Natural History, and Response to Treatment of Trichomonas vaginalis Infection among Adolescent Women.* J Infect Dis, 2005. 192(12): p. 2039-2044.

48. Nyirjesy, P., et al., *Difficult-to-treat trichomoniasis: results with paromomycin cream.* Clin Infect Dis, 1998. 26(4): p. 986-8.

49. White, R.G., et al., *Can population differences explain the contrasting results of the Mwanza, Rakai, and Masaka HIV/sexually transmitted disease intervention trials?: a modeling study.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. 37(4): p.1500-1513.

50. Sparling, P.F., *Chapter 34: Natural history of syphilis, in Sexually Transmitted Diseases,* K.K. Holmes, et al., Editors. 1999, McGraw-Hill: USA. p. 473-478.

51. Chesson, H.W., et al., *New HIV cases attributable to syphilis in the USA: estimates from a simplified transmission model.* Aids, 1999. 13(11): p. 1387-96.

52. Cates, W., Jr., R.B. Rothenberg, and J.H. Blount, *Syphilis control. The historic context and epidemiologic basis for interrupting sexual transmission of Treponema pallidum.* Sex Transm Dis, 1996. 23(1): p. 68-75.

53. Hook, E.W., 3rd, *Biomedical issues in syphilis control.* Sex Transm Dis, 1996. 23(1): p. 5-8.

54. Garnett, G.P., et al., *The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection.* Sex Transm Dis, 1997. 24(4): p. 185-200.

55. Wawer, M.J., et al., *Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda.* J Infect Dis, 2005. 191(9): p. 1403-9.

56. Royce, R.A., et al., *Sexual transmission of HIV.* N Engl J Med, 1997. 336(15): p. 1072-8.

57. Mastro, T.D. and I. de Vincenzi, Probabilities of sexual HIV-1 transmission. AIDS, 1996. 10 Suppl A: p. S75-82.

58. Leynaert, B., A.M. Downs, and I. de Vincenzi, *Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV.* Am J Epidemiol, 1998. 148(1): p. 88-96.

59. Korenromp, E.L., et al., *Model-based evaluation of single-round mass treatment of sexually transmitted diseases for HIV control in a rural African population.* AIDS, 2000. 14(5): p. 573-93.

60. Gray, R.H., et al., *probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda.* Lancet, 2001. 357: p. 1149-1153.

61. Baggaley, R., et al., *Systematic review of HIV-1 transmission probabilities in absence of antiretroviral therapy*. 2004, Imperial College: London.

62. Pilcher, C.D., et al. *Semen viral dynamics in acute HIV infection: implications for sexual transmission [Abstract ThOrC1489].* in 14th International AIDS Conference. 2002. Barcelona, Spain.

63. Morgan, D., et al., *Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study.* BMJ, 2002. 324(7331): p. 193-6.

64. Post, F.A., et al., *AIDS in Africa--survival according to AIDS-defining illness.* S Afr Med J, 2001. 91(7): p. 583-6.

65. Over, M. and P. Piot, *Human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases in developing countries: public health importance and priorities for resource allocation.* J Infect Dis, 1996. 174 Suppl 2: p. S162-75.

66. Floridia, M., et al., *HIV-related morbidity and mortality in patients starting protease inhibitors in very advanced HIV disease (CD4 count of < 50 cells/microL): an analysis of 338 clinical events from a randomized clinical trial.* HIV Med, 2002. 3(2): p. 75-84.

67. Ruxrungtham, K. and P. Phanuphak, *Update on HIV/AIDS in Thailand.* J Med Assoc Thai, 2001. 84 Suppl 1: p. S1-17.

68. Srinivasa Rao, A.S. and S.K. Hira, *Evidence of shorter incubation period of HIV-1 in Mumbai, India.* Int J STD AIDS, 2003. 14(7): p. 499-500.

69. Hira, S.K., et al., *The natural history of human immunodeficiency virus infection among adults in Mumbai.* Natl Med J India, 2003. 16(3): p. 126-31.

70. Morgan, D., et al., *HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?* AIDS, 2002. 16(4): p. 597-603.

71. Wald, A., et al., *Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture.* J Infect Dis, 2003. 188(9): p. 1345-51.

72. Bryson, Y., et al., *Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study.* J Infect Dis, 1993. 167(4): p. 942-6.

73. Corey, L., et al., O*nce-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes.* N Engl J Med, 2004. 350(1): p. 11-20.

74. Mertz, G.J., et al., *Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study.* J Infect Dis, 1988. 157(6): p. 1169-77.

75. Wald, A., et al., *Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women.* Jama, 2001. 285(24): p. 3100-6.

76. Benedetti, J.K., J. Zeh, and L. Corey, *Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time*. Ann Intern Med, 1999. 131(1): p. 14-20.

77. Cheong, W.K., et al., *Clinical and laboratory study of first episode genital herpes in Singapore.* International Journal of STD & AIDS, 1990. 1(3): p. 195-198.

78. Corey, L., et al., *Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications.* Ann Intern Med, 1983. 98(6): p. 958-72.

79. Diamond, C., et al., *Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease.* Sex Transm Dis, 1999. 26(4): p. 221-5.

80. Corey, L. and A. Wald, Chapter 21: *Genital herpes, in Sexually Transmitted Diseases*, K.K. Holmes, et al., Editors. 1999, McGraw-Hill: USA. p. 285-312.

81. Koelle, D.M., et al., *Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes.* Ann Intern Med, 1992. 116(6): p. 433-7.

82. Lafferty, W.E., et al., *Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type.* N Engl J Med, 1987. 316(23): p. 1444-9.

83. Benedetti, J., L. Corey, and R. Ashley, *Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection.* Ann Intern Med, 1994. 121(11): p. 847-54.

84. Corey, L., et al., *Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group.* Jama, 1999. 282(4): p. 331-40.

85. Langenberg, A.G., et al., *A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group.* N Engl J Med, 1999. 341(19): p. 1432-8.

86. Foss, A.M., et al. *Dynamic modelling of HSV-2 transmission: issues in structural uncertainty in Royal Statistical Society Conference.* 2007. York, UK.

87. Sexton, J., G. Garnett, and J.A. Rottingen, *Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection.* Sex Transm Dis, 2005. 32(6): p. 351-7.

88. Laga, M., et al., *Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study.* Aids, 1993. 7(1): p. 95-102.

89. Quinn, T.C., et al., *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group.* N Engl J Med, 2000. 342(13): p. 921-9.

90. Pilcher, C.D., et al., *Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV.* J Infect Dis, 2004. 189(10): p. 1785-92.

91. Corey, L., et al., *The Effects of Herpes Simplex Virus-2 on HIV-1 Acquisition and Transmission: A Review of Two Overlapping Epidemics.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. 35(5): p. 435-445.

92. Reynolds, S.J., et al., *Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India.* J Infect Dis, 2003. 187(10): p. 1513-21.

93. Korenromp, E.L., et al., *Estimating the magnitude of STD cofactor effects on HIV transmission.* Sex Transm Dis, 2001. 28: p. 613-621.

94. Wald, A. and K. Link, *Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis.* J Infect Dis, 2002. 185(1): p. 45-52.

95. Ramjee, G., et al., *The Impact of Incident and Prevalent Herpes Simplex Virus-2 Infection on the Incidence of HIV-1 Infection Among Commercial Sex Workers in South Africa.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. 39(3): p. 333-339.

96. Freeman, E.E., et al., *Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.* AIDS, 2006. 20(1): p. 73-83.

97. Mbopi-Keou, F.X., et al., *Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women: opportunities for intervention.* J Infect Dis, 2000. 182(4): p. 1090-6.

98. Schacker, T., et al., *Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression.* J Infect Dis, 2002. 186(12): p. 1718-25.

99. Wright, P.W., et al., *A prospective study of genital herpes simplex virus type 2 infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-seropositive women: correlations with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level.* Clin Infect Dis, 2003. 36(2): p. 207-11.

100. Serwadda, D., et al., *Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda.* J Infect Dis, 2003. 188(10): p. 1492-7.

101. Mole, L., et al., *The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load.* J Infect Dis, 1997. 176(3): p. 766-70.

102. Weller, S., K. Davis, and E.P. Woolthuis, *Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (review).* 2002 [Updated 2005], The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003255. DOI: 10.1002/14651858.CD003255. : Oxford.

103. Pinkerton, S.D. and P.R. Abramson, *Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission.* Social Science and Medicine, 1997. 44(9): p. 1303-12.

104. Schacker, T., et al., *Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men.* J Infect Dis, 1998. 178(6): p. 1616-22.

105. Nagot, N., et al., *Longitudinal assessment of HIV-1 and HSV-2 shedding in the genital tract of West African women.* J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2005. 39: p. 632-4

106. Augenbraun, M., et al., *Increased Genital Shedding of Herpes Simplex Virus Type 2 in HIV-Seropositive Women.* Ann Intern Med, 1995. 123(11): p. 845-847.

107. LeGoff, J., et al., *Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes.* AIDS, 2007. 21: p.1569-78.

108. Hennessey, K.A., et al., *AIDS onset at high CD4+ cell levels is associated with high HIV load.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2000. 16(2): p. 103-7.

109. McClelland, R.S., et al., *Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1.* AIDS, 2002. 16(18): p. 2425-30.

110. Pais, P., *HIV and India: looking into the abyss.* Trop. Med. Int. Health, 1996. 1: p. 295-304.

111. India, G.o. *Census of India (2001).* 2001 [cited 2007 19th December 2007]; Available from: http://www.censusindia.gov.in/

112. Report, *Integrated Biological and Behavioural Assessment (ISSA) Special Behavioural Survey (SBS) of female sex workers (FSWs) from Mysore, Karnataka, India, collected in 2006 within the monitoring and evaluation of Avahan, the India AIDS Initiative*. 2006.

113. Report, *Integrated Biological and Behavioural Assessment (ISSA) Face-To-Face Interview (FTFI) of the General Population Survey from Mysore, Karnataka, India, collected in 2007 within the monitoring and evaluation of Avahan, the India AIDS Initiative.* 2007.

114. Report, *Avahan group anonymous Polling Booth Survey (PBS) of the General Population Survey (GPS) from Mysore, Karnataka, India, collected in 2007 within the monitoring and evaluation of Avahan, the India AIDS Initiative.* (2007). 2007.

115. Africa, G.o.S. *Statistics South Africa.* 2004 [cited 2008 3rd January 2008]; Available from: http://www.statssa.gov.za/

116. Dunkle, K.L., et al., *Risk factors for HIV infection among sex workers in Johannesburg, South Africa.* Int J STD AIDS, 2005. 16: p. 256-61.

117. Pettifor, A.E., et al., *HIV and sexual behaviour among young South Africans: a national survey of 15-24 year olds.* 2003.

118. Report, *Reproductive Health Research Unit Behavioural Sentinel Survey data report - Clients of family planning - Gauteng.* 2000.

119. Report, *Reproductive Health Research Unit Behavioural Sentinel Survey data report - Commercial sex workers - Gauteng.* 2000.

120. Report, *Reproductive Health Research Unit Behavioural Sentinel Survey data report - Male STD clinic attenders - Gauteng.* 2000.

121. Shisana, O., et al., *South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour.* (2005).

122. Delany, S., *Descriptive study on the characteristics of men attending STD services in Johannesburg, South Africa.* RHRU technical report. 1998.

123. Ramjee, G. and E. Gouws E, Prevalence of HIV among truck drivers visiting sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa. Sex Transm Dis 2002. 29: p. 44-9.

124. Ballard, R.C., *HIV/RPR surveillance report among STD clinic attenders.* 2000.

125. Johnson, L.F., D.J. Coetzee, and R.E. Dorrington, *Sentinel surveillance of sexually transmitted infections in South Africa: a review*. Sex Transm Infect 2005. 81: p. 287-93.

126. Ramjee, G., S.S. Karim, and A.W. Sturm, *Sexually transmitted infections among sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa.* Sex Transm Dis, 1998. 25: p. 346-9.

127. Chen, C., et al., *Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa. The herpetic connexion*. Sex Transm Dis, 2000. 27: p. 21-29.

128. Garnett, G.P. and R.M. Anderson, *Balancing sexual partnerships in an age and activity stratified model of HIV transmission in heterosexual populations.* IMA J Math Appl Med Biol, 1994. 11(3): p. 161-92.

129. Weinstein, M.C., et al., *Cost-effectiveness analysis of AIDS prevention programs: concepts, complications and illustrations, in Confronting AIDS: Sexual behaviour and intravenous drug use,* C.F. Turner, H.G. Miller, and L.E. Moses, Editors. 1989, National Academy Press: Washington DC. p. 471-499.

Fotografía
AFRICANPICTURES.NET
DINODIA.COM

Diseño
SHAW-DESIGN.CO.UK

www.ipm-microbicides.org

Oficina central de IPM
8401 Colesville Road
Suite 200
Silver Spring, MD 20910
Estados Unidos

Tlf. +1-301-608-2221
Fax +1-301-608-2241

IPM Sudáfrica
Main Street 121
Paarl 7646
Sudáfrica
Dirección postal:
P.O. Box 3460
Paarl, 7620
Sudáfrica

Tlf. +27-21-860-2300
Fax +27-21-860-2308

IPM Bélgica
Rue du Trône, 98
3rd floor
1050 Bruselas
Bélgica

Tlf. +32(0)-2-507-1234
Fax +32(0)-2-507-1222

Centro de Materiales para Ensayos Clínicos (CTM) de IPM
3894 Courtney Street
Suite170
Bethlehem, PA 10817
Estados Unidos

Tlf. +1-484-893-1050
Fax +1-484-893-1057