



Visión general sobre los microbicidas

¿Por qué microbicidas?

El VIH/sida se sitúa entre las enfermedades más devastadoras del mundo debido a su rápida propagación y al hecho de que afecta, principalmente, a personas jóvenes en sus años más productivos. Se calcula que, en todo el mundo, hay 33 millones de personas que viven con VIH/sida, y que unos 25 millones ya han muerto por el síndrome (ONUSIDA/OMS, julio de 2008). Cada día, más de 7.400 mujeres, hombres y niños se infectan por VIH, el virus que provoca el sida. La falta de prevención y tratamiento para el VIH/sida ha dejado huérfanos también a millones de niños. Más de 15 millones de niños perdieron sus familias y hogares por la epidemia y, de ellos, más de 12 millones viven en el África subsahariana (ONUSIDA/OMS, julio de 2008).

Los esfuerzos para abordar el problema del VIH/sida se han centrado, de forma primordial, en el tratamiento y el cambio de comportamiento. Sin embargo, la historia nos ha enseñado que, para erradicar las epidemias, sólo funcionan las estrategias integrales que incluyan un decidido enfoque centrado en la prevención.

La historia nos enseña que, para erradicar las epidemias, sólo funcionan las estrategias integrales que incluyan un decidido enfoque centrado en la prevención.

Las mujeres soportan cada vez con mayor intensidad el peso de esta epidemia, tanto como cuidadoras de las personas enfermas como por su mayor vulnerabilidad a la infección debido a motivos biológicos, económicos y sociales. Por otro lado, muchas de ellas carecen de la autoridad necesaria para insistir en que sus parejas masculinas empleen preservativos en las relaciones sexuales o

que se mantengan fieles. La abstinencia no es una opción realista para las mujeres casadas que desean tener descendencia o las que corren riesgo de sufrir violencia sexual.

Por este motivo, es necesario desarrollar con urgencia nuevas estrategias de prevención que las mujeres puedan utilizar e iniciar por ellas mismas. Una de dichas estrategias podrían ser los microbicidas, unos productos de aplicación tópica desarrollados para proteger de la infección por VIH durante la práctica sexual. Algunos microbicidas estarían diseñados sólo para las mujeres, como productos vaginales, mientras que otros se aplicarían en el recto y podrían usarlos tanto hombres como mujeres. La organización International Partnership for Microbicides (Partenariado Internacional por los Microbicidas, IPM) es una de las diversas organizaciones sin ánimo de lucro que se centran en el desarrollo de microbicidas vaginales para proteger a las mujeres de la infección por VIH durante las relaciones heterosexuales.

IPM y otras organizaciones están llevando a cabo estudios de aceptabilidad del producto para determinar qué tipos de productos microbicidas quieren y utilizarían las mujeres. Algunas podrían preferir un gel vaginal que se aplicaría en torno al momento del coito, otras un producto que se emplee una vez al día o incluso un anillo vaginal que ofrece protección durante hasta 30 días, mientras que otras más podrían elegir el uso de una película vaginal. Aunque todavía no se ha aprobado la utilización de ningún microbicida, sí se han identificado numerosas sustancias que interrumpen la infección por VIH, las cuales, actualmente, están sometidas a un proceso intensivo de estudio y prueba para su empleo como microbicidas.

¿Cómo funcionarían los microbicidas?

A diferencia de la terapia antirretroviral, que trata la infección por VIH en el organismo después de que ésta se haya producido, los microbicidas vaginales están diseñados para evitar que tenga lugar la transmisión. Existen numerosas etapas del ciclo vital del VIH en las que los microbicidas podrían actuar para impedir la infección. Se cree que, para que un microbicida tenga una eficacia máxima, debería actuar sobre el virus antes de que inserte copias de su material genético en el ADN de una célula huésped e inicie su replicación. Estos microbicidas podrían administrarse de distintas formas, como por ejemplo: gel, pastilla o anillo de acción prolongada, que podría permanecer en la vagina durante 30 días o más sin necesidad de reemplazarlo.

continúa

IPM Headquarters

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

IPM Belgium

Rue du Trône, 98, 3rd floor
1050 Brussels, Belgium
TEL +32(0)2-507-1231
FAX +32(0)2-507-1222

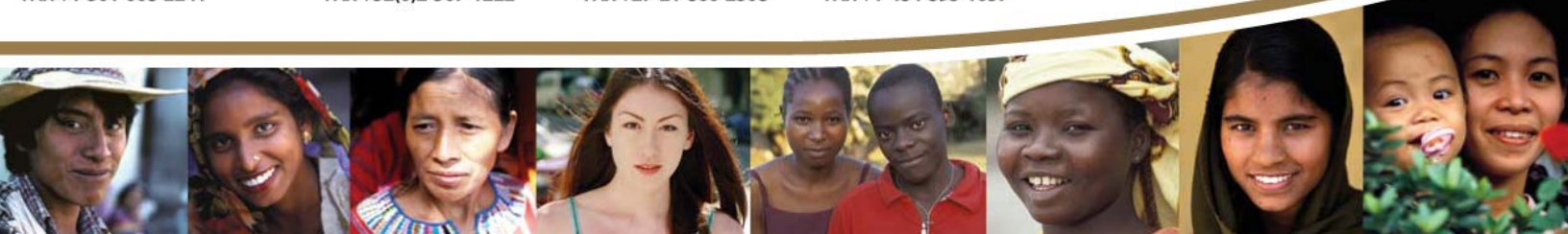
IPM South Africa

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

IPM CTM Facility

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

www.ipm-microbicides.org



Microbicidas de primera generación

Los primeros candidatos a microbicidas desarrollados se conocen como productos de “primera generación”. Un producto de primera generación, PRO 2000[®], sigue en fase de ensayos clínicos. Se trata de un inhibidor de la entrada “no específico”, que actuaría adhiriéndose de forma electrostática al VIH, impidiéndole unirse a sus células diana en la vagina.

Los esperanzadores resultados de un estudio preliminar sobre PRO 2000[®], hechos públicos en febrero de 2009, sugieren que el producto fue un 30% más eficaz en la prevención del VIH que cualquier otro brazo del ensayo (para más información, puede visitarse <http://www.mtnstopshiv.org>). Aunque los datos de este estudio no alcanzaron el umbral de significación estadística del 33% y, en consecuencia, no son definitivos, sí que suponen un respaldo al concepto de que un microbicida de aplicación tópica podría prevenir la infección por VIH de las mujeres durante el sexo. Para reforzar estos datos y ofrecer un cálculo más sólido del verdadero impacto de PRO 2000[®] sobre la transmisión del VIH, está en marcha un ensayo de mayor tamaño, cuyos resultados se esperan para finales de 2009 (para más información, puede visitarse <http://www.mdp.mrc.ac.uk>). Al margen de la importancia que puedan tener los datos actuales, también indican la necesidad de contar con otros productos que proporcionen un mayor nivel de protección frente al VIH.

Microbicidas de segunda generación

Los microbicidas de “segunda generación” que se están desarrollando constituyen una nueva familia de productos basados en las mismas clases de fármacos antirretrovirales usados para tratar a millones de personas ya infectadas por VIH/sida y para prevenir la transmisión de madre a hijo del virus. Estos productos de segunda generación siguen el camino marcado por los tratamientos que han sido adaptados con éxito como métodos preventivos esenciales para otras enfermedades, como la malaria, la gripe y la neumonía.

Se está trabajando para identificar los fármacos (o combinaciones de fármacos) antirretrovirales más adecuados para usarlos como microbicidas. Los microbicidas basados en antirretrovirales actuarían a través de diversos mecanismos, bien evitando que el VIH se adhiera o penetre en una célula humana sana, bien previniendo que el virus realice copias de sí mismo una vez dentro de la célula. Entre los ejemplos de candidatos a microbicidas de segunda generación se cuentan el gel de tenofovir, el gel y el anillo de dapivirina y el gel de UC-781.

Los candidatos a microbicidas estudiados tienen una elevada actividad y especificidad contra el VIH y pueden formularse de manera que su liberación sea prolongada en el tiempo, bien en solitario o en combinación. Algunos científicos creen que los microbicidas con combinaciones pueden mejorar la eficacia de los fármacos individuales, pero son necesarias más evaluaciones clínicas para comprobarlo. En la siguiente tabla se resumen las principales diferencias entre los productos microbicidas de primera y segunda generación:

Microbicidas de primera generación	Microbicidas de segunda generación
<ul style="list-style-type: none">• Son los primeros microbicidas desarrollados. Uno de ellos se encuentra sometido a ensayos de eficacia• Actúan sobre el VIH de forma no específica• Formulaciones en gel• Requieren una aplicación vaginal en las horas previas a la práctica del sexo• No plantean problemas respecto a la aparición de posibles resistencias	<ul style="list-style-type: none">• Son productos más novedosos que se hallan en diferentes etapas de ensayos preclínicos y clínicos• Actúan de forma específica sobre el VIH (basados en fármacos antirretrovirales)• Varias formulaciones: geles, anillos, películas y pastillas vaginales• Mayor duración de su acción (protección prolongada), por lo que pueden aplicarse vaginalmente una vez al día. En el caso de un anillo, puede aplicarse una vez al mes o incluso con menos frecuencia• La aparición de resistencias a los fármacos es un posible problema que debe ser investigado en más profundidad

continúa

Formulación y aplicación

La formulación de un fármaco ayuda a determinar su eficacia, coste y aceptabilidad por parte del usuario final. El candidato a microbicida de primera generación PRO 2000[®], que resta actualmente en un ensayo de eficacia a gran escala, está formulado como un gel que debe aplicarse poco antes de la relación sexual vaginal.

Una ventaja de los microbicidas de segunda generación basados en antirretrovirales es que pueden formularse de modo que tengan una acción más prolongada. Podrían aplicarse una vez al día (o incluso con menor frecuencia), con independencia de la actividad sexual. Esto proporcionaría protección frente a la infección por VIH incluso en el caso de que se tengan relaciones sexuales no previstas.

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

Los microbicidas vaginales, una vez probada su seguridad y eficacia, podrían poner en manos de las mujeres de todo el mundo la capacidad para protegerse frente al VIH, lo que podría salvar millones de vidas. Aunque hay motivos para el optimismo, es importante recordar que el proceso de desarrollo de un microbicida es largo y costoso.

Todos los fármacos candidatos a microbicidas deben someterse, en primer lugar, a un riguroso programa de examen y pruebas de laboratorio para asegurarse de que cuentan con un perfil de seguridad adecuado antes de ser probados en humanos. Estas pruebas preclínicas intensivas pueden requerir de uno a varios años antes de completarse. Una vez que un candidato a microbicida supera satisfactoriamente estas pruebas, se puede proceder con los ensayos clínicos en humanos.

Los microbicidas, una vez probada su seguridad y eficacia, podrían poner en manos de las mujeres de todo el mundo la capacidad para protegerse frente al VIH, lo que podría salvar millones de vidas.

Los ensayos clínicos se realizan de forma secuencial: primero, para determinar la seguridad del producto y, después, para probar la eficacia (la capacidad del mismo para prevenir la infección por VIH). Los ensayos de seguridad iniciales implican números reducidos de mujeres en condiciones clínicas cuidadosamente controladas. Más adelante, se efectúan los estudios de seguridad de mayor tamaño, en donde se administra el microbicida a un rango más amplio de mujeres a lo largo de períodos más prolongados, a fin de obtener unos datos de

seguridad más completos.

Sólo una vez completados los estudios de seguridad pueden efectuarse los ensayos clínicos de eficacia, con el objetivo de someter a prueba la capacidad del microbicida para evitar la infección por VIH. Estos ensayos implican un número mayor de mujeres y tienen que realizarse en aquellos lugares donde existen unas tasas elevadas de infección por VIH, de modo que los investigadores puedan apreciar posibles diferencias en las tasas de infección entre las mujeres que usan el microbicida candidato y las que no.

Los ensayos clínicos de seguridad pueden requerir de uno a dos años, mientras que los ensayos de eficacia pueden prolongarse durante tres años o más y precisar la colaboración de miles de voluntarios. En consecuencia, los costes totales del desarrollo de un microbicida pueden elevarse a cientos de millones de dólares.

¿Cuáles son los estándares éticos que sirven de guía en los ensayos clínicos?

Todos los ensayos clínicos, incluyendo los de microbicidas, deben ejecutarse atendiendo a directrices normativas y éticas tanto internacionales como locales, con el objeto de proteger el bienestar de las participantes y de garantizar la integridad ética y científica de los resultados. Los desarrolladores de productos microbicidas también acatan sus propias directrices integrales para asegurar que los ensayos clínicos transcurren por cauces éticos. Estas directrices son documentos dinámicos que deben recoger de forma continua los nuevos descubrimientos y hallazgos científicos para adaptarse a una realidad cambiante.

El consentimiento informado es la piedra angular en la realización ética de un ensayo. Los patrocinadores de los productos deben asegurarse de que todas las participantes en un ensayo de microbicidas otorgan libremente su consentimiento informado basado en una comprensión clara del ensayo, incluyendo los posibles riesgos y beneficios que podría entrañar. El proceso de consentimiento informado debe ser coherente con las "Buenas Prácticas Clínicas" de ICH (siglas en inglés de Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano) y las directrices nacionales del país. Asimismo, este consentimiento es un proceso siempre en marcha y los desarrolladores de productos deben asegurar la comprensión constante de lo que supone la participación en el ensayo mediante charlas periódicas con las personas participantes después de la inscripción.

continúa

Además, en cumplimiento de las directrices sobre el estándar de cuidados para la realización de ensayos, los desarrolladores de los productos proporcionan de forma constante *counselling* sobre reducción de riesgos, preservativos, derivaciones a los servicios adecuados a las mujeres que queden embarazadas o a las que den positivo en la prueba del VIH al inscribirse, *counselling* antes y después de la prueba del VIH, pruebas de las infecciones de transmisión sexual (ITS) y tratamiento para las curables, tratamiento de cualquier reacción adversa, y apoyo, atención y terapia para aquellas personas que se infecten por VIH durante el ensayo.

¿Cómo se apoya a las comunidades locales?

Los desarrolladores de productos microbicidas tienen el compromiso de realizar ensayos que cumplan con los estándares éticos y normativos, mantengan un amplio apoyo comunitario y ofrezcan un beneficio a las comunidades participantes.

En los países donde tienen lugar los ensayos clínicos, muchos desarrolladores de microbicidas han implementado amplios programas de implicación comunitaria. A los agentes sociales clave (entre ellos, grupos de mujeres locales, profesionales médicos, medios de comunicación, líderes y curanderos tradicionales, enfermeras-comadronas, ministros de sanidad, etc.) se les ofrece información sobre los microbicidas y los ensayos clínicos. También se proporciona formación de manera continua, trabajo en red y apoyo a todos los implicados en el proceso de realización de las pruebas clínicas (investigadores clínicos, científicos, coordinadores de enfermería, personal de realización de *counselling*, responsables y personal de gestión del proyecto).

¿Cómo se asegurará el acceso a los microbicidas?

Una vez desarrollados, los microbicidas deben ser asequibles y de fácil disponibilidad. Históricamente, se ha comprobado que pueden pasar décadas para que los beneficios de la innovación científica lleguen al mundo en desarrollo. El campo de los microbicidas tiene el compromiso de facilitar la disponibilidad y el acceso generalizado a cualquier producto eficaz, de forma que llegue primero a los que más lo necesiten. Los desarrolladores de microbicidas siguen, fundamentalmente, el principio de que todas las personas que participan en un ensayo deberían tener acceso al producto estudiado en caso de que éste demuestre ser seguro y eficaz, y haya recibido la aprobación en el país para su uso doméstico.

Asegurar el acceso a los microbicidas es una responsabilidad que debe ser compartida por los patrocinadores del estudio, el equipo de investigadores, los donantes, las agencias bi- y multilaterales y, en última instancia, los gobiernos nacionales.

Conclusión

El desarrollo de microbicidas seguros y eficaces para las mujeres de los países en vías de desarrollo promete ser uno de los grandes logros en salud pública de nuestra generación. Una vez desarrollados, los microbicidas constituirán un elemento crítico de cualquier respuesta integral al VIH/sida en la que se tenga en cuenta el impacto desigual de la epidemia sobre las mujeres, así como una herramienta muy necesaria para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio de Naciones Unidas.

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

Los microbicidas no serán sólo parte de la mejoría en la salud de las féminas, sino que también ayudarán a reducir la carga de enfermedad y muerte que supone para mujeres e, indirectamente, para hombres y niños, y podrían ayudar de forma significativa a la erradicación de la pobreza en el mundo en vías de desarrollo.

Marzo de 2009

Entre los donantes en el campo de los microbicidas se encuentran la Fundación Bill & Melinda Gates, la Comisión Europea, la Fundación Rockefeller, el Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA), el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/Sida (ONUSIDA), el Banco Mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS), y los gobiernos de Australia, Brasil, Bélgica, Canadá, China, Dinamarca, Francia, Alemania, la India, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, España, Sudáfrica, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos.