

Microbicidas Segunda generación

Un futuro prometedor para la prevención del VIH



Planeta Salud
Primera edición, agosto 2008

Índice

1

Microbicidas de segunda generación, un futuro prometedor

4

¿Qué define un microbicida de segunda generación?

10

Estado de la investigación

20

De dónde venimos, a dónde vamos

21

Planeta Salud, Nuevos Instrumentos para el Desarrollo

Microbicidas de segunda generación, un futuro prometedor



Todavía no se ha logrado dar una respuesta contundente al VIH/SIDA que permita controlarlo. Es más, la pandemia sigue creciendo con fuerza y, según ONUSIDA en su informe 2007, 33 millones de personas viven con VIH y se producen 7.000 nuevas infecciones diarias. Por lo que hace a la incidencia de la pandemia, es inevitable detener la mirada sobre las personas que viven en países en desarrollo y, especialmente, sobre las mujeres.

De las nuevas infecciones que se producen, un 95% se concentra en África y en Asia, y un 80% del total de personas con VIH viven en estos continentes. Las consecuencias de esta realidad sobre los países más pobres son devastadoras y muchos países ven como los avances que habían alcanzado en el terreno de la salud, de la economía, de la seguridad o del bienestar se ven anulados. Así, el VIH/SIDA se une a las condiciones sociales y económicas de la población: mientras que si la pobreza favorece la expansión de la pandemia, el crecimiento del VIH/SIDA deteriora cada vez más las condiciones de vida de estos países (la salud, la educación, la economía y un largo etcétera).

2

Por otra parte, desde hace varios años asistimos a la progresiva feminización de la pandemia. Las mujeres representan casi el 50% de las personas entre 15 y 49 años que viven con VIH, un número que se eleva hasta el 75% entre las personas con VIH de entre 15 y 24 años en África. Además, las mujeres son hasta tres veces más vulnerables que los hombres ante la infección por VIH por razones biológicas, económicas y sociales.

En este contexto, los microbicidas representan un capítulo fundamental de una respuesta integral al VIH/SIDA, junto a otras herramientas como las vacunas del SIDA, la mejora de los tratamientos actualmente disponibles y de su acceso a las personas que los necesitan. Los productos de salud existentes para prevenir el VIH/SIDA no son suficientes para hacer frente a la pandemia, por lo que desde hace tiempo se piden nuevas herramientas de salud que permitan aumentar

las opciones disponibles, especialmente en el terreno de la prevención en donde las vacunas y los microbicidas podrían aportar un importante valor añadido.

Los microbicidas son, al igual que las vacunas, productos en desarrollo que se añadirían al condón como productos de prevención. Su objetivo es lograr reducir de manera significativa la infección por VIH durante las relaciones sexuales y, para poder cumplirlo, un microbicida deberá ser seguro, eficaz, además de accesible a todas aquellas personas que lo necesiten. Se están investigando microbicidas vaginales y rectales (para su uso durante un contacto sexual por vía anal). Este folleto se centra en los microbicidas vaginales.

Lo que diferencia los microbicidas vaginales de todas las otras herramientas de prevención actualmente en desarrollo es que están pensados para responder a las necesidades específicas de las mujeres. Se trata de contar con un producto que estaría disponible en distintas formulaciones y métodos de aplicación y que podría utilizarse en el momento del coito, pero también un día o incluso meses antes.

Los microbicidas son también el resultado de la apuesta por la Investigación y Desarrollo (I+D) en nuevos productos de salud como camino para reducir el impacto del VIH/SIDA en las sociedades más afectadas. Desde mediados de los noventa, se investiga en microbicidas y en 2007 llegaron los primeros resultados de ensayos de eficacia (Fase III, la última etapa antes de su posible comercialización) de microbicidas llamados de primera generación. Los resultados no fueron muy alentadores

dado que los dos productos en estudio (Carraguard y Sulfato de Celulosa) no mostraron una protección suficiente ante el VIH.

Sin embargo, y como se verá a lo largo de este librito, no han sido años perdidos ni esfuerzos en vano. Gracias a los datos obtenidos durante estos años, tenemos cada vez más información sobre el virus y los mecanismos que emplea durante el proceso de infección. También sabemos más sobre las necesidades de prevención de las mujeres o sus gustos sobre los tipos de productos que prefieren utilizar, gracias a estudios realizados durante los ensayos clínicos de microbicidas en los que las participantes pudieron expresar su opinión sobre el producto y si lo utilizarían de confirmarse el microbicida como herramienta de prevención.

Gracias a todo ello y mientras todavía siguen algunos ensayos de primera generación, la comunidad científica se ha lanzado hacia la investigación de microbicidas basados en antirretrovirales (los mismos compuestos utilizados en los tratamientos para las personas que viven con VIH), buscando una mayor eficacia ante el virus. Son la nueva generación de microbicidas.

Este documento pretende repasar el estado de la investigación de la segunda generación de microbicidas. A través de sus páginas, se repasa las diferencias con los productos de primera generación, las ventajas que ofrecen y los candidatos más prometedores. A su vez, también se analiza los desafíos que presentan y los retos que supone investigar en productos de prevención del VIH, especialmente durante los ensayos de Fase III.



¿Qué define
un microbiciida de
segunda generación?

4



Los microbicidas de segunda generación mantienen el compromiso de ofrecer protección ante la infección por VIH durante las relaciones sexuales. Además, el objetivo de ser una herramienta de prevención ante el virus del SIDA que puedan iniciar las mujeres permanece intacto. La principal diferencia con los primeros candidatos se encuentra en el compuesto ya que, en esta ocasión, el producto básico son los antirretrovirales (ARV).

Los ARV se han utilizado con muy buenos resultados desde mediados de los años noventa en los tratamientos de las personas que viven con VIH/SIDA. Existen varias clases de ARV. Cada una interviene en una etapa distinta del ciclo vital del VIH, impidiendo así que el virus se reproduzca (su acción se focaliza en las proteínas que el virus utiliza para entrar o reproducirse en las células diana). Hoy en día, los mejores resultados se han logrado combinando varios ARV de distintas clases en un mismo tratamiento. Al reducir o interrumpir la reproducción viral, se reduce la cantidad de virus en sangre, tejidos y mucosas de la persona que vive con VIH, multiplicando su esperanza de vida.

No es la primera vez que se recurre a los ARV para prevenir infecciones por VIH. En la actualidad, también se utilizan, con buenos resultados, para prevenir la llamada transmisión vertical del virus, cuando el VIH pasa de la madre al feto durante el nacimiento. Así, en aquellas mujeres que siguen un tratamiento antirretroviral adecuado o que tienen acceso a determinados ARV justo antes del parto, la transmisión del VIH al feto se ha logrado eliminar casi por completo. También se utiliza en la profilaxis post-exposición, que son los tratamientos usados justo después de una exposición al virus para evitar la infección, y se está estudiando para una

Foto: Integrantes del Grupo Comunitario Asesor local reunidos en el centro clínico "Projet Ubuzima" de IPM en Kigali, Rwanda. Foto: Geoff Bugbee.

Entender la eficacia parcial

La eficacia de los candidatos basados en ARV se espera mayor frente al VIH que los demás candidatos, pero no se está hablando de protección total, sino de eficacia parcial. Actualmente, se calcula por ejemplo que el candidato dapivirina podría ofrecer una protección de entre un 50 y 80 por ciento frente al virus, en principio bastante lejos del 98 por ciento de protección que ofrece el condón cuando se utiliza correctamente. Sin embargo, se sabe que una sola herramienta no es suficiente para frenar el VIH y, además, un producto como los microbicidas, aunque sea con una eficacia parcial, podría romper la creciente espiral de infecciones. La combinación de diversas herramientas de prevención de este tipo, junto con el uso del condón, podría lograr el control de la enfermedad.

estrategia de profilaxis pre-exposición (uso antes de la posible exposición).

Principales diferencias

La primera ventaja de los candidatos a microbicidas basados en ARV es que se espera que sean más eficaces en la prevención de nuevas infecciones debido a que el compuesto es mucho más específico y actúa exclusivamente contra el virus. Una diferencia importante frente a candidatos a microbicidas de primera generación que, como BufferGel o PRO2000, tenían un rango de acción mucho más amplio, lo que incluía a muchos otros patógenos.



La acción ante el VIH también es distinta dado que BufferGel se diseñó para potenciar las defensas naturales de la vagina, mientras que PRO2000 consistía en una barrera física que recubría la vagina para impedir el paso del VIH. Si bien la acción frente al VIH es menor,

hay que destacar que estos candidatos tienen la capacidad de prevenir otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y, en algunos casos, son contraceptivos.

Otra ventaja de los microbicidas de segunda generación es que podrían ser independientes del coito. Es decir, no sería necesario aplicar el producto antes de cada relación sexual, sino que podría ser suficiente con una aplicación diaria o incluso, como en el caso de microbicidas en anillos vaginales, ofrecería protección a lo largo de todo un mes.

Este aspecto es muy importante de cara a la adhesión al producto, es decir, que se utilice el microbicida en cada relación sexual. Si hay que aplicar un gel o una crema antes de cada encuentro sexual, las probabilidades de que se utilice el microbicida siempre son mucho más bajas que si la protección es continuada. Por lo tanto, gracias a esta característica, mejora la adherencia y, con ello, se mejora la eficiencia del producto.

Finalmente, esta nueva generación de microbicidas explota al máximo los diversos métodos de aplicación que puede adoptar este tipo de productos. Como veremos más adelante, actualmente se están desarrollando microbicidas en forma de gel, de crema, de pastillas, o contenidos en anillos o películas vaginales, entre otros. Ante un abanico tan amplio de posibilidades, se logra que el futuro microbicida pueda adaptarse mejor a las necesidades y circunstancias de cada persona.

Resistencias

La posible aparición de resistencias es un aspecto que debe ser investigado cuando hablamos de microbicidas de segunda generación. Lo que se plantea la co-

Microbicidas 1ª generación

Se encuentran en ensayos clínicos de eficacia (Fase III)

Pueden ser efectivos ante otras ITS o prevenir embarazos no deseados

Tienen que aplicarse antes de cada coito

No actúan sobre el VIH de forma específica

No plantean problemas ante la posible aparición de resistencias a los ARV

Microbicidas 2ª generación

Están en ensayos clínicos de seguridad (Fase I/II)

Sólo serían efectivos ante el VIH

Sus efectos son prolongados, por lo que no se tienen que aplicar en cada relación sexual

Están dirigidos específicamente contra el VIH (están basados en antirretrovirales)

La posible aparición de resistencias a los ARV es un aspecto que debe ser investigado

munidad científica es la posibilidad de que, usados por personas que viven con VIH, los microbicidas basados en antirretrovirales actúen seleccionando mutaciones naturales del VIH que conduzcan a la aparición de resistencias.

Esta posibilidad podría limitar considerablemente las opciones terapéuticas de la persona si, pese al uso del microbicida, acaba infectándose y sigue utilizando el producto. Esto también hace que todavía no se sepa si se podrán utilizar estos microbicidas en personas que viven con VIH para evitar la reinfección con otra cepa del virus.

Las resistencias en el VIH

Las resistencias del VIH a determinados fármacos provienen de un fenómeno natural del propio virus: la selección natural. Es importante precisar que la aparición

de resistencias no está provocada por el ARV en sí, sino que se debe a mutaciones que ocurren durante el proceso de replicación del VIH. Cuando el virus se reproduce creando nuevas copias, suele cometer errores. El resultado puede ser que una persona infectada por el virus no tenga una sola versión del mismo, sino que vayan apareciendo mutaciones del VIH más o menos diferentes. Las mutaciones que pueden evitar la acción de los tratamientos son las que se replican más fácilmente, empeorando en muchas ocasiones la salud de la persona. En algunos casos, estas mutaciones ocurren en las partes del VIH donde intervienen los distintos fármacos que componen el tratamiento antirretroviral e impiden que funcione uno o varios de estos fármacos: aquí es cuando aparece la resistencia. Pese al uso de fármacos, el virus mutado se replicará de forma rápida y podrá convertirse en la cepa dominante, conduciendo en ocasiones al fracaso de todo el tratamiento y el aumento de la carga viral.



Las resistencias cuando hablamos de microbicidas

En el caso de los microbicidas basados en ARV, la comunidad científica busca resolver dos preguntas clave a través de diversos estudios:

- Si una mujer está expuesta a una cepa del VIH resistente al fármaco utilizado en el microbicida que emplea, ¿seguirá éste teniendo eficacia en la prevención de la infección por el virus?

- Si una mujer utiliza un microbicida de segunda generación sin saber que es seropositiva, ¿su virus desarrollará resistencias al fármaco utilizado en el producto? De ser así, ¿podrá esta persona beneficiarse de un tratamiento antirretroviral posterior que contenga este mismo fármaco?

Son preguntas que apenas se están empezando a investigar. Hasta el momento no ha habido indicios de aparición de resistencias con el uso de ARV en candidatos a microbicidas, pero esta posibilidad existe. Ahora bien todavía es temprano para llegar a una conclusión puesto que la probabilidad de aparición de resistencias a los microbicidas basados en antirretrovirales es una cuestión a la cual se podrá responder mejor una vez tengan lugar los ensayos de eficacia (Fase III) con estos productos, los cuales todavía no han empezado.

Ética en los ensayos clínicos

A la hora de diseñar un ensayo clínico de un candidato a microbicida, una de las principales preocupaciones debe ser garantizar la ética en todo el proceso para asegurar la protección de los derechos de todas las personas participantes.

Para ello, existen diversas herramientas que deben ser puestas en marcha y que son necesarias para poder considerar un ensayo ético. Un ejemplo es la provisión de condones gratuitos y el *counselling* sobre el uso del condón y tratamiento de las ITS que deben recibir todas las mujeres participantes antes y durante el ensayo. Es fundamental que las participantes hayan entendido que el producto en estudio todavía no ha mostrado su eficacia y que, por lo tanto,

La comunidad científica señala algunos aspectos que podrían ser importantes para determinar si la aparición de resistencias dificultará el uso de los microbicidas basados en ARV. Uno de ellos es el nivel de absorción del microbicida, es decir, en qué medida el microbicida es asimilado por el organismo. Si este nivel es bajo, apuntan a que será más difícil que aparezcan resistencias. En cambio, si la absorción es mayor, es más probable que ocurra. A su vez, también se considera que, al igual que con el tratamiento del VIH/SIDA, se podría combinar varias clases de ARV en un solo microbicida para lograr una eficacia mayor.

Sin embargo, son posibilidades no demostradas y todavía no se cuenta con las respuestas adecuadas, por

la mejor forma de protegerse ante una posible infección del VIH es el uso del preservativo.

Otra herramienta imprescindible es el consentimiento informado, en el que la persona acepta participar en el ensayo. Para ello, debe poder otorgar su consentimiento de forma totalmente voluntaria y tras haber sido informada con todos los datos pertinentes en un lenguaje que la participante pueda comprender.

Son sólo dos ejemplos de una larga lista que incluye también los Comités Asesores Comunitarios (CAB, en sus siglas en inglés), un grupo integrado por personas de la comunidad que supervisan todo el estudio y hacen llegar sus recomendaciones a las personas encargadas de llevar a cabo el ensayo clínico. Este último mecanismo está también dirigido a fomentar la participación comunitaria en el estudio.

lo que es importante seguir investigando en este aspecto. Una vía para saber más sería que las mujeres que se infecten por VIH durante un ensayo de eficacia pese al uso del microbicida reciban seguimiento durante un tiempo después de finalizar el ensayo, a fin de determinar la cepa específica del virus que han adquirido y si ésta es sensible a los fármacos antirretrovirales y a cuáles.

Licencias

En la mayoría de los casos, los compuestos antirretrovirales han sido desarrollados por farmacéuticas privadas que conservan la propiedad del producto a través de licencias. Por lo tanto, aquellos desarrolladores de

producto que identifican un determinado ARV para que se convierta en candidato a microbicida deberían de pagar derechos a su propietario para poder investigar con él y comercializarlo después.

Sin embargo, un punto muy importante para que los microbicidas alcancen su objetivo es que deben tener un precio accesible y esto es incompatible con pagar cantidades elevadas en concepto de licencias. Por esta razón, desarrolladores de productos como el Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM, en sus siglas en inglés) se aseguran de llegar a acuerdos con las farmacéuticas para lograr la cesión gratuita de la licencia para poder desarrollar, manufacturar y distribuir sus componentes como microbicidas en países con pocos recursos.

No ocurre siempre, pero en casos como el de dapivirina, la cesión no es exclusiva para el desarrollador que solicita el acuerdo, sino que se hace extensiva a todo aquél que quiera investigar este componente para microbicida.

Gracias a estos acuerdos, los desarrolladores de producto sin ánimo de lucro pueden aprovechar el conocimiento acumulado en las bibliotecas de productos de las farmacéuticas para investigar en productos de salud que podrían beneficiar a millones de personas en todo el mundo.

Estado de la investigación



Foto: Un técnico de laboratorio prepara tubos de ensayo para su análisis en el centro clínico "Projet Ubuzima" de IPM en Kigali, Ruanda. Foto: Geoff Bugbee.

Cualquier proceso de investigación científica es largo y complejo. Que llegue al final del camino dependerá siempre de múltiples factores, desde la viabilidad del producto en estudio, hasta la disponibilidad de fondos suficientes para llevarlo a cabo. De hecho, de cada 10.000 compuestos que inician un proceso de investigación, sólo uno acaba siendo comercializado.

La investigación de candidatos a microbicidas no difiere mucho de cualquier otra. Empieza por la identificación de un compuesto que se considere viable, es decir, que tenga probabilidades de servir para el propósito que se plantea. Sigue con el paso por diferentes ensayos pre-clínicos (en animales y laboratorios) y clínicos (en personas), y acaba con el proceso de regulación, última etapa antes de su aprobación.

Los ensayos clínicos son seguramente uno de los pasos más importantes. A grandes rasgos, los ensayos de Fase I tienen que mostrar que el candidato es seguro para su uso en personas, así como determinar la dosis y la formulación del componente; los de Fase II buscan establecer la seguridad y aceptabilidad del producto en mujeres en situación de riesgo de adquirir el VIH; los de Fase IIb se centran en determinar si el producto alcanza unos niveles mínimos de eficacia; los de Fase III evalúan la eficacia del candidato a microbicida para prevenir la infección por VIH y determinan su seguridad y aceptabilidad; y los de Fase IV hacen un seguimiento de los primeros años de comercialización para obtener nuevos datos significativos para el desarrollo de nuevos productos o mejora del producto en estudio. Como se verá más adelante, la Fase III es la que presenta mayores retos al tener que contar con la participación de entre 3.000 y 10.000 personas a lo largo de 2 a 4 años.

En la actualidad, el campo de los microbicidas cuenta con más de 50 componentes en fase preclínica de estudio, mientras que existen 12 candidatos en ensayos clínicos. El más avanzado es PRO2000, un microbicida de primera generación, que se encuentra en Fase III. Los microbicidas basados en ARV cuentan con dos candidatos en fases clínicas: tenofovir y dapivirina.

Candidatos a microbicidas de 2ª generación

No todos los compuestos antirretrovirales actúan de la misma forma ante el VIH.

Inhibidores de la entrada

Este grupo de ARV intenta actuar en las primeras etapas del ciclo vital del VIH. Se adhieren al virus para prevenir que se una a la superficie de sus células diana o que se introduzca en ella e infecte células que todavía no lo estaban.

Un primer grupo son los inhibidores de la gp120 que actúan uniéndose a la proteína gp120 de la superficie del VIH, interfiriendo en el proceso de unión del virus a la célula huésped. Varios de estos compuestos están actualmente en estudios preclínicos.

Otro grupo, también en ensayos preclínicos, actúa bloqueando receptores específicos de la célula huésped (CCR5 y CXCR4) para evitar que el virus se una a esta célula. Se conocen como antagonistas del CCR5 y se

crea que el CCR5 juega un papel significativamente más importante que el CXCR4 durante la transmisión sexual. Un ejemplo de estos compuestos es maraviroc (recientemente aprobado para el tratamiento del VIH) que también será estudiado como candidato a microbicida vaginal.

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

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Estos compuestos buscan evitar que el virus se reproduzca en el cuerpo de las personas, por lo que inhiben la replicación viral. Existen dos tipos de inhibidores de la transcriptasa inversa: los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIN)/nucleótido (ITINT) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN).

Los ITIN/ITINN cuentan con un buen historial de eficacia como antirretrovirales. Inhiben la replicación viral uniéndose a la transcriptasa inversa (una enzima esencial en el proceso de replicación del virus). Es importante destacar que existen indicios de que, además de inhibir la replicación del VIH dentro de la célula huésped, esta clase también podría inhibir la infección actuando sobre el virus libre circulante (cuando el virus todavía no ha infectado ninguna célula). Este hecho parece indicar que estos fármacos podrían desactivar el virus en la propia cavidad vaginal.

En cuanto a los ITINT, también funcionan bloqueando la transcriptasa inversa. El único fármaco que existe de esta clase de ARV actualmente en estudio como candidato a microbicida es tenofovir/PMPA.

Los dos candidatos a microbicidas de segunda generación que más lejos han llegado en los ensayos clínicos hasta ahora son aquellos basados en tenofovir gel y en dapivirina (TMC-120), ambos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Microbicidas vaginales y rectales

Con los datos con los que se cuenta hasta el momento, no está demostrado que un microbicida pudiera usarse indistintamente de forma vaginal o rectal. Por ahora, la inmensa mayoría de los candidatos se están desarrollando para su uso vaginal, pero cada vez más se pide que también se investiguen productos para su uso rectal.

Hay varias razones para ello. En primer lugar, el sexo anal es una práctica muy extendida en todo el mundo y no sólo reducida a los hombres gays o los Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH), sino que también se observa en parejas heterosexuales. De hecho, un estudio realizado en Estados Unidos en el 2002 apunta que en números absolutos hay 7 veces más mujeres que practican sexo anal que hombres gays en este país. Y seguramente lo más preocupante: en el mundo, casi la to-

Tenofovir

Tenofovir es el componente activo de Viread™, un medicamento antirretroviral oral utilizado en las terapias frente al VIH y que pertenece a la farmacéutica Gilead. El candidato a microbicida se está estudiando en forma de gel con una concentración de tenofovir del 1% (también conocido como PMPA) y está siendo desarrollado por CONRAD y el Gobierno sudafricano, entre otros.

talidad de las penetraciones anales se hacen sin protección.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta que, si algún día se consigue comercializar un microbicida vaginal, es muy probable que se acabe utilizando también para las relaciones anales y, sin embargo, el ano y el recto son muy distintos de la vagina. Por otra parte, el ano y el recto de los hombres son distintos a los de las mujeres, un elemento a tener en cuenta a la hora de desarrollar un microbicida rectal.

Por lo tanto, un producto que sea seguro y eficaz en la vagina puede no ofrecer ninguna protección ante el VIH o incluso aumentar el riesgo de infección si se usa durante el sexo anal. Por ello, es necesario hacer ensayos de seguridad de los candidatos a microbicidas actualmente en estudio para su uso anal y, por otra parte, investigar para conseguir un microbicida rectal que sea seguro, eficaz y accesible para todas las personas que lo necesiten.

Los ensayos clínicos se centran en comprobar que el componente reúne las condiciones para poder ser un microbicida seguro y eficaz para prevenir la infección por VIH. El estudio HPTN 059, cuyos resultados se presentaron durante la conferencia mundial Microbicidas 2008 en Nueva Delhi (India), concluyó que un microbicida vaginal basado en tenofovir en gel es seguro para su aplicación diaria en la vagina de mujeres sin VIH. Ahora, se trata de evaluar su eficacia a través de CAPRISA 004, un estudio de Fase IIb, a doble ciego, de reparto aleatorio y con control para comparar la seguridad y eficacia del gel de tenofovir frente a un placebo. El ensayo clínico se realiza con la participación de 980 mujeres sexualmente activas y que viven sin el VIH en Sudáfrica.

Las participantes deben aplicar el gel en las 12 horas previas a la relación sexual y, de nuevo, tras el coito. Cada una de ellas recibe aplicadores rellenos con el gel, pero también un exhaustivo *counseling* que incluye información sobre transmisión de infecciones de transmisión sexual (ITS), condones y tratamiento para otras ITS. El estudio empezó en mayo del 2007 y se esperan los primeros resultados para el 2010. Es importante destacar que se esperan buenos resultados dada la alta eficacia de tenofovir frente al VIH en los estudios pre-clínicos, pero también se expresaron algunas dudas sobre la capacidad del estudio para demostrar la efectividad en personas debido a que el número de participantes es muy bajo. Además, el hecho de que se tenga que aplicar antes y después del coito dificulta la adherencia al producto, es decir, puede ser que las participantes no lo utilicen de forma continuada, lo que haría imposible conocer la efectividad real del producto.

Dapivirina

Por su parte, dapivirina (TMC-120) es un componente que se desarrolló inicialmente como medicamento antirretroviral oral, pero que no prosperó debido a su baja absorción en el organismo, una característica que le ha permitido ser identificado como un firme candidato a microbicida. Se han realizado –y se siguen realizando– varios estudios de seguridad con dapivirina, tanto en gel como en anillo vaginal y, hasta el momento, todos han concluido que este componente es seguro.

El primero fue el estudio IPM003 que tenía como objetivo probar si el componente es seguro y aceptable como microbicida vaginal con un ensayo de una duración de 42 días. Fue un estudio de Fase I/II de reparto aleatorio, doble ciego, con control con placebo en el que participaron un total de 36 mujeres, de las cuales 24 recibieron el gel con el compuesto activo, mientras que 12 recibieron el gel con placebo. Los resultados determinaron que el gel dapivirina era seguro y tolerable, por lo que se recomendó continuar la investigación de este compuesto como microbicida.

Ante los resultados alentadores obtenidos hasta el momento, el Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM, en sus siglas en inglés), que es quien tiene los permisos para desarrollar dapivirina como microbicida vaginal, ya está diseñando un estudio de eficacia (Fase III) que iniciará con toda probabilidad en el 2009 y que contará con la participación de miles de mujeres. Según Zeda Rosenberg, presidenta de IPM, se espera que la eficacia de este microbicida frente al VIH oscile entre el 50 y el 80 por ciento.

El reto de los métodos de aplicación

Uno de los retos sin duda más apasionantes del desarrollo de microbicidas es el de investigar y definir qué presentación es la más adecuada para cada candidato. Los microbicidas pueden adoptar una multitud de formas diferentes que van desde anillos vaginales, películas, diafragmas, pastillas, cápsulas o gel, entre otras. Se trata por lo tanto de decidir cuál es la más apropiada según el candidato, las personas que lo van a usar, etc.

Para tomar esta decisión hay que tener en cuenta, por ejemplo, que el tipo de presentación puede afectar a la seguridad del producto, puede tener una incidencia sobre su farmacocinética (comportamiento del producto dentro del organismo desde su administración hasta su total eliminación del cuerpo) o puede hacer variar la eficacia del candidato a microbicida. Pero no es todo. El tipo de presentación afecta también al uso y a la aceptación del producto entre las mujeres que utilizarán el microbicida. Lograr establecer con precisión



cada uno de estos aspectos es clave si se quiere que un microbicida pueda ser realmente eficaz.

Anillos vaginales

Esta tecnología tiene varias ventajas. Para empezar, los anillos son soportes que llevan muchos años en el mercado (como anticonceptivos) por lo que ya se conoce bien el funcionamiento y aceptación de los tres modelos que existen; está demostrado que, una vez en la vagina, libera de forma constante el producto, por lo que se aseguraría una protección continuada ante el VIH; los estudios realizados hasta el momento muestran que tienen una aceptabilidad entre las mujeres más elevada que los geles. Además, un microbicida en forma de anillo vaginal no dependería de las relaciones sexuales. Es decir, a diferencia del gel que se tiene que aplicar antes de cada coito, los anillos vaginales pueden permanecer en la vagina hasta un mes, periodo en el que la mujer estaría protegida de forma ininterrumpida.

Las posibilidades que ofrecen los anillos vaginales van todavía más allá ya que pueden contener el producto microbicida en depósitos dentro del anillo o pueden ser como una matriz, es decir, el microbicida está repartido por todo el anillo. El anillo con depósitos puede ser muy útil, por ejemplo, si se quiere combinar un microbicida con un anticonceptivo o si, en el futuro, se logra desarrollar un microbicida basado en combinaciones de antirretrovirales.

Ahora bien, existen algunas cuestiones pendientes de resolver. Por ejemplo, los científicos explican que es una tecnología más cara de producir que otras y



que hay que determinar todavía si existe riesgo de toxicidad con un uso prolongado del anillo. Además, se tiene que estudiar qué ocurre si algunas mujeres deciden compartir el anillo vaginal o si no lo usan de forma constante.

Películas vaginales

Este concepto consiste en colocar un microbicida en una fina lámina que sea soluble. La tecnología es exactamente la misma que las láminas de sabores comercializadas en España para refrescar el aliento y ahora se aplicará para la prevención del VIH.

Entre las ventajas de este producto, tenemos que se trata de una tecnología muy barata, compacta y de fácil transporte para su distribución. Además, es muy discreto una vez introducido en la vagina dado que se disuelve y se convierte en gel.

15



Según los investigadores, todos los estudios in vitro (en laboratorios) de seguridad realizados hasta ahora muestran que estas láminas no causan problemas en la mucosa de la vagina y en la células. Sin embargo, afirman que es necesario todavía tener más información sobre la aceptabilidad del producto, sobre farmacocinética y datos sobre la difusión del producto en la vagina.

Pastillas

Es una de las tecnologías menos estudiadas hasta el momento en el campo de los microbicidas, aunque ya se están realizando algunos estudios con dapivirina. Las pastillas tienen la ventaja de que logran una dis-

persión rápida en la vagina, son efectivas durante un tiempo prolongado y, según los primeros resultados, son más estables que otras tecnologías semi-sólidas. Además, son sencillas de administrar, de transportar y se pueden producir cantidades elevadas a un precio reducido.

Anillos vaginales, películas o pastillas son sólo tres ejemplos de las múltiples posibilidades que ofrecen los microbicidas y que se están investigando. Ahora, se trata de determinar cuáles son las más adecuadas para cada caso con el fin de conseguir un microbicida que sea seguro, eficaz y asequible para todas las personas que lo necesiten en el mundo.

Aspecto social de la investigación

Las ciencias sociales son un vasto campo de investigación que, a nivel general, pueden analizar las relaciones entre pobreza y salud, o nos pueden aportar conocimiento sobre las relaciones de género, por ejemplo. Pero también tienen su aplicación concreta en el campo de los ensayos clínicos de prevención del VIH ya que permiten mejorar los resultados de forma que sean más precisos. Lo aprendido en los últimos años en este campo plantea retos y brinda conocimientos que deberán ser aprovechados por aquellas instituciones que se plantean realizar ensayos en personas de microbicidas basados en antirretrovirales.

Los ensayos clínicos de microbicidas, al igual que otros ensayos de prevención del VIH, tienen algunas características importantes que los diferencian de otros en-

sayos. Quizá la más importante es que los estudios de eficacia (Fase III) necesitan de la participación de miles de personas (fundamentalmente mujeres en el caso de candidatos a microbicidas), entre 3.000 y 10.000 personas. Además, para saber si el producto preventivo funciona, esta elevada cantidad de personas debe vivir en situación de riesgo y en zonas con alta incidencia del VIH.

Este hecho plantea unos retos importantes como, por ejemplo, tener que dar seguimiento a las participantes durante varios años o lograr calcular con precisión la incidencia del VIH en una zona, es decir, el número o tasa de nuevas infecciones producidas en un periodo determinado. En este contexto, el conocimiento de las sociedades en las que se realiza el estudio, sus costumbres, su realidad, sus normas sociales, etc. será clave para que los resultados del ensayo puedan ser fiables. Este terreno pertenece a las ciencias sociales y también a la participación comunitaria.

La adherencia al producto

Durante la V conferencia mundial sobre microbicidas, Microbicidas 2008, se dio a conocer uno de los principales problemas en los ensayos de eficacia que se habían realizado hasta el momento. Según los y las investigadoras, se constató una grave dificultad para lograr mantener la adherencia al producto prevista durante los ensayos clínicos. Es decir, las mujeres participantes en los ensayos no estaban utilizando el microbicida candidato tanto como se creía. Esta situación se dio sobre todo en el ensayo de Carraguard, un microbicida de primera generación a base de algas cuyos resultados arrojaron que no era más eficaz que el placebo.

Foto: Como parte de una formación comunitaria en salud, mujeres campesinas de Madagascar representan un espectáculo que ellas mismas crearon para promover la adherencia (a vacunas, en este caso). © Lisa Folda. Cortesía de Photoshare.

En este ensayo, llevado a cabo en 6.202 mujeres de Sudáfrica, se comprobó que la adherencia al producto durante los tres años que duró el estudio apenas llegó al 44 por ciento. Con esta media, es muy difícil comprobar si la tasa de infección por VIH se debió a que el microbicida no ofrecía ninguna protección ante el virus o si la causa fue la no utilización del producto.

Ante esta situación, la investigación se centra en encontrar mecanismos que garanticen una suficiente adherencia al producto y/o un mayor entendimiento de los cambios de prácticas entre las participantes durante los ensayos a través de ensayos específicos de comportamiento. Algunas soluciones se encuentran en el diseño de los ensayos clínicos como, por ejemplo, mantener un contacto diario con las mujeres participantes o documentar los cambios de comportamiento durante el ensayo clínico.

Finalmente, al no ser dependientes del coito, los microbicidas basados en ARV pueden introducir mejoras en la adherencia gracias a su presentación. Es el caso de los anillos vaginales que podrían ofrecer protección ante el VIH durante un mes entero.



La participación comunitaria

Si se quiere realizar un ensayo durante varios años con miles de personas que tenga un impacto tanto en las personas que participen como en la sociedad que les rodea, es necesario contar con su participación activa en todo el proceso. Es lo que se conoce como participación comunitaria, un aspecto clave para que un ensayo clínico pueda tener éxito.



Es un proceso que va mucho más allá de la transmisión de información sobre el ensayo. Se trata de que, a través de diversos mecanismos, representantes

de la comunidad estén directamente implicados en todas las etapas de la creación de un ensayo, desde su planificación, hasta la publicación de resultados y su seguimiento.

Durante el 2007, ONUSIDA y la Coalición de Activistas por una Vacuna del SIDA (AVAC, en sus siglas en inglés) publicaron las “Guías para una buena práctica participativa en ensayos biomédicos de prevención del VIH”. Este documento detalla los distintos pasos de un ensayo y qué mecanismos se deben de poner en pie para garantizar la participación comunitaria: desde formación sobre ensayos de prevención y VIH, necesidad de una comunicación intensa entre todos los actores o la creación de Comités Asesores Comunitarios (CAB, en sus siglas en inglés), entre otros. Los promotores de estas guías han abierto un proceso de mejora del documento para que se adapte a las realidades locales de los países en los que se hagan ensayos clínicos de prevención del VIH. El objetivo final es conseguir que la participación comunitaria sea de calidad y pueda estar en todos las etapas de un ensayo.

Esta activa participación de la comunidad en el ensayo ofrece, por una parte, una mayor garantía de que la protección de los derechos de todas las personas y de sus comunidades que, voluntariamente, aceptan participar en él. Pero además, contar con la comunidad contribuye al éxito del estudio mejorando aspectos como la adherencia al producto, el conocimiento de la realidad de las sociedades o el seguimiento de los y las participantes a lo largo de un tiempo prolongado.



Algunos modelos de desarrolladores de productos sin ánimo de lucro destacan por no limitarse a promover y realizar I+D en un microbicida para prevenir el VIH, sino por apostar por el traslado de los centros de investigación a los países en desarrollo con el fin de generar capacidades en los países del Sur. Como en el caso del Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM), se comprometen a realizar sus investigaciones con la colaboración e implicación de los países y poblaciones que serán beneficiarias prioritarias de estos productos. Por ello, junto con la realización de ensayos clínicos, buscan mejorar las infraestructuras sanitarias locales e implicar a la sociedad civil del país donde se llevan a cabo los ensayos, un elemento imprescindible si se quiere que un futuro microbicida o una vacuna sean aceptados y utilizados por las mujeres y los hombres a los cuales van dirigidos.

A modo de ejemplo, esto implica que a la hora de iniciar un ensayo clínico, identifican si ya existe alguna infraestructura local que puedan mejorar. Si no fuera el caso, construyen una sede de ensayo, pero con el objetivo de que pueda seguir funcionando después del final del ensayo, ya que la experiencia del personal adquirida a lo largo del ensayo puede hacer que el lugar sea adecuado para otro tipo de ensayos similares. Mantener estas sedes activas es de gran interés para las organizaciones que patrocinan los ensayos de microbicidas, ya que se necesitarán centros con experiencia y comunidades próximas en las que se hayan realizado en el pasado ensayos con éxito.

El doble beneficio en los ensayos clínicos

19

De dónde venimos, a dónde vamos

El 2007 no fue un año muy alentador para la investigación en microbicidas al conocer los resultados de Carraguard y Sulfato de Celulosa, dos productos vaginales de primera generación que no mostraron su eficacia para prevenir la infección por VIH. Sin embargo, y como se ha podido ver a lo largo de este librito, esto no significa que no se haya avanzado ni que la vía de los microbicidas se haya agotado.

20 Por una parte, miles de mujeres se han visto beneficiadas con la realización de decenas de ensayos clínicos a lo largo de estos años con un impacto beneficioso en su salud sexual y en la de sus parejas. Ocurrió por ejemplo en el ensayo de Fase III de Carraguard en el que se apreció una importante reducción de la prevalencia de ITS entre las mujeres participantes gracias a las sesiones de *counselling* sobre ITS y salud sexual, al acceso a tratamientos para ITS y a la reducción de

prácticas sexuales de riesgo al aumentar el uso del condón entre la población.

Por otra parte, el estudio de microbicidas basados en ARV puede ser una realidad gracias al trabajo realizado hasta ahora. Sin el conocimiento acumulado sobre los mecanismos de infección del VIH o sobre los retos que plantean los estudios de eficacia expandida, sería muy difícil estar trabajando sobre una segunda generación de microbicidas.

Ahora es muy importante invertir esfuerzos para seguir investigando. Los microbicidas basados en antirretrovirales todavía tienen que mostrar que son seguros, aceptables y accesibles para todas aquellas personas que los necesitan. Para ello, hay que continuar con los ensayos clínicos en curso (y planeados) de compuestos como tenofovir o dapivirina. Pero también se tiene que continuar identificando nuevos compuestos en fases pre-clínicas que puedan ofrecer una mejor protección frente al VIH en el futuro.

En todo este proceso, los gobiernos de los países industrializados tienen mucho que decir a través de sus políticas de cooperación. El desarrollo de las sociedades se ve afectado por la prevalencia del VIH/SIDA que empeora la situación de pobreza y estancamiento socioeconómico. Al mismo tiempo, el grado de desarrollo de los países y las regiones afecta la calidad



Foto: Rose Anael Shoo (der.) y Flora Jastine Kawishe leen documentos informativos, incluyendo un folleto de IPM, en una sala de espera del centro de investigación KCMC (Centro Médico Cristiano de Kilimanjaro, en sus siglas en inglés) en Moshi, Tanzania. Foto: Geoff Bugbee.

de vida, la incidencia de enfermedades infecciosas, el acceso a productos para la salud, el respeto a los derechos sexuales o la equidad de género.

Por lo tanto, incidir en estrategias de salud como en el VIH/SIDA dentro de las políticas de cooperación tiene un efecto directo sobre el desarrollo y bienestar de las personas de los países más afectados y, por esta razón, es necesario apoyar la investigación de los microbicidas dentro de una estrategia de respuesta al

VIH/SIDA que también incluya las vacunas y otros productos de salud.

Sólo así podremos contar algún día con un microbicida seguro, eficaz y universalmente accesible que pueda ampliar las opciones de prevención, especialmente para las mujeres que, por primera vez, contarían con una herramienta iniciada por ellas mismas para protegerse ante el VIH/SIDA. Que esto sea una realidad es una responsabilidad común.



Planeta Salud – Nuevos Instrumentos para el Desarrollo – es una asociación sin ánimo de lucro que trabaja en España para mejorar la esperanza y calidad de vida de las personas que viven con VIH/SIDA, malaria, tuberculosis o en riesgo de adquirirlas en todo el mundo.

El desarrollo de las sociedades se ve afectado por la prevalencia del VIH/SIDA, la malaria, la tuberculosis y otras enfermedades que agravan la situación de estancamiento socioeconómico y pobreza. A su vez, el grado de desarrollo de los países y regiones afecta el nivel de calidad de vida, la incidencia de enfermedades infecciosas, el acceso a productos para la salud, el respeto de los derechos sexuales o la equidad de género, entre otros.

Este escenario requiere una actuación integral que abarque el fortalecimiento de los sistemas públicos de salud, la asistencia sanitaria y la investigación y desarrollo de nuevos productos eficaces, seguros y universalmente accesibles para tratar las enfermedades y

prevenir las nuevas infecciones. Si bien resulta necesario mejorar la calidad y la esperanza de vida de las personas que viven con enfermedades como el VIH, la malaria y/o la tuberculosis, es imprescindible trabajar en la prevención de estas enfermedades para evitar el ciclo de nuevas infecciones.

Planeta Salud apuesta por la investigación científica y la promoción social y política de nuevos productos de salud para tratar y prevenir enfermedades: el desarrollo de productos terapéuticos y profilácticos como fármacos, vacunas o microbicidas. Mediante actividades de información y sensibilización y el diálogo con los actores políticos, Planeta Salud, en asociación con organizaciones internacionales y a través de redes comunitarias locales, pretende lograr el firme apoyo de las instituciones públicas españolas responsables en materia de cooperación al desarrollo para la mejora de la salud mundial y la investigación de nuevos productos terapéuticos y preventivos que acaben o mitiguen el impacto de enfermedades como el VIH/SIDA, la malaria o la tuberculosis.

21

Fotos de portada (de izquierda a derecha):

María con su hijo recién nacido en la comunidad indígena Nuevo San Isidro, Chiapas (México). Foto: Gabriel Boichat, 2003.

Un técnico de laboratorio prepara tubos de ensayo para su análisis en el centro clínico "Projet Ubuzima" de IPM en Kigali, Ruanda. Foto: Geoff Bugbee.

Estas mujeres voluntarias son activistas comunitarias de Beira, Mozambique. Realizan un trabajo de sensibilización con adultos sobre prevención del VIH/SIDA y sus métodos de transmisión. También trabajan en una clínica nocturna que reparte condones gratuitos.
© 2003 Kelli M. Donley. Cortesía de Photoshare.

Integrantes del Grupo Comunitario Asesor local reunidos en el centro clínico "Projet Ubuzima" de IPM en Kigali, Ruanda. Foto: Geoff Bugbee

Familia en Nuevo San Isidro, Chiapas (México). Foto: Gabriel Boichat, 2003.



Salvà 28, Ppal. 1 A

08004 Barcelona

España

www.planetasalud.org

e-mail: info@planetasalud.org

Producción: Planeta Salud
Diseño: Otto Lerma
Impreso en México