

Investigación y Desarrollo en microbicidas: ¿Cómo funcionan y como son probados?

¿Cómo funcionan los microbicidas? Los investigadores están explorando diversos y cada vez más sofisticados mecanismos de acción para bloquear la infección por VIH. En este momento se desconoce cuáles mecanismos de acción y, por lo tanto, cuáles candidatos a microbicidas tendrán la capacidad de reducir el riesgo de transmisión del VIH. Algunos candidatos a microbicidas pueden incluso combinar más de un mecanismo. Esta Ficha Técnica proporciona una revisión de los mecanismos de acción que están siendo explorados y un panorama general de la forma en que los microbicidas están siendo probados.

Investigación clínica temprana Entre 2002-2009, los candidatos a microbicidas en ensayos con seres humanos operaron mediante uno de tres mecanismos principales:

- Rompiendo las membranas celulares (N-9, Saavy, Condón Invisible)
- Aumentando las defensas vaginales (Buffer Gel)
- Bloqueando la entrada del virus a la mucosa genital (Carraguard, Cellulose Sulfate; PRO2000)

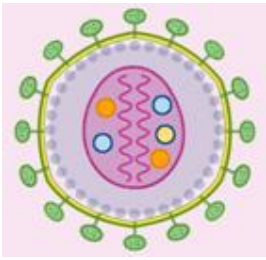
Investigación clínica actual y futura La mayoría de los candidatos que están actualmente en ensayos con seres humanos están probando una nueva estrategia – adaptar los medicamentos ARV existentes para prevención tópica. En otras palabras, se trata de depositar medicamentos antirretrovirales muy potentes en la mucosa genital, que es donde primero ocurre la transmisión sexual.

Los medicamentos ARV ya se están usando con éxito para prevenir la transmisión de madre a hijo y para reducir el riesgo de contraer el VIH después de una pinchadura accidental con una aguja. Estos medicamentos trabajan en una variedad de formas altamente específicas:

- Atacando el virus y evitando que se adhiera y entre en los leucocitos o glóbulos blancos (células que el VIH tiene que infectar con el fin de reproducirse)
- Bloqueando la entrada al actuar en los receptores en la parte exterior de los propios glóbulos blancos
- Evitando que el VIH haga réplicas de sí mismo (replicación) una vez que ha entrado en un glóbulo blanco.

Los microbicidas basados en ARV tienen ciertas ventajas y limitaciones en comparación con candidatos que trabajan de otras maneras:

Ventajas de los microbicidas basados en ARV	Limitaciones de los microbicidas basados en ARV
<p>Pueden ser altamente efectivos contra el VIH</p> <p>Se requiere estudios adicionales para ver si podrían combinarse con otros agentes para ser efectivos en contra de otras ITS.</p> <p>El uso diario o episódico es posible. Pueden ser administrados a través de anillos vaginales u otros métodos de liberación de sustancias.</p>	<p>No son efectivos contra otras ITS.</p> <p>No son anticonceptivos.</p> <p>Se requiere estudios adicionales para comprender el potencial de toxicidad y daños para las personas VIH-negativas por tomar ARV.</p> <p>Se requiere estudios adicionales para comprender si los usuarios desarrollarían resistencia a los ARV si se volvieran VIH-positivos al estar usando el microbicida.</p>



Para seguir avanzando, es importante que continúe la investigación para encontrar nuevos candidatos a microbicidas, especialmente aquellos que puedan proteger contra otras ITS además del VIH. El campo tiene que continuar innovando y ampliando el proceso de producción de productos en desarrollo.

Visite el curso en línea sobre Elementos Esenciales de los Microbicidas, para conocer más acerca de la forma en que operan los diferentes mecanismos de acción – y más sobre el ciclo de vida del VIH, en <http://www.hivpreventionresearch.org/>

¿Cómo se prueban los microbicidas?

Como cualquier otro nuevo fármaco o tecnología médica, los candidatos a microbicida pasan primero por una serie de rigurosas pruebas para determinar su seguridad y eficacia. Las pruebas se inician en el laboratorio, donde los investigadores determinan si un compuesto combate los patógenos del VIH y las ITS, primero en tubos de ensayo y luego en animales. Si los datos de estas pruebas demuestran que el producto es: 1) potencialmente eficaz contra los patógenos, y 2) relativamente seguro (no irritante) en animales; entonces pueden comenzar los ensayos clínicos (en humanos). El cuadro de la siguiente página presenta un resumen de la forma en que los microbicidas son sometidos a prueba.

En la **Fase I** de los ensayos clínicos se determina la seguridad del producto cuando es empleado durante varias semanas por un número reducido de mujeres sanas y con bajo riesgo de contraer el VIH.

En la **Fase II los ensayos clínicos** también prueban la seguridad del producto, pero esta vez durante más tiempo y en un mayor número de mujeres, algunas de las cuales pueden tener mayores factores de riesgo. En esta fase se puede reunir información preliminar sobre la eficacia y aceptación del producto.

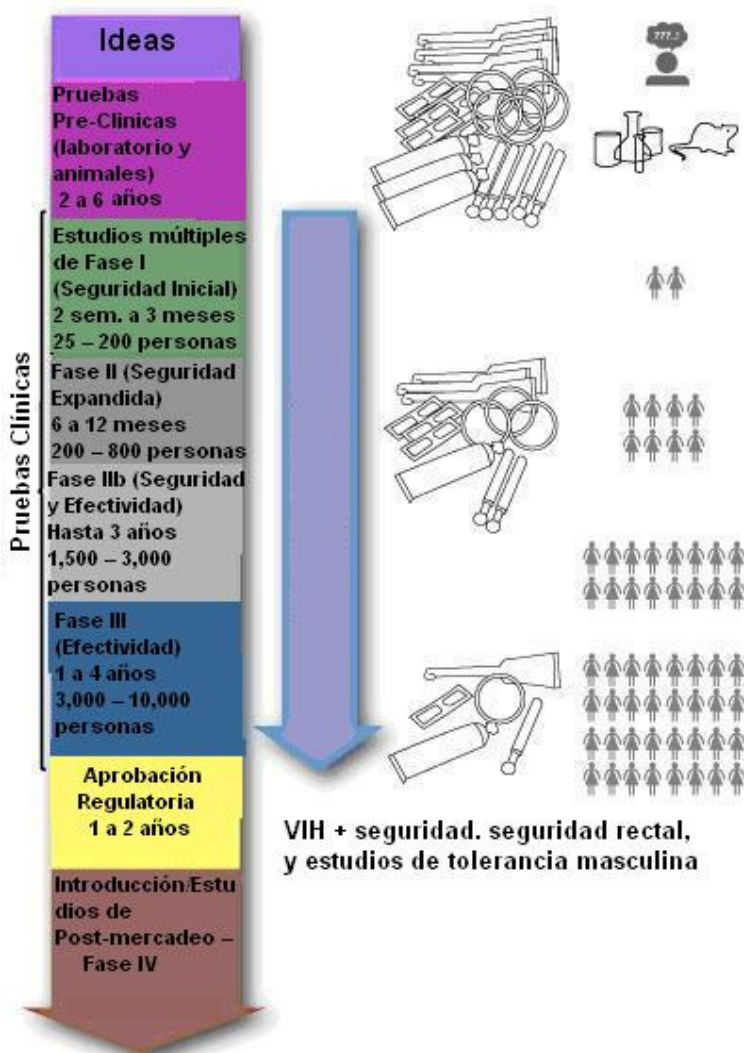
Los **ensayos clínicos de Fase IIb**, también llamados ensayos de prueba de concepto, están diseñados para abordar la dificultad de predecir si un microbicida protegerá o no contra el VIH. De mayor tamaño que un estudio de Fase II, pero frecuentemente de sólo la mitad de tamaño que un ensayo de Fase III a escala completa; un estudio de Fase IIb involucra a suficientes personas como para dar una idea de si el microbicida puede evitar la infección. Los estudios de Fase IIb pueden usarse para eliminar productos que claramente no funcionan (y que, por lo tanto, no tiene caso probarlos en un ensayo completo de Fase III) o para ayudar a identificar cuál producto, de entre varios, es más razonable hacer avanzar a la Fase III. En algunos casos, los mismos participantes que toman parte en la Fase II o la Fase IIb pueden elegir continuar participando en un ensayo de Fase III.

En la **Fase III** miles de personas se inscriben a los ensayos en varias localidades; y se valora si, en efecto, el microbicida contribuye a prevenir las ITS y el VIH. Algunos ensayos de Fase II pueden pasar a ser ensayos de Fase III siempre y cuando los datos muestren buenos resultados.

¿Qué sucede una vez que un candidato a microbicida demuestra ser efectivo en un ensayo clínico?

Una vez que un ensayo muestra que un microbicida sí funciona, se requerirá al menos de dos a cuatro años adicionales para que los países emprendan, a nivel individual, sus propios procesos regulatorios para aprobación, sus procesos de manufactura y estudios introductorios para hacer que el microbicida esté disponible. Debido a estos procesos individuales a nivel nacional, debe señalarse que un microbicida no estará disponible en todos los países al mismo tiempo y no toda la gente dentro de un país lo obtendrá al mismo tiempo. Es probable que esté disponible para algunas mujeres y no para otras durante su introducción al mercado y proceso de expansión.

El proceso de desarrollo de los microbicidas



VIH + seguridad, seguridad rectal, y estudios de tolerancia masculina

¿Cómo se sabe si un microbicida es efectivo?

Un número muy grande de mujeres (varios miles de ellas) tienen que ser reclutadas y sujetas a seguimiento a lo largo de un ensayo de Fase III para determinar si el microbicida ayuda a reducir el riesgo de adquirir el VIH. El ensayo de Fase III se realiza comparando dos grupos: (a) mujeres que reciben el mejor paquete de prevención de VIH conocido más el gel candidato a microbicida experimental; y (b) las que reciben el mejor paquete de prevención de VIH conocido más el gel de comparación. El gel de comparación tiene la misma apariencia que el medicamento que está siendo estudiado, pero no contiene el ingrediente activo.

Paquete de Prevención para el Ensayo Clínico de Microbicidas

En los ensayos de microbicidas todas las mujeres reciben el mejor paquete de prevención conocido. Este consiste de:

- Uso intensivo del condón y consejería sobre sexo más seguro
- Suministro amplio de condones gratuitos y de alta calidad
- Tamizaje regular y tratamiento para ITS curables

Se recomienda a las mujeres que usen condones ya sea que reciban o no el microbicida activo.

Los investigadores asignan aleatoriamente las mujeres a uno de los dos grupos del ensayo – conocidos como “brazos” del estudio. El carácter aleatorio del proceso garantiza que las mujeres en cada grupo sean similares en todos aspectos, con excepción de la sustancia en estudio – en este caso, el uso de un gel sometido a prueba versus el uso de un gel de comparación. Las mujeres jamás son expuestas deliberadamente al VIH para ver si el microbicida las protege. En lugar de ello, los investigadores dan seguimiento a los dos grupos a través del tiempo para determinar si la tasa de nuevas infecciones por VIH son menores entre las mujeres que recibieron el candidato a microbicida en comparación con las que no lo recibieron. Si ese es el caso, esa diferencia es la medida de la efectividad del microbicida.

A nivel global, hay como una docena de productos con varias metas y mecanismos de acción que están actualmente en ensayos clínicos. Es esencial que varios productos con diferentes mecanismos de acción sean probados simultáneamente, con el fin de aumentar la probabilidad y velocidad de encontrar un microbicida exitoso.

Esperando turno detrás de estos candidatos a microbicidas hay más de 50 productos que todavía están en pruebas pre-clínicas. Dar el salto desde las pruebas pre-clínicas a los ensayos clínicos depende no solamente del éxito del producto, sino también de la disponibilidad de recursos para conducir los ensayos clínicos. Virtualmente, toda la investigación en microbicidas está siendo realizada por pequeñas compañías de biotecnología, organizaciones sin fines de lucro e instituciones académicas – todas las cuales dependen de subvenciones gubernamentales y/o filantrópicas para llevar adelante sus investigaciones. Sin una inversión pública significativamente mayor, la investigación en microbicidas y el proceso de desarrollo se hace más lento e ineficiente – retrasando con ello el día en que las mujeres y hombres puedan protegerse del VIH y las ITS con un microbicida seguro y efectivo.

Candidatos en la última etapa de ensayos clínicos

Para más información sobre las descripciones de candidatos a microbicidas que están actualmente en ensayos clínicos de Fase IIB o III o de otros productos candidatos, por favor visite el sitio web de la Alianza para el Desarrollo de Microbicidas www.microbicide.org o verifique nuestra **Ficha Técnica de la CGM: Mirador de Ensayos** en www.global-campaign.org/download.htm