

2 El estado de la investigación de microbicidas

Resumen

- El innovador Programa de Desarrollo de Microbicidas (MDP, por sus siglas en inglés) terminará en el 2010 y ha llevado a cabo una serie de importantes estudios sobre microbicidas rectales, incluida la primera prueba de seguridad de MR del mundo.
- Tres nuevos proyectos de investigación se centrarán en la investigación de MR en los próximos años: el Programa para la Combinación de Antirretrovirales para el VIH y Microbicidas Rectales (CHARM, por sus siglas en inglés), el estudio de Seguridad y Aceptabilidad de Microbicidas en Hombres Jóvenes en los EE.UU., y el Programa de Microbicidas y Antirretrovirales de gran Actividad Combinados (CHAARM, por sus siglas en inglés) en Europa.
- Algunos de los próximos ensayos de seguridad de MR probarán los microbicidas basados en antirretrovirales, incluyendo el gel tenofovir (Viread™) y el gel UC781, y se llevarán a cabo a través de la Red de Ensayos de Microbicidas (MTN, por sus siglas en inglés), así como del Programa Integrado Clínico/PreClínico para Microbicidas Tópicos contra el VIH (IPCP-HTM).
- amfAR—La Fundación para la Investigación del SIDA—ha apoyado muchos proyectos de investigación de MR en todo el mundo.
- Una serie de otros proyectos se han centrado en la aceptabilidad del producto, la prueba de los candidatos para uso rectal y la seguridad rectal de los lubricantes.

En el reporte del 2008 *Menos Silencio, Más Ciencia: Iniciativa para que los Microbicidas Rectales sean una Realidad*—disponible en la página web www.rectalmicrobicidas.org—IRMA informó sobre una serie de proyectos llevados a cabo a través del Programa de Desarrollo de Microbicidas (MDP) descrito a continuación. De hecho, aproximadamente la mitad de los proyectos descritos en el resumen de los esfuerzos de investigación de microbicidas rectales (MR) fueron proyectos del MDP, incluyendo una descripción de la primera prueba de seguridad de MR del mundo.

Ahora que el MDP está llegando a su fin (ver la Sección 2.1), una serie de nuevos y grandes programas de investigación están en condiciones de llenar el vacío, entre ellos dos programas específicos de MR que se llevarán a cabo en los EE.UU. (ver las Secciones 2.2 y 2.3) y un programa de investigación de microbicidas en Europa que incluirá un enfoque en MR (ver la Sección 2.4). También hay dos nuevas pruebas de seguridad de MR llevadas a cabo por la Red de Ensayos de Microbicidas (MTN) en EE.UU. (ver las Secciones 2.5 y 2.6).

En los últimos dos años, se han realizado varios estudios independientes y proyectos de investigación entre ellos, media docena de proyectos específicos sobre MR financiados por amfAR—La Fundación para la Investigación del SIDA (ver la Sección 2.7); proyectos de investigación básica centrados en el

desarrollo y pruebas de nuevos compuestos para ser usados como microbicidas candidatos (ver las Secciones 2.8 y 2.9); un estudio sobre la aceptabilidad del producto (ver la Sección 2.10) y un estudio que examina la seguridad rectal de lubricantes sexuales (ver la Sección 2.11).

SECCIÓN	PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	AÑO
2.1	Programa de Desarrollo de Microbicidas (MDP)	2004-2010
2.2	Programa para la Combinación de Antirretrovirales para el VIH y Microbicidas Rectales (CHARM)	2010-2014
2.3	Seguridad y Aceptabilidad de Microbicidas en Hombres Jóvenes	2010-2013
2.4	Programa de Microbicidas y Antirretrovirales de gran Actividad Combinados (CHAARM)	2010-2014
2.5	RMP-02/MTN-006: Fase I Seguridad de los microbicidas rectales y prueba de aceptabilidad del tenofovir de aplicación tópica en comparación con la tableta oral	2009-2011
2.6	MTN-007: Fase I seguridad rectal y estudio de aceptabilidad del gel tenofovir	2010-2011
2.7	Investigación biomédica, social y conductual financiada por amfAR	2007-2010
2.8	Programa de Desarrollo de un microbicida aptámero	2005-2011
2.9	Evaluación de la seguridad rectal y eficacia de los microbicidas en macacos	2008-2009
2.10	Evaluación de las preferencias del usuario para las formulaciones de los microbicidas rectales: gel versus supositorio	2005-2007
2.11	Evaluación de la seguridad rectal de lubricantes sexuales	2009

Como el campo de la investigación de MR sigue evolucionando y expandiéndose, existe la necesidad, ahora más que nunca, de recursos adicionales (ver la Sección 3) y de una mejor coordinación de esfuerzos para planificar el futuro mediante el desarrollo de un Plan Mundial de Desarrollo de Microbicidas Rectales (ver la Sección 5.2).

Esta sección proporciona una breve visión de cada proyecto de investigación de MR antes mencionado. IRMA agradece a los científicos que aportaron su pericia para asegurar la precisión y la claridad de sus estudios. Los lectores sin formación científica pueden considerar que algunos de estos resúmenes, especialmente los que describen los estudios de investigación básica, utilizan un lenguaje muy técnico. Al final de la Sección 2 el lector encontrará un glosario con las definiciones de una serie de términos técnicos para ayudarlo.

2.1 Programa de Desarrollo de Microbicidas (MDP)

Principal investigador: Peter Anton

Institución: Universidad de California, Los Ángeles (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.


Años: 2004-2010

El MDP fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU., a través de su Programa Integrado Clínico/Preclínico para Microbicidas Tópicos contra el VIH (IPCP-HTM) y se dedicó a probar la seguridad y eficacia de los potenciales microbicidas vaginales de uso tópico, utilizados por vía rectal. Fue dirigido por la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) con la colaboración de algunas instituciones, tales como la Universidad Johns Hopkins, la Universidad de Pittsburgh/ Instituto de Investigación de la Mujer Magee, la Universidad de Columbia, el Hospital St. Georges y la Escuela de Medicina de Londres, la Agencia de Protección de la Salud en Porton Down (cerca de Londres), así como CONRAD y Gilead.

Algunos estudios del MDP no se describen a continuación, incluyendo un estudio de aceptabilidad de un aplicador rectal y un experimento desafío utilizando explantes para evaluar los productos utilizando una combinación de drogas antirretrovirales¹.

2.1.1 Prevención de la infección en primates pre-tratados rectalmente con el gel tenofovir


Investigadores asociados del MDP en el Reino Unido investigaron si el gel tenofovir aplicado rectalmente tenía alguna eficacia protectora en un experimento desafío rectal con macacos². De los 20 macacos, nueve animales recibieron el gel tenofovir rectal hasta dos horas antes del desafío con el virus SIV, cuatro macacos recibieron gel placebo y cuatro macacos no recibieron tratamiento. Además, tres macacos recibieron el gel tenofovir dos horas después del virus desafío. Cabe destacar que ocho de los nueve macacos a los que se les aplicó gel tenofovir dos horas antes de ser expuestos al SIV estuvieron completamente protegidos (usando una variedad de mediciones de la infección), mientras que todos los que no recibieron tratamiento y tres de los cuatro animales que recibieron placebo se infectaron. También hubo una fuerte asociación positiva entre la concentración de tenofovir en el plasma sanguíneo 15 minutos después de la aplicación rectal del gel y el grado de protección, proporcionando un potencial sustituto para futuros ensayos a probar. Es importante destacar que, en un hallazgo similar a los resultados de la primera Fase I de ensayo en seres humanos (ver la Sección 2.1.7), los explantes colorrectales de macacos tratados con tenofovir *in vivo* resistieron la infección cuando fueron expuestos al SIV *ex vivo*. Estos resultados indican que el pre-tratamiento colorrectal con drogas antirretrovirales, como el tenofovir, tiene potencial como estrategia para la prevención de la transmisión del VIH en un entorno clínico.



Susceptibilidad de los explantes a la infección. Son pruebas para ver si un producto previene el crecimiento del VIH (o SIV, en el caso de los primates) cuando el tejido del recto es expuesto al VIH (o SIV) en el laboratorio. Estas pruebas se hacen a partir de pequeños trozos de tejido de la mucosa rectal recogidos de los sujetos después de haber recibido el MR candidato en la clínica.

2.1.2 Estudio de comparación de enemas para la seguridad y aceptabilidad

Este estudio, realizado en la Universidad Johns Hopkins, fue diseñado para evaluar la seguridad y aceptabilidad de tres diferentes tipos de enemas y para explorar la posibilidad de utilizar un enema como un método portador de los microbicidas. Nueve participantes en la investigación tuvieron evaluaciones basales seguidas de una serie de tres tipos diferentes de enema con al menos dos semanas de diferencia, administrados en dosis únicas en el hospital para poder realizar comparaciones de los efectos del enema en la mucosa colorrectal. Los tres tipos utilizados fueron: enema Fleet™ (hiper-osmolar), agua corriente (hipo-osmolar) y Normosol-R™ (iso-osmolar). Los cambios en la permeabilidad rectal, la apariencia microscópica del tejido, los signos de inflamación rectal y la capacidad del VIH para infectar los explantes del tejido rectal después de cada dosis del enema fueron los criterios de valoración del estudio. Los participantes completaron cuestionarios informáticos en privado para cada tipo de enema después de haber sido utilizado. Se les instruyó también para usar el enema en casa antes del sexo anal receptivo y para completar un cuestionario sobre la aceptabilidad del enema. Por último, se realizó una entrevista telefónica para obtener información más detallada comparando los tres productos. Para determinar cómo podría comportarse un fármaco añadido al enema, métodos de imágenes de medicina nuclear rastrean durante 24 horas la distribución del enema en el recto y el colon. El estudio se ha completado y los datos están siendo analizados. Un resultado importante será determinar si ciertos tipos de enemas pueden afectar el revestimiento del recto y si se correlaciona con la infección *ex vivo* del VIH. Además, la relativa distribución del enema como un potencial portador de MR y la aceptabilidad de los diferentes enemas ayudarán al desarrollo de las drogas.



Los productos pueden ser *iso-osmolares*, *hipo-osmolares* o *hiper-osmolares*. Los productos *iso-osmolares* tienen la misma concentración de solutos (osmolaridad) que las células normales y por lo tanto tienen poco efecto sobre la integridad de las células. Los productos *hipo-osmolares* tienden a hacer que las células se hinchen con el agua lo cual puede

llevar al colapso de la célula. Los productos hiper-osmolares tienen una mayor concentración de solutos que las células humanas normales. Por lo tanto, al entrar en contacto con las membranas mucosas, tienden a "chupar" el agua de las células, haciendo que se sequen, y así potencialmente aumenta el riesgo de abrasión y de infección por VIH.

2.1.3 Estudio de comparación de vehículos de microbicidas rectales

Este estudio fue diseñado para medir la seguridad, la aceptabilidad y la distribución en el colon de cuatro tipos diferentes de vehículos (portadores de droga) como potenciales formulaciones para la administración de MR. Comprender la seguridad, la aceptabilidad y la distribución de estos potenciales vehículos de microbicidas por sí mismas, es fundamental. Es importante saber que no aumentarán el riesgo de infección por VIH antes de agregar la complejidad de las drogas activas contra el VIH a la mezcla. Es necesario evaluar qué probabilidad hay de que estos portadores se usen durante las relaciones sexuales y cómo serán distribuidos en las áreas del recto que puedan estar expuestas al VIH por vía sexual. Los cuatro vehículos seleccionados para este estudio incluyen un gel soluble en agua, un líquido soluble en agua, un gel soluble en grasa y un líquido soluble en grasa. Estos fueron desarrollados para cubrir una gama de diferentes características físicas y químicas que podrían ser necesarias para llevar un ingrediente microbicida activo al recto (ver la Sección 2.1.4). El estudio utilizó el mismo enfoque para medir la seguridad, la aceptabilidad y la distribución como el del estudio de comparación de enemas en la Sección 2.1.2. A principios del 2010, la inscripción de ocho participantes en la investigación terminó y la mayoría de las dosis del vehículo de estudio ya habían sido dadas. Se prevé que el estudio se complete en junio del 2010.



“A escala mundial hay más mujeres expuestas al VIH a través de las relaciones sexuales anales que hombres. Por lo tanto, el desarrollo de un microbicida rectal tendrá un enorme impacto en la propagación y reducción del VIH tanto para hombres como para mujeres”.

Carolina Herrera
Científica
St. Georges, Universidad de Londres
Londres, Reino Unido

2.1.4 Desarrollo de formulaciones rectales específicas para usarlas en el desarrollo de MR

Los objetivos de este estudio fueron (i) desarrollar un vehículo que no contenga drogas y que proporcione la mayor flexibilidad para luego incorporar drogas específicas contra el VIH, pero que se puedan probar *in vivo* ahora (ver la Sección 2.1.3); (ii) identificar los parámetros críticos de la formulación que podrían influir en los vehículos de distribución y su función cuando realmente se utilicen en la administración rectal de microbicidas en seres humanos; y (iii) iniciar los estudios de laboratorio para evaluar las formulaciones del UC781 (un gel microbicida antirretroviral proporcionado por CONRAD) basadas en los resultados de los vehículos antes mencionados en estudios con humanos.

Desarrollo del Placebo: El esfuerzo de desarrollar el placebo dio lugar a una serie de cuatro formulaciones con una amplia gama de características.

I. Formulaciones acuosas

- a. Fluidos—fáciles de untar; fluidos con viscosidad en consonancia con la rápida distribución rectal y del colon.
- b. Gel—erosionables; semisólidos con parámetros de viscosidad en consonancia con la erosión y la distribución instigada por el sexo anal.

II. Formulaciones lipídicas

- a. Fluidos—fáciles de untar; fluidos con viscosidad en consonancia con la rápida distribución rectal y del colon.
- b. Gel—erosionables; semisólidos con parámetros de viscosidad en consonancia con la erosión y la distribución instigada por el sexo anal.

Las pruebas incluyeron la función farmacéutica y la estabilidad, así como la toxicidad *in vivo* e *in vitro*. Un estudio con un conejo con diez días de irritación rectal no mostró toxicidad con ninguna de las formulaciones placebo.

Como parte de los esfuerzos por desarrollar un vehículo rectal, el grupo también llevó a cabo pruebas de compatibilidad de condones para un gran número de lubricantes comerciales comúnmente utilizados. Estos estudios encontraron una amplia gama de propiedades en estos productos, así como posibles problemas asociados. Un nuevo método de compatibilidad de condones fue desarrollado usando un Analizador de Textura, utilizado para detectar con rapidez nuevos productos formulados para la compatibilidad del condón.

Incorporación del UC781, antes de hacer una formulación rectal específica del UC781 como MR:

La incorporación del UC781 en las formulaciones típicas de base acuosa es un reto porque el UC781 repele el agua y tiene una solubilidad limitada. Esto se ha hecho exitosamente con el vehículo de gel acuoso, pero presenta un problema con el fluido acuoso, debido a la sedimentación. Por el contrario, las formulaciones de placebo lipídicas son atractivas ya que el UC781 puede ser formulado como solución, maximizando así la disolución y la entrega de la droga. El UC781 mostró significativamente una mayor solubilidad en dos solventes lipídicos, pero no fue estable en ninguno de ellos. Estos datos serán fundamentales en la selección de la formulación de transporte para el UC781 (y más tarde, para el tenofovir), que será lo más apropiado para las pruebas con humanos.

2.1.5 Signos rectales, síntomas y comportamiento entre hombres y mujeres

Este estudio reclutó a 896 hombres y mujeres en Los Ángeles y Baltimore (EE.UU.). Desde el 2006 hasta el 2009, los participantes del estudio auto completaron entrevistas administradas por computadora sobre el comportamiento sexual rectal, la higiene y los síntomas ano rectales; y se sometieron a una anoscopía de alta resolución (HRA, por sus siglas en inglés) para detectar signos clínicos rectales y anales. La mitad de los hombres de la muestra practicó sexo anal receptivo en el último mes y la mitad de las mujeres en el último año. Las frecuencias de los comportamientos, los síntomas reportados y los signos clínicos de la HRA fueron registrados y analizados³.

La población estudiada fue 51,3% de hombres, 55,2% eran afro americanos y 45,3% eran VIH positivos, con una edad promedio de 39,6 años. Utilizando una HRA se observó que el 22% tenía hemorroides, el 4,1% tenía parches de posibles células precancerosas, el 3,6% tenía hemorragia interna, el 3% tenía hinchazón y el 2,9% tenía enrojecimiento. Estos signos clínicos tenían las más fuertes asociaciones con los síntomas reportados (OR—Razón de Probabilidades—2,6–4,5). En los modelos multivariados, más signos de HRA estaban asociados con: ser negro y hombre (OR 0,43, CI—Intervalo de Confianza—0,19–0,95), otro grupo étnico y hombre (OR 0,15, CI 95% 0,03–0,69), haber tenido un colónico más de una vez el último año (1,38, CI 95% 0,97–1,97) y más parejas en el último mes (OR 1,01, CI 1,0–1,02). Es importante destacar que tener sexo anal receptivo en la última semana no se asoció con más signos.

Estos son los primeros resultados a gran escala para reportar los niveles de referencia de los signos rectales, los síntomas y los comportamientos que caben esperarse en los ensayos de prevención ITS/VIH en los EE.UU., para aquellos que practican y no practican sexo anal receptivo. La mayoría de los signos detectados fueron correlacionados con los síntomas reportados, lo que sugiere que los auto-informes pueden usarse para monitorear los efectos secundarios y para ayudar a distinguir los microbicidas y/o aplicadores inducidos de los hallazgos de los posibles parámetros de referencia.

2.1.6 Uso de lubricante rectal y riesgo de ITS rectales

Los lubricantes sexuales son comúnmente usados durante sexo anal receptivo entre hombres y mujeres. Como existe la posibilidad de que los lubricantes por sí mismos puedan alterar o aumentar la vulnerabilidad a las infecciones de transmisión sexual (ITS) por vía rectal—posiblemente a través de la irritación de la mucosa—la información en este tema es clave para el desarrollo de lubricantes que contengan drogas que sean usadas rectalmente. Esta asociación se examinó en el estudio descrito en la Sección 2.1.5. Los participantes completaron entrevistas administradas por ellos mismos sobre el comportamiento y la higiene sexuales y fueron sometidos a pruebas de ITS rectales (gonorrea y clamidia). 302 de los 896 participantes informaron haber practicado sexo anal receptivo en el último mes (hombres) o año (mujeres). El estudio evaluó las frecuencias para el uso de lubricantes antes del último sexo anal receptivo y las asociaciones con la demografía, el estatus de VIH y otros comportamientos.



“El desarrollo de un microbicida rectal es una manera de potenciar a los demás seres humanos a actuar de manera responsable y segura para protegerse a sí mismos y a sus seres queridos”.

Roy Wadia

Activista

Miembro del Comité Directivo de IRMA
Mumbai, India

En total el 76% informó usar lubricantes antes del último sexo anal receptivo y el 8,3% dio positivo para una ITS rectal (5,6% de mujeres y 10,2% de hombres). 11,7% de los usuarios de lubricantes dieron positivo para una ITS rectal versus el 4,5% que no usaron lubricante ($p < 0,05$). El uso del lubricante se asoció significativamente con una ITS rectal después de controlar el género, el estado del VIH, la ciudad, el uso del condón y el número de parejas sexuales en el último mes.

Estos primeros datos sugieren que el uso de algunos lubricantes utilizados por vía rectal en realidad podría incrementar la vulnerabilidad a ITS rectales, destacando así la necesidad de más investigación sobre los tipos de lubricante, su uso durante sexo anal receptivo y posibles mecanismos para saber cómo podrían facilitar la transmisión del VIH y las ITS. Estos esfuerzos deben continuar en paralelo con el desarrollo de MR.

Ver la Sección 2.11 para obtener más información sobre la evaluación de la seguridad rectal de los lubricantes sexuales, y la Sección 4.4 para una descripción de la promoción en curso de IRMA para obtener más datos sobre la seguridad de lubricantes para uso rectal.

2.1.7 Fase I de ensayo de seguridad de un microbicida rectal en los seres humanos: las pruebas del UC781

Este primer estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado de Fase I estudio de seguridad rectal, utilizó la formulación y dosificación vaginal del gel UC781 (0,1% versus 0,25% versus placebo; 12 por grupo), en 36 hombres y mujeres abstinentes sexualmente y VIH-negativos. El ensayo incluyó varias decenas de pruebas y evaluaciones de seguridad, farmacocinéticos y aceptabilidad que se describe en la Sección 2.1 de *Menos Silencio, Más Ciencia: Iniciativa para que los Microbicidas Rectales sean una Realidad*.

El objetivo de seguridad principal del estudio fue evaluar la frecuencia de > Grado 2 de eventos adversos (EA), utilizando el nuevo desarrollo de la Tabla de Toxicidad Rectal de la División de SIDA de los NIH de EE.UU., Enmienda III, y un extenso panel de pruebas para evaluar la potencial lesión de la mucosa. Los EA son de Grado 1 (leve), Grado 2 (moderado), Grado 3 (severo) o Grado 4 (potencialmente mortal). No hubo procedimientos relacionados con los EA (108 procedimientos concluidos con 3.024 biopsias intestinales) o ningún Grado 3 ó 4 de EA. Ochenta y cuatro EA de Grado 1 y ocho EA de Grado 2 fueron reportados en cinco de los 36 sujetos. Extensivos índices de lesión de la mucosa no mostraron diferencias cuando se comparó el antes versus el después de la exposición del producto o entre grupos de tratamiento.

Como objetivo novedoso, el ensayo evaluó si el UC781 aplicado *in vivo* (se aplica por vía rectal en los participantes) podría suprimir la infección *ex vivo* en explantes de estos participantes, después de una sola exposición y luego de siete días de exposiciones. Posteriormente a la primera exposición *in vivo* a

una sola dosis alta (0,25%) del gel UC781 la infección por VIH fue significativamente inhibida *ex vivo* (en explantes). Los datos de explantes derivados de la exposición de los participantes por siete días (auto-administrado) fueron más variables.

Este estudio mostró que el gel UC781 era seguro y bien tolerado cuando se usaba por vía rectal. Los participantes estuvieron muy conformes, todos los procedimientos fueron realizados y los 36 participantes inscritos (26 hombres y 10 mujeres) completaron el ensayo. No se observaron diferencias significativas en los análisis de lesiones de mucosa entre la dosis alta (0,25%), la dosis baja (0,1%) o el placebo. Un resultado que vale mencionar demostró que explantes expuestos *in vivo* a 0,25% del gel UC781 durante 30 minutos mostraron una supresión significativa de la infección por VIH del explante *ex vivo*^{4,5}. La evaluación *ex vivo* de los efectos *in vivo* de los microbicidas es un indicador de eficacia nuevo, emocionante y potencialmente valioso para un posible uso temprano en el proceso de desarrollo, anterior a los ensayos formales de la Fase IIb/III.

2.1.8 Aceptabilidad del gel UC781 como microbicida rectal

Como parte del proceso descrito anteriormente, la aceptabilidad se evaluó mediante cuestionarios estructurados y entrevistas cualitativas en profundidad⁶. Los informes de los participantes sugieren que una formulación del gel UC781 es muy aceptable y comparable a un gel placebo. Los geles recibieron calificaciones favorables en general y en relación con sus atributos tales como color, olor y consistencia. Todos los participantes reportaron altas intenciones de usar un gel como el utilizado en este estudio.

2.2 Programa para la Combinación de Antirretrovirales para el VIH y Microbicidas Rectales (CHARM)

Principal investigador: Ian McGowan

Institución: Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Años: 2010–2014

CHARM⁷ desarrollará microbicidas antirretrovirales rectales específicos. Estos microbicidas candidatos incluirán el tenofovir, el UC781, y una combinación de tenofovir y UC781.

El programa tiene tres proyectos científicos. El Proyecto 1, conducido por la Dra. Charlene Dezzutti de la Universidad de Pittsburgh, llevará a cabo la evaluación preclínica de la seguridad y eficacia de los microbicidas mediante una serie de ensayos incluyendo líneas celulares colorectales y tejidos de explante de intestino humano. El Proyecto 2 explotará un modelo de ratón transgénico desarrollado recientemente para evaluar la eficacia del producto *in vivo* y será realizado por el Dr. Víctor García-Martínez de la Universidad de Texas. El Proyecto 3 llevará a cabo una serie de estudios en humanos pre-Fase I que proporcionará datos preliminares sobre la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de los microbicidas candidatos.

Una fortaleza particular de estos estudios será la capacidad de llevar a cabo estudios de infección en explantes intestinales de los participantes que han estado expuestos al producto microbicida *in vivo*. Los estudios clínicos se llevarán a cabo en la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh, la UCLA y la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins.

Al final del programa, esperamos que uno o más microbicidas rectales específicos hayan sido generados y que así puedan ser evaluados clínicamente en futuros estudios de seguridad rectal Fase I.

Para obtener más información, visita <http://charm.microbicides.us>



“Me comprometo a apoyar las posibilidades de prevención biomédica: microbicidas, vacunas, PrEP y PEP, aunque no a ciegas. Me parece que IRMA es el contexto perfecto para hacer todo esto, idesafiando permanentemente a la autoridad y al privilegio de la ciencia biomédica con respecto a la salud sexual de los hombres gays! “

Charles Stephens
Activista
Atlanta, EE.UU.

2.3 Seguridad y aceptabilidad de los microbicidas en hombres jóvenes

Principales investigadores: Ian McGowan y Alex Carballo-Diéguez
Instituciones: Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh (EE.UU.) y Universidad Columbia (EE.UU.)
Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.
Años: 2010–2013

Este estudio⁸ se llevará a cabo con una muestra de diversidad étnica de hombres VIH-negativos en un rango de edad de 18 a 30 años que reporten practicar sexo anal receptivo ya sea que usen condones inconsistentemente o no los usen en absoluto. El objetivo final es probar si esta población altamente vulnerable podría utilizar con seguridad el candidato microbicida UC781; y si los patrones de uso de placebo son indistinguibles del uso de UC781; sugiriendo que el producto sería usado correctamente y consistentemente en circunstancias de la vida real.

La aceptabilidad y la adherencia primero serán estudiadas usando un gel placebo aplicado con un dispositivo específicamente diseñado para uso rectal durante o con anterioridad a los encuentros sexuales en la vida real. Posteriormente, la seguridad del UC781 será estudiada entre los hombres que muestren la mayor adherencia al uso del gel (definida como la utilización del producto de estudio durante el 80% de los episodios o más). Esta fase de seguridad consistirá en una dosis única de gel seguida por una semana de dosis diarias.

Al comienzo de cada una de estas dos etapas, todos los participantes recibirán asesoramiento sobre el uso del condón según el Protocolo Personalizado y Cognitivo de Consejería sobre Reducción del Riesgo, un método de consejería para prevenir el riesgo de VIH y las ITS que mostró eficacia en un ensayo controlado aleatorio. Todos los participantes serán seguidos muy de cerca con evaluaciones clínicas, de laboratorio y de comportamiento. Se utilizarán métodos de investigación cuantitativos y cualitativos, así como una combinación de auto-informes, biomarcadores y conteo de los productos sin usar devueltos por los participantes.

El estudio será realizado por la Universidad de Pittsburgh y el Centro VIH para Estudios Clínicos y de Comportamiento (Universidad de Columbia e Instituto de Psiquiatría del Estado de Nueva York). Habrá tres centros de ensayos clínicos: la Universidad de Pittsburgh, el Centro de Salud Comunitario de Fenway en Boston y la Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad de Puerto Rico en San Juan.

2.4 Programa de Microbicidas y Antirretrovirales de gran Actividad Combinados (CHAARM)

Principales investigadores: Charles Kelly y Robin Shattock
Instituciones: King's College Londres con el Hospital St. Georges y la escuela de Medicina de la Universidad de Londres (Reino Unido)
Financista: Programa Marco de Investigación de la Séptima Comisión Europea
Años: 2010–2014

El proyecto CHAARM⁹ desarrollará nuevos microbicidas, y sus combinaciones, para ayudar a mantener una serie de candidatos prometedores. La combinación de dos o más microbicidas en un solo producto puede ser más efectivo que el uso de un microbicida individual y, lo más importante, puede reducir la probabilidad de que el VIH se haga resistente a un medicamento antirretroviral.

El proyecto involucra a científicos con gran experiencia en una amplia gama de disciplinas diferentes de 31 instituciones en 12 países, entre ellas ocho miembros de los estados de la Unión Europea,

además de Suiza, Sudáfrica, Estados Unidos y Ucrania. CHAARM desarrollará rigurosos procedimientos de pruebas de eficacia y seguridad usando los nuevos sistemas modelo, así como identificará nuevos microbicidas y combinaciones. El programa incluirá estudios en humanos para determinar la seguridad de los microbicidas e investigará biomarcadores asociados con la salud o el daño en las superficies mucosas. Se investigará también la formulación y el potencial de expansión de la producción de los microbicidas.

El proyecto tiene como objetivo desarrollar microbicidas tanto para su aplicación en el recto como en la vagina. La naturaleza exacta del trabajo en MR puede cambiar a medida que evolucione el proyecto. En este momento, estos esfuerzos pueden incluir: el desarrollo o progresión de nuevos productos con énfasis en las combinaciones; utilizar una estrategia integrada para probar la eficacia y la seguridad *in vitro* en la cual sean utilizados explantes cérvico-vaginales y rectales, así como colónicos y vaginales derivados de líneas celulares; la realización de estudios para investigar tanto las formulaciones en gel como las de anillo vaginal, incluyendo formulaciones rectales en gel; la realización de estudios farmacocinéticas y la realización de experimentos desafío de los más prometedores compuestos en macacos (reto vaginal y rectal).

Para obtener más información, por favor visita www.chaarm.eu

2.5 RMP-02/MTN-006: Fase I Seguridad de los microbicidas rectales y prueba de aceptabilidad del tenofovir de aplicación tópica en comparación con la tableta oral

Principales investigadores: Peter Anton e Ian McGowan

Instituciones: UCLA (EE.UU.) y la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburg (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Años: 2009–2011

El ensayo RMP-02/MTN-006¹⁰ es un proyecto de colaboración entre IPCP-HTM y MTN. El estudio incluye a 18 participantes y está evaluando la seguridad y el temprano perfil farmacocinético del gel tenofovir formulado vaginalmente y aplicado por vía rectal en una sola dosis, seguido de una dosis diaria durante siete días, en comparación con una sola dosis oral de tenofovir. El estudio se diseñó como un ensayo de Fase I de seguridad rectal para apoyar la aplicación de microbicidas vaginales, en caso se demostrara la eficacia vaginal. Al escribir estas líneas, el estudio es aplicado en casi todos los pacientes y debe ser completado en el 2010.



El MTN se estableció en el 2006 y reúne a investigadores internacionales, comunidad y socios de la industria que se dedican a reducir la transmisión sexual del VIH mediante el desarrollo y la evaluación de productos de aplicación tópica o administrados por vía oral. Para obtener más información sobre MTN, visite www.mtnstopshiv.org

2.6 MTN-007: Fase I seguridad rectal y estudio de aceptabilidad del gel tenofovir

Principal investigador: Ian McGowan

Institución: Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Años: 2010–2011

MTN-007¹¹ es un estudio de seguridad y aceptabilidad del gel tenofovir aplicado por vía rectal, aleatorio, ciego, placebo controlado Fase I. Los participantes serán asignados al azar para recibir una dosis única

del gel tenofovir, un gel placebo o el gel Nonoxinol-9 (N-9) utilizado como control positivo. Una semana más tarde se les dará un suministro de siete días del gel de estudio. Aproximadamente 63 hombres y mujeres en los EE.UU. participarán en el ensayo, programado para iniciarse a finales del 2010.

2.7 Investigación biomédica, social y conductual financiada por amfAR

En reconocimiento a la importante relación entre el todavía poco estudiado sexo anal y la propagación del VIH, amfAR financió varios proyectos de investigación orientados a aumentar nuestra comprensión de los aspectos biomédicos y de comportamiento social de la transmisión del VIH por vía rectal y su prevención.



“No hay mucha información sobre el riesgo que implica el sexo anal y los mensajes de prevención simplemente ignoran esto. Esto significa que hablar de acceso universal es hablar al vacío ya que no abarcamos todos los aspectos que afectan las respuestas al VIH”.

Martha Tholanah
Activista
Harare, Zimbawe

En un informe publicado a inicios del 2009, amfAR proporcionó una revisión de sus resultados y discutió sus implicaciones, identificó las deficiencias subsistentes en el conocimiento y sugirió estrategias para promover este campo de investigación. Para obtener más información sobre estos proyectos, que fueron financiados en el periodo 2007–2010, por favor consulte *Advancing New Ideas for AIDS Research*¹². Los proyectos relacionados con la investigación y el desarrollo de MR incluyen:

- *Desarrollo de un dispositivo portador del microbicida estándar*, Alex Carballo-Diéguez, Fundación de Investigación para la Higiene Mental, Inc. (EE.UU.)
- *Exploración de lesiones epiteliales en las regiones del recto y el colon más susceptibles a la infección por VIH tras la relación sexual*, Craig Hendrix, Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins (EE.UU.)
- *Transmisión Rectal del VIH-1 en ratones genéticamente modificados con un sistema inmunológico que imita al de los humanos*, Roberto Speck, del Hospital Universitario de Zurich (Suiza)
- *Respuestas colorrectales al VIH-1 y modulación de los microbicidas*, Carolina Herrera y Robin Shattock, Universidad de St. Georges de Londres (Reino Unido)
- *Entendiendo cómo el VIH y las células del recto interactúan en el punto de infección*, Dra. Charlene Dezzutti, Instituto de Investigación de la Mujer Magee de la Universidad de Pittsburg, (EE.UU.)
- *Modelando el impacto de un microbicida rectal*, Anna Foss, Escuela de Higiene y Medicina Tropical (Reino Unido)

Los investigadores financiados por amfAR (y el presidente de IRMA, Jim Pickett) se reunieron en marzo del 2009 en un comité de expertos para compartir sus progresos y discutir estrategias de vanguardia para la comprensión y prevención de la transmisión del VIH por vía rectal. Para leer un resumen, ver un vídeo de esta reunión y aprender más acerca del apoyo de amfAR a la investigación de MR, visita www.amfar.org/lab/article.aspx?id=7442

2.7.1 Modelando el potencial impacto de un microbicida rectal utilizado por hombres gays y otros hombres que tienen sexo con hombres en Bangalore (India) y Lima (Perú)

Antes de este estudio, no había estimaciones del impacto en salud pública de un probable MR en ningún país de bajos o medianos ingresos. IRMA está especialmente orgulloso de haber sido fundamental en la determinación de una de las comunidades utilizadas en este estudio de modelaje, hablamos de Lima, gracias a la existencia de IRMA-ALC (ver la Sección 4.3.4 para una descripción).

La Dra. Anna Foss y sus colegas de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres utilizaron datos epidemiológicos y de comportamiento detallados de Bangalore y de Lima—dos lugares en los que la epidemia del VIH sigue concentrada en grupos de alto riesgo, incluyendo hombres gays y otros HSH—para caracterizar y ajustar un modelo epidemiológico conductual. La dinámica de transmisión conjunta de VIH, sífilis y herpes genital se simuló entre tres subgrupos conductuales de hombres gays y otros HSH, definidos por su función típica en sexo anal, ya sea insertivos, receptivos o ambos. La potencial evolución de la epidemia de VIH se investigó con y sin una intervención MR de cinco años. Se exploraron diversos escenarios de disponibilidad de MR, consistencia de uso y eficacia contra el VIH en el acto sexual.

A pesar de las grandes diferencias entre las localidades, si se mantiene el uso del condón después de la introducción del MR, el modelo proyecta que el porcentaje de infecciones evitadas sería similar en ambos contextos.

Por ejemplo, el modelo preliminar predice que alrededor del 12% de las infecciones por VIH podrían evitarse entre los hombres gays y otros HSH en los dos ámbitos en más de cinco años (2010–2015), en un escenario en el que:

- 30% de los hombres gays y otros HSH pueden acceder a un MR;
- es 60% eficaz contra el VIH;
- se utiliza en más de la mitad de los actos sexuales no protegidos con condón; y
- el uso del preservativo se mantiene en niveles pre-MR

Sin embargo, si menos del 20% de los actos sexuales son protegidos con condón después de la introducción del MR (y otros factores permanecen igual al escenario descrito arriba), entonces disminuye el impacto y se predice que las infecciones de VIH aumenten entre los hombres gays y otros HSH en Lima (en alrededor del 10%). El posible impacto indirecto del uso de MR entre estos hombres, en términos de reducir su prevalencia de VIH/ITS para reducir la transmisión a sus esposas/parejas femeninas, por lo general sólo les ofrece a ellas beneficios marginales.

El beneficio para la salud pública de un MR eficaz podría ser considerable si se usa regularmente, pero el uso del condón debe mantenerse para evitar un potencial aumento del riesgo de VIH/ITS. Los resultados destacan la importancia de proseguir la investigación y la inversión para el desarrollo de los MR. Los microbicidas vaginales que podrían ser utilizados por las parejas femeninas probablemente también sean un avance importante, ya que se reporta que el uso del condón es bajo entre estas parejas, pero el riesgo subyacente es alto.

Futuros detalles^{13, 14} se presentarán en la conferencia Microbicidas 2010 en mayo del 2010.

2.8 Programa de desarrollo de un microbicida aptámero

Principal investigador: Ian McGowan

Institución: Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Años: 2005–2011

El objetivo de este proyecto es el desarrollo de aptámeros como microbicidas candidatos novedosos para la prevención del VIH-1, el virus del herpes simple 2 (HSV-2) y la transmisión del el virus del papiloma humano (VPH). Los aptámeros son moléculas de ARN que se han generado a través de un proceso que identifica y enriquece moléculas que muestran una afinidad por la unión a los compo-

mentos de virus como el VIH. Hasta la fecha este proyecto se centró en la evaluación preclínica de los aptámeros de ARN gp120 del VIH en las líneas celulares y el modelo de explante colorrectal. En comparación con drogas como el tenofovir, los aptámeros VIH parecen tener una actividad modesta en el sistema del explante. Una posible explicación es que las enzimas bacterianas asociadas presentes en el compartimiento del recto en realidad rompen los aptámeros y les impiden trabajar como microbicidas.

2.9 Evaluación de la seguridad rectal y eficacia de los microbicidas en macacos

Principal investigador: Dorothy Patton

Institución: Universidad de Washington (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Años: 2008–2009



"Sólo puedo imaginar el hermoso mundo que un producto complementario como un microbicida rectal crearía para la prevención del VIH en mujeres".

Morenike Ukpong

Activista
Ibadan, Nigeria

Este estudio¹⁵ desarrolló un protocolo estandarizado para la seguridad rectal preclínica y para evaluar la eficacia de microbicidas candidatos tópicos y de clamidia en un modelo de primate no humano. Se evaluó un total de 12 compuestos de prueba para la seguridad rectal y un compuesto para la eficacia, contra la infección por clamidia por vía rectal.

El modelo distinguió productos con efectos perjudiciales para el ambiente rectal e incluyó los criterios específicos utilizados para recomendar el desplazamiento de productos hacia los ensayos preclínicos de eficacia rectal o para recomendar la reformulación de los productos. El estudio observó efectos adversos significativos en dos productos. El único producto que se sometió a evaluación de eficacia no mostró tener un efecto protector contra la infección de clamidia por vía rectal.

2.10 Evaluación de las preferencias del usuario para las formulaciones de los microbicidas rectales: gel versus supositorio

Principal investigador: Alex Carballo-Diéguéz

Institución: Universidad Columbia (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Años: 2005–2007

Este estudio¹⁶ evaluó si los hombres gays y otros HSH prefieren un gel o un supositorio como un vehículo portador del MR. Los participantes del estudio incluyeron a 77 hombres gays VIH-negativos y otros HSH con una historia reciente de uso inconsistente de condón durante sexo anal receptivo, quienes reconocieron estar en riesgo de contraer el VIH. En este ensayo aleatorio de aceptabilidad, los participantes compararon 35 ml de gel placebo con 8g de supositorio rectal placebo usados hasta para tres actos de sexo anal receptivo en cada ocasión.

Los participantes prefirieron el gel sobre el supositorio (75% versus 25%, $p = 0,001$) al igual que sus parejas (71% versus 29%, $p = 0,001$). El gel recibió calificaciones generales más favorables y en atributos tales como color, olor, consistencia y sensación en el recto inmediatamente después de la inserción y/o 30 minutos después de la inserción, así como durante el proceso de aplicación. Los participantes informaron favorablemente sobre el gel y no reportaron casos significativos de filtración, suciedad, distensión abdominal, flatulencia, cólicos abdominales, necesidad de tener una evacuación intestinal, diarrea, dolor o trauma. Los participantes también prefirieron el gel en términos de sensación durante el sexo anal, la satisfacción sexual, la satisfacción de la pareja sexual y el gusto del producto cuando usaban condones y cuando no los utilizaban.

El estudio concluyó que el gel tenía mayor aceptación que un supositorio como potencial portador del microbicida en esta muestra reclutada en una de las poblaciones con más probabilidades de beneficiarse de la disponibilidad de MR.

2.11 Evaluación de la seguridad rectal de lubricantes sexuales

Principal investigador: Charlene Dezzutti

Institución: Universidad de Pittsburgh (EE.UU.)

Financista: Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Año: 2009

Debido a que los lubricantes pueden disminuir el trauma en el tejido mucoso durante el sexo, se cree que podría ayudar a reducir el riesgo de contraer VIH. Sin embargo, la seguridad y la actividad anti-VIH son actualmente desconocidas para los geles lubricantes de venta libre (OTC). Basándose en los resultados de la encuesta mundial de IRMA sobre el uso de lubricantes para el sexo anal, se probaron seis geles lubricantes OTC: cinco a base de agua (Astroglide, Elbow Grease, ID Glide, KY Jelly y PRÉ) y uno compatible con los condones a base de silicona (Wet Platinum).

El estudio mostró que el PRÉ tenía un pH 7, iso-osmolar, con moderada viscosidad. Elbow Grease, ID Glide y KY Jelly tuvieron un pH de 4 a 5 y de 9 a 13 veces por encima de los iso-osmolares, con diferentes grados de viscosidad. Astroglide tuvo un pH de 4 a 21 veces por encima de los iso-osmolares, con baja viscosidad. KY Jelly hizo imposible que el *Lactobacillus* sobreviviera, pero se consideró que los otros lubricantes permitían niveles aceptables de sobrevivencia al *Lactobacillus*. PRÉ no era tóxico hasta 1:10 de dilución. Elbow Grease, ID Glide y KY Jelly no eran tóxicos hasta 1:100 y 1:200 diluciones. Astroglide no era tóxico hasta 1:1500 diluciones. Wet Platinum no tuvo ninguna toxicidad. PRÉ no tuvo ningún impacto en las células epiteliales mientras que los otros lubricantes a base de agua interrumpieron las células epiteliales. Todos los lubricantes expuestos a explantes colorrectales y ectocervicales permitieron la sobrevivencia de esos explantes en su presencia. La histología mostró intacto el epitelio PRÉ y Wet Platinum, mientras que un desprendimiento epitelial se observó con Astroglide, Elbow Grease, ID Glide y KY Jelly. Los lubricantes no tuvieron actividad anti-VIH medible.

Estos datos sugieren que el PRÉ y Wet Platinum fueron los más seguros. La naturaleza hiper-osmolar de los otros geles lubricantes se asoció con toxicidad celular y podrían conducir a un mayor riesgo de infección por VIH.

¿Qué sabemos acerca de la seguridad rectal de lubricantes sexuales?

Además del reciente estudio descrito anteriormente, algunos otros han evaluado la relativa seguridad de los lubricantes sexuales, aunque no siempre tomando en consideración específicamente la seguridad del recto. Estos estudios vieron:

- El uso de ensayos *in vitro* y en ratones para determinar la toxicidad celular incrementó el riesgo de infección HSV-2 y de descamación epitelial causado por lubricantes¹⁷.
- Pruebas de la osmolaridad de los lubricantes¹⁸.
- El uso de ensayos de irritación de mucosa babosa para evaluar la irritación de la mucosa causada por lubricantes^{19, 20}.

La pregunta que permanece es: ¿qué nos dicen todos estos estudios? No estamos seguros. Todavía no sabemos qué pruebas se deben utilizar para determinar la seguridad rectal de los lubricantes. Además, incluso cuando los estudios encuentren una amplia gama de valores

para sus marcadores de seguridad, todavía no sabemos en qué medida—si hay alguna—algunos de estos marcadores podrían indicar un mayor riesgo de transmisión del VIH.

Los niveles relativamente altos de toxicidad celular, irritación de la mucosa, daño celular causado por productos hiper-osmolares o hipo-osmolares, inflamación o descamación epitelial podría, teóricamente, aumentar el riesgo de infección por el VIH. Sin embargo, esto está por demostrarse.

Es importante tener en cuenta que:

- Un cierto nivel de inflamación e irritación se produce naturalmente en la mucosa rectal, incluso entre individuos sanos.
- El coito anal por sí mismo, así como los enemas y las duchas rectales, causa algunos daños transitorios.
- El epitelio rectal se regenera rápidamente después de un daño menor o descamación.

Debemos ser capaces de comparar los niveles normales de inflamación, irritación, daño celular y descamación epitelial que se producen entre individuos sanos y aquellos que son resultado del sexo anal. La pregunta entonces es: ¿el sexo anal con lubricantes causa un aumento de niveles, niveles similares o niveles más bajos de estos marcadores comparándolos con el sexo anal sin lubricantes? Incluso si se llegara a comprobar que algunos lubricantes causan mayores niveles de trastorno, aún habría que investigar si esto se traduce en un mayor riesgo de transmisión del VIH.

Estas preguntas permanecen sin ser respondidas, y todavía nos quedamos con pocos datos que se puedan traducir en información útil que el público pueda utilizar para tomar decisiones sobre los lubricantes. Algo para tener en cuenta: si los lubricantes aumentan el uso de preservativos, ese es probablemente un factor más importante para prevenir la transmisión del VIH que cualquier riesgo potencial de los lubricantes. Por el momento, el uso de lubricantes compatibles con preservativos sigue siendo considerado como una importante herramienta de reducción de riesgo en la transmisión del VIH por vía rectal y es probable que siga siéndolo. Un día podremos tener información valiosa sobre la seguridad relativa de diferentes lubricantes, permitiendo a los usuarios tomar mejores e informadas decisiones acerca de qué productos deben usar.

Ver la Sección 4.4 para una discusión sobre la promoción de IRMA sobre la seguridad de lubricantes para uso rectal.

Glosario

IRMA agradece a la Campaña Mundial por los Microbicidas por mucho de este glosario. Muchos de los siguientes términos pueden encontrarse en su "Curso de Microbicidas Esenciales", disponible en www.hivpreventionresearch.org

Aceptabilidad: Cómo un producto o servicio encaja en las necesidades psicológicas, sociales y culturales de un usuario o una comunidad. Productos y servicios que no cumplan con estas necesidades, probablemente no se utilizarán ampliamente, sin importar qué tan bien funcionen.

Adherencia: Usar un medicamento o producto correctamente; seguir instrucciones apropiadamente. En ensayos clínicos el término adherencia usualmente se refiere a qué tan bien el participante del ensayo se adhiere al diseño del ensayo, es decir, si realmente usó el producto de la prueba como se le indicó.

Aleatorios, ensayos controlados (AEC): Un ensayo clínico en el que los participantes son asignados al azar ya sea para ser parte del grupo de intervención (usando el producto que se está probando) o del grupo control (usando un agente placebo). Asignar a los participantes al azar reduce el sesgo y hace que los grupos de intervención y de control sean "estadísticamente equivalentes"—en otras palabras, cualquier diferencia entre los grupos se debe exclusivamente a la prevención o el método de tratamiento que se está probando.

Análisis: Una prueba para encontrar y medir la cantidad de algo, como la cantidad de VIH en la sangre de una persona.

Anoscopia: Un examen en el que se emplea un pequeño tubo que se inserta en el ano y el recto. Iluminado el interior del tubo, el médico tiene una visión clara del revestimiento de la parte inferior del recto y el ano.

Biomarcadores: Una sustancia que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos, y que es un signo de salud o enfermedad. Los biomarcadores se utilizan frecuentemente para medir qué tan enferma está una persona, o para determinar qué tan bien está respondiendo una persona al tratamiento. La cantidad de VIH en la sangre de una persona infectada, por ejemplo, puede ser utilizada como un marcador de progreso de la enfermedad y también como una medida de respuesta al tratamiento ARV.

Ciego/doble ciego: Se refiere a los estudios clínicos en los que ni los participantes ni los investigadores saben qué participantes están recibiendo un compuesto activo y cuáles están recibiendo un placebo. Este tipo de diseño de estudio se utiliza para evitar sesgos. Los datos recogidos son "revelados" sólo al final del estudio, cuando el análisis final de los datos se lleva a cabo.

Ciego/doble ciego: Se refiere a los estudios clínicos en los que ni los participantes ni los investigadores saben qué participantes están

recibiendo un compuesto activo y cuáles están recibiendo un placebo. Este tipo de diseño de estudio se utiliza para evitar sesgos. Los datos recogidos son "revelados" sólo al final del estudio, cuando el análisis final de los datos se lleva a cabo.

Control positivo: Un procedimiento que es muy similar a la prueba experimental real, pero que se conoce de experiencias anteriores para dar un resultado que es hipotetizado a fin de que se produzca en el grupo de tratamiento (en otras palabras, un resultado que es positivo).

Drogas antirretrovirales (ARV): Las drogas usadas para el tratamiento de personas que viven con VIH/SIDA. Los ARV trabajan bloqueando los pasos claves del ciclo de vida del VIH, usualmente al interferir con una de las proteínas que utiliza el virus ya sea para entrar o para reproducirse dentro de una célula objetivo.

Eficacia: La capacidad de un producto en particular o una intervención (por ejemplo, cirugía o medicación) para producir el efecto beneficioso deseado.

Enzimas: Las trabajadoras de construcción de la célula. Casi todos los procesos en una célula viva son llevados a cabo por las enzimas.

Epitelio: El tejido que recubre las cavidades, tanto fuera como dentro del cuerpo humano. El epitelio en el exterior del cuerpo se llama piel. El epitelio en el interior del cuerpo se llama mucosa o membrana mucosa. Este tejido está compuesto de una capa o capas de células especializadas y sirve para encerrar y proteger partes del cuerpo, para producir secreciones y excreciones y en la función para absorber nutrientes.

Estudios Farmacocinéticos (EF): Estudios que miden cómo un compuesto se absorbe, se distribuye, se metaboliza y se excreta por el cuerpo.

Ex vivo: Una frase en latín que significa "fuera de los vivos" y se refiere a la experimentación sobre el tejido en un medio artificial fuera de un organismo vivo con una alteración mínima de las condiciones naturales. Esto podría incluir pruebas realizadas en un laboratorio en un tejido explante, por ejemplo.

Experimento desafío: una prueba donde los primates son expuestos al SIV (el equivalente simio del VIH) en un laboratorio. Por lo general, a algunos de los animales se les da un producto de prueba de antemano, mientras que a otros no. Las diferencias en las tasas de infección entre los dos grupos pueden atribuirse al producto de prueba. Pruebas similares se realizan a veces con explantes y VIH.

Explante: Tejido tomado del cuerpo, generalmente a través de una biopsia (la extracción de un pedazo de tejido para su examen) y cultivado en el laboratorio (ver líneas celulares/cultivo).

Fase I del ensayo (también conocida como ensayo de seguridad): Este es un estudio pequeño, que enrola a aproximadamente de 25 a 40

voluntarios. Pone a prueba la seguridad, los efectos secundarios y la dosis adecuada. A menudo, una serie de estudios de Fase I se llevará a cabo con grupos de personas cada vez más diversos para dar a los investigadores una mejor información sobre la posibilidad de avanzar a la Fase II.

Fase II del ensayo (también conocida como ensayo de seguridad ampliado): Este es un estudio más amplio, que enrola a aproximadamente de 200 a 400 voluntarios y ve temas de seguridad y efectos secundarios adicionales, así como una sugerencia sobre si el medicamento está cumpliendo la labor para la que fue diseñado. Los estudios de Fase II también ofrecen información sobre la aceptabilidad del producto.

Fase IIb del ensayo: Este es un estudio más grande que un ensayo de Fase II, pero más pequeño que un ensayo de Fase III que puede proporcionar un indicador de eficacia, o comparar diferentes enfoques (por ejemplo, dos niveles diferentes de dosificación de drogas).

Fase III del ensayo (también llamado ensayo de eficacia): Este es un estudio grande que involucra a miles de voluntarios. Esta fase continúa probando la seguridad y determina la eficacia (si el producto funciona de la manera que se pretende).

Formulación: La forma en que se administra una droga o producto. Una sola droga o producto puede estar disponible en múltiples formulaciones, como píldora, gel o crema.

gp120: La proteína en la superficie del VIH que reconoce y se une a los receptores y co-receptores de la superficie de las células objetivo.

Histología: El estudio de la anatomía microscópica de células y tejidos de plantas y animales. Se realiza examinando una delgada lámina (sección) de tejido bajo un microscopio óptico o un microscopio de electrones.

In vitro: Una frase latina que significa "en vidrio", y que se refiere a un ambiente artificial creado en un tubo de ensayo de laboratorio para estudiar diferentes organismos o tejidos.

In vivo: Una frase latina que significa "con los vivos", y que se refiere a hacer experimentos en organismos vivos.

Investigación cualitativa: Tiene por finalidad reunir la comprensión del comportamiento humano y las razones que gobiernan tal comportamiento. Cualitativo significa una recopilación o explicación de datos no numéricos.

Investigación cuantitativa: Tiene por finalidad desarrollar y emplear modelos, teorías y/o hipótesis matemáticas relativas a los fenómenos. El proceso de medición es fundamental para la investigación cuantitativa.

Lactobacillus: Un tipo de bacteria que se encuentra en la vagina y en el tracto gastrointestinal. Un trastorno de estas bacterias puede causar un cambio en el nivel natural de pH de la vagina o del recto.

Líneas celulares/cultivo: Las células y/o tejidos que se cultivan en el laboratorio y se utilizan para la investigación.

Membrana mucosa (mucosa): La capa de tejido que recubre y protege el interior del cuerpo. Las membranas mucosas se encuentran dentro de la nariz, la boca, los pulmones, el tracto genital y muchas otras partes del cuerpo. Estos tejidos se llaman membranas mucosas, porque producen moco, lo cual las mantiene húmedas (ver epitelio).

Modelo de ratón transgénico: Pruebas que se llevan a cabo usando ratones cuyos sistema inmunológico ha sido modificado genéticamente para asemejarlo más al de un humano.

Molécula: La partícula más pequeña de un compuesto que tiene todas las propiedades químicas de este compuesto. Las moléculas varían ampliamente en tamaño y estructura.

pH: Medida de acidez o alcalinidad de una solución. Las soluciones con un pH inferior a 7,0 (el pH del agua) se consideran ácidas. Las soluciones con un pH superior a 7,0 se consideran alcalinas. Por ejemplo, el vinagre tiene un pH de 2,9, mientras que el jabón tiene un pH de 9,0 a 11,0. El pH normal de una vagina saludable generalmente está en un rango de 3,5 a 4,5, mientras que el pH normal del recto está en un rango de 7,2 a 7,8.

Placebo: Una sustancia que se ve y se siente igual que el producto de estudio, pero que no contiene ningún ingrediente activo. En el caso de los microbicidas candidatos, la mayoría de los placebos son geles que se ven y se sienten como los microbicidas de prueba, pero de los que no se espera ninguna actividad anti-VIH. A menudo son llamados geles de comparación.

Placebo-controlados: Estudios clínicos en los cuales los participantes son divididos (al azar) en un grupo de intervención que recibe el compuesto de ensayo, y un grupo control que recibe un placebo.

Preclínicos (pruebas): Pruebas de drogas o compuestos candidatos que se llevan a cabo en el laboratorio o en animales, antes de que las pruebas en humanos se lleven a cabo.

Seguridad: Potenciales efectos a corto y largo plazo, tanto buenos como malos, de drogas o tratamientos.

Soluto: Una sustancia disuelta en otra sustancia. Por ejemplo, la sal en el agua.

Toxicidad: Un efecto producido por una droga que es perjudicial para la salud del paciente.

Viscosidad: Medida en que el líquido es una sustancia, qué tan "diluido" (como el agua) o "espeso" (como la miel) es.