Published in final edited form as:

Hisp Health Care Int. 2009 March ; 7(1): 35–48. doi:10.1891/1540-4153.7.1.35.

Microbicidas Metodo de Prevencion en VIH/SIDA Controlado por Mujeres

Cindy Ruiz, BSN,

Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Enfermería

Viviana Torres, BSN,

Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Enfermería

Rosina Cianelli, PhD, MPH, RN, and

University of Miami School of Nursing and Health Studies

Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Enfermería

Lilian Ferrer, PhD, MS, RN

Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Enfermería

Abstract

HIV/AIDS continues to expand throughout the world, and in recent times has had a severe impact on the number of women living with HIV. Access to methods of prevention for HIV/AIDS around the world is limited and for many women may not be feasible. Examples of such methods are sexual abstinence, which though recognized as an effective method of prevention is difficult for many women to achieve. Mutual fidelity is another option, but many women cannot control the sexual behavior of their partners. Finally, the male condom continues to be an available method of HIV prevention for sexually active people. However, in many places, gender inequality, social norms, and economic disparities severely limit women's capacity to negotiate the use of a condom with their partner. For this reason, an urgent need exists to develop a product for the prevention of HIV/AIDS that can be handled by women. Microbicides, products that can reduce HIV risk when applied intravaginally, hold promise for stopping the advance of HIV/AIDS, especially when considering that women can make their own decisions about whether to use them when other methods of prevention are not available. The objective of the current literature review was to understand the scientific advances related to microbicides in the prevention of HIV/AIDS in women through the analysis of available literature in this area. Interest in this topic emerged from the need to contribute to women's health and HIV/AIDS prevention. To achieve this review's objective, a search was carried out in multiple databases, including OVID, PUBMED, PROQUEST, and CINAHL, as well as published materials from organizations related to this area such as UNAIDS and CONASIDA, and literature available from the Internet. Upon completion of the literature review, it was concluded that microbicides are an effective method for preventing HIV/AIDS for women as well as their partners. Although they have a high level of acceptance among the female population, the majority of microbicides are still in clinical studies, requiring further evaluation for their safe use in humans. There are 3 microbicides in the final phases of

clinical studies that will soon be available on the market. One of these was found to be 60% effective in protecting against the transmission of HIV and was used by women in 50% of their sexual activity, which resulted in avoiding approximately 2.5 million new HIV infections in men, women, and children over a 3-year period.

Abstract

El VIH/SIDA sigue expandiéndose a nivel mundial y en el último tiempo ha tenido un impacto severo en el número de mujeres que viven con VIH. El acceso a métodos de prevención para VIH/SIDA alrededor del mundo son limitados y no factibles de acceder para muchas mujeres. Dentro de estos métodos se encuentran: la abstinencia sexual que es reconocida como un efectivo método de prevención para VIH, pero es considerada por las mujeres como difícil de realizar, en segundo lugar esta la fidelidad mutua en la relación de pareja, donde muchas mujeres no pueden asegurar el comportamiento sexual de sus parejas, y por ultimo el preservativo masculino que continua siendo el método de elección disponible para la prevención de VIH/SIDA en personas sexualmente activas, sin embargo, en muchos lugares, las desigualdades de género, normas sociales y disparidades económicas, limitan severamente la capacidad de las mujeres a negociar el uso del preservativo con sus parejas. Es por esta razón, que existe la urgente necesidad de desarrollar un producto para la prevención de VIH/SIDA que sea manejado por mujeres. Los Microbicidas, productos que pueden reducir el riesgo de VIH, cuando son aplicados en forma intravaginal, representan una promesa para frenar el avance del VIH/SIDA, sobretodo considerando que las mujeres podrán tomar sus propias desiciones para utilizarlos o no cuando todas las otras medidas de prevención no sean posibles de utilizar. Es por este motivo, que la presente revisión bibliográfica tiene como propósito conocer el avance científico sobre el desarrollo de los microbicidas en la prevención de VIH/SIDA en mujeres, a través del análisis de la literatura disponible respecto al tema. El interés en este tema surge a partir de la necesidad de contribuir a la salud de las mujeres y a la prevención del VIH/SIDA. Para responder este propósito se realizó una búsqueda de información a través de distintas bases de datos, entre ellas OVID, PUBMED, PROQUEST y CINAHL, además de material publicado en organizaciones relacionadas con el tema ONUSIDA, CONASIDA y literatura accesible en Internet. Al finalizar esta revisión bibliográfica, se concluye que los microbicidas se presentan como un método efectivo para prevenir el VIH/SIDA, tanto en mujeres como en sus parejas. Presentan una alta aceptabilidad en la población femenina, sin embargo la mayoría de los candidatos a microbicidas aún se encuentran en estudios clínicos, necesitando una mayor evaluación para que su uso en humanos sea seguro. Tres son los microbicidas que están prontamente a finalizar las fases de estudio y estar disponibles en el mercado. Un microbiciida que fuese 60% efectivo para proteger contra el VIH y fuese utilizado por las mujeres en un 50% de su actividad sexual, se evitarían en 3 años 2.5 millones de infecciones por VIH (en mujeres, hombres y niños).

Keywords

microbicides; women; HIV prevention; acceptability

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue descrito por primera vez en los Estados Unidos de América en 1981. Aunque no están claros sus orígenes geográficos ni

biológicos, se sabe que afecta al hombre en cualquier etapa de su vida y se ha presentado tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo.

El número de personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) alcanzó su punto más alto de la historia en la epidemia con 39.4 millones de personas, así también en Latinoamérica se presentan alrededor de 1.7 millones de personas que están infectadas con VIH, reportándose la más alta tasa de muertes a escala continental, según un informe de Naciones Unidas (ONUSIDA, 2005). Chile, no es la excepción a esta tendencia de incremento de la epidemia, a través del sistema de vigilancia epidemiológica pasiva, el 31 de diciembre del año 2003 se notificaron, 6.060 casos de SIDA y 6.514 casos de infección por VIH. La relación entre hombres y mujeres con infección por VIH se ha estrechado en el tiempo, llegando hasta 3 hombres por cada mujer en América Latina y 2 hombres por cada mujer en El Caribe, confirmando que existe una tendencia a la feminización de la epidemia. (CONASIDA, 2004)

Las mujeres han tenido un incremento desproporcionado de la infección, en relación a los hombres, así lo demuestra la organización mundial de la salud (OMS), estimando que la mitad de las 39 millones de personas infectadas con el VIH en la actualidad son mujeres. Además en el año 2005, 17.5 millones de mujeres vivían con VIH, un millón más que en el 2003, siendo transmitido el virus principalmente por el contacto sexual entre hombres y mujeres (ONUSIDA, 2005). A nivel nacional, se ha visto un crecimiento mayor de casos de SIDA en mujeres que en hombres. Durante los últimos 5 años el promedio de incremento anual de la incidencia en mujeres fue 14,3% versus 8,9% en los hombres. (ONUSIDA, 2005). Las mujeres son el grupo más vulnerable al VIH por su susceptibilidad biológica y factores socioculturales. El tracto genital femenino está compuesto por capas epiteliales estratificadas, excepto el cervix considerado como el sitio más susceptible a la infección del VIH, ya que la mucosa del endocervix es un epitelio monoestratificado y posee potenciales células blancas para el VIH, como son los monocitos y macrófagos. Otros factores biológicos predisponentes al VIH/SIDA son la alteración de la mucosa vaginal, adelgazada o desprovista de mecanismos fisiológicos de defensa (púberes, postmenopáusicas); Vaginitis asintomática de transmisión sexual, las que frecuentemente no son diagnosticadas alterando la integridad de la mucosa vaginal. Además de factores socioculturales como: dependencia al hombre económica, social y emocionalmente, lo que le dificulta el rechazo a tipos de relaciones sexuales de alto riesgo. Pautas culturales que alientan la promiscuidad en el varón, lo que aumenta el riesgo de contagio en las monógamas. Falta de fácil acceso a métodos preventivos controlados por la mujer como preservativos femeninos (Valdés, 2002). La desigualdad de género afecta considerablemente la capacidad de las mujeres de negociar e implementar estrategias preventivas contra la infección de VIH (ONUSIDA, 2005).

En la actualidad, existen pocos métodos efectivos de control femenino para prevenir esta enfermedad. Comúnmente las estrategias de prevención incluyen abstinencia, fidelidad mutua, preservativos y tratamiento para las enfermedades de transmisión sexual. De los cuales no todos son factibles para muchas mujeres quienes dependen económicamente de su pareja, pues esta condición impide la adopción de comportamientos sexuales seguros. Además es necesario considerar que el riesgo que presentan estas mujeres de infectarse con

VIH/SIDA deriva principalmente del comportamiento sexual de sus propias parejas (Mantell, Morar, Myer, & Ramjee, 2006).

Todo lo antes expuesto avala la importancia de la educación de la sexualidad humana a todo nivel poblacional, proporcionando la información necesaria y reconociendo el derecho de la mujer a informarse para así lograr que ella tome las medidas apropiadas para protegerse y prevenir la infección por el VIH.

Debido a ello, existe la urgente necesidad por nuevos métodos de control femenino para la prevención de VIH/SIDA. Hace ya 2 décadas, se ha estado desarrollando un método preventivo estratégico e innovador en la reducción de la transmisión de VIH/SIDA que pueden ser manejados por las mujeres y que prontamente se encontraran disponibles en el mercado, conocidos como Microbicidas, sustancias que al ser aplicadas por vía vaginal reducen la transmisión del VIH/SIDA, siendo su principal ventaja no requerir el consentimiento de la pareja para su administración (Madan, Keller, & Herold, 2006).

La pregunta a responder en este estudio bibliográfico es

¿Cuál ha sido el avance científico en el desarrollo de Microbicidas en la prevención de VIH/SIDA en mujeres, durante los últimos 7 años a nivel mundial?

El propósito de este estudio bibliográfico es

Conocer la evidencia científica que existe en la actualidad sobre los microbicidas a través del análisis de la literatura accesible en el tema.

Esto facilitará por parte de enfermería el desarrollo de estrategias futuras de prevención del VIH/SIDA en mujeres, incorporando los microbicida como una nueva opción que permitirá abrir una nueva área para la investigación sobre el tema.

Los objetivos específicos de esta revisión son :

- Presentar la relevancia del tema
- Explicitar que son los microbicidas
- Distinguir los componentes de un microbicida y su mecanismo de acción.
- Nombrar los requisitos para que un microbicida sea seguro en humanos.
- Presentar la aceptabilidad de las mujeres en cuanto al uso de los microbicidas.
- Establecer el nivel de avance científico en el tema de los microbicidas

Para el cumplimiento de los objetivos, se organiza la presente revisión de la siguiente manera: Introducción, marco teórico, revisión de la literatura que se subdivide en relevancia del tema, microbicidas, mecanismos de acción, requisitos de los microbicidas, aceptabilidad

en mujeres, luego conclusiones, limitaciones, implicancias en Enfermería para finalizar con la Bibliografía.

Marco Teórico

Un primer paso para el entendimiento del presente estudio bibliográfico, enfocada en el desarrollo de los microbicidas tópicos, es identificar y comprender el mecanismo de acción de las infecciones de transmisión sexual, específicamente del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), entendiendo además como puede este virus ser bloqueado.

Esta sección se centrará en las fundamentos básicos que existen detrás del objetivo de los Microbicidas que actúan contra el VIH, como también mecanismos de acción que pueden ser efectivos contra otros patógenos transmitidos sexualmente.

Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus de la familia retrovirus, del cual se han identificado dos tipos: VIH-1, el más frecuente, que conduce al síndrome de inmunodeficiencia adquirida y a la muerte; VIH-2, principalmente en habitantes o visitantes del África Occidental, transmitido con menor eficacia, más indolente, pero que también termina en SIDA y muerte. Ambos tipos son de estructura viral y genómica muy similar. El virión de VIH consta de cuatro capas básicas (Valdés, 2002):

Un núcleo cilíndrico con dos bandas idénticas de RNA unidas por la proteína p9, copias de la enzima transcriptasa reversa y proteínas nucleares.

Capa de proteínas de la cápside constituido por el antígeno p24.

Capa de la matriz compuesta por el antígeno p17, que sirve como revestimiento interno de la envoltura viral externa.

Doble capa de lípidos de la envoltura, derivada de la membrana plasmática de la célula huésped. Embebida en ella se encuentra la proteína transmembrana gp41, donde se ancla la glicoproteína de superficie Gp120, que sirve como sitio de inserción primaria de las partículas de VIH a las moléculas de superficie en las células huéspedes.

Ciclo de Vida Retroviral

El genoma de VIH-1 es relativamente pequeño, constituido por genes que codifican proteínas estructurales, reguladoras y accesorias. La partícula viral se une a las células huésped susceptible, que incluyen linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas foliculares y células de microglía. Se produce un enlace de alta afinidad entre la gp 120 de la superficie viral y la molécula receptora CD4 de la célula huésped. Las membranas celulares se fusionan y el virus se introduce, quedando al descubierto su RNA. Se postula que después de la infección ocurre una regulación descendente de la expresión de CD4 de la superficie de la célula infectada, lo que impide una superinfección, permite una replicación eficaz del virus y aminora las posibilidades de muerte celular temprana o apoptosis. En una etapa temprana, se activa la transcriptasa reversa viral y otros factores, formándose copias

completas de DNA de doble hebra a partir del RNA viral. Esta copia de DNA se transporta al núcleo celular y se une al DNA de la célula huésped mediante la integrasa viral conformando el llamado *provirus*. Este puede permanecer latente durante un período, no conociéndose bien los factores del huésped que determinan el período de latencia. En células activadas, la transcripción proviral genera RNA genómico para su incorporación a nuevos viriones y RNA mensajero cuya traducción genera proteínas estructurales y varias proteínas reguladoras y accesorias que facilitan la replicación, ensamblaje y liberación viral (Valdés, 2002).

En la gran mayoría de las personas infectadas, la invasión por VIH trastorna las reacciones inmunitarias normales e induce una disfunción crónica, progresiva, multifacética, que en un momento dado, las hace vulnerables a infecciones oportunistas, cánceres, afecciones neurológicas y muerte prematura. Típicamente aparecen anticuerpos IgM uno o dos meses después de la exposición a VIH, seguido por la aparición de anticuerpos IgG (específicamente anti-gp 120/41) y el desarrollo de una respuesta anti-p24 que desaparece en etapas más avanzadas de la infección. Poco después aparecen anticuerpos anti-gp120 y gp41 que persisten durante toda la vida. Conforme aumentan las titulaciones de anticuerpos contra VIH, la carga viral circulante desciende y las personas infectadas entran a un período asintomático que a menudo dura de 3 a 11 años. Durante este período asintomático hay una replicación viral extremadamente intensa, así como destrucción y reposición de CD4+. Casi tan rápido como mueren las células infectadas, son reemplazadas, hasta que sobreviene una disfunción inmunitaria suficiente para hacer ineficaz el control inmunitario del virus, llegándose progresivamente a las condiciones clínicas que definen el SIDA. (Valdés, 2002):

En resumen los pasos claves en el ciclo de vida de un retrovirus son:

1. Unión del virus a la superficie de la célula, por receptores específicos e inespecíficos.
2. Penetración del virus dentro de la célula huésped
3. Ruptura de la envoltura viral.
4. Copia del virus RNA dentro del DNA por la enzima transcriptasa reversa viral.
5. Incorporación del DNA viral y algunas proteínas virales dentro del núcleo de la célula huésped.
6. Integración del virus DNA dentro del DNA de la célula huésped
7. Síntesis del virus RNA
8. Síntesis de proteínas virales, incluyendo elementos estructurales tal como envoltura y elementos principales, además de enzimas como transcriptasa reversa, integrasa y proteasa
9. Unión y liberación de partículas virales

10.**Maduración de proteínas principales**

Muchos de estos pasos representan atractivos blancos potenciales para drogas contra este tipo de virus. Sin embargo, la meta de un microbicida tópico es prevenir la infección viral tan temprano como sea posible, esta descripción se centra en los potenciales blancos que surgen durante los primeros pasos del ciclo de vida retro viral.

Dado que la transmisión del VIH puede producirse a través de diversos mecanismos, es importante desarrollar agentes microbicidas que no sólo inhiban la absorción del virus por las células diana sino que proporcionen una “segunda línea” de defensa que prevenga la replicación y la propagación a los nódulos linfáticos.

Factores Fisiológicos en la Transmisión del VIH

Entorno Vaginal—El pH normalmente ácido de la vagina la protege contra los patógenos que provocan ITS, incluidos *Haemophilus ducreyi* (chancro), virus del herpes simple-2 (VHS-2) y *Clamidia trachomatis*. La vaginosis bacteriana, la causa más frecuente de flujo vaginal anómalo, está relacionada con niveles reducidos de lactobacilos productores de H₂O₂ (peróxido de hidrógeno o agua oxigenada). El consiguiente aumento del pH vaginal facilita el crecimiento de bacilos de varas anaeróbicos gram-negativos, *Gardnerella vaginalis* y micoplasmas genitales. La presencia de lactobacilos y un ambiente vaginal ácido están correlacionados con la menor proliferación del VIH. Estos descubrimientos han llevado al desarrollo de compuestos microbicidas que mantienen un pH vaginal ácido al facilitar la persistencia de lactobacilos productores de H₂O₂ o al regular las propiedades alcalinas del semen. (Dhawan & Mayer, 2006).

Infecciones Genitales Concomitantes—La presencia de lesiones genitales aumenta la susceptibilidad de las mujeres frente al VIH al alterar la continuidad de la barrera epitelial. Las infecciones ulcerosas (por ejemplo, las debidas al VHS-2, ducreyi o Treponema pallidum [sífilis]) han sido relacionadas con un mayor riesgo de infección por VIH que el que tienen las infecciones inflamatorias (como por ejemplo, gonorrea, clamidia y tricomoniasis). Sin embargo, las citoquinas proinflamatorias relacionadas con inflamación genital crónica pueden alterar los mecanismos inmunológicos que habitualmente limitan la replicación del VIH (Dhawan & Mayer, 2006).

Sida

Los virus invaden y destruyen linfocitos en forma diaria. Esta pérdida progresiva en cantidad y calidad de nuestras defensas lleva a un agotamiento progresivo del mismo, y que sin tratamiento, llevará casi inexorablemente a la aparición del SIDA, que tiene un pronóstico de vida muy grave.

Aproximadamente el 80% de las personas infectadas por el VIH evolucionarán a SIDA en un plazo de 8–10 años, siempre y cuando no reciban tratamiento. Esta etapa, puede comenzar con un Síndrome denominado “Complejo relacionado al SIDA” donde aparecen diarreas abundantes, pérdida de peso, fiebre inexplicable y/o aparición de ganglios palpables en diferentes partes del cuerpo. Luego de este período, si no hubiera tratamiento, aparecerán

las enfermedades marcadoras del SIDA, que tienen una elevada mortalidad asociada. El 20% restante de los pacientes son los denominados “progresores lentos”: son pacientes que por diversos motivos no progresan a SIDA, sin embargo existe consenso científico para beneficiarlos con el tratamiento y evitar el deterioro inmunológico. (Leguizamón, 2006)

Blancos Para Interrumpir la Infección

Considerando lo anteriormente expuesto, existen numerosos puntos en los cuales un microbicida podría efectivamente y específicamente interrumpir la transmisión de VIH o su replicación, como por ejemplo interrumpir la transmisión, mediante métodos de barrera física o físico químico, manteniendo las defensas normales del ambiente vaginal, disrupción de partículas virales, inhibición de la unión viral o fusión e inhibición de la replicación del VIH y diseminación activa por células antígeno- proceso. Adicionalmente la prevención de otras infecciones de transmisión sexual, las cuales se presentan como cofactor para la transmisión sexual del VIH, también reducen el riesgo de la transmisión por este virus, disminuyendo la inflamación asociada o ulceración de la membrana de la mucosa vaginal.

Fase de Investigación en el Desarrollo de un Microbicida

Las investigaciones sobre el desarrollo de los microbicidas se clasifican en fases de ensayos preclínicos y clínicos. Con el fin de aclarar estos conceptos se detallan a continuación sus objetivos (ONUSIDA, 1998).

Los **estudios preclínico** o experimentación básica, comprenden los estudios de laboratorio y los ensayos en animales para predecir el efecto de un medicamento en humanos. Los resultados forman parte de la decisión de si se sigue o no adelante con el proyecto. Son indispensables para determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos en el hombre.

Luego vienen los **estudios clínicos** que se subclasifican en (ONUSIDA, 1998):

Fase 0—Comprende los estudios necesarios para proceder a realizar los primeros estudios en humanos. Son estudios planificados que evalúan la eficacia y seguridad de un medicamento frente a otro.

Fase I—Persiguen la determinación preliminar de la seguridad del medicamento y obtener los primeros datos sobre la farmacocinética y farmacodinamia. Suelen participar un número pequeño de personas voluntarias sanas.

Fase II—Se evalúa la eficacia del medicamento para una indicación concreta. Intervienen en ella un número reducido de pacientes. En una etapa avanzada de esta fase se suelen iniciar los estudios controlados. El objetivo de esta fase es determinar la dosis y posología adecuada y aclarar en lo posible la relación dosis respuesta que fundamente la realización de estudios más amplios.

Fase III—Es la última antes de la comercialización del medicamento. En ella se amplían los estudios a un número elevado de pacientes (entre 1000 y 3000) para obtener datos complementarios sobre inocuidad y eficacia. Se deberán establecer también el perfil de los efectos indeseables y las peculiares características del medicamento.

Fase IV—Estudios que se realizan después de comercializado el medicamento.

Revisión de la Literatura

Relevancia del Tema

La epidemia del SIDA continúa expandiéndose alrededor del mundo, ya son más de 42 millones de personas infectadas con el VIH, siendo las mujeres las que han tenido un crecimiento desproporcionado de la enfermedad a nivel mundial (Madan et al., 2006).

En el año 2002, se estimó que 2 millones de mujeres estaban infectadas con el VIH, cifra que corresponde al 48% del total de las nuevas infecciones, representando en el año 2004, el 50% del total de los 38.6 millones de adultos viviendo con VIH/SIDA (Weeks et al., 2004). Actualmente, 7000 mujeres son infectadas diariamente alrededor del mundo, ocurriendo la mayoría de estas infecciones en países desarrollados (Cohen, Steele, Cáceres, & Beksinska, 2007).

En esta tercera década del VIH/SIDA, los preservativos de hombres y mujeres son todavía los únicos métodos de barrera disponibles para la prevención de VIH entre personas sexualmente activas (Cohen et al., 2007). Aunque estos métodos, pueden bloquear la transmisión de VIH cuando son usados correctamente, existe una necesidad por el desarrollo de métodos de control femenino para prevenir la infección (Lard-Whiteford et al., 2004). En cierto modo esta necesidad surge, ya que para algunas mujeres, es difícil negociar el uso del preservativo con sus parejas (Madan et al., 2006). Además, la mayoría de las mujeres en riesgo o que viven con el VIH se encuentran en etapa reproductiva y desean tener hijos, con lo cual reducen su capacidad para tomar medidas preventivas e incrementan el riesgo de una posible transmisión vertical (Weeks et al., 2004).

No obstante, la transmisión heterosexual permanece como la primera ruta de infección a nivel mundial. Modelos matemáticos, predicen que los hombres que viven con el VIH y que están en la fase de infección aguda pueden infectar entre 7–24% a sus parejas femeninas durante los primeros dos meses de la infección, presentando un mayor riesgo de transmisión si su pareja tuvo o tiene una infección de transmisión sexual (ITS). Por lo que este periodo de hiperinfectividad sugiere que la prevención en transmisión heterosexual es crucial para detener la pandemia del VIH e ilustra la urgente necesidad para el desarrollo de estrategias preventivas (Madan et al., 2006).

Los microbicidas tópicos pueden ser un medio por el cual las mujeres pueden protegerse a sí mismas. El desarrollo de estos microbicidas constituye una de las piedras angulares de la agenda científica para la prevención de la infección de VIH (Lard-Whiteford et al., 2004).

Microbicidas

Un microbicida es un producto que al ser aplicado vaginalmente, puede destruir o prevenir la infección proveniente de uno o más microorganismos que pueden ser transmitidos durante la relación sexual. Los microbicidas para la prevención de VIH/SIDA han estado en desarrollo desde hace cerca de 2 décadas, actualmente numerosas presentaciones han estado desarrollándose, como gel, cremas, espumas o supositorios que pueden ser aplicados

intravaginalmente antes de la relación sexual, para proveer de una cubierta de protección contra el agente infeccioso (Weeks et al., 2004).

Un punto importante que se relaciona con el desarrollo de microbicidas, que se debe considerar, es que las infecciones de transmisión sexual (ITS) incrementan el riesgo de la transmisión de VIH, ya que estas debilitan la barrera de mucosa vaginal por estimulación de la respuesta inflamatoria que puede activar o reclutar el VIH en las células blanco. Siendo la principal ITS el *Herpes Simplex Virus* (HVS), el cual mantiene una relación sinérgica con el VIH, ya que este virus es el principal causante de úlceras genitales asintomáticas, facilitando de este modo la transmisión del VIH. Los microbicidas vaginales, aplicados como cremas, espuma o gel, pueden proveer un efectivo método femenino para reducir la adquisición de ITS (Madan et al., 2006). Algunas de estas ITS que pueden ser prevenidas con el uso de microbicidas, por medio de una acción indirecta sobre ellas, incluye, *chlamydia trachomatis*, herpes simples II, *neisseria gonorrhoeae* y *syphilis* (Vickerman et al., 2006).

Además, modelos matemáticos predicen que en 3 años, 2.5 millones de casos de infección por VIH podrían ser evitados si un microbicida, que fuese 60% efectivo contra el VIH, es usado por el 20% de las mujeres en la mitad de sus relaciones sexuales, no usando el preservativo (Madan et al., 2006). Así también Vickerman et al. (2006) plantea, a través de un modelo matemático proyectado sobre 4 años, que el impacto de los microbicidas en la prevención de VIH/SIDA está determinado por el contexto epidemiológico o factores contextuales, incluyendo la prevalencia de VIH e ITS, patrones de comportamiento sexual y uso de preservativos. De esta manera, se demostró que en un lugar donde el VIH presenta una mayor prevalencia, el uso de los microbicidas disminuiría en un 9.3% la incidencia de VIH, mientras que en un sector, donde la prevalencia de VIH es menor, existiría una disminución de un 47.6%. Esto debido principalmente a que en el lugar de mayor prevalencia de VIH, los individuos son mas frecuentemente expuestos a la infección, y por lo tanto resulta una baja disminución en la incidencia de VIH. El estudio también demostró que la disminución de la incidencia en el lugar de baja prevalencia de esta infección, estaría dada por el uso de microbicidas en trabajadoras sexuales. Mientras que en el lugar de mayor incidencia de VIH, la reducción resultaría tanto, por el uso de microbicidas en mujeres que tienen parejas únicas como aquellas que tienen mas de una pareja sexual. En cuanto al impacto en ITS, el uso de microbicidas, reduciría la incidencia de ITS en un 12% en el lugar de menor prevalencia de VIH e ITS, y sólo disminuiría en un 4% la incidencia de ITS donde la prevalencia de VIH es mayor.

Mecanismo de Acción

Los distintos mecanismos de los microbicidas son mantención de la flora y el pH vaginal normal inhibiendo las infecciones, el establecimiento de una barrera física para prevenir la infección, disrupción de las partículas virales y la inhibición de la fusión de las células blanco con la membrana viral o la inhibición de la transcriptasa reversa del VIH. Teniendo algunos microbicidas una actividad contra una variedad de otras ITS además de la infección por VIH (Lard-Whiteford et al., 2004).

Los microbicidas tópicos de experimentación, testeados clínicamente, se encuentran dentro de las siguientes categorías: detergentes/surfactantes, polímeros aniónicos, agentes

acidificantes, y antiretrovirales. Los tres primeros agentes también actúan contra el HVS, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Mientras que las drogas antiretrovirales actúan específicamente contra el VIH (Madan et al., 2006).

Detergentes—Los detergentes son agentes que actúan en la superficie de las células, destruyendo o inactivando el virus por disrupción de la envoltura viral, sin embargo, estos compuestos son inespecíficos en la disrupción de las membranas celulares, característica que les otorga una función conjunta de espermicida y microbicida, a su vez, esta característica puede incrementar el riesgo de dañar el epitelio cervical y vaginal (Madan et al., 2006).

El detergente C31G, ha avanzado a la fase III de ensayos clínicos. Estudios realizados con este detergente en mujeres saludables, demuestran que las concentraciones al 0.5 y 1% de C31G presentaron menor grado de irritación del tracto genital femenino que a una concentración del 1.7% o en comparación con otro detergente llamado Extra Strength Gynol II (N-9). La seguridad de C31G ha sido también evaluada con modelos en ratones, donde se encontró que una exposición al 1% de C31G dio como resultado una disrupción epitelial suave a moderada, mientras que a una concentración de 1.7% de C31G resultó una severa inflamación. Por lo que estos resultados sugieren que el C31G con una concentración al 1% entrega un resultado efectivo y seguro (Madan et al., 2006).

El potencial de causar una inflamación adversa en respuesta al uso frecuente de los detergentes, podría ser considerado como un factor limitante en el futuro desarrollo de esta clase de microbicidas (Madan et al., 2006).

Polímeros Aniónicos—Los polímeros aniónicos bloquean la entrada viral a las células huésped al interferir con la interacción receptor-ligando. Estudios in vitro demostraron que estos componentes se unen a la glicoproteína 120 del VIH (en los tipos de VIH X4 y R5) e inhibe la unión viral y su entrada (Madan et al., 2006). Estos procesos se dan principalmente por unión de cargas opuestas entre los polímeros y las proteínas de superficie del VIH (Neurath, Strick, & Li, 2002).

Los polímeros aniónicos en fase II/III de ensayos clínicos incluye a carrageenan (Carraguard), sulfonato polinaftaleno (PRO2000) y sulfato de celulosa (Ushercell) (Madan et al., 2006).

El carrageenan (Carraguard) es un polisacárido sulfatado derivado de algas y actúa como un inespecífico inhibidor de la fusión viral, aún se esta evaluando su eficacia en la prevención de VIH, continuando los ensayos clínicos correspondientes a la fase III, en Sudáfrica (Madan et al., 2006)

Estudios preclínicos indican que el Carraguard gel no es irritante ni tampoco teratogénico en estudios en animales, y no tienen efecto sobre los lactobacilos ni en espermios in vitro, y además el Carraguard en sistemas animales y in vitro, es efectivo contra VIH y contra varios otros patógenos de ITS (Kilmarx et al., 2006).

En cuanto a la seguridad en el uso de Carraguard gel, se demostró mediante un estudio clínico, que mujeres que usaron el gel 3 veces por semana (con o sin actividad sexual) como

también una hora antes de tener actividad sexual, el uso de Carraguard no fue asociado con hallazgos genitales anormales, flora vaginal anormal, anormalidades en el PAP u otro signo o síntoma clínico anormal comparado con el grupo placebo, así también, el número de aplicaciones usado por semana no fue asociado con la prevalencia o incidencia de presentar daño o no presentar daño genital. Por lo que el Carraguard puede ser usado con seguridad con un promedio de 3 veces por semana con o sin mantener relaciones sexuales activas (Kilmarx et al., 2006).

Dentro de las 5 últimas sustancias microbicidas en fase III, el más próximo en salir al mercado es el PRO2000, un polímero Sulfato Polinaftaleno que pertenece a los compuestos polianiónicos. Su mecanismo consiste en interferir en las interacciones de gp 120-CD4, después de la unión virus/célula y en las vías de diseminación (Lacey, Wright, Weber, & Profy, 2006).

El PRO2000 in vitro inhibe la infección de los linfocitos T, macrófagos y tejido cervical, además indica que sus componentes conservan su actividad contra el VIH y el HVS sobre un amplio rango de pH y en presencia de fluido cervical (Madan et al., 2006).

Se comprobó, mediante el fluido cervical post aplicación de este microbicida en 36 mujeres abstinentes sexualmente, y modelos macacos, el PRO2000 gel de 4 y 0.5% de concentración, provee satisfactoriamente inhibición del VIH in vivo y que el de mayor concentración (4%) tiene mayor potencial de eficacia en proteger contra la transmisión de VIH en las relaciones sexuales, además de proveer seguridad a los tejidos epiteliales del tracto vaginal y demostró ser bien tolerado en las mujeres. Por otra parte las concentraciones de PRO 2000 actúan sólo a nivel local sin reabsorción sistémica y mantienen su nivel 12 horas después de repetida la dosis. Por lo que el PRO2000 provee in vivo una inhibición satisfactoria en ambas concentraciones. Teniendo un mayor margen de eficacia el de más alta concentración (Lacey et al., 2006).

Así también, Fletcher, Wallace, Mesquita, y Shattock (2006), menciona que al aplicar PRO 2000 en la mucosa vaginal de mujeres seronegativas histerectomizadas, este producto tiene leves efectos tóxicos en la mucosa vaginal, cuando es usado por mas de 24 horas de tratamiento en una concentración máxima de 1 mg/ml. Además, al comparar el PRO 2000 con otro producto polianiónico, Dextina Sulfato (DxS), demostró que ambos inhiben la infección por VIH en tejidos cervicales cuando estos son expuestos al virus. Sin embargo, el DxS provee una mejor protección que el PRO2000, pero su seguridad no es garantizada en humanos. Así mismo, ambos demostraron una potente actividad con similar eficacia, contra el HVS en tejidos cérvico epiteliales.

El sulfato de celulosa (Ushercell) demostró ser un efectivo anticonceptivo que dificulta la penetración de los espermios en la mucosa cervical, y no inhibe el crecimiento de lactobacilos en el tracto vaginal, protegiendo de esta forma la flora normal de este ambiente. Actualmente este producto se encuentra en fase III de estudios clínicos (Madan et al., 2006).

Un estudio desarrollado por El-Sadr et al. (2006) evalúa la seguridad y aceptabilidad del Sulfato de Celulosa como un microbicida en mujeres infectadas con VIH, demostró que a una concentración de 6% de este microbicida en gel usado vaginalmente, fue bien tolerado

por mujeres infectadas con VIH. Un 62% de las mujeres asignadas al grupo sulfato de celulosa desarrolló al menos un evento adverso urogenital probablemente asociado al uso del gel, siendo la mayoría de estos efectos no deseados de tipo leve (prurito genital y dolor abdominal). El dolor abdominal fue mas comúnmente reportado en mujeres que usaron el gel dos veces por día versus las que lo usaron una vez por día. De las mujeres participantes en el estudio, 32% tenían evidencia en la colposcopia de eritema, petequia/equimosis, o abrasión. Del mismo modo, la adherencia del sulfato de celulosa fue mas alta en mujeres sexualmente activas comparado con mujeres sexualmente abstinentes.

Neurath, Strick, y Li (2003) por otra parte, evaluó la eficacia de otro polímero aniónico similar al sulfato de celulosa, el Acetato de Celulosa, demostrando que este, en forma soluble, bloquea correceptores del virus como el Gp 120 y destruye la hélice (Gp41) en el virus VIH, terminando en la inactivación del virus. A su vez, este componente, inactiva el HSV y reduce la infectividad de otros patógenos de ITS, remueve rápidamente la adsorción del VIH en los fluidos fisiológicos y hace el virus no infeccioso. Aspectos demostrados también en el estudio realizado anteriormente por este autor.

Dentro de los sulfatos polisacáridos, el sulfato de celulosa parece ser mas efectivo contra el VIH que otros polímeros. Debido principalmente a que la propiedad anti-VIH de los polímeros dependen de su complejidad en la formación de uniones de sales o parejas de iones entre grupos de cargas opuestas de polímeros y proteínas virales. Sin embargo, la propiedad anti-VIH del sulfato de celulosa puede depender no solo de su densidad de cargas, sino también de las características de sus porciones sin carga, las cuales pueden presentar una fuerte unión de hidrógenos intermoleculares y ser envueltos en interacciones hidrofóbicas, entregándoles así una mayor estabilidad (Neurath et al., 2002).

Agentes Acidificantes—Los agentes acidificantes, se basan en el pH vaginal. El pH normal de la vagina es ácido, con un rango de 4.0 a 4.5, mientras que el pH del semen tiene una actividad buffer con un pH de 7.2 a 8, e incrementa el pH de la vagina a un pH aprox. de 7. El ambiente ácido del tracto genital provee una protección contra las ITS. Mediante estudios se demostró que el HVS era rápidamente inactivado a un pH mas bajo a 4.5, pero no a un pH 5.0 o mas alto. Esta noción de que el pH ácido puede ser protector, ha conducido el desarrollo de *acido-buffering* gels, como candidato a microbicidas espermicidas (Madan et al., 2006).

De esta forma, el Buffer Gel (un candidato a microbicida) inodoro y claro con pH de 3.9, tiene la capacidad de modificar el pH del semen a un pH 5.0, actividad que mantiene una acidez protectora de la vagina durante y después de la cópula (Bentley et al., 2004). El BufferGel, ha sido estudiado en conejos, donde previene la concepción así como también previene ITS en ratones. Actualmente se encuentra en fase II/II b de ensayos clínicos (Madan et al., 2006).

Harwell et al. (2003), plantea que el Buffer gel es eficaz clínicamente en el 70% de las mujeres con vaginosis bacteriana a los 2–3 días posterior a su aplicación. Mientras que luego de 1 mes, la eficacia del Buffer gel es de un 40%. Demostrando así que el buffer gel es

efectivo contra la vaginosis bacteriana, patología que incrementa la susceptibilidad del tracto genital a la infección por VIH.

Un estudio desarrollado por Cone et al. (2006), en modelos de ratón evaluó la susceptibilidad de la disrupción de la mucosa vaginal al aplicar productos detergentes (5) y no detergentes (2). Evaluando su toxicidad a través de histología, colposcopia, cantidad de macrófagos vaginales y medición de citoquinas inflamatorias. Determinando que los detergentes contra el HVS en pocos minutos y rápidamente tornan al ambiente vaginal susceptible a infecciones alcanzando su mayor susceptibilidad en 2 horas aproximadamente. Sin embargo, aquellos no detergentes como el Sulfato de Celulosa y BufferGel no causan efectos tóxicos que aumenten la susceptibilidad de la mucosa vaginal a infecciones, protegiendo contra el VIH.

Antiretrovirales—Por último, los microbicidas específicos contra VIH (cuarta categoría) difieren de los otros mecanismos ya mencionados, estos incluyen, en primer lugar, la inhibición de la transcriptasa reversa en los nucleótidos (Tenofovir) inhibiendo la replicación del VIH en células dendríticas que son las células blanco en la infección primaria de VIH. Y en segundo lugar, la inhibición de la transcriptasa reversa en los dos *nonnucleoside* del VIH (TMC120 y UC-781) (Madan et al., 2006).

Estos microbicidas tienen la ventaja de no ser anticonceptivos, así como también tienen la desventaja de presentar una actividad limitada específica contra el VIH. Es de interés el potencial de estos componentes de desarrollar resistencia al VIH cuando estos productos son usados solos. Tanto el UC781 y TMC120, se encuentran en fase I de estudios clínicos, evaluando su seguridad (Madan et al., 2006).

Un estudio que evalúa la fase I de estudios clínicos del TMC 120, encontró que las 3 diferentes concentraciones de TMC120 (25 uM, 50 uM y 159 uM) usado dos veces por día por una semana fue seguro y bien tolerado por las mujeres participantes y no existen diferencias aparentes en parámetros de seguridad entre las tres concentraciones de TMC 120. Sin embargo, se demostró la absorción sistémica de este producto, siendo los niveles de TMC120 cuantificables, en la minoría de las mujeres, en el primer día luego de su aplicación, siendo en la mayoría cuantificable sobre el día 7 de uso de TMC120 en gel. Los reportes de eventos adversos fueron todos de tipo leves y cortos. Aunque la seguridad local fue evaluada por colposcopia, en este estudio no existe evidencia de toxicidad relacionada con el uso de TMC120, pero se necesita considerar estudios adicionales para detectar cambios en la barrera mucosa evaluando las células inflamatorias y citocinas (Jespers, Van Roey, Beets, & Buvé, 2006).

Madan et al. (2006), sugiere que la combinación de UC781 con los polímeros aniónicos provee una inhibición sinérgica del VIH en las células MT-2. Además menciona que la combinación de drogas antiretrovirales con otros mecanismos distintos, podrían disminuir el riesgo de resistencia viral.

El Tenofovir, actualmente se encuentra en la primera fase de estudios clínicos, el estudio de Mayer et al. (2006) que evalúa este agente como un microbicida vaginal, expone que, en un

cohorte de bajo riesgo, en mujeres VIH negativo y mujeres VIH positivo, el Tenofovir gel fue bien tolerado. Al 1% de concentración usado dos veces por día fue bien tolerado como al 0.3% usado solo una vez por día, sin embargo, existe evidencia de absorción sistémica con su uso. Los eventos adversos reportados en este estudio principalmente afectan al tracto genital y fueron generalmente transitorios y leves. La prevalencia de síntomas en el tracto genital con el uso de Tenofovir no fueron significativamente mayores en comparación con otros candidatos microbicidas, sin embargo, mayores evaluaciones de efectividad y seguridad necesitan ser desarrolladas.

Requisitos de un Microbicida

Un microbicida óptimo puede proteger contra la infección, pero no debe interferir en el ambiente de la mucosa vaginal, o los mediadores de la respuesta inmune (Madan et al., 2006). Es debido a ello, que existen recomendaciones en cuanto al desarrollo no clínico de un microbicida para prevenir la transmisión vaginal de VIH, para asegurar que el riesgo/beneficio de este producto sea razonable para las indicaciones propuestas antes de ser introducidos en estudios clínicos con humanos. Debido a los rápidos avances en laboratorios científicos en torno al tema de los microbicidas y la complejidad de los estudios clínicos, se han actualizado las recomendaciones realizadas en un principio en el año 1996, presentándose a continuación las actuales recomendaciones que datan del año 2001 (Lard-Whiteford et al., 2004).

Es sumamente prioritario para el desarrollo clínico de los microbicidas, que estos productos puedan compartir todos los criterios definidos como “esenciales” (Tabla 1) y poseer también muchas características definidas como “deseables,” según el estudio de Lard-Whiteford et al. (2004) presentadas a continuación:

Aceptabilidad en Mujeres

La eficacia dada por un microbicida in vitro o in vivo, dependerá finalmente de su aceptabilidad en los usuarios. Así lo demostró un estudio cualitativo aplicado en Sudáfrica, donde se concluyó que las creencias y actitudes de las mujeres es un factor potente en la aceptación del producto (Mantell et al., 2006). Debido a esto, numerosos estudios han sido conducidos recientemente a evaluar la opinión de las mujeres sobre varios tipos de microbicidas, evaluando también los cambios en diferentes grupos de mujeres dependiendo de sus circunstancias individuales, el contexto del uso de los microbicidas y las preferencias personales (Weeks et al., 2004).

Como antecedente a lo anteriormente expuesto, mujeres en alto riesgo en contraer el VIH (mujeres drogadictas, con parejas sexuales drogadictas y mujeres que cambian sexo por droga o dinero), mencionan que la abstinencia sexual, es reconocida como un efectivo método de prevención tanto para VIH, ITS y para prevenir el embarazo, pero consideran este método de escasa preferencia. En cuanto al uso de preservativos, ellas se muestran ambivalentes, pero señalan que consideran los preservativos como el método mas seguro y confiable para la prevención de ITS y frecuentemente escogido para prevenir el embarazo. Aunque ellas conocen la eficacia del preservativo en la prevención de VIH, ITS y embarazo, su uso es bajo, especialmente con sus parejas intimas (Weeks et al., 2004).

Ahora bien, cabe destacar que cuando existe una favorable aceptación de los microbicidas, estos serán usado consistentemente y correctamente durante todos los encuentros sexuales, lo que puede ser un mejor factor protector que el uso inconsistente del preservativo (Mantell et al., 2006). Es por esto que los investigadores han realizado, actualmente, educación intensiva a comunidades acerca de los microbicidas antes de su implementación, con el fin de ayudar no sólo a mitigar las creencias erróneas acerca del producto, sino también a aumentar el conocimiento de prevención efectiva de VIH. Además asegurarse que los usuarios comprendan los beneficios y riesgos del producto (Mantell et al.).

Weeks et al. (2004), en un estudio desarrollado en mujeres en *alto riesgo* de contraer el VIH/SIDA (mujeres drogadictas, con parejas sexuales drogadictas y mujeres que cambian sexo por droga o dinero), menciona que los microbicidas son aceptados mas como un método preventivo para ITS que para VIH/SIDA, revelando también que la aceptabilidad y el uso de estos productos podría depender de las experiencias previas de las mujeres con otros productos vaginales y su capacidad de poder y control en sus relaciones intimas con sus parejas. De esta forma, un menor control de las mujeres en sus relaciones sexuales influye en una mejor aceptabilidad del producto y por el contrario, aquellas que tienen mayor control de sus relaciones mencionaron una menor aceptabilidad. Además mujeres quienes se perciben en alto riesgo de contraer el VIH, notablemente, mencionan una menor aceptabilidad de los microbicidas. En contraste con esto, otro estudio desarrollado por Bentley et al. (2004), en mujeres que se perciben en alto riesgo de contagio, en lugares en que la epidemia de VIH esta muy avanzada (Zimbabwe y Malawi) los microbicidas en forma unánime, fueron ampliamente aceptados.

El principal beneficio mencionado por mujeres en alto riesgo de contagio en el estudio de Weeks et al. (2004) es que los microbicidas traspasan el poder a las mujeres en proveer una opción de protección contra el VIH aparte de los preservativos. Destacando como ventaja principal de los microbicidas, su uso cautelar en mujeres con parejas sexuales que se resisten a algunos métodos de prevención. Mantell et al. (2006) en un estudio realizado con mujeres drogadictas y trabajadoras sexuales, plantea que ellas tienen la convicción de que un microbicida ayuda a prevenir las ITS durante las relaciones sexuales con sus clientes y les ayuda a mantener un ambiente vaginal libre de potenciales patógenos infecciosos. Indicando también que con el uso de ellos, experimentan una sensación psicológica de libertad, aumentando su placer sexual, mencionando además que este producto les proporciona propiedades curativas principalmente para aliviar dolores del tracto vaginal. Así mismo, mujeres drogadictas participantes del estudio de Hammett et al. (2000), mostraron actitudes positivas hacia los microbicidas con una alta probabilidad de uso, identificándose dentro de las ventajas del uso ofrecer mayor placer sexual mediante la lubricación y ambiente húmedo vaginal y usar el producto sin el consentimiento necesario de su pareja.

Hombres como mujeres jóvenes en *bajo riesgo* de contraer el VIH/SIDA, es decir, que tengan parejas estables, monógamos, que usen métodos de protección (anticonceptivos o preservativos) desean encontrar nuevos métodos de prevención para ITS, VIH, y en conjunto prevenir el embarazo. Las mujeres prefieren un microbicida que ofrezca protección contra el embarazo adicionalmente a las ITS y otras infecciones vaginales. Sin embargo, no indican

interés por protección contra el VIH o expresan un interés secundario en esta prevención, después de su interés por otras ITS (Holt et al., 2006).

Darroch y Frost (1999) plantea que las mujeres estarían interesadas en usar un microbicida vaginal si ellas se encontraran en una situación donde podrían estar en riesgo de contraer alguna ITS como por ejemplo no tener pareja única, o que su pareja no utilice preservativos. Sin embargo y aunque pudiese percibirse como contradictorio, una de las razones para no presentar interés en el uso de microbicidas, es que las mujeres confían en la fidelidad de sus parejas. A si mismo, el interés por el uso de un microbicida fue ligeramente mayor en mujeres que usaban permanentemente métodos anticonceptivos (gel, cremas, supositorios, películas o esponjas), en comparación con quienes no usaban ninguno de estos métodos, eran soltera y sin pareja o no tenían una pareja segura en los últimos 12 meses. Siendo las características probables de una potencial usuaria de microbicida, no tener una unión de pareja o no tener pareja estable, tener entre 25 y 34 años, percibir un ingreso familiar menor a 20 mil dólares anuales, bajo nivel educacional y tener uno o mas niños.

Bentley et al. (2000), plantea que el uso de un microbicida en fase I de estudios clínicos (Buffer Gel) incrementa el placer sexual, tanto en la mujer como en su pareja, y se percibe una sensación de limpieza durante las primeras aplicaciones, pero luego, existía una sensación de suciedad, al percibir el microbicida muy húmedo y pegajoso. Así también otro estudio desarrollado por Whitehead et al. (2006), evalúa la aceptabilidad de un microbicida vaginal en gel (Carraguard) en parejas Tahitianas, encontrándose que en la mayoría de la mujeres y hombres, el microbicida en gel incrementa el pacer sexual y la frecuencia del sexo. Además los hombres creen que el uso desapercibido de los microbicidas por parte de las mujeres puede ser posible. En contraste, Bentley et al. (2000) plantea que mujeres de bajo riesgo, es decir, que no hayan tenido una ITS en los últimos 6 meses, fueran sexualmente abstinentes o tengan una pareja estable, tengan relaciones monógamas con sus parejas, que no sean VIH positivo y no usen inyecciones de drogas, señalan que es poco probable usar este producto en forma cautelar sin que la pareja tenga conocimiento de su uso (clandestinamente), ya que la mayoría de las mujeres y sus respectivas parejas mencionan que el sexo se siente diferente, y los hombres notan la presencia del producto en el tracto genital.

En otro estudio de aceptabilidad realizado por Bentley et al. (2004) desarrollado en varios países, entre ellos países Africanos, hombres y mujeres mencionaron que la clandestinidad podría dificultar y quebrar la verdad de una relación de pareja, generando un clima de inestabilidad y desconfianza si se llegara a descubrir su uso. Así mismo, los hombres (en casi todos los países del estudio) creen que ellos también tienen el derecho de participar en la opción si su pareja utiliza un microbicida, pero esta discusión podría llevar a cuestionamientos de fidelidad de su pareja dependiendo de quien exponga el tema. De igual forma, la mayoría de las parejas involucradas en el estudio de Hammett et al. (2000) prefieren que su pareja este informada cuando se use un microbicida. Sin embargo, algunos hombres reconocen la importancia del uso de microbicidas en “otras” mujeres, quienes no tienen un marido o tienen una pareja inestable o tienen múltiples parejas (Bentley et al., 2004).

Algunas de las razones por las cuales las mujeres no usarían un microbicida figuran no tener una pareja sexual o tener pareja única, preferir un dispositivo intrauterino, encontrar el producto demasiado sucio en su aplicación, poder negociar el uso del preservativo y que ellas no se perciban en riesgo de contraer una ITS (Bentley et al., 2000).

En cuanto a las características ideales de un microbicida., estudios desarrollados por Darroch y Frost (1999), Hammett et al. (2000), Holt et al. (2006), Weeks et al. (2004) y Whitehead et al. (2006), coinciden en que un microbicida debería tener un amplio espectro de actividad contra infecciones de transmisión sexual, efectividad comparable con los preservativos, actividad de larga duración, pudiendo ser aplicado 8 horas antes de la actividad sexual, actividad anticonceptiva, fácilmente accesible y económico, que enlentesca el tiempo de eyaculación y aumente la lubricación vaginal, presentar buen sabor y olor y tener un aplicador donde la cantidad de volumen que se libere debiera ser cómodo para su uso. En cuanto a este último aspecto, Cohen et al. (2007) profundiza en que el diseño del aplicador de los microbicidas también podría tener importante implicancias para una futura aceptabilidad y uso de estos productos, en su estudio desarrollado en lugares epidemiológicamente distintos, menciona que las mujeres valoraron mas un diseño de uso único que un diseño reutilizable, ya que lo atribuyen a una menor contaminación con gérmenes. De preferencia para ellas el aplicador debiera ser de plástico en vez de papel, lavable y reutilizable como máximo 5 veces. El bajo costo fue una característica menos valorada en ambas poblaciones, esto podría ser atribuido a que el uso singular y el precio son indicadores indirectos de seguridad y calidad, en donde la percepción de incremento de seguridad es atribuido al uso singular, y la percepción de calidad es atribuido al alto precio. Sin embargo, Holt et al. (2006) y Darroch y Frost (1999) plantean en relación al precio que las mujeres estarían dispuestas a pagar por los microbicidas, este sería una cantidad similar o mas baja de lo que ellas gastan en comprar píldoras anticonceptivas, de la misma forma, los hombres en general, pagarían una cantidad semejante de lo que gastan en preservativos, siempre y cuando un microbicida sea tan efectivo como aquel método.

Conclusiones

En este estudio bibliográfico se pudo dar a conocer la evidencia científica que existe actualmente en torno al desarrollo de los microbicidas, a través del análisis de una variedad de estudios, todos ellos de no mas de 7 años de haber sido publicados, que contemplan tanto relevancia, efectividad, seguridad, distintas clases y aceptabilidad de los microbicidas. Entregando así un análisis general sobre el tema que pueda servir de base para futuras investigaciones.

De acuerdo a los estudios analizados, autores tales como Cohen et al. (2007), Lard-Whiteford et al. (2004), Madan et al. (2006), Weeks et al. (2004), entre otros, dirigen sus objetivos a la importancia de la creación de nuevos métodos de prevención en VIH/SIDA, específicamente al desarrollo de los microbicidas para hacer frente a esta epidemia. La magnitud de este tema, como se analizó en este estudio, esta dado principalmente por la tendencia a nivel mundial de la epidemia del VIH/SIDA, en el último tiempo, a afectar fuertemente a la población femenina. Este impacto sería explicado por factores económicos y socioculturales que se observan en un contexto mundial, entre los que figuran escasos

métodos de prevención en VIH/SIDA manejados por mujeres, diferencias de género, donde las mujeres tienen escaso poder de control en el uso de métodos preventivos con sus parejas íntimas, intensificando estas diferencias por las disparidades económica entre ambos sexos (Weeks et al.). Todo aquello pone de manifiesto la gran importancia y relevancia en el desarrollo de métodos para la prevención de VIH/SIDA en mujeres, que puedan ser específicamente manejados por este grupo de la población para representar una importante opción en la detención de esta epidemia.

Se puede inferir también que los microbicidas se presentan seguros y efectivos como estrategia de prevención en VIH/SIDA, que al ser aplicados por vía intravaginal destruyen o inactivan al virus sin causar lesiones en las mujeres. Además presentarían una actividad importante frente a una variedad de ITS, protegiendo de forma indirecta la infección por VIH (Madan et al., 2006). Modelos matemáticos desarrollados por Madan et al. y Vickerman et al. (2006) también reforzarían la importancia en el desarrollo de los microbicidas para hacer frente a la epidemia del VIH, demostrando una disminución porcentual importante en la incidencia de la infección si la población usara estos nuevos productos.

Se diferenciaron también en este estudio las distintas categorías de un microbicida y su correspondiente mecanismo de acción, entre las cuales figuran: detergentes/surfactantes que destruyen la envoltura viral, polímeros aniónicos que bloquean la entrada viral a las células huésped al interferir con la interacción receptor-ligando, agentes acidificantes, que mantienen la flora y el pH vaginal normal y antiretrovirales, que inhiben la transcriptasa reversa del VIH. Todas ellas están siendo evaluadas mediante las distintas fases de estudios clínicos, de esta forma, investigadores como Madan et al. (2006), Kilmarx et al. (2006), Lacey et al. (2005), Fletcher et al. (2006) han evaluado al PRO2000, C31G y Carraguard en la fase III de estos estudios, obteniendo positivos resultados, por lo que se deduce que prontamente este método estará disponible en el mercado y en la medida que los otros componentes avancen en las fases de estudios clínicos, también se presentarán como una opción de microbicidas para el uso en mujeres.

Se nombraron a la vez los requisitos de importancia para que un microbicida sea seguro en humanos, concluyendo que estos presentan similitudes con los descritos por los autores como Darroch y Frost (1999), Hammett et al. (2000), Holt et al. (2006), Weeks et al. (2004) y Whitehead et al. (2006) en los estudios de aceptabilidad, por lo que este aspecto podría contribuir a una mejor y exitoso desarrollo de los microbicidas y su potencial aceptación en el mercado.

Los microbicidas presentan una alta aceptabilidad en la población femenina, así lo demostraron los diversos estudios de aceptabilidad analizados. Concluyendo que esta aceptación hacia los microbicidas esta dada fundamentalmente por creencias, uso anterior de productos vaginales, percepción de riesgo hacia el VIH, y preferencias personales (Mantell et al., 2006; Weeks et al., 2004). Los investigadores como Bentley et al. (2004), Hammett et al. (2000), Mantell et al. y Weeks et al. tienden a plantear que en mujeres que tienen un mayor riesgo de contraer el VIH (mujeres drogadictas, trabajadoras sexuales, que tienen múltiples parejas, etc) presentan una mayor aceptación de los microbicidas para ITS que

para VIH/SIDA, donde se puede comparar con lo planteado por los autores Bentley et al. (2000), Darroch y Frost (1999), Holt et al. (2006), Whitehead et al. (2006), quienes desarrollaron estudios en mujeres en bajo riesgo de contraer el VIH (con parejas estables, monógamas, no drogadictas, etc), donde describen una aceptación por lo microbicidas para prevenir principalmente el embarazo, secundariamente las ITS y por último para prevenir el VIH/SIDA.

El avance científico en torno a este tema avanza a pasos agigantados, por lo mismo, los estudios analizados fueron en su mayoría actuales estando no mas de 4 años publicados, esto queda de manifiesto en la búsqueda de evidencia y selección de los estudios mas relevantes, donde se descartaron los mas antiguos debido a que presentaban resultados contradictorios en cuanto al desarrollo de los microbicidas.

Los microbicidas tópicos podrán ser incorporados dentro de las medidas de autocuidado que las mujeres podrán adoptar con respecto a la prevención de enfermedades de transmisión sexual y VIH/SIDA (Lard-Whiteford et al., 2004).

Es necesario que la mujeres conozcan y sean capaces de decidir sobre su propia protección, para ello se necesita empoderarlas por medio de educación, ya sea a través de los servicios de salud como difusión pública, sobre nuevos métodos innovadores para la prevención de VIH/SIDA, permitiendo de este modo asegurar sus relaciones intimas con sus parejas.

Los microbicidas representan una promesa de protección y una real posibilidad para quebrar el avance de la transmisión de VIH/SIDA en el mundo y en Chile, además de actuar contra otras ITS.

Implicancias

El desarrollo de nuevos métodos de prevención en el área de la salud, implica que enfermería mantenga una actualización continua con respecto a los avances científicos, fortaleciendo así, la función de investigación de enfermería.

Enfermería debe ir a la vanguardia en el conocimiento de los avances científicos lo que le permitirá tomar un rol de liderazgo en el sector salud, proponiendo políticas públicas en la materia, enfocadas hacia la promoción de los microbicidas por ejemplo para que en futuro cercano, los microbicidas estén disponibles en los centros de atención primaria con acceso gratuito para mujeres.

Prontamente estarán en el mercado los microbicidas, esto conlleva a preparar a los profesionales del área de la Salud, sobre todo a las enfermeras que tienen contacto con mujeres en edad reproductiva y promueven el auto-cuidado, para preparar a las mujeres no sólo con información de estos productos, sino también valorando sus creencias, percepciones sobre el uso del producto, riesgos, preferencias personales que implicaría una disminución porcentual importante en la incidencia de la infección.

Investigación es un potencial que se abre en esta área para enfermería considerando que el enfoque de los artículos existentes sobre microbicida es primariamente farmacológico por lo

que toda un área relacionada con aspectos sociales, psicológicos, educativos se abren al mundo de la investigación.

La promoción del autocuidado y el empoderamiento en la prevención de VIH/SIDA es labor importante de enfermería en la elaboración de estrategias ya sea a nivel local como nacional. Además del trabajo en red (Centro de Salud, hospitales, TV., colegios, escuelas, empresas de productos femeninos, etc) como una forma de propagar el autocuidado.

Limitaciones

Las principales limitaciones encontradas en el desarrollo de la presente revisión bibliográfica es sin duda, el difícil acceso a los estudios clínicos, pues al ser la mayoría estudios recientes en cuanto al desarrollo del tema presentado, no estaban disponibles en forma gratuita en las bases de datos consultadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bentley M, Fullem A, Tolley E, Kelly C, Jogelkar N, Srirak N, et al. Acceptability of a microbicide among women and their partners in a 4-country phase I trial. *American Journal of Public Health*. 2004; 94(7):1159–1164. [PubMed: 15226137]
- Bentley M, Morrow K, Fullem A, Chesney M, Horton S, Rosenberg Z, et al. Acceptability of a novel vaginal microbicide during a safety trial among low-risk women. *Family Planning Perspectives*. 2000; 32(4):184–188. [PubMed: 10942354]
- Cohen J, Steele M, Cáceres F, Beksinska M. Microbicide applicators: Understanding design preferences among women in the Dominican Republic and South Africa. *Sexually Transmitted Diseases*. 2007; 34(1):15–19. [PubMed: 16691157]
- CONASIDA. Boletín epidemiológico semestral VIH/SIDA. MINSAL; Santiago: 2004.
- Cone R, Hoen T, Wong X, Abusuwwa R, Anderson D, Moench T. Vaginal microbicides: Detecting toxicities in vivo that paradoxically increase pathogen transmission. *BMC Infectious Diseases*. 2006; 6:90. [PubMed: 16740164]
- Darroch J, Frost J. Women's interest in vaginal microbicides. *Family Planning Perspectives*. 1999; 31(1):16–32.
- Dhawan D, Mayer K. Microbicidas para prevenir la transmisión del VIH: La superación de obstáculos hacia la barrera química de protección. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193:36–44. [PubMed: 16323129]
- El-Sadr W, Mayer K, Maslankowski L, Hoesley C, Justman J, Gai F, et al. Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women. *AIDS*. 2006; 20(8):1109–1116. [PubMed: 16691061]
- Fletcher P, Wallace G, Mesquita P, Shattock R. Candidate polyanion microbicides inhibit HIV-I infection and dissemination pathways in human cervical explants. *Retrovirology*. 2006; 3:46. [PubMed: 16882346]
- Hammett T, Norton G, Mason T, Langenbahn S, Mayer K, Robles R, et al. Drug-involved women as potential users of vaginal microbicides for HIV and STD prevention: A three-city survey. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*. 2000; 9(10):1071–1080.
- Harwell J, Moench T, Mayer K, Chapman S, Rodriguez I, Cu-Uvin S. A prior study of treatment of bacterial vaginosis with a buffering vaginal microbicide. *Journal of Women Health*. 2003; 12(3): 255–259.
- Holt B, Morwitz V, Ngo L, Harrison P, Whaley K, Pettifor A, et al. Microbicide preference among young women in California. *Journal of Women's Health*. 2006; 15(3):281–294.
- Jespers V, Van Roey J, Beets G, Buvé A. Dose-ranging phase 1 study of TMC 120, a promising vaginal microbicide, in HIV-negative and HIV-positive female volunteers. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2006; 44(2):154–158.

- Kilmarx P, Van de Wijgert J, Chaikummao S, Jones H, Limpakarnjanarat K, Friedland B, et al. Safety and acceptability of the candidate microbicide Carraguard in Thai women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2006; 43(3):327–334.
- Lacey C, Wright A, Weber J, Profy A. Direct measurement of in vivo vaginal microbicide levels of PRO 2000 achieved in a human safety study. *AIDS*. 2006; 20(7):1027–1030. [PubMed: 16603855]
- Lard-Whiteford S, Matecka D, O'Rear J, Yuen I, Litterst C, Reichelderfer P. Recommendations for the nonclinical development of topical microbicides for prevention of HIV transmission: An update. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2004; 36(1):541–552.
- Leguizamón, M. Clínica de la Infección VIH-SIDA. 2006. Recuperado el 18 de Febrero de 2007 de <http://www.pmsi da.gov.ar/prevencion/infeccion/infeccion3.htm>
- Madan R, Keller M, Herold C. Prioritizing prevention of HIV and sexually transmitted infections: First-generation vaginal microbicides. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2006; 19:49–54. [PubMed: 16374218]
- Mantell J, Morar N, Myer L, Ramjee G. “We have our protector”: Misperceptions of protection against HIV among participants in a microbicide efficacy trial. *American Journal of Public Health*. 2006; 96(6):1073–1077. [PubMed: 16670239]
- Mayer K, Maslankowski L, Gai F, El-Sadr W, Justman J, Kwiecien A, et al. Safety and tolerability of tenofovir vaginal gel in abstinent and sexually active HIV-infected and uninfected women. *AIDS*. 2006; 20(4):543–551. [PubMed: 16470118]
- Neurath, R.; Strick, N.; Li, Y. Anti-HIV-I activity of anionic polymers: A comparative study of candidate microbicides. 2002. Recuperado el 10 Diciembre de 2006 de www.biomedcentral.com/BMC_Infectious_Diseases
- Neurath, R.; Strick, N.; Li, Y. Water dispersible microbicidal cellulose acetate phthalate film. 2003. Recuperado el 10 Diciembre de 2006 de www.biomedcentral.com/1471-2334/3/27
- ONUSIDA. Microbicidas para la prevención del VIH actualización técnica. 1998. Recuperado el 18 de Febrero de 2007 de http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub05/micro_bicidestu_es.pdf
- ONUSIDA. Situación de la epidemia del SIDA. Editorial Mediterráneo; Ginebra: 2005.
- Valdés RE. Vih-Sida: Actualización y realidad en Chile [versión electrónica]. *Revista Chilena de Obstetricia Ginecológica*. 2002; 67(2):160–166.
- Vickerman P, Watts C, Delany S, Alary M, Rees H, Heises L. The importance of context: Model projections on how microbicide impact could be affected by the underlying epidemiologic and behavioral situation in 2 African settings. *Sexually Transmitted Diseases*. 2006; 33(6):397–405. [PubMed: 16721331]
- Weeks M, Mosack K, Abbott M, Sylla L, Valdés B, Prince M. Microbicide acceptability among high-risk urban U.S. women: Experiences and perceptions of sexually transmitted HIV prevention. *Sexually Transmitted Diseases*. 2004; 31(11):682–690. [PubMed: 15502677]
- Whitehead S, Kilmarx P, Blanchard K, Manopaiboon C, Chaikummao S, Friedland B, et al. Acceptability of Carraguard vaginal gel use among Thai couples. *AIDS*. 2006; 20(17):2141–2148. [PubMed: 17086053]

TABLE 1**Resumen de Características Esenciales y Deseables para un Microbicida Tópico**

Características esenciales

- Alto nivel de actividad in vitro, en la presencia de semen, contra las células libres y células asociadas al VIH-1 y múltiples subtipos de VIH-1.
- Baja toxicidad in vitro y no ser genotóxico
- No tener o tener baja actividad contra los lactobacilos vaginal in vitro y no tener efectos en el pH vaginal.
- No presentar o presentar baja irritación en la vagina y no ser inmunotóxico.
- No tener o tener baja toxicidad sistémica
- No presentar efectos adversos en la salud reproductiva en animales.
- No ser carcinogénico.
- Debe tener una formulación conveniente para la aplicación vaginal
- Ser estable en las condiciones comúnmente encontradas
- Ser compatible con el preservativo y otros métodos de barrera física.

Características deseables

- No tener o tener baja absorción sistémica en estudios animales
 - Ser activo en sistemas de modelo animal.
 - Tener un umbral alto de resistencia genética
 - Ser activo contra otros patógenos de ETS in vitro y/o en modelos animales.
 - Tener un aceptable color, olor, consistencia y sabor
 - Ser potencial para la producción industrial en el costo económico.
 - Fácil de usar.
 - Posible de usar por aplicación rectal.
-