

FORMULACIONES MICROBICIDAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN SEXUAL DEL VIH (SIDA)

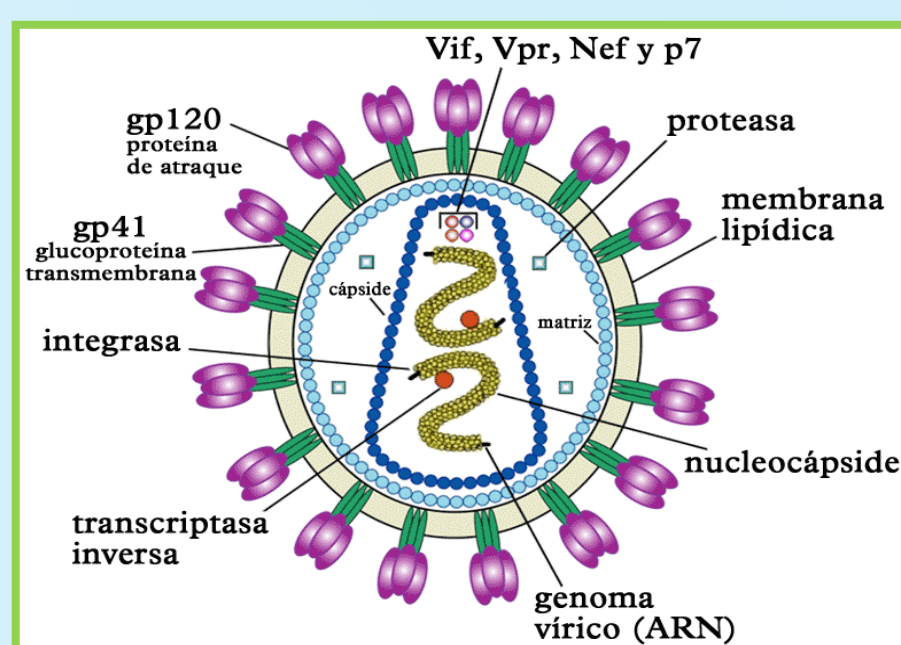


Autor: Notario Pérez, Fernando

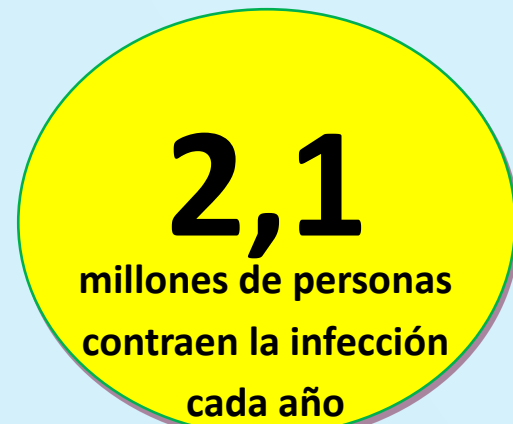
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El **Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)** infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función, y produciendo un deterioro progresivo hasta que el individuo alcanza el estado de "inmunodeficiencia".

Existen dos serotipos (VIH-1 y VIH-2), cuya principal diferencia a nivel funcional radica en que en la infección por VIH-2 el número de virus circulantes en el organismo es menor, por lo que es de evolución más lenta y su periodo de incubación es más largo. Sin embargo, finalmente ambos serotipos acaban causando el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).



El VIH/SIDA es uno de los principales **problemas de salud pública a nivel mundial**:



Cada año, se producen alrededor de 380.000 nuevas infecciones por VIH en mujeres de entre 10 y 24 años, el 80% en el África subsahariana [1].



Esto se debe a que en muchos países es habitual la **violencia sexual** contra jóvenes y niñas, y los métodos actuales de prevención de enfermedades de transmisión sexual se encuentran **fuera del control de las mujeres**.

Por esta razón, es necesario disponer de métodos de prevención de la transmisión controlados por las mujeres, como es el caso de los microbicidas.

"Eliminar las desigualdades, el maltrato y la violencia de género y aumentar la capacidad de las mujeres y las adolescentes para protegerse del VIH"
Objetivo de la ONU para acabar con la epidemia de SIDA

Microbicida vaginal: cualquier agente incluido en una formulación tópica destinada a prevenir la transmisión de patógenos sexuales, por:

- Muerte del patógeno
- Inactivación de mecanismos
- Formación de una barrera física entre las células y los patógenos
- Mejora de los mecanismos de protección naturales del cuello uterino y vagina.

Por lo tanto, si se consiguiera desarrollar un microbicida eficaz, seguro, de fácil fabricación, económico, estable en diferentes condiciones ambientales y de cómoda administración para la mujer, se lograría un avance muy importante para frenar la transmisión del VIH.

OBJETIVOS

- **Recopilar** y analizar la **información** más relevante de la que disponemos actualmente con respecto a las formulaciones microbicidas para prevenir la transmisión sexual del VIH.
- Justificar la **necesidad** de disponer de **métodos de prevención** de la transmisión del VIH eficaces y que puedan ser **controlados por las mujeres**.

METODOLOGÍA

- Para llevar a cabo este trabajo se realizó una **revisión bibliográfica** en las bases de datos de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica, utilizando los principales motores de búsqueda.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Surfactantes

- **Nonoxynol-9**, un producto ampliamente utilizado como espermicida.
 - **SAVVY gel®**. Incluye C31G al 1%, una mezcla de alquil dimetil glicina y óxido de alquil dimetil amina, dos componentes que inhiben la adhesión microbiana.
- ➡ Ninguno demostró eficacia para la prevención de la transmisión del VIH, y además Nonoxynol-9 aumenta la incidencia de lesiones genitales. Fueron **rápidamente descartados** como microbicidas.

Inhibidores de la entrada

- **BufferGel®**. Acidificante, mantiene la acidez normal de la vagina en presencia del semen eyaculado.
- ➡ Los estudios han demostrado su seguridad, pero no se ha observado alteración alguna en la transmisión del VIH.
- **Polianiones:**
 - ➡ **Carraguard®**. Su principio activo es el carragenano, un polisacárido que se extrae de algas marinas. Se formuló como un gel para ser aplicado sobre la mucosa vaginal en la hora previa a las relaciones sexuales.
 - ➡ Demostró ser seguro para las mujeres, pero no eficacia para prevenir la transmisión del VIH. Se valora utilizar el gel como un vehículo de fármacos antirretrovirales.
 - ➡ **PRO 2000®**. Su principio activo es el sulfonato de naftaleno. Tiene la habilidad de interactuar con cargas positivas de la glucoproteína gp120 del virus y bloquear su entrada en las células.
 - ➡ En mujeres han mostrado alta adherencia y seguridad, pero no ser efectivos en la prevención de la transmisión sexual del VIH.
- ➡ **VivaGel®**. Su principio activo es SPL7013, un dendrímero creado expresamente mediante nanotecnología para mostrar actividad antiviral frente al VIH [2].

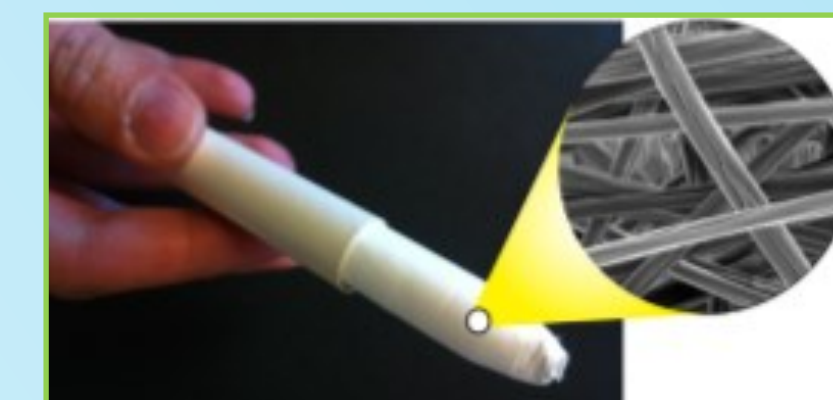
- ➡ Actividad antiviral frente a VIH en modelos animales.
- ➡ Seguro y bien tolerado en ensayos clínicos.



- **Anticuerpos monoclonales neutralizantes de la glicoproteína 120**. Reconocen y se unen a la gp120 del virus impidiendo la unión a los linfocitos T CD4+.
- ➡ **Cianovirina-N (CV-N)**, proteína procedente de cianobacterias capaz de inactivar potentemente VIH-1 y VIH-2. Se formularon geles con CV-N al 1% y al 2%.
 - ➡ Protección frente al virus en macacos sin ningún efecto adverso o citotóxico.
 - ➡ Eficacia dosis-dependiente, se requieren grandes cantidades y su producción a gran escala supondría un coste muy elevado.
- ➡ **Grifitsina**, proteína procedente de algas rojas del género *Griffithsia*.
 - ➡ Estudios prometedores; ha demostrado actividad en concentraciones picomolares.
 - ➡ Se ha logrado expresar y purificar a partir de plantas transgénicas, lo que abarataría su coste [3].

- Fármacos antirretrovirales inhibidores de la entrada: **Maraviroc**. Antagonista de los receptores CCR5, unas proteínas localizadas en los linfocitos T a las que se une el VIH para entrar a las células. No es activo cuando el virus utiliza el receptor CXCR4 para entrar a las células.

- ➡ Gel tópico vaginal de hidroxietilcelulosa:
 - ➡ Protección total en cepas de ratón humanizado (RAG-hu) y en macacos.
 - ➡ Eficaz únicamente en el margen de 30 minutos a 2 horas tras la administración del gel [4].
 - ➡ Formulaciones alternativas: Gel de silicona y anillos intravaginales
- ➡ Dispersiones sólidas electrohiladas de polivinilpirrolidona: forma de dosificación alternativa.



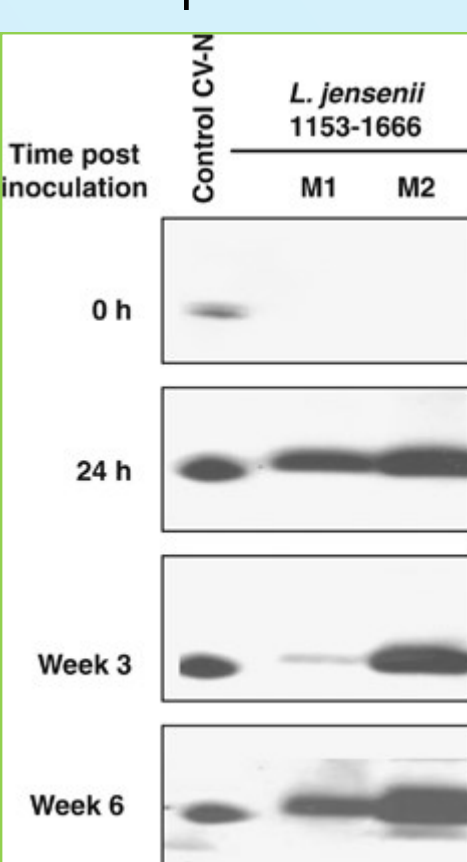
Inhibidores de enzimas virales

- **Tenofovir (TFV)**. Bloquea la actividad de la transcriptasa inversa, impidiendo que el virus pueda infectar las células y replicarse. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 3.
 - ➡ Gel de TFV al 1%.
 - ➡ El estudio CAPRISA 004 demostró su eficacia antirretroviral y otros estudios más recientes la han confirmado [5].
 - ➡ Anillos intravaginales cargados con Tenofovir disoproxil fumarato (TDF).
 - ➡ Protección duradera en macacos, incluso frente a repetidas exposiciones al virus.
 - ➡ Comprimidos vaginales de liberación prolongada de Tenofovir. Presentan las ventajas de ser de fácil elaboración, económicos, estables en diferentes condiciones ambientales y fáciles de manejar.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
 - ➡ **MIV-150**. Estudios en macacos con geles y anillos intravaginales han demostrado protección significativa frente al VIH.
 - ➡ **Dapivirina**, uno de los fármacos más prometedores. Anillos vaginales han demostrado seguridad en mujeres, y se consiguió una liberación controlada de fármaco durante 28 días [6].
 - ➡ Su principal desventaja es el rápido desarrollo de resistencias del VIH frente a los fármacos.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa, especialmente el TFV, son a día de hoy **la opción más realista** para lograr el desarrollo de microbicidas eficaces y seguros.

Probióticos

Se intenta promover la colonización de la vagina por **microorganismos modificados genéticamente** (bacterias de los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*), que serían capaces de expresar moléculas con capacidad de inhibir al VIH.



El objetivo es lograr que los microorganismos modificados sean estables genéticamente, se adhieran y persistan en la mucosa vaginal y produzcan el compuesto de interés en concentraciones suficientes y sostenidas para inhibir al virus, sin afectar al balance normal de la microflora vaginal.

Se ha logrado desarrollar una cepa de *Lactobacillus jensenii* capaz de producir altos niveles de cianovirina-N (CV-N). En macacos, aunque no todos fueron capaces de retener la cepa, aquellos que sí lo hicieron presentaban una importante reducción de la transmisión de una cepa simio-química del VIH (SHIV-SF162P3) [7].

Esta estrategia representa un paso importante en el desarrollo de un microbicida duradero y de bajo coste para bloquear la transmisión sexual del VIH en mujeres.

CONCLUSIONES

- Los microbicidas son una **herramienta prometedora** para prevenir la transmisión sexual del VIH, pero aún queda un largo camino por recorrer.
- **A corto plazo**, los microbicidas basados en **inhibidores de la transcriptasa inversa** son los que se encuentran en una fase más avanzada de desarrollo, así como los que mejores resultados han arrojado hasta la fecha.
- **A largo plazo** se podrían valorar otro tipo de microbicidas que actualmente están lejos de su aplicación clínica, bien porque se encuentran en **fases más tempranas** de desarrollo (tales como los productos creados por nanotecnología, los electrohilados o los microorganismos modificados genéticamente) o bien porque han surgido **barreras que se deben superar** (coste elevado, falta de adherencia o dificultad para mantener concentraciones sostenidas).

BIBLIOGRAFÍA

1. The gap report. UNAIDS. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf (consulta: febrero 2015).
2. Rupp R *et al.* VivaGel (SPL7013 Gel): a candidate dendrimer-microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(4):561-6.
3. O'Keefe BR *et al.* Scalable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr 14;106(15):6099-104.
4. Veazey RS *et al.* Protection of rhesus macaques from vaginal infection by vaginally delivered maraviroc, an inhibitor of HIV-1 entry via the CCR5 co-receptor. *J Infect Dis*. 2010 Sep 1;202(5):739-44.
5. Celum C *et al.* Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evolving evidence. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Feb;25(1):51-7.
6. Nel A *et al.* A safety and pharmacokinetic trial assessing delivery of dapivirine from a vaginal ring in healthy women. *AIDS*. 2014 Jun 19;28(10):1479-87.
7. Lagenaur LA *et al.* Prevention of vaginal SHIV transmission in macaques by a live recombinant *Lactobacillus*. *Mucosal Immunol*. 2011 Nov;4(6):648-57.