

INTRODUCCIÓN

VIRUS INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH es un retrovirus que infecta y destruye los linfocitos CD4, del sistema inmune. Estas células se encargan de la fabricación de anticuerpos para combatir las infecciones causadas por estos agentes externos de manera que su ataque provoca un estado de inmunodeficiencia

Supone uno de los mayores problemas de salud hoy en día.

Solo en 2017 hubo 18 millones de muertes debido al virus.

37,9 MILLONES DE PERSONAS CON VIH



75% sabe que es seropositivo
3 de cada 5 reciben terapia antiretroviral
47% ha conseguido niveles indetectables del virus

Figura 1: 90-90-90 Un tratamiento para todos. ONUSIDA

TRATAMIENTO

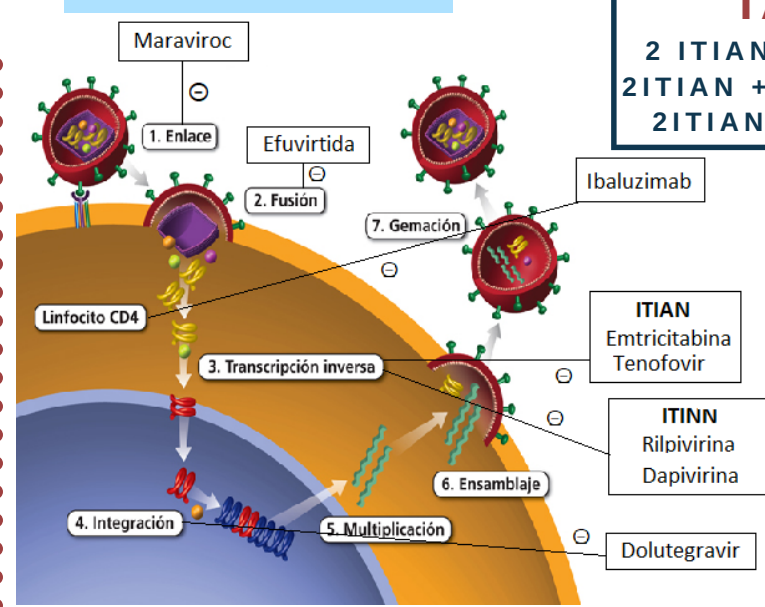


Figura 2: Fases del ciclo y TAR infoSIDA

Creación de un sistema preventivo contra el VIH que pueda ser manejado por la mujer para evitar el contagio es cada vez más importante

MICROBICIDAS

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DESIGUAL

ÍNDICES DE VIH EN EL MUNDO

Figura 3: Índices de VIH en el mundo. Fuente: ONUSIDA

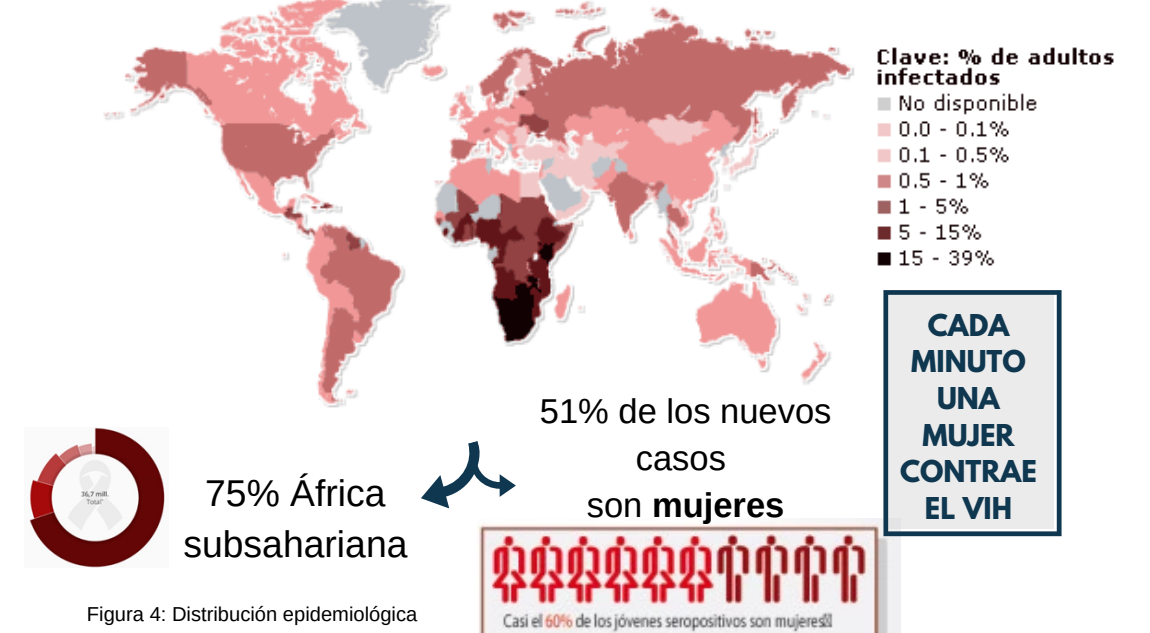


Figura 4: Distribución epidemiológica del SIDA 2016 (Statista)

Figura 5: Distribución jóvenes con VIH 2010 UNICEF

Objetivo ONUSIDA 2020:
Eliminar la desigualdad de género y erradicar la violencia y discriminación contra las mujeres y niñas

OBJETIVOS

- Describir las principales formulaciones microbicidas vaginales frente al VIH así como sus ventajas e inconvenientes
- Establecer la evolución de los microbicidas vaginales
- Plantear características y establecer el punto en el que se encuentran actualmente las formulaciones más prometedoras

MATERIAL Y MÉTODOS

- 1º Búsqueda bibliográfica sobre artículos y resúmenes sobre las formulaciones en las principales webs biomédicas
- 2º Analisis de los resultados
- 3º Descripción de la evolución de las formulaciones así como las características de cada una de ellas.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

MICROBICIDAS

Se aplican vía vaginal para reducir la probabilidad de adquisición de ETS.



MICROBICIDA IDEAL:



MECANISMOS DE ACCIÓN:

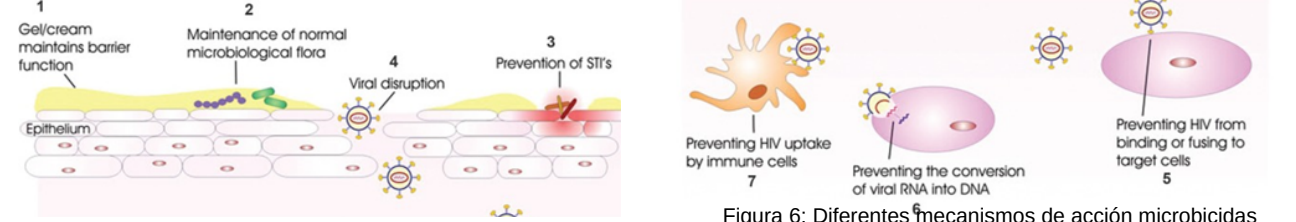


Figura 6: Diferentes mecanismos de acción microbicidas

FORMULACIONES DESARROLLADAS

GELES

VENTAJAS: Fácil y convenientemente aplicables. Bajo coste de fabricación
INCONVENIENTES: No retienen el medicamento. Inestables. Requieren aplicador. Aplicación continua

Lecitinas

- Cianovirina N (impide la fusión y entrada del virus) Gel al 1-2% de CV-N ofrecen protección frente al VIH.



Geles que incluyen medicamentos ARV

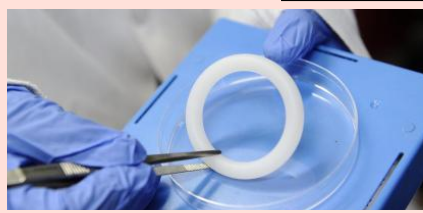
- Gel de Maraviroc a 2,2%- 3,3%
Altamente efectivo en macacos y ratones.

- Gel de Tenofovir al 1%
Estudio CAPRISA 004 FASE III
Reducción 39% de las mujeres adherencia >80% reducción 54%



ANILLOS VAGINALES

VENTAJAS: Liberación sostenida. Dispositivo flexible
INCONVENIENTES: Mayor inversión financiera. Complicados de usar



DAPIVIRINA
Seguro, bien tolerado y eficaz por 28 días
Estudio ASPIRE de fase III
Reducción infección en un 21% (37% si hay alta adherencia)

TENOFOVIR Mejores concentraciones y resultados que el gel TNF 1%
Combinaciones con **aciclovir (VHS)** y **levonorgestrel (anticonceptivo)**

ALTERNATIVAS PROMETEDORAS
SP12-RANTES + DPV
Liberación sostenida de ambos fármacos por 28 días
Niveles potencialmente útiles prevención VIH

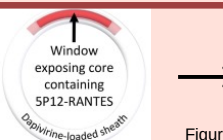


Figura 7: AV SP12 RANTES + DPV

COMPRIMIDOS VAGINALES

VENTAJAS: Estable. Económico. Liberaciones modificadas
INCONVENIENTES: Requieren aplicador. Inestables. Pueden causar irritación



Figura 8: Mecanismo de liberación del fármaco en comprimidos vaginales

LIBERACIÓN INSTANTANEA
Comprimidos TFV solo/+ Emtricitabina
Disgregación 65-70 seg.

LIBERACIÓN SOSTENIDA
Matriz polimérica HPMC + CH
Gránulos ERS cargados de TFV
Tiempo residencia vaginal (150h)
Tiempo liberación fármaco (144h)

Figura 6: Comprimidos HPMC + CH con ERS y TFV

NANOPARTÍCULAS

VENTAJAS: Acción prolongada, reduce fluctuaciones de dosis. Actúan directamente en el reservorio viral
INCONVENIENTES: Deficientes sin un buen vehículo. Mayor inversión financiera

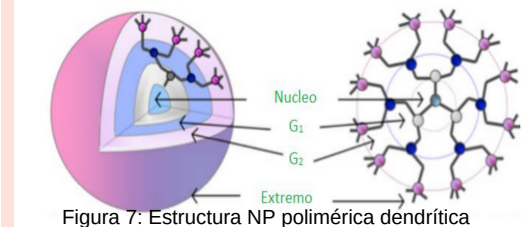


Figura 7: Estructura NP polimérica dendrítica

G1-S4 G2-S16 + gel Platycodin
Doble acción ⇒ *in vivo/ in vitro* VIH en 95%
↳ inmovilización semen 30 seg.

Modificaciones NP con objetivos específicos
NP de PLGA con TFV de liberación pH-dependiente
NP de ácido hialurónico con TFV

Películas de PVA/ HPMC con TFV o Efavirenz
Liberación sostenida del fármaco por 24h.

FILMS VAGINALES

VENTAJAS: Fáciles y discretas de aplicar. Sin posibilidad de fuga.
INCONVENIENTES: Necesita una correcta hidratación de la vagina para distribuir el p.a. Aún requieren de más estudios

PVA polimérica con pectina ⇒
NP de Eudragit cargada con fármacos ⇒
Ensayos *in vitro* ⇒ liberación fármaco por 8 horas

Film de PVA, polietilenglicol y glicerina + DPV
Liberación *in vitro* ⇒ 50% del fármaco en menos de 10 minutos (en concentración suficiente para bloquear el VIH)

OTRAS FORMULACIONES

FIBRAS ELECTROHILADAS

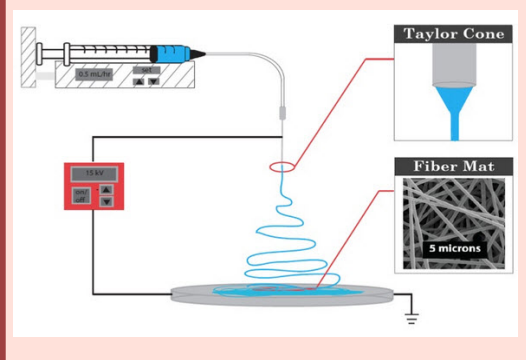


Figura 8: Fabricación de nanofibras por electrospinning

Nanofibras electrohiladas de PVA cargadas de TFV.
Liberación del 95% del fármaco en 5 minutos tanto pH vaginal (4,3) como seminal (7,4)

Fibras con MVC ⇒ Fibra con poli (óxido de etileno) + MVC
Ensayos *in vitro* ⇒ liberación 95% de la dosis en 18 minutos

Fibra con PVP + MVC + Tween20
Ensayos *in vitro* ⇒ liberación 95% de la dosis en 14 minutos → Acelera los resultados 6 minutos

CAPSULAS

Cápsulas blandas con Lactobacillus jensenii.
Probiótico con potencial inhibitorio VIH

COMBINACIONES
AV poliuretano TFV + DPV
liberación ambos focos por 30 días

Films vaginales TFV + DPV
aumenta la [DPV] en tejido vaginal respecto a su aplicación en solitario

CONCLUSIONES

Los microbicidas vaginales, aunque aún están lejos de ser aplicables a la práctica clínica, suponen una herramienta prometedora para la prevención pre-exposición del contagio por VIH.
Los geles/ comprimidos/ films vaginales por el momento no han demostrado eficacia adecuada para su uso como microbicidas vaginales ya que a pesar de obtener resultados positivos, la necesidad de aplicación diaria produce un descenso de la adherencia y por tanto de la inhibición.
Formulaciones más avanzadas y novedosas como nanopartículas y fibras electrohiladas denotan buenos resultados aunque necesitan ser evaluados de manera más exhaustiva.
La formulación con mejores resultados y más cercana a su comercialización ⇒ Anillos vaginales (FASE III) de DPV y DPV + Levonorgestrel.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. 2016. [Internet] Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf (Consultado en marzo de 2019).
2. InfoSIDA. 2017 [Internet] Disponible en: <https://www.infosida.es/> (Consultado en febrero 2019).
3. Notario-Pérez F, et al. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 1767-1787.
4. Sokal DC, et al. Antivir Ther. 2013;18(3):301-310.
5. Boyd P, et al. Int J Pharm. 2016 Sep 10;511(1):619-629.
6. Notario-Pérez F, Eur J Pharm Sci. 2018;117:204-215.
7. Ceña-Diez R, et al. Int J Nanomedicine. 2019;14:2371-2381.
8. Akil A, et al. Drug Deliv Transl Res. 2011;1(3):209-222.
9. Ball C, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(8):4855-4865.
10. Lagenaur LA, et al. Mucosal Immunol. 2011;4(6):648-657.