



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

ENSAYOS CLINICOS DE FORMULACIONES DE ADMINISTRACION VAGINAL PARA LA PREVENCION DEL VIH

Autor: Marina Jiménez Pintón

Fecha: Junio 2019

Tutor: Maria Dolores Veiga Ochoa

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION Y ANTEDECENTES.....	3-8
1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	3-5
2. ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCION EN MUJERES.....	5-8
• TRASMISION SEXUAL DEL VIRUS.....	5-7
• ADMINISTRACION VAGINA DE FÁRMACOS.....	7
• FORMULACIONES DE ADMINISTRACION VAGINAL.....	7-8
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS Y DISCUSION.....	9- 16
1. ENSAYOS CLINICOS EN GELES.....	9-13
2. ENSAYOS CLINICOS EN ANILLOS.....	13-14
3. ENSAYOS CLINICOS EN FILMS.....	14-15
4. ENSAYOS CLINICOS EN COMPRIMIDOS.....	16-17
5. NUEVAS ESTRATEGIAS.....	17-18
CONCLUSIONES.....	18-19
BIBLIOGRAFIA.....	19-21

RESUMEN

A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por VIH y a finales de 2018 se habían producido 1,8 millones de nuevas infecciones. Dos tercios de esta carga se concentra en África Sub-Sahariana, y aproximadamente un 60% de las personas infectadas son mujeres. Por ello, desarrollar estrategias de prevención en mujeres supone una prioridad para su salud así como para evitar la transmisión a sus parejas sexuales y a sus hijos.

El uso correcto y continuado del preservativo ha demostrado ser el método más efectivo de prevención frente a la transmisión del VIH. Sin embargo, este método no suele ser una opción para mujeres que quieren quedarse embarazadas o que no pueden negociar el uso del preservativo con su pareja. Esto abre una puerta enorme para el desarrollo de nuevos métodos de prevención enfocados a esta población, que sean aceptados y asequibles por la misma. De este modo surgen nuevas estrategias de prevención, como son los microbicidas tópicos de uso vaginal, anillos, films o comprimidos vaginales. Estas formulaciones suponen una alternativa a la profilaxis de pre-exposición oral puesto que podrían evitar potencialmente los efectos adversos de ésta y mejorar la adherencia.

Estas formulaciones se han estudiado en mayor o menor medida para fármacos antirretrovirales y para diversos microbicidas como surfactantes, polianiones y acidificadores del medio, entre otros. Así, a través de la realización de ensayos clínicos, de fase I, II y III, se han evaluado la seguridad, eficacia, aceptabilidad, y otros aspectos como la farmacocinética y farmacodinámica. Algunos de ellos han demostrado no ser eficaces en la prevención del VIH, algunos incluso han provocado toxicidad que podría aumentar la adquisición del virus. Por otra parte, otros han resultado ser prometedores en la prevención y siguen bajo estudio. Además, en los últimos años han ido surgiendo nuevas estrategias tecnológicas para la formulación de estos fármacos, como nanopartículas, fibras y microorganismos genéticamente modificados, que merecen nuestra atención.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus descubierto en la década de los 80 del siglo XX. Está constituido genéticamente por dos copias idénticas de ARN y es capaz de sintetizar ADN mediante la transcriptasa inversa. Las dos cepas del virus que causan la enfermedad en humanos son VIH-1 y VIH-2. Difieren en la organización de su genoma pero mantienen la estructura básica. Ambas cepas causan potencialmente el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), aunque VIH-1 es el agente principal mientras que VIH-2 está restringido a algunas regiones de África. Además, VIH-2 parece menos virulento que VIH-1 y el curso de la infección tarda más en progresar a SIDA.⁽¹⁾

La infección por VIH tiene una acción sistémica afectando de forma directa e indirecta a distintas células, tejidos y órganos. El virus infecta a las células con receptor CD4, en especial a linfocitos y a macrófagos, lo que trae como consecuencia una depleción lenta y progresiva de linfocitos debido a la replicación viral dentro de ellos. Los linfocitos CD4 son una subpoblación de células con funciones importantes en la ejecución de una adecuada respuesta

inmune. Una disminución de éstos supone trastornos en las respuestas inmunológicas así como una mayor susceptibilidad del huésped a infecciones oportunistas y algunas neoplasias.⁽¹⁾

Las fases clínicas⁽¹⁾ de la infección por VIH son:

- a) **Fase de infección aguda retroviral:** dura de 6 a 8 semanas y se caracteriza por manifestaciones inespecíficas, algunas de las más comunes son fiebre, fatiga, erupción eritematosa macopapular, y síndrome adénico parecido a la mononucleosis. No requiere tratamiento específico pero mientras más sintomática y duradera sea esta fase peor pronóstico tendrá la evolución clínica. Se caracteriza por una viremia inicial elevada, con destrucción de células del sistema inmunológico.
- b) **Fase de portador asintomático:** supone la fase más larga de la enfermedad y representa un gran problema epidemiológico, ya que a través de las relaciones sexuales sin protección se transmite el virus. Sigue habiendo replicación activa del virus. Algunos pacientes pueden presentar síndrome adénico.
- c) **Fase de complejo relacionado con el SIDA:** fase intermedia entre el portador asintomático y la fase final de SIDA. Se evidencian los primeros síntomas o enfermedades relacionadas con una inmunodeficiencia subyacente. La duración de esta fase depende de varios factores como la cepa infectante, la respuesta inmunológica del huésped, y el tratamiento.
- d) **Fase SIDA o caso SIDA:** es la fase final de la infección por VIH. Se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y tumores raros. Representa una gran inmunosupresión y se da una alta replicación viral, favorecida por el debilitamiento del sistema inmune.

Las **vías de transmisión** descritas para el VIH son: la vía sexual, la cual es la principal; vía parenteral, así como uso de sangre y hemoderivados contaminados; y transmisión vertical.

En general, el VIH puede infectar a células que llevan en su membrana la glicoproteína **CD4** (receptor) y un miembro de la familia de receptores de quimiocinas **CCR5** o **CXCR4** (co-receptores). Las poblaciones de células más susceptibles en la mucosa genital y colorrectal incluyen principalmente células T CD4, macrófagos y células dendríticas.

Además, el VIH puede interactuar de forma inespecífica con otros receptores de membrana, como DC-SING, y otras lectinas, restos de sulfato de heparano o receptores naturales para proteínas huésped celulares presentes en la envoltura viral.⁽²⁾

La infección implica la unión de la envoltura viral, la glicoproteína **gp120** se une al receptor CD4, que sufre cambios conformacionales que conducen a una mayor interacción con el co-receptor. Dependiendo del tropismo a los co-receptores CCR5 o CXCR4, los virus se pueden clasificar como R5 o X4, respectivamente. Sin embargo, una infección primaria involucra casi siempre a CCR5. La interacción de gp120 con el co-receptor expone la glicoproteína **gp41**, la cual es la última responsable de la fusión con la membrana celular. Al entrar en la célula, el núcleo viral se libera y se desmonta en el citoplasma, y su ARN se convierte en ADN mediante la **transcriptasa inversa**. El ADN viral se transporta al núcleo celular, donde se integra en el genoma del huésped mediante la **integrasa viral**. La infección es irreversible en este punto.⁽²⁾

En cuanto al **tratamiento**⁽³⁾, la terapia antiretroviral no puede erradicar la infección por VIH pero mantiene suprimida la replicación viral, restaura y preserva el estado inmunológico aumentando el número de linfocitos CD4; disminuye la morbimortalidad y previene la transmisión sexual del virus.

Existen diferentes grupos terapéuticos de acuerdo al mecanismo de acción que ejercen en el ciclo de vida del virus, lo que permite su combinación para conseguir potenciar la acción terapéutica (**Figura 1**)

En estos grupos encontramos diversos fármacos:

- **Inhibidor del correceptor (ACCR5)**, como el Maraviroc, impiden la entrada del virus. Son activos si el virus tiene tropismo por el CCR5.
- **Inhibidores de entrada o de fusión (IF)**, como la Enfurtivida, bloquean la fusión del virus con la membrana celular.
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa:**
 - a) **Inhibidores análogos a nucleótidos o nucleósidos (ITIAN)**: actúan sobre el enzima bloqueando la síntesis de la cadena de ADN, sustituyendo competitivamente los nucleótidos o nucleósidos naturales. Los fármacos de este grupo son: Zidovudina, Didanosina, Estavudina, Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir, Lamivudina.
 - b) **Inhibidores no análogos a nucleósidos (ITINN)** bloquean el lugar de unión de los nucleósidos al enzima. Dentro de este grupo se encuentran: Nevirapina, Efavirez, Etravirina, Rilpivirina, Dapivirina.
- **Inhibidores de la integrasa (II)**: interfieren con la integración del virus en el ADN celular bloqueando la enzima integrasa, necesaria para unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular. Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir, son fármacos pertenecientes a este grupo
- **Inhibidores de la proteasa (IP)**: bloquean la acción de la proteasa del VIH, necesaria para fragmentar y ensamblar las proteínas virales sintetizadas. A este grupo pertenecen: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, Cobicistat, Dosamprenavir, Tripanavir, Darunavir.

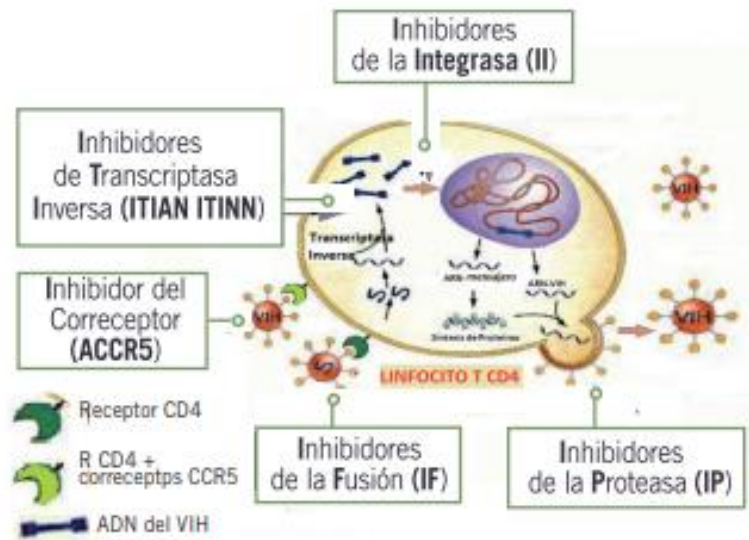


Figura 1. Grupos antirretrovirales y lugar de actuación

2. Estrategias para la prevención del VIH en mujeres

Desde su descubrimiento en los años 80, se han desarrollado estrategias de prevención paralelamente al estudio y entendimiento de la transmisión y tratamiento de la enfermedad. Los métodos de prevención, conocidos como profilaxis de pre-exposición, están indicados en personas VIH negativas e incluyen: terapia antiretroviral oral, el uso del preservativo y la circuncisión. El preservativo supone el método más efectivo en la prevención. Sin embargo, las barreras sociales limitan su uso y por tanto su impacto. Por ello, la mayoría de personas infectadas se concentran en países con bajos recursos, sobre todo en países de África Sub-Sahariana, donde la prevalencia de la enfermedad es mayor en la mujer. ⁽⁴⁾

Además, a pesar de la accesibilidad a la terapia antiretroviral, la prevalencia mundial de VIH continúa aumentando. Por ello surge la necesidad de encontrar nuevas estrategias que protejan a la mujer de la infección, y cuya administración dependa de la mujer. Entre ellas, encontramos el desarrollo de formulaciones vaginales. ⁽⁵⁾

2.1 Transmisión sexual del VIH

Comprender la transmisión sexual del virus es esencial para comprender el mecanismo de acción de los microbicidas. En individuos receptivos, en este caso en mujeres, la infección se produce a través de mucosas cervicovaginales en contacto con semen que contiene VIH. El virus puede estar en forma libre o asociado a células, macrófagos normalmente, y ambos pueden contribuir a la infección.⁽²⁾

Antes de la deposición vaginal, el virus debe encontrarse e infectar de manera productiva a las células susceptibles a lo largo de la mucosa, siendo distribuido sistemáticamente. Esto puede suceder de varias formas (**Figura 2**).

Antes de llegar al epitelio, el virus debe atacar las defensas de la mucosa no específicas (fluidos mucosos). La **capa de moco cervicovaginal** es una barrera física protectora que atrapa el VIH en su mayoría, por lo que debe estar permeada por viriones o leucocitos infectados por el virus para que se produzca la infección.

La presencia de **componentes antivirales naturales** en los fluidos vaginales (ácido láctico, anticuerpos, citoquinas, etc) también puede inhibir el virus. Además, las **características fisicoquímicas** de los fluidos mucosos pueden afectar a la viabilidad de VIH o leucocitos, así como su retención y transporte a través de las barreras. Por ejemplo, la presencia de ácido láctico producido por los lactobacilos, responsable del pH vaginal (3.5-4.5) puede inactivar fuertemente al virus.⁽²⁾

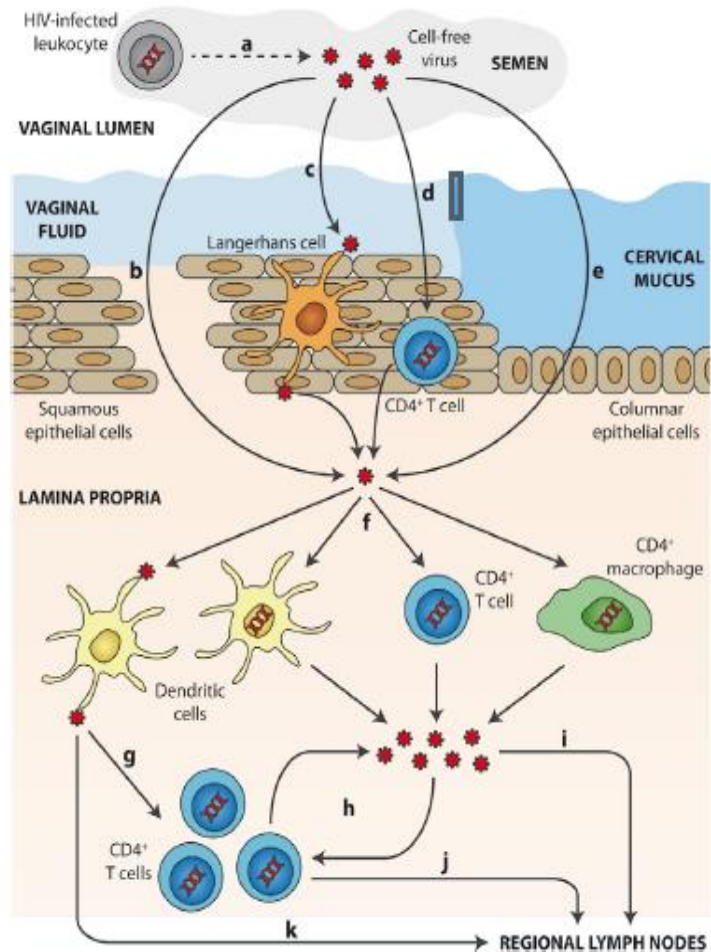


Figura 2. Vías de distribución del virus en la mucosa vaginal

El VIH libre puede penetrar en los epitelios de manera limitada, pero puede ser suficiente para que llegue a las **células diana** intraepiteliales (**células T CD4** y **células de Langerhans**). Además, eventos como traumas, inflamación o infección genital conducen a un adelgazamiento epitelial o alteración de la mucosa que son bastante comunes y desempeñan un papel importante en la transmisión viral.

Otro mecanismo, involucra a leucocitos que capturan al virus en las proximidades de la luz vaginal y sin infectarse productivamente, transportan los viriones por una vía endocítica a la **lámينا propia**. La capacidad de los leucocitos de atravesar el epitelio escamoso estratificado es discutible, aunque es bastante posible que ocurra en sitios de interrupción o a través de **epitelios columnares**.⁽²⁾

En general, y cualquiera que sea el mecanismo de transporte del virus, éste alcanza la lámina

propia unas pocas horas después de la exposición de la mucosa al virus. Aunque el VIH puede infectar macrófagos y células dendríticas en la lámina propia de la mucosa, la infección inicial y amplificación local del virus a nivel de la mucosa cervicovaginal se debe principalmente a las células T CD4, que pasan a circulación linfática donde se replican intensamente antes de pasar a circulación sistémica.⁽²⁾

2.2 Administración vaginal de fármacos

La vagina es una vía de administración de fármacos⁽⁶⁾ generalmente conocida y aceptada. La vagina constituye una ruta poco invasiva para la administración de fármacos gracias a su densa red de vasos sanguíneos, permitiendo un efecto local y sistémico.

La vagina⁽⁷⁾ está compuesta por **tres capas**: la capa epitelial o mucosa, la capa muscular y la túnica adventicia. La superficie vaginal se compone de numerosos **pliegues**, llamados arrugas. Éstas proporcionan distensibilidad, soporte, e incrementan el área de la pared, permitiendo así una segura absorción del fármaco y una farmacocinética favorable. La vagina tiene una elasticidad excelente gracias a la presencia de **fibras elásticas** en la capa muscular. El **tejido conectivo** de la túnica adventicia incrementa esta elasticidad, lo que facilita la colocación de distintas formulaciones con bajo riesgo de lesión.

Por otro lado⁽⁶⁾, la riqueza de **vascularización** facilita la absorción al torrente circulatorio, evitando el efecto de primer paso hepático. La sangre que deja la vagina entra en la circulación periférica a través de un plexo venoso, que desemboca principalmente en las venas ilíacas internas. También hay cierta irrigación a las venas hemorroidales.

La absorción del fármaco tiene lugar por **difusión**, y ocurre fundamentalmente en dos pasos: disolución en el lumen vaginal y penetración a través de la membrana. Cualquier factor biológico o fisicoquímico de la sustancia que afecte a la disolución y/o transporte puede alterar potencialmente el perfil de absorción.

En resumen, las principales **ventajas** de la administración vaginal frente a la convencional son la capacidad para evitar el metabolismo de primer paso, la facilidad de administración y la alta permeabilidad para moléculas de bajo peso molecular.⁽⁶⁾

Sin embargo, existen algunos **inconvenientes**, ya sean personales o sociales (sensibilidad cultural, higiene personal, irritación local, relaciones sexuales); biológicos (cambios en el pH, flujo vaginal, ciclo menstrual, grosor del epitelio vaginal); y fisicoquímicos (solubilidad, polaridad, coeficiente de reparto, grado de ionización, peso molecular, etc.). Éstos deben ser considerados a la hora de desarrollar formulaciones vaginales. Por ello, el estudio de la vagina como ruta de administración y el desarrollo de formulaciones efectivas es de gran interés y supone un reto.⁽⁷⁾

2.3. Formulaciones de administración vaginal

El desarrollo de microbicidas de uso vaginal que prevengan efectivamente frente a la infección por VIH es una meta mayor a nivel global. Para ser efectivos, el microbicida ideal no debe causar irritación en la mucosa; se debe distribuir por los tejidos asociados a la transmisión por VIH; debe ser metabolizado a su sustancia activa, si fuera necesario; y se deben conseguir adecuadas y sostenidas concentraciones del fármaco que protejan frente a la infección. Además, el microbicida debe ser fácil de usar y bien aceptado por la población.⁽⁸⁾

Se distinguen diversos microbicidas según su mecanismo de acción, que actúan en **diferentes etapas** del ciclo viral. Existen microbicidas que no contienen sustancia antirretroviral, como

son surfactantes, anticuerpos monoclonales, polianiones o acidificadores del medio, los cuales actúan en el ambiente vaginal antes de la penetración del virus. Los fármacos antirretrovirales más utilizados en la prevención del VIH son los **inhibidores de entrada**, que previenen la infección a linfocitos CD4, y los **inhibidores de la transcriptasa inversa**, que impiden la replicación del virus.⁽⁹⁾

Las formulaciones vaginales que actúan como vehículos de microbicidas permiten que la sustancia activa en cuestión alcance el sitio de acción, distribuyéndose por la superficie luminal de la vagina y permaneciendo por un cierto periodo de tiempo; y limitan los efectos adversos producidos por el tratamiento oral. Estos vehículos incluyen geles, anillos intravaginales, films y comprimidos, los cuales tienen sus ventajas y desventajas en su administración. (**Tabla 1**). Deben demostrar no producir toxicidad, la cual puede derivar en irritación de la mucosa, disrupción epitelial, liberación de citoquinas, activación de la respuesta inmune y cambios en la flora bacteriana; lo que puede **aumentar el riesgo** de adquisición del virus. Los fármacos antirretrovirales que han mostrado más éxito en formulaciones vaginales en diversos ensayos clínicos han sido Tenofovir, Dapivirina y Maraviroc, entre otros, como se discute más adelante.

Formulación	Ventajas	Desventajas
Geles	<ul style="list-style-type: none"> • Controlado por la mujer • Discreto • Propiedades lubricantes • Absorción sistémica limitada • Bajos efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser estable en solución acuosa • Se necesita aplicador • Se pueden producir fugas • Se necesita una aplicación constante • Baja adherencia • Posible distribución desigual
Anillos	<ul style="list-style-type: none"> • Controlado por la mujer • Discreto • No necesita aplicador • No tiene fugas • Larga duración • Mejor adherencia • Absorción sistémica limitada • Puede combinarse con anticonceptivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser de liberación sostenida • La distribución puede no ser uniforme • Puede resultar difícil o incomodo de insertar • Fabricación más compleja
Films y comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> • Controlado por la mujer • Discreto • No necesita aplicador • Viable para fármacos que se degraden en disolución acuosa • Puede ser de liberación inmediata • No tiene fugas • Bajos efectos adversos • Puede combinarse con anticonceptivos 	<ul style="list-style-type: none"> • La absorción puede depender de la hidratación local • Puede darse irritación local como resultado del contacto con estos solidos • La distribución puede no ser uniforme

Tabla 1. Comparación de ventajas y desventajas de las formulaciones convencionales de administración vaginal

OBJETIVOS

El principal objetivo es la recopilación bibliográfica de ensayos clínicos y estudios de distintos fármacos formulados para administración vaginal, de modo que prevengan la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en mujeres. En ellos se estudia la efectividad, seguridad, así como aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de dichas formulaciones.

METODOLOGIA

La realización del trabajo se basó en la búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos utilizando para ellos bases de datos científicas, como PubMed, Scopus; y otras herramientas científicas como Google Scholar, la página web de Ensayos Clínicos (clinicaltrials.gov), y el servicio de Biblioteca UCM.

A su vez, se buscaron artículos de investigación sobre nuevas estrategias de prevención frente al VIH en mujeres mediante las plataformas citadas anteriormente, y se sacaron datos epidemiológicos de la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS Y DISCUSION

I. ENSAYOS CLÍNICOS DE GELES VAGINALES

Los geles son, por lo general, fáciles de aplicar y han demostrado tener propiedades aceptables como formulaciones microbicidas de administración vaginal: difunden rápidamente y son bien aceptados por la población. Sin embargo, puede que no proporcionen una dosis exacta de fármaco ya que existe la posibilidad de que no se distribuya uniformemente o tengan riesgo de fuga.⁽⁸⁾

- **Gel de Nonoxylon-9**

Se han descrito fracasos en ensayos clínicos de geles microbicidas debido a la toxicidad mucosa que producían. Un ejemplo de esto, es el gel de Nonoxylon-9.⁽⁸⁾

El ensayo clínico **COL-1492**⁽¹⁰⁾ es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, placebo-control, triple ciego en 892 mujeres de alto riesgo, de cuatro países: Benin, Côte d'Ivoire, Sudáfrica y Tailandia.

Se utilizaron 1,5 gramos de gel carbomer que contiene **3,5%** del principio activo **Nonoxynol-9**. Se basa en un surfactante espermicida que resultó tener actividad anti-VIH-1 en ensayos in-vitro. Las sustancias surfactantes actúan reduciendo la tensión superficial del virus, impidiendo que entre en contacto con la mucosa vaginal.

Los resultados que se obtuvieron fueron una tasa de seroconversión del 16% en el grupo de nonoxylon-9 frente un 12% en el grupo placebo. Además, la incidencia de VIH fue mayor en las participantes que usaban con mayor frecuencia el gel de nonoxylon-9. Estos resultados evidenciaron que Nonoxylon-9 incrementaba el **riesgo de infección por VIH** comparado con el placebo. El riesgo era mayor en las mujeres que habían utilizado el gel de Nonoxylon-9 más de 3,5 veces por día; y además éstas mostraban lesiones epiteliales. Se determinó que nonoxylon-9 produce liberación de citoquinas, reclutamiento de células inmunes y alteraciones de la flora vaginal, causando una mayor susceptibilidad a la infección por VIH.

- **Savvy gel®**

Otro gel surfactante desarrollado fue el gel Savvy®, que altera la membrana externa del VIH con un mecanismo de acción similar al nonoxylon-9⁽⁸⁾. En varios estudios de fase I se demostró irritación local a dosis repetidas del gel 1% Savvy® y en una colposcopia en un estudio de 1,2% Savvy® se reportó disrupción endotelial, parecida a la ocasionada por nonoxylon-9. ^(11,12)

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase III⁽¹³⁾, aleatorizado, placebo-control, doble ciego en 2153 mujeres VIH negativas de Nigeria, para determinar la eficacia del gel **Savvy® al 1%**. El gel se utilizaba de manera dependiente del coito. Se registraron un total de 33 seroconversiones: 21 de 1076 en el grupo activo del estudio, y 12 de 1077 en el grupo placebo. Debido a una incidencia de la infección menor de lo esperado, no se observó el número de infecciones requerido para poder establecer la eficacia de Savvy®. Por este motivo, el estudio se detuvo y no se pudo determinar la razón por la que la incidencia de la infección fue mayor en el grupo activo.

Paralelamente a este estudio, tuvo lugar otro ensayo de fase III en Ghana, en 2142 mujeres, que fue descartado del mismo modo debido a la obtención una tasa de infección menor de la esperada. ⁽¹⁴⁾

- **Vivagel®**

Vivagel® tiene como sustancia activa el **dendrímtero SLP 7013**, el cual presenta en su superficie grupos de naftaleno disulfonato capaces de bloquear la entrada de VIH-1 a su célula diana CD4 y por ello ha sido estudiado en ensayos clínicos como potencial microbicida tópico. ^(15,16)

En un ensayo clínico de fase I⁽¹⁷⁾, aleatorizado, placebo-control se testó la seguridad de Vivagel® al **3%** en 44 mujeres sanas, de 18 a 24 años de Estados Unidos y Kenia. El gel se debía aplicar dos veces al día durante 14 días. El 71% y 53% de las mujeres del grupo de Vivagel y placebo, respectivamente, reportaron tener al menos una reacción adversa de grado 1 o 2. Las reacciones adversas de grado 2 observadas ocurrieron en mujeres del grupo de Vivagel®, y como consecuencia dos mujeres dejaron el estudio. Además, se observó **eritema** vulvar y cervical, lesiones cervicales, signos de **vaginosis** y **metrorragia**, que fueron más comunes en el grupo de Vivagel que en el grupo placebo.

En otro estudio de fase I se midieron los **marcadores inflamatorios** de la mucosa vaginal asociados a la infección por VIH⁽¹⁸⁾. Fue un ensayo placebo-control, aleatorizado, doble ciego, llevado a cabo en 54 mujeres en EEUU y Kenia, que usaban el gel dos veces al día durante 14 días. Se observó que muchos marcadores inmunes de la mucosa incrementaron en Vivagel en comparación con placebo, y que disminuyeron al detenerse el uso de Vivagel®. Actualmente este producto se continúa estudiando en ensayos de fase III para la prevención de vaginosis bacteriana.

- **Carraguard®**

Este gel contiene el **polianión carragenano**, cuyo mecanismo de acción frente a VIH no está del todo claro. Se cree que se une positivamente a regiones cargadas de la envoltura del virus y actúa como una barrera para las células hospedadoras. Estudios previos demostraron eficacia frente a la infección por VIH in vitro y en primates. ⁽¹⁹⁾

En un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego llevado a cabo en tres zonas de Sudáfrica en 6202 mujeres VIH negativas, sexualmente activas, mayores de 16 años. Se testó

Carraguard ® al 3% y **no demostró tener eficacia** frente a la infección por VIH. ⁽²⁰⁾

- **BufferGel®**

Este gel mantiene el pH vaginal entre 4.0 y 4.5 en presencia de semen. De esta manera, en teoría, protege ampliamente al virus del VIH acidificando a los patógenos. ⁽⁸⁾

Un ensayo de fase II/IIb se llevó a cabo en diferentes sitios de Malawi, Sudáfrica, Zimbawe y en Filadelfia (EEUU) en 3099 mujeres. Consistió en un estudio de 4 grupos: **BufferGel®** al **0,5%, PRO 2000® gel, placebo gel y no gel**, para comprobar la eficacia y seguridad de estas dos formulaciones en la prevención de enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH. Entre los resultados observados, **no se encontraron diferencias significativas** en la incidencia de VIH entre los grupos BufferGel® y gel placebo y BufferGel® y no gel. Este mismo estudio demostró cierto beneficio del gel PRO 2000 frente al gel placebo y no gel. ⁽²¹⁾

- **PRO 2000® gel**

Es un polímero sintético de naftaleno sulfonato que ha demostrado tener actividad frente al virus de VIH-1. Su mecanismo de acción se basa en la unión a **VIH-gp120** impidiendo la unión y/o fusión del virus a la célula CD4+. ⁽²²⁾

Ha mostrado tener actividad frente a VIH en macacos e *in vitro*. ⁽²³⁾ En un estudio posterior de fase III, aleatorizado, doble ciego llevado a cabo en 13 clínicas en Sudáfrica, Tanzania, Uganda y Zambia, en mujeres mayores de 18 años VIH- negativas, se estudió la efectividad del gel PRO 2000® a concentraciones de 0,5% y 2%. El estudio resultó en que aunque ambas formulaciones demostraron ser seguras, ninguna mostró eficacia frente a la prevención de la transmisión vaginal de VIH-1 y por tanto, no están indicadas para su uso. ⁽²⁴⁾

- **Gel de sulfato de celulosa**

El sulfato de celulosa es un polianión que ha demostrado inhibir la entrada de VIH-1 y VIH-2 *in vitro* y tener actividad frente a *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. ⁽²⁵⁾

En varios ensayos de fase I resultó ser **seguro**, bien **tolerado** y **aceptado** por las participantes, tanto cuando se aplicaba una vez al día como cuando se aplicaba varias veces. ⁽²⁶⁻²⁸⁾

Se llevó a cabo un ensayo de fase III, doble ciego, placebo-control, para comprobar su efectividad frente a VIH-1 y VIH-2. Participaron 1398 mujeres de África e India, que fueron repartidas aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio. Los resultados revelaron 25 seroconversiones de 706 mujeres en el grupo de sulfato de celulosa, comparado con 16 seroconversiones de 692 mujeres en el grupo control. Esto demostró que el gel **no tiene eficacia** en la prevención de VIH e incluso que podría aumentar el riesgo de infección. Además, no se evidenciaron efectos significativos del gel de sulfato de celulosa comparado con el gel en el riesgo de infección gonocócica y clamidia. ⁽²⁹⁾

- **Gel de Tenofovir**

Tenofovir es un inhibidor de la transcriptasa inversa, que actúa como análogo de adenosina e interrumpe la transcripción del VIH de RNA a DNA, antes de la integración en la célula hospedadora. De este modo, fue testado y aprobado como formulación para vía oral y es utilizado actualmente en el tratamiento de VIH. ⁽⁸⁾

Pruebas *in vitro* e *in vivo* demuestran la **actividad potencial** como microbicida de gel de

Tenofovir al 1%.⁽³⁰⁾ El gel de tenofovir demostró eficacia antirretroviral en ensayos pre-clínicos en animales, administrado pre o post-exposición profiláctica.⁽³¹⁻³³⁾ En otros ensayos clínicos primarios, el gel de Tenofovir fue bien tolerado por mujeres VIH negativas y positivas, y resultó ser **aceptable** y **seguro**.^(34,35)

El gel de Tenofovir al 1% fue el primer antirretroviral en demostrar prevención eficaz en la transmisión sexual de VIH. El estudio **CAPRISA 004** fue un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo- control llevado a cabo en 834 mujeres de zonas urbanas y rurales de Sudáfrica.⁽³⁶⁾ Las mujeres se aplicaban 4 ml del gel 12 horas antes y después del sexo, no utilizando más de dos dosis por día. El gel de tenofovir al 1% resultó ser **seguro y efectivo** previniendo la infección de VIH en un 39% comparado con placebo

En mujeres con adherencia superior al 80% la eficacia fue del 54%, lo que deja claro que la **adherencia** es un factor clave en la eficacia del producto. Además, los análisis farmacológicos mostraron una relación directa entre la concentración de Tenofovir en fluido cervico- vaginal y la incidencia de la infecciones por VIH y por el virus herpes simple de tipo 2. En estos análisis se vio que para concentraciones de tenofovir inferiores a 1000 ng/ml la incidencia de VIH fue similar a la de las mujeres con placebo, mientras que para concentraciones mayores, la probabilidad de adquirir VIH fue menor.

El estudio de **The VOICE** (*Vaginal plus Oral Intervention to Control the Epidemic*) **MTN 003** (*Microbicide Trials Network*) se llevó a cabo en 5029 mujeres de 15 clínicas distintas de Uganda, Sudáfrica y Zimbabwe de 2009 a 2012, para comparar la eficacia del gel de Tenofovir al 1%, gel placebo, Tenofovir oral, Tenofovir/Emtricitabina oral y placebo oral.

En 2011 se publicaron resultados que indicaban un 6,1% de incidencia por VIH en el grupo placebo comparado con un 6% de incidencia en el grupo del gel Tenofovir.

Estos hallazgos podrían poner en duda los buenos resultados del estudio CAPRISA 004. El fracaso de ensayo de The VOICE se podría explicar a la **baja adherencia** desde casi el comienzo del estudio, según datos publicados en 2015.⁽³⁷⁾

Se llevó a cabo otro estudio de gel de Tenofovir al 1% llamado **FACTS 001**, para comprobar la efectividad probada en el estudio CAPRISA 004. Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble-cego, placebo-control, en 2029 mujeres de diferentes clínicas de Sudáfrica. El gel se debía usar con la misma pauta que en el estudio CAPRISA 004, 12 horas antes y después del sexo. Los resultados que se obtuvieron fueron 61 casos de infección por VIH en 1032 mujeres en el grupo de Tenofovir y 62 en 1027 mujeres el grupo placebo. Se observaron más casos de reacciones adversas de grado II (hipofosfatemia, síntomas genitales, elevación de transaminasas) en el grupo de Tenofovir que en el grupo placebo. No se observaron reacciones adversas severas relacionadas con el producto en ninguno de los dos grupos. En conclusión, el gel de Tenofovir al 1% **no demostró eficacia** en la prevención de la adquisición de VIH-1 en esta población. Estos hallazgos señalan a que se necesitan productos que no requieran una alta adherencia o que su uso no sea dependiente del coito.⁽³⁸⁾

- **Gel de dapivirina**

Dapivirina es un inhibidor no nucleótido de la transcriptasa inversa, que bloquea alostéricamente la enzima previniendo así la transcripción del ARN del VIH a ADN. Dapivirina tiene baja biodisponibilidad oral por lo que se ha desarrollado solamente como antirretroviral de uso tópico, se une fuertemente al enzima y tiene una alta liposolubilidad, lo que le hace active frente al virus sin que sea necesario una activación metabólica, como en otros inhibidores de la transcriptasa inversa.⁽⁸⁾

El gel de Dapivirina se ha testado en animales al 0,009%, en los que se observaron altas concentraciones en tejido cervical y vagina; y bajas en plasma. ⁽³⁹⁾

El gel ha resultado seguro y bien tolerado en ensayos de fase I y fase II, en los que se obtuvo baja absorción sistémica. En estos ensayos se estudiaron distintas concentraciones (0.001, 0.002, 0.005 y 0.02%) comparadas con placebo, en 119 mujeres de distintos centros de África y Bélgica. No hubo diferencias significativas en las reacciones adversas entre ambos grupos y sólo se dieron cinco reacciones adversas serias en total entre los dos ensayos. ⁽⁴⁰⁾

En otro ensayo de fase I se evaluaron dos formulaciones diferentes de gel de Dapivirina al 0.05% para estudiar su farmacocinética y seguridad. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego placebo-control, en 36 mujeres de Bélgica. Tanto el Gel 4752 como el 4789 resultaron ser bien tolerados y seguros, comparados con el gel placebo. Ambos geles alcanzaron concentraciones de dapivirina en fluido vaginal mucho mayores que en plasma. Estas concentraciones en plasma obtenidas con los geles fueron menores que las obtenidas un estudio de dapivirina de administración oral, lo que sugiere que no sería suficiente para inhibir la replicación viral. ⁽⁴¹⁾ El gel de Dapivirina no ha alcanzado los estudios de fase III.

- **Combinaciones de productos en gel**

La combinación de fármacos en un gel presenta una serie de ventajas. Si se combinan fármacos con diferente perfil de resistencia, el gel podría proteger frente a la transmisión de un virus con alguna **mutación** para uno de los fármacos, o podría evitar un desarrollo rápido de resistencia si la infección tiene lugar.

Por otro lado, combinar fármacos que tienen un **efecto sinérgico** puede permitir utilizar dosis más bajas, permitiendo así una menor exposición al fármaco y un menor número de reacciones adversas. ⁽⁸⁾

Las combinaciones en gel más estudiadas han sido Tenofovir con Emtricitabina o tenofovir con dapivirina. Ensayos in-vitro señalan a un efecto sinérgico entre **Tenofovir y Dapivirina** frente a la transmisión de virus que contienen una mutación característica (Y181C). Estos estudios sugieren que la combinación de estos productos podría evitar la transmisión de virus resistentes. ⁽⁴²⁾

Otra combinación estudiada es la de **Dapivirina y Maraviroc**, para el cual se han llevado a cabo ensayos de fase I para evaluar su farmacodinámica, farmacocinética y seguridad. ⁽⁴³⁾

II. ENSAYOS CLÍNICOS EN ANILLOS INTRAVAGINALES

Los anillos intravaginales que contienen fármacos antirretrovirales son similares en concepto a los anillos vaginales que actualmente se utilizan como anticonceptivos y en terapia hormonal sustitutiva.

El propósito del anillo intravaginal es mantener a largo plazo una liberación sostenida del fármaco para un efecto local. No requiere dosificación diaria o dependiente del coito, lo que supone una ventaja frente a otras formas microbicidas en desarrollo.

- **Anillo de Dapivirina**

Dapivirina ha sido formulada para administración vaginal, como anillo intravaginal, y está siendo estudiada en ensayos clínicos de **fase III**.

Anteriormente, se llevaron a cabo ensayos de fase I que estudiaron Dapivirina de 25 mg y de 200 mg liberada a partir de un anillo en 25 mujeres sanas durante una semana. ⁽⁴⁴⁾ En ambos ensayos, el anillo resultó ser bien tolerado y seguro comparado con el anillo placebo. La

distribución del fármaco por el tracto genital fue exitosa, con concentraciones superiores a la EC50 frente al virus VIH-1.

Ante estos resultados, se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, placebo-control, conocido como **MTN-020-ASPIRE**.⁽⁴⁵⁾ Se realizó en mujeres entre 18 y 45 años en Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe. Cada participante recibía cada mes el anillo vaginal, que contenía 25 mg de Dapivirina o bien de placebo. La incidencia de la infección fue menor en el grupo de Dapivirina que en el grupo placebo, siendo menor en aquellas mujeres mayores de 21 años. En las mujeres más jóvenes se vio una reducción de la adherencia, que explica el mayor número de infecciones en este grupo. Los efectos adversos y la resistencia antirretroviral en las mujeres que se infectaron fueron similares en ambos grupos. Otro estudio de fase III de anillo de dapivirina, realizado en Sudáfrica y Uganda, finalizado también en 2015, arroja los mismos resultados que éste sobre eficacia y seguridad: la incidencia de adquisición de VIH-1 fue menor en el grupo activo que en el placebo y no se determinaron problemas de seguridad.⁽⁴⁶⁾

Estos resultados muestran que un anillo vaginal que contenga un fármaco antirretroviral puede proporcionar cierta protección frente a la adquisición de VIH-1, sobre todo en aquellas mujeres adherentes al tratamiento.

- **Combinaciones en anillos**

Se ha estudiado la combinación de dos fármacos en anillo vaginal, **Dapivirina y Maraviroc**. Estos dos fármacos actúan de manera diferente: dapivirina inhibe alostéricamente la transcriptasa inversa mientras que maraviroc previene la infección por VIH uniéndose a001 co-receptor CCR5, bloqueando la entrada del virus.

Se estudió dicho anillo en un ensayo de fase I, para comprobar la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia *ex vivo* del anillo. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control en mujeres estadounidenses, en el que se evaluó el anillo vaginal de Dapivirina 25 mg y maraviroc 100 mg, anillo de dapivirina sólo, anillo de Maraviroc sólo, y anillo placebo; utilizados todos durante 28 días. Los anillos fueron **seguros y bien tolerados** por todos los grupos; pero sólo el **anillo de Dapivirina**, y no el de Maraviroc o la combinación de ambos, demostró eficacia frente a la infección por VIH *ex vivo* en tejido cervical. Esto sugiere que la liberación sostenida de fármacos inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (ITINN) ofrece una estrategia prometedoras para la prevención de VIH.

Por otro lado, combinar fármacos antirretrovirales junto a anticonceptivos en un solo anillo de administración vaginal puede resultar muy beneficioso para mujeres que necesitan protección frente al virus y que no buscan quedarse embarazadas.⁽⁴⁷⁾

III. ENSAYOS CLINICOS EN FILMS VAGINALES

Los films bioadhesivos vaginales son formas de dosificación sólidas formadas por polímeros hidrosolubles que se disuelven rápidamente en contacto con los fluidos vaginales y es poco probable que se asocien con fugas. Actualmente se estudian para solventar problemas genitales femeninos, como anticonceptivos, antimicrobianos o microbicidas. Se requieren procesos precisos y complejos de fabricación y caracterización para lograr una formulación de film exitosa. Aunque son escasos, los estudios de aceptabilidad muestran resultados prometedores. Los films vaginales presentan una serie de oportunidades tanto en tratamiento como en profilaxis, y por tanto deben considerarse al diseñar y desarrollar nuevos sistemas vaginales de administración de fármacos.

Las formas convencionales de administración vaginal pueden presentar ciertas desventajas, como baja retención en el epitelio vaginal, fugas o inconvenientes en el proceso de aplicación por parte del usuario. Por ello, **sistemas de liberación mucoadhesivos** se han empezado a desarrollar. Se componen de una matriz polimérica, las moléculas activas, plastificantes, y otros componentes como estabilizadores y conservantes.⁽⁴⁸⁾

El desarrollo de films se remonta a la década de los 90 y sigue un curso similar al de los geles. Se empezó por diversos microbicidas, como **Nonoxylon-9**, el cual, al igual que en gel, demostró no ser efectivo frente a VIH, e incluso podría llegar a aumentar el riesgo de infección y de lesiones epiteliales.⁽⁴⁹⁾ También se estudiaron otras sustancias, como **RC-101**, que es un inhibidor de entrada de VIH, que demostró actividad *in vitro* uniéndose a los co-receptores CXCR4 y CCR5⁽⁵⁰⁾ y **Poliestireno Sulfonato de Sodio (PSS)**, que todavía no se ha estudiado en ensayos clínicos.

- **Films con sustancias antirretrovirales**

Más tarde se empezaron a estudiar diversas sustancias antirretrovirales para su formulación en films. Destacan **Abacavir**, inhibidor antirretroviral análogo de nucleósidos, formulado en un polímero de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), que demostró, en estudios *ex vivo* e *in vivo*, tener buenas propiedades fisicoquímicas y buen perfil de liberación.⁽⁵¹⁾ Del mismo modo, se estudió una combinación de un inhibidor análogo de nucleósidos, **EfdA**, junto con un no análogo a nucleósido, **CSIC**, en films de HPMC y Polivinilpirrolidona (PVP), demostrando tener cierta actividad potencial frente al virus.⁽⁵²⁾

Un antirretroviral bastante estudiado en films ha sido **Dapivirina**, que como se ha dicho anteriormente, es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a nucleósidos. Dapivirina se ha evaluado en formulaciones en gel y en anillo, presentando buenos resultados y siendo bien tolerado por parte de las participantes. En estudios *in vivo* en film, ha demostrado liberarse el 50% de la sustancia en menos de 10 minutos.⁽⁵³⁾ En un ensayo de fase I de cuatro ramas, se estudió la seguridad, aceptabilidad, farmacocinética y farmacodinamia del film de PVA y se compara con la formulación de Dapivirina en gel y con las respectivas formulaciones placebo. Se obtuvieron resultados favorables tanto para el film como para el gel, siendo de preferencia el uso del film en mujeres más jóvenes.⁽⁵⁴⁾ Otro ensayo de fase I de dos ramas⁽⁵⁵⁾, compara el film con el gel, arroja resultados muy similares. Ambas formulaciones resultaron similares en términos de tolerabilidad, farmacocinética, seguridad y efecto antirretroviral *ex vivo*. La efectividad del film de Dapivirina aún tiene que ser demostrada.

Otro antirretroviral estudiado ha sido **Tenofovir** dado que su adherencia resulta ser baja en administración oral y en formulación vaginal tipo gel. En un estudio de dos ramas, se compara el film de tenofovir de 40 mg con el gel de Tenofovir previamente estudiado al 1%⁽⁵⁶⁾ Los resultados que se obtuvieron indicaron una mejor farmacocinética por parte del film, por lo que podría suponer una buena alternativa. La eficacia clínica aún tiene que ser demostrada.

Proporcionar alternativas para las mujeres es importante a medida que aumenta la adopción y el uso de distintas medidas de prevención frente al VIH. La dosificación en film podría ser una opción más barata y aceptable que el gel. Los films como sistema de liberación vaginal de fármacos aún están en fase de desarrollo pero estos datos sugieren que merece una investigación más extensa.

IV. ENSAYOS CLÍNICOS EN COMPRIMIDOS VAGINALES

Los comprimidos vaginales ofrecen una serie de propiedades interesantes, como alta estabilidad, pequeño tamaño y bajos costes de producción. Son utilizados como **sistemas de liberación controlada** de principios activos utilizando polímeros mucoadhesivos como matriz. ⁽⁸⁾ Los primeros comprimidos vaginales se formularon con extractos vegetales del árbol *Azadirachta indica*, que demostró tener actividad frente al VIH in vitro. Se realizaron ensayos clínicos en India, de fase I, en el que resultó ser seguro al ser administrado una vez al día durante 14 días. ⁽⁵⁷⁾ También se llevó a cabo un ensayo de fase II, para evaluar su seguridad a largo plazo, y resultó ser seguro en seis meses de tratamiento. ⁽⁵⁸⁾ Estos comprimidos no han llegado a ensayos de fase III debido a la experiencia de los fracasos pasados con las sustancias activas de nonoxylon-9 y Carraguard ®.

Se han desarrollado comprimidos vaginales con fármacos antirretrovirales, destacando **Dapivirina** ⁽⁵⁹⁾ y **Tenofovir** ⁽⁶⁰⁾. Estos principios activos han demostrado ser efectivos en formulaciones previas de administración vaginal, por lo que se diseñaron y estudiaron diferentes polímeros mucoadhesivos para formularlos en comprimidos vaginales, como HPMC, quitosano, pectina, goma guar, entre otros. Estos polímeros han demostrado ser una herramienta prometedora para la prevención de enfermedades sexuales gracias a sus propiedades gelificantes, capacidad de bioadhesión y ausencia de toxicidad en el lugar de acción.

En resumen, las formas farmacéuticas de administración vaginal convencionales han demostrado ser, en su mayoría, una opción válida la prevención del VIH. Como hemos visto, son diversos los factores que pueden influir en el desarrollo exitoso de una formulación vaginal, por lo que su investigación, aunque prometedora, supone un reto. Los ensayos clínicos que han tenido mejores resultados se recogen a continuación en la **Tabla 2**.

Formulación	Productos	Estudios	Resultados
Gel	Tenofovir	CAPRISA 004 VOICE MTN 003 FACTS 001	Seguro y efectivo Fracaso por baja adherencia Intentó demostrar la efectividad de CAPRISA 004. No resultó efectivo
	Dapivirina	Ensayos de fase I y fase II	Seguro, pero las concentraciones en plasma fueron menores que en la administración oral
	Tenofovir/Emtricitabina Dapivirina/ Tenofovir	In vitro	Efecto sinérgico
	Dapivirina /Maraviroc	Fase I	Seguro, buena farmacocinética
Anillo	Dapivirina	Ensayo de fase III MTN 020 ASPIRE	Efectivo y seguro. Disminución de la incidencia y no se evidenciaron reacciones adversas
	Dapivirina/Maraviroc	Ensayo de fase I	Bien tolerado y seguro, pero sólo el anillo de dapivirina demostró eficacia

	Dapivirina	Ensayos de fase I, comparación con el gel	Buena aceptabilidad
	Tenofovir	Ensayo de fase I	Buena farmacocinética
Film	Abacavir	Ensayo in vivo y ex vivo	Buenas propiedades fisicoquímicas, buen perfil de liberación
	EfdA y CSIC	In vivo y ex vivo	Buenas propiedades, actividad potencial frente al virus
Comprimido	<i>Azadirachta indica</i>	Ensayos de fase I y fase II	Seguro durante 6 meses y efectivo in vitro
	Tenofovir		
	Dapivirina	En desarrollo	

Tabla 2. Principales ensayos clínicos de las formulaciones vaginales

V. NUEVAS ESTRATEGIAS

• Nanosistemas

En los últimos años se ha incrementado el interés en nanopartículas como vehículos para la formulación de principios activos; o pueden tener actividad anti-VIH por sí mismos. Gracias a su pequeño tamaño, son capaces de internalizarse en las células y liberar el principio activo, su superficie permite una mejor disolución y absorción del mismo.⁽⁹⁾

- a) Nanosistemas con actividad intrínseca: Destaca el **dendrímero SPL7013** (Vivagel®), y los dendrímeros carbosilanos polianiónicos, los cuales han mostrado tener actividad considerable frente a VIH-1 y VIH-2, gracias a que se unen a gp120 y CD4 e interfieren en su interacción. Estos dendrímeros han resultado ser seguros in vitro e in vivo en su administración vaginal.^{(15) (16)} Además, han demostrado tener un efecto sinérgico cuando se asocian con drogas antivirales como tenofovir y maraviroc.

El dendrímero carbosilano más destacado ha sido **G2-S16**, un dendrímero de segunda generación de 4 nm aproximadamente y 16 grupos sulfonato. Ha sido evaluada su eficacia en ratones, donde demostró prevenir la infección en un 84%, sin provocar inflamación o irritación vaginal.⁽⁶¹⁾

- b) Nanosistemas como nanovehículos: las formulaciones más desarrolladas han sido nanopartículas de ácido poliglicólico (**PLGA**) cargadas con tenofovir o rilpivirina en forma de gel; y el sistema de nanopartículas de policaprolactona (**PCL**), formulado con dapivirina.⁽⁹⁾

Otra alternativa son los liposomas. Éstos se distribuyen por la mucosa vaginal creando una barrera protectora ante la invasión viral. Los más estudiados han sido **2-RANTES** (Novasome®)⁽⁶²⁾

Por otro lado, emerge una nueva estrategia en nanotecnología que consiste en silenciar genes que codifican para moléculas involucradas en el ciclo vital del virus. Los estudios más destacados en este campo han sido:

- **INTERFERin™**⁽⁶³⁾: nanosistema basado en un polímero catiónico, capaz de suprimir la expresión de CD4 y CCR5 ex vivo en modelo de tejido humano

cervical y endometrial.

- **Lipofectamine 2000™**⁽⁶⁴⁾: nanosistema basado en quitosano para la liberación de un plásmido de DNA que interfiere con factores virales y celulares. No demostró un bloqueo completo de la infección en estudios en macacos.

- **Micro y nanofibras**

Suponen una nueva alternativa para la administración vaginal de fármacos. Se basan en unos polímeros de fibras, conocidos por su nombre en inglés como *electrospun fibers* (**Figura 3**). Para su fabricación se utilizan sobre todo **PCL** y **PLGA**.

Suponen un sistema de liberación versátil y útil en la prevención y transmisión del VIH gracias a su gran superficie que permite interacciones entre la fibra y los componentes del ambiente, incluyendo al virus; a su capacidad de perforar estructuras lo que puede restringir el transporte de espermatozoides y del virus; y a su habilidad de incorporar muchos componentes con distintas características fisicoquímicas.

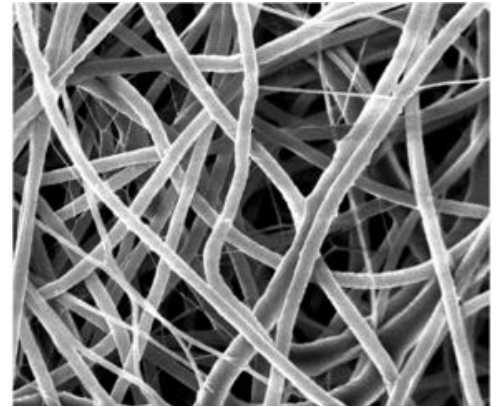


Figura 3. Microestructura de *electrospun fibers*

Los principios activos antivirales más utilizados por el momento han sido zidovudina, tenofovir, maraviroc y raltegravir. Además, se han empezado a introducir combinaciones de fármacos como antiherpéticos (aciclovir), anticonceptivos (levonorgestrel) y espermicidas, abriendo la puerta a una amplia sección de posibilidades futuras para la prevención.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

CONCLUSIONES

La gran ventaja que supone el desarrollo y uso de microbicidas de aplicación local para la prevención del VIH es que depende exclusivamente de la mujer, y por ello es especialmente útil en los casos en los que la negociación del preservativo no es posible. Según los estudios realizados, se han desarrollado formulaciones vaginales que brindan una variedad de opciones para un uso seguro, efectivo y aceptable. Otras formulaciones no han resultado exitosas, no siendo efectivas o incluso causando problemas de toxicidad. Los ensayos clínicos que arrojan buenos y prometedores resultados son sobre todo en sustancias antirretrovirales, aunque independientemente de la potencia, un microbicida sólo será efectivo si se usa de manera adecuada y consistente, logrando y manteniendo concentraciones adecuadas para prevenir la transmisión en los tejidos de la mucosa.

En los geles, los estudios más prometedores fueron el del gel de **Tenofovir**, en el cual, como se muestra en los estudios de CAPRISA 004 Y VOICE, la **adherencia** es fundamental y compromete la efectividad del tratamiento. Las **combinaciones** parecen ser más efectivas ya que actúan sobre distintas etapas del ciclo viral.

En los anillos, los resultados han sido bastante favorables, demostrando que un anillo con un fármaco antirretroviral puede proporcionar cierta protección frente al VIH. En este caso, el anillo de **Dapivirina** ha sido el más prometedor.

En los films y comprimidos están en fase de desarrollo, aún no se han alcanzado estudios de fase III en los que se determina su efectividad, sin embargo han resultado ser una **herramienta muy prometedora** ya que es importante ofrecer distintas formas de dosificación, ampliando las opciones y mejorando la aceptación por parte del usuario, llegando así al fin último que es reducir la incidencia de la infección. De la misma manera

ocurre con las nanopartículas, sistemas que han adquirido gran importancia en los últimos años y que están siendo estudiadas en profundidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Castillo JAL. Centro de Personas Viviendo con VIH/SIDA. *Medisan* [Internet]. 2008;8(4):49–63. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_4_04/san06404.pdf
2. das Neves J, Nunes R, Rodrigues F, Sarmiento B. Nanomedicine in the development of anti-HIV microbicides. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2016;103:57–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.017>
3. Fariña Tadeo S, Navarro Díaz ES, Maestre Rojas R, Artiles Ruano MC, Pérez Mendoza JM, Montes Gómez E, et al. Fármacos en el paciente con VIH. Antirretrovirales y otros problemas de salud. *Boletín Canar Uso Racion del Medicam del SCS* [Internet]. 2015;7(2):1–8. Available from: [https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/01102015191039.pdf%0Ahttp://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ae4a1c75-8941-11e5-b2b0-c78c964924e4/BOLCAN_Vol7_n2_Farmacos en el paciente con VIH.pdf](https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/01102015191039.pdf%0Ahttp://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ae4a1c75-8941-11e5-b2b0-c78c964924e4/BOLCAN_Vol7_n2_Farmacos%20en%20el%20paciente%20con%20VIH.pdf)
4. Portman M. HIV prevention strategies Key points. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;46(5):293–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.02.009>
5. Verma NA, Lee AC, Herold BC, Keller MJ. Topical prophylaxis for HIV prevention in women: Becoming a reality. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(2):104–13.
6. Moreno F. JL. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. 2012;145.
7. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release*. 2005;103(2):301–13.
8. Adams JL, Kashuba ADM. Formulation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical microbicides. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(4):451–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.01.004>
9. Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga-Ochoa MD. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: From past failures to future hopes. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1767–87.
10. L. VD, G. R, M. A, B. V, V. C, H. R, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2002;360(9338):971–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2002401448>
11. Krebs FC, Miller SR, Catalone BJ, Welsh PA, Malamud D, Howett MK, et al. Sodium dodecyl sulfate and C31G as microbicidal alternatives to nonoxynol 9: Comparative sensitivity of primary human vaginal keratinocytes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(7):1954–60.
12. Mauck CK, Weiner DH, Creinin MD, Barnhart KT, Callahan MM, Bax R. A randomized Phase I vaginal safety study of three concentrations of C31G vs. Extra Strength Gynol II. *Contraception*. 2004;70(3):233–40.
13. Feldblum PJ, Adeiga A, Bakare R, Wevill S, Lendvay A, Obadaki F, et al. SAVVY vaginal gel (C31G) for prevention of HIV infection: A randomized controlled trial in Nigeria. *PLoS One*. 2008;3(1).
14. Peterson L, Nanda K, Opoku BK, Ampofo WK, Owusu-Amoaka M, Boakye AY, et al. SAVVY® (C31G) gel for prevention of HIV infection in women: A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Ghana. *PLoS One*. 2007;2(12).
15. Nandy B, Saurabh S, Sahoo AK, Dixit NM, Maiti PK. The SPL7013 dendrimer destabilizes the HIV-1 gp120-CD4 complex. *Nanoscale*. 2015;7(44):18628–41.
16. Price CF, Tyssen D, Sonza S, Davie A, Evans S, Lewis GR, et al. SPL7013 gel (vivagel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One*. 2011;6(9).
17. Cohen CR, Brown J, Moscicki AB, Bukusi EA, Paull JRA, Price CF, et al. A phase I randomized placebo controlled trial of the safety of 3% SPL7013 gel (VivaGel®) in healthy young women administered twice daily for 14 days. *PLoS One*. 2011;6(1).
18. Moscicki A, Kaul R, Yifei MA, Scott ME, Daud II, Bukusi EA, et al. safety. 2013;59(2):134–40.
19. Turville SG, Aravantinou M, Miller T, Kenney J, Teitelbaum A, Hu L, et al. Efficacy of carraguard®-based microbicides in vivo despite variable in vitro activity. *PLoS One*. 2008;3(9):16–8.
20. Skoler-Karppoff S, Ramjee G, Ahmed K, Altini L, Plagianos MG, Friedland B, et al. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9654):1977–87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61842-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61842-5)
21. Guffey MB, Richardson B, Husnik M, Makanani B, Chilongozi D, Yu E, et al. HPTN 035 phase II/III randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women. *Sex Transm Infect*. 2014;90(5):363–9.
22. Huskens D, Vermeire K, Profy AT, Schols D. The candidate sulfonated microbicide, PRO 2000, has potential multiple mechanisms of action against HIV-1. *Antiviral Res*. 2009;84(1):38–47.
23. Willis KJ, Pallai P V, Rusconi S, Osburne MS, Merrill DP, Jenson JC, et al. Naphthalene sulfonate polymers with CD4-blocking and anti-human immunodeficiency virus type 1 activities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;40(1):234–6.

24. McCormack S, Ramjee G, Kamali A, Rees H, Crook AM, Gafos M, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): A phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9749):1329–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61086-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61086-0)
25. Anderson RA, Feathergill KA, Diao XH, Cooper MD, Kirkpatrick R, Herold BC, et al. Preclinical evaluation of sodium cellulose sulfate (Ushercell) as a contraceptive antimicrobial agent. *J Androl* [Internet]. 2002;23(3):426–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12002445
26. Doh AS, Ngoh N, Roddy R, Lai JJ, Linton K, Mauck C. Safety and acceptability of 6% cellulose sulfate vaginal gel applied four times per day for 14 days. *Contraception*. 2007;76(3):245–9.
27. Malonza IM, Mirembe F, Nakabiito C, Odusoga LO, Osinubei OA, Hazari K, et al. Expanded Phase I safety and acceptability study of 6% cellulose sulfate vaginal gel. *Aids*. 2005;19(18):2157–63.
28. El-Sadr WM, Mayer KH, 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):1109–16.
29. Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, Guédou F, Solomon S, Becker ML, et al. Lack of Effectiveness of Cellulose Sulfate Gel for the Prevention of Vaginal HIV Transmission. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(5):463–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0707957>
30. Rohan LC, Moncla BJ, Kunjara Na Ayudhya RP, Cost M, Huang Y, Gai F, et al. In vitro and ex vivo testing of tenofovir shows it is effective as an HIV-1 microbicide. *PLoS One*. 2010;5(2).
31. Nuttall J, Kashuba A, Wang R, White N, Allen P, Roberts J, et al. Pharmacokinetics of tenofovir following intravaginal and intrarectal administration of tenofovir gel to rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):103–9.
32. Dobard C, Sharma S, Martin A, Pau C-P, Holder A, Kuklennyk Z, et al. Durable Protection from Vaginal Simian-Human Immunodeficiency Virus Infection in Macaques by Tenofovir Gel and Its Relationship to Drug Levels in Tissue. *J Virol*. 2011;86(2):718–25.
33. Denton PW, Othieno F, Martinez-Torres F, Zou W, Krisko JF, Fleming E, et al. One Percent Tenofovir Applied Topically to Humanized BLT Mice and Used According to the CAPRISA 004 Experimental Design Demonstrates Partial Protection from Vaginal HIV Infection, Validating the BLT Model for Evaluation of New Microbicide Candidates. *J Virol* [Internet]. 2011;85(15):7582–93. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.00537-11>
34. Rosen RK, Morrow KM, Carballo-Diéguez A, Mantell JE, Hoffman S, Gai F, et al. Acceptability of Tenofovir Gel as a Vaginal Microbicide Among Women in a Phase I Trial: A Mixed-Methods Study. *J Women's Heal*. 2008;17(3):383–92.
35. Schwartz JL, Rountree W, Kashuba ADM, Brache V, Creinin MD, Poindexter A, et al. A multi-compartment, single and multiple dose pharmacokinetic study of the vaginal candidate microbicide 1% tenofovir gel. *PLoS One*. 2011;6(10).
36. Abdool KQ, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. [Erratum appears in *Science*. 2011 Jul 29;333(6042):524]. *Science* (80-) [Internet]. 2010;329(2010):1168–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643915> 5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3001187
37. Release FORI. Final results of the HIV prevention study VOICE are published in NEJM Secondary analysis suggests many women in the trial probably never used the products. 2015;3315:1–3.
38. Delany-Moretlwe S, Lombard C, Baron D, Bekker LG, Nkala B, Ahmed K, et al. Tenofovir 1% vaginal gel for prevention of HIV-1 infection in women in South Africa (FACTS-001): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(11):1241–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30428-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30428-6)
39. Nuttall JP, Thake DC, Lewis MG, Ferkany JW, Romano JW, Mitchnick MA. Concentrations of dapivirine in the rhesus macaque and rabbit following once daily intravaginal administration of a gel formulation of [14C]dapivirine for 7 days. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):909–14.
40. Nel AM, Coplan P, Van De Wijgert JH, Kapiga SH, Von Mollendorf C, Geubbels E, et al. Safety, tolerability, and systemic absorption of dapivirine vaginal microbicide gel in healthy, HIV-negative women. *Aids*. 2009;23(12):1531–8.
41. Nel AM, Smythe SC, Habibi S, Kaptur PE, Romano JW. Pharmacokinetics of 2 dapivirine vaginal microbicide gels and their safety Vs. hydroxyethyl cellulose-based universal placebo gel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):161–9.
42. Schader SM, Colby-Germinario SP, Schachter JR, Xu H, Wainberg MA. Synergy against drug-resistant HIV-1 with the microbicide antiretrovirals, dapivirine and tenofovir, in combination. *Aids*. 2011;25(13):1585–94.
43. Dezzutti CS, Yandura S, Wang L, Moncla B, Teeple EA, Devlin B, et al. Pharmacodynamic Activity of Dapivirine and Maraviroc Single Entity and Combination Topical Gels for HIV-1 Prevention. *Pharm Res*. 2015;32(11):3768–81.
44. Romano J, Variano B, Coplan P, Van Roey J, Douville K, Rosenberg Z, et al. Safety and Availability of Dapivirine (TMC120) Delivered from an Intravaginal Ring. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(5):483–8.

45. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(8):466–8.
46. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L-G, Gama C, Gill K, et al. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N Engl J Med [Internet].* 2016;375(22):2133–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959766>
47. Friend DR, Doncel GF. Combining prevention of HIV-1, other sexually transmitted infections and unintended pregnancies: Development of dual-protection technologies. *Antiviral Res [Internet].* 2010;88(SUPPL.):S47–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.09.005>
48. das Neves J, Sarmiento B. Antiretroviral drug-loaded nanoparticles-in-films: a new option for developing vaginal microbicides? *Expert Opin Drug Deliv [Internet].* 2017;14(4):449–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2017.1270938>
49. Rustonjee R, Karim QA, Karim SSA, Laga M, Stein Z. Phase 1 trial of nonoxynol-9 film among sex workers in South Africa. *Aids.* 1999;13(12):1511–5.
50. Cole AM, Hong T, Boo LM, Nguyen T, Zhao C, Bristol G, et al. Retrocyclin: A primate peptide that protects cells from infection by T- and M-tropic strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(4):1813–8.
51. Ghosal K, Ranjan A, Bhowmik BB. A novel vaginal drug delivery system: Anti-HIV bioadhesive film containing abacavir. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(7):1679–89.
52. Zhang W, Hu M, Shi Y, Gong T, Dezzutti CS, Moncla B, et al. Vaginal Microbicide Film Combinations of Two Reverse Transcriptase Inhibitors, EFdA and CSIC, for the Prevention of HIV-1 Sexual Transmission. *Pharm Res.* 2015;32(9):2960–72.
53. Akil A, Parniak MA, Dezzutti CS, Moncla BJ, Cost MR, Li M, et al. Development and characterization of a vaginal film containing dapivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), for prevention of HIV-1 sexual transmission. *Drug Deliv Transl Res.* 2011;1(3):209–22.
54. Bunge KE, Dezzutti CS, Rohan LC, Hendrix CW, Marzinke MA, Richardson-Harman N, et al. A Phase 1 trial to assess the safety, acceptability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a novel dapivirine vaginal film. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(5):498–505.
55. Robinson JA, Marzinke MA, Bakshi RP, Fuchs EJ, Radebaugh CL, Aung W, et al. Comparison of Dapivirine Vaginal Gel and Film Formulation Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (FAME 02B). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;33(4):339–46.
56. Robinson JA, Marzinke MA, Fuchs EJ, Bakshi RP, Spiegel HML, Coleman JS, et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single-Dose Tenofovir Vaginal Film and Gel Formulation (FAME 05). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;77(2):175–82.
57. Joshi SN, Katti U, Godbole S, Bharucha K, Kumar B K, Kulkarni S, et al. Phase I safety study of Praneem polyherbal vaginal tablet use among HIV-uninfected women in Pune, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99(10):769–74.
58. Joshi SN, Dutta S, Kumar BK, Katti U, Kulkarni S, Risbud A, et al. Expanded safety study of Praneem polyherbal vaginal tablet among HIV-uninfected women in Pune, India: A phase II clinical trial report. *Sex Transm Infect.* 2008;84(5):343–7.
59. Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Notario-Pérez F, Bedoya L-M, Bermejo P, Ruiz-Caro R, et al. Dapivirine Bioadhesive Vaginal Tablets Based on Natural Polymers for the Prevention of Sexual Transmission of HIV. *Polymers (Basel).* 2019;11(3):483.
60. Khan AB, Thakur RS. Design and evaluation of mucoadhesive vaginal tablets of tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis of HIV. *Drug Dev Ind Pharm [Internet].* 2018;44(3):472–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2017.1399272>
61. Ceña-Diez R, García-Broncano P, Javier De La Mata F, Gómez R, Resino S, Muñoz-Fernández MÁ. G2-S16 dendrimer as a candidate for a microbicide to prevent HIV-1 infection in women. *Nanoscale.* 2017;9(27):9732–42.
62. Kish-Catalone TM, Lu W, Gallo RC, DeVico AL. Preclinical evaluation of synthetic -2 RANTES as a candidate vaginal microbicide to target CCR5. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1497–509.
63. Eszterhas SK, Ilonzo NO, Crozier JE, Celaj S, Howell AL. Nanoparticles containing siRNA to silence CD4 and CCR5 reduce expression of these receptors and inhibit HIV-1 infection in human female reproductive tract tissue explants. *Infect Dis Rep.* 2011;3(2).
64. Boyapalle S, Xu W, Raulji P, Mohapatra S, Mohapatra SS. A multiple siRNA-based anti-HIV/SHIV Microbicide shows protection in both in vitro and in vivo models. *PLoS One.* 2015;10(9):1–16.
65. Krogstad EA, Woodrow KA. Manufacturing scale-up of electrospun poly(vinyl alcohol) fibers containing tenofovir for vaginal drug delivery. *Int J Pharm [Internet].* 2014;475(1):282–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.039>
66. Ball C, Woodrow KA. Electrospun Solid Dispersions of Maraviroc for Rapid Intravaginal Preexposure Prophylaxis of HIV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4855–65.
67. Ball C, Krogstad E, Chaowanachan T, Woodrow KA. Drug-Eluting Fibers for HIV-1 Inhibition and Contraception. *PLoS One.* 2012;7(11).